

Esquizofrenia: datos recientes, perspectivas futuras

Eduardo A. Leiderman

*Médico Especialista en Psiquiatría
Doctor en Psicología
Profesor Titular Universidad de Palermo
Médico de planta del Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear"
Miembro de Proyecto Suma
E-mail: edule@psi.uba.ar*

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta a casi un 1% de la población actual y tiene una de las morbimortalidades más importantes de todas las enfermedades crónicas que presenta la humanidad (1). El siglo XXI ha comenzado con ciertas perspectivas nuevas en relación a este trastorno, pero también con nuevos desafíos a enfrentar. La urbanización ha incrementado la estigmatiza-

ción y consecuente disminución de la autoestima y autovaloración, así como ha creado nuevas barreras a la inserción social. La institucionalización, que fue una respuesta a las dificultades de convivencia y socialización terminó provocando nuevos problemas que lentamente se están tratando de resolver. El propósito de este artículo es revisar algunos de los nuevos descu-

Resumen

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más discapacitantes. En los últimos años se han realizado nuevos hallazgos como ser la influencia de la inflamación, de los cambios gliales, de las oscilaciones neuronales y de las alteraciones en las interneuronas gabaérgicas en la fisiopatología de la enfermedad. Asimismo, nuevas conceptualizaciones han llevado a la investigación de nuevas terapéuticas tanto biológicas como psicoterapéuticas. Las perspectivas del refinamiento del diagnóstico y del desarrollo de nuevas terapéuticas permiten ser optimista y suponer en un futuro la posibilidad de que las personas con esquizofrenia puedan integrarse plenamente a la sociedad.

Palabras clave: Esquizofrenia - Nuevos descubrimientos - Terapéutica - Futuro.

SCHIZOPHRENIA: RECENT DATA, FUTURE PERSPECTIVES

Abstract

Schizophrenia is one of the most incapacitating mental disorders. During the last years, new findings have been done in the physiopathology of the disorder such as the influence of inflammation, glial changes, neural oscillations and alterations in the gabaergic interneurons. Furthermore, new conceptualizations have led to research of new therapeutics both biological and psychotherapeutic. The perspectives of the diagnostic refinement and the new therapeutics allow us to be optimistic and imagine the possibility in the future when individuals with schizophrenia could fully integrate to the society.

Key words: Schizophrenia - New discoveries - Therapeutics - Future.

brimientos que se han realizado en los últimos años, junto con las consecuentes perspectivas diagnósticas y terapéuticas que se abren a través de estos.

Clínica y fisiopatología

Nueva clasificación diagnóstica

La nueva clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) vio la luz en el año 2013, luego de varios años de atraso (2). A pesar de su ansiada espera no aportó muchas diferencias conceptuales en relación al diagnóstico de la esquizofrenia: En el DSM-5 se mantuvieron los cinco síntomas característicos con el requisito de que debían estar presentes al menos 2 por un mes. Se eliminó el tratamiento especial de las alucinaciones de comentario de pensamientos y actos así como la conversación de dos o más voces por su inespecificidad y también se suprimió la presencia de delirios bizarros por la dificultad para diferenciarlos. En estos casos, en el DSM-IV un sólo síntoma era necesario para completar los requisitos del criterio A. Además en el DSM-5 uno de los síntomas del criterio A debe ser los delirios, las alucinaciones o el habla desorganizada. Los síntomas negativos fueron definidos principalmente por la abulia y la disminución de la expresión emocional y se cambiaron los especificadores de curso. Un cambio mayor fue la eliminación de la subtipificación de esquizofrenia por su pobre estabilidad diagnóstica, el pobre reflejo de la heterogeneidad de la enfermedad, el escaso uso clínico, la falta de predicción evolutiva y las pocas diferencias sociodemográficas o cognitivas halladas. En cambio, se decidió caracterizar a los pacientes que sufren esquizofrenia según la presencia y gravedad de distintos dominios sintomáticos (distorsión de la realidad como delirios y alucinaciones, síntomas negativos, desorganización, deterioro cognitivo, síntomas motores, síntomas del humor como depresión y manía). Todos estos cambios sin embargo, no han variado mucho el manejo clínico en relación a este trastorno. Un estudio reciente observó que en 22 ensayos controlados de antipsicóticos en pacientes diagnosticados según el DSM-IV, el 99.5% de los pacientes cumplían con los requisitos del DSM-5. Por otra parte, si bien no habían diferencias en cuanto a eficacia antipsicótica de acuerdo a los subtipos previos, el uso de los nuevos dominios permitió observar que la distorsión de la realidad así como el habla desorganizada y la manía fueron los dominios en los que los antipsicóticos tuvieron mayor eficacia (3).

El hallazgo ya conocido de la superposición de factores neurobiológicos, genéticos, sintomáticos y de respuesta a tratamientos en distintos diagnósticos categoriales ha dado impulso a la idea de futuras clasificaciones psicopatológicas dimensionales que el DSM-5 abordó muy tibiamente. El proyecto de criterios de dominios de investigación (RDoC) está en línea con esta idea aunque aún está en sus inicios. Posiblemente, el diagnóstico de esquizofrenia, tal cual lo conocemos ahora sea muy distinto dentro de unos años (4).

Nuevos hallazgos genéticos

Una manera de disecar la genética subyacente en una enfermedad tan compleja como la esquizofrenia es con el uso de endofenotipos, que son fenotipos genéticamente determinados y asociados a la enfermedad que han demostrado estabilidad, confiabilidad y heredabilidad (5). Esto reafirma la idea de la esquizofrenia como un grupo de enfermedades y demuestra la dificultad de estudiar la genética y la fisiopatología de la esquizofrenia como una unidad mórbida. El Consorcio en Genética de la Esquizofrenia ha comenzado a estudiar en un ensayo que comprende a más de 1000 personas las características de 12 endofenotipos (como ser el reconocimiento de emociones y alteración de movimientos oculares) para entender la base genética de la esquizofrenia (5). La investigación genética está aportando actualmente ciertas evidencias para desagregar a la esquizofrenia (o esquizofrenias, según lo consideró el mismo Eugen Bleuler) en distintas enfermedades. La esquizofrenia es una enfermedad compleja que es influenciada por miles de variantes genéticas que interactúan en formas intrincadas. Aunque lentamente se está tratando de identificar esos genes, hoy en día sólo se ha explicado por variantes genéticas específicas el 25% de la variabilidad en el riesgo hereditario en estudios de asociación genómica (7). En la esquizofrenia, muchos genes o redes genotípicas podrían llevar al mismo evento clínico o rasgo (fenómeno conocido como heterogeneidad o equifinalidad) y la misma red genotípica podría conducir a diferentes rasgos o eventos clínicos (fenómeno conocido como multifinalidad o pleiotropía). Un estudio reciente midió la arquitectura genotípica y fenotípica de la esquizofrenia teniendo en cuenta la variación en características clínicas, dato que no se tomó en cuenta en estudios previos. De esta manera, pudieron identificar 8 síndromes clínicos específicos que están asociados a redes genotípicas particulares y a sets fenotípicos. Según ellos, estos 8 síndromes clínicos se diferenciarían según la presencia de síntomas positivos y negativos, así como por la gravedad clínica de la enfermedad y estarían vinculados a diferentes redes genotípicas (7). Estos datos pudieron ser replicados en dos muestras independientes. Un estudio reciente publicado en Nature Genetics halló 22 regiones cromosómicas con variaciones genéticas que están ligadas a la esquizofrenia (8). Los polimorfismos de nucleótido único (SNP) identificados en este estudio se agrupan en regiones genéticas que dan las variaciones de riesgo para tener esquizofrenia. Una de ellas es la vía de señalización del canal de calcio que ya ha sido implicada en otros trastornos. Esto podría dar abrir la posibilidad de nuevos tratamientos a través de bloqueantes de canales de calcio. La epigenética está dando nuevos avances en el conocimiento de la esquizofrenia. Las marcas epigenéticas como la metilación de la citosina del ADN y las modificaciones de las histonas son el puente por el cual los factores internos y ambientales moldean el material genético de las células. En el último tiempo ha surgido el concepto de la herencia epigenética transgeneracional, por la cual la salud física y emocional de un progenitor

sería un factor potencial de moldeado del estado epigenético de las células cerebrales en su progenie. Hasta ahora, la mayoría de los estudios se han centrado en la cuantificación de la metilación del ADN, así como en la acetilación y metilación de las histonas. En linfocitos de pacientes se han hallado modificaciones de la metilación del ADN y de las histonas de los promotores de la reelina, el GAD1 que codifica la enzima glutamato descarboxilasa y el BDNF. De esta manera, los factores de riesgo prenatales como la infección viral o la desnutrición podrían producir efectos sobre la expresión o no de ciertos genes específicos que llevarían a la enfermedad. La epigenética, por otra parte, da una ventana para la introducción de nuevas terapias que, actuando en ciertos procesos, como la acetilación de las histonas permitiría o no la expresión genética. La deacetilasa de clase I (que disminuiría la expresión genética) se encuentra aumentada en la corteza prefrontal y el hipocampo de cerebros de personas con esquizofrenia post-mortem. Esta enzima está asociada a su vez con alteraciones cognitivas en estudios de animales. Es por ello que una droga que inhibiese a la deacetilasa glial o cerebral podría tener efectos terapéuticos en la esquizofrenia. Estas drogas existen hoy en día, aunque aún no se han realizado ensayos clínicos en pacientes con esquizofrenia (9). Seguramente, en los próximos años, se comenzarán a hacer los ensayos necesarios a medida que se vayan desarrollando drogas más específicas y de mayor tolerabilidad.

Teoría inflamatoria

Una de las hipótesis que se ha venido desarrollando con más fuerza durante los últimos años es la implicancia de la inflamación en la fisiopatología de la esquizofrenia (10). Numerosos estudios hallaron que las personas con esquizofrenia tienen concentraciones aumentadas de citoquinas en la sangre (11). Las citoquinas son moléculas que regulan la inflamación y que tienen un rol importante en el sistema inmune. Aunque los resultados no han sido semejantes en todos los estudios, hay evidencias de que la interleuquina (IL) 1-beta, la IL-6 y el factor de crecimiento transformante beta (BDNF) están incrementados durante los periodos de exacerbación de los síntomas, mientras que la IL-12, el interferón gama y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) están aumentados tanto en pacientes agudos como en pacientes crónicos, siendo considerados marcadores de rasgo (10); la citoquina IL-2, en cambio, estaría disminuida. La proteína reactiva C (PCR), un componente del sistema inmunitario que es liberada por las citoquinas en reacción a infecciones y que representa el grado de inflamación existente, también parece ser un marcador de rasgo. Un estudio danés ha observado que las personas que tienen altos valores de PCR en la sangre tienen entre 6 a 11 veces más riesgo de desarrollar esquizofrenia de comienzo tardío aún ajustando los valores con posibles confundidores (12). A su vez, otro estudio reciente finlandés, halló que los hijos de madres con PCR aumentada durante el embarazo también tenían más riesgo de desarrollar esquizofrenia posteriormente (13). Una de las

posibilidades es que esta molécula facilite el ingreso de otras citoquinas o autoanticuerpos al cerebro alterando la barrera hematoencefálica (13). También se han hallado autoanticuerpos anti receptor NMDA, así como evidencias de estrés oxidativo en el cerebro de personas con esquizofrenia, niveles elevados de leucocitos y citoquinas en el líquido cefalorraquídeo (14). La asociación de la presencia de anticuerpos contra el *Toxoplasma gondii* elevados en las personas con esquizofrenia implicando a la infección de este parásito con la esquizofrenia es ya un conocimiento clásico (15) que se ha visto vigorizado actualmente con el hallazgo de una asociación entre la presencia de gatos en las casas de niños y el futuro desarrollo de la esquizofrenia (16).

Una de las maneras en que la activación glial y de citoquinas podría actuar en la fisiopatología de la esquizofrenia es a través de la disregulación del glutamato aumentando el ácido quinurénico, el único antagonista natural del receptor NMDA. Según Feigenson, Kusnecov y Silverstein la esquizofrenia sería un trastorno biológico dinámico en el cual ocurrirían procesos inmunitarios en periodos tempranos del desarrollo llevando a una actividad neuronal alterada en forma inmediata o retardada. Esto ocurriría a través de mecanismos disruptivos en la neurotransmisión y alteraciones en la activación de la microglía (14).

Una de las consecuencias positivas de la consideración de la inflamación como mecanismo fisiopatológico en la esquizofrenia es la apertura de posibles tratamientos con mecanismos distintos a los utilizados hasta ahora. Hay algunos ensayos clínicos con adición de antiinflamatorios a los antipsicóticos en el tratamiento. Se ha visto cierta eficacia en síntomas positivos y negativos aunque la magnitud del efecto es baja (17). También se ha reportado que la minociclina (que tiene efectos antibacterianos y antiinflamatorios) agregada al tratamiento antipsicótico usual, fue superior al placebo en pacientes esquizofrénicos (18). Un metaanálisis halló que la adición de alopurinol (un agonista al receptor de la adenosina, con efectos antiinflamatorios) mejora los síntomas positivos y negativos (19).

La teoría inflamatoria de la esquizofrenia abre la puerta a futuras investigaciones con probables consecuencias diagnósticas y terapéuticas: ¿Podrían ser las citoquinas u otros factores inflamatorios utilizados como marcadores biológicos de recaída, de enfermedad o de riesgo? ¿Se podrá desagregar al grupo de las esquizofrenias, en el cual un tipo fuese dado por la inflamación alterada con el tratamiento correspondiente a su fisiopatología específica? Dado que factores inflamatorios han sido hallados en otras enfermedades mentales tales como la depresión, la demencia y el trastorno bipolar, hace falta determinar la especificidad del tipo de inflamación en la esquizofrenia, y si ésta es diferente de la hallada en los otros trastornos.

La inflamación, así como una alteración generalizada de la microvasculatura en las personas esquizofrénicas, ha sido implicada en el hallazgo realizado en la cohorte de Dunedin (más de 1000 individuos seguidos desde los 3 años en Dunedin, Nueva Zelanda). Se observó que

las personas que desarrollaron esquizofrenia, así como aquellos que tuvieron psicosis de niños o tenían una mayor riesgo de tener psicosis, presentaban un ensanchamiento de las vénulas de la retina (20). Estas anomalías vasculares están asociadas a inflamación, pero también a hipoxia, estrés oxidativo y disfunción endotelial. Se deberán hacer más estudios para poder establecer este signo como uno de los marcadores de riesgo de enfermedad tan buscados últimamente.

Oscilaciones neuronales

Uno de los fenómenos neuronales que han recibido un renovado interés en los últimos años para el estudio de la esquizofrenia son las oscilaciones neuronales. La mayoría de las funciones cognitivas están basadas en interacciones coordinadas de un gran número de neuronas que están distribuidas a lo largo del cerebro. Existe la posibilidad de que las oscilaciones neuronales (actividad neuronal rítmica dentro de un rango de frecuencia) faciliten la formación de redes neuronales a gran escala y representen los correlatos neuronales de una función cognitiva. Los ritmos oscilatorios en la banda gamma (30 a 80 Hz) establecen una sincronización precisa de las respuestas neuronales. A su vez, se sabe que esto es dependiente de las interneuronas gabaérgicas que se hallan alteradas en la esquizofrenia. En esta enfermedad, existe una reducción de la amplitud de las oscilaciones gamma así como de su sincronización. Esto llevaría a un síndrome de desconexión que ha sido propuesto como el elemento nuclear en la fisiopatología de la esquizofrenia (21). También las oscilaciones en la banda beta se hayan alteradas. Aunque el campo de investigación aún es incipiente, estas alteraciones podrían explicar en parte las alteraciones cognitivas de la esquizofrenia y podrían ser potenciales biomarcadores así como blancos de tratamiento. Se sabe, por ejemplo, que la estimulación magnética transcraneal puede ser utilizada como herramienta para modular las oscilaciones neuronales (21).

Alteraciones gliales

Otros de los hallazgos de renovado interés en el estudio de la fisiopatología de la esquizofrenia son las alteraciones en las células gliales de las personas con esquizofrenia. Varios estudios han demostrado variaciones en los 3 tipos de células gliales. Se ha observado disminución en el número de oligodendrocitos (producto de la ausencia del aumento normal de oligodendrocitos por la edad) así como una alteración en su maduración y distribución; se conocen alteraciones en la disposición de la membrana especialmente en corteza frontal y núcleo caudado, así como cambios en la composición química de la misma (como niveles reducidos de la glucoproteína asociada a la mielina y la transferrina en la sustancia blanca de la porción anterior de la corteza cingulada) (22). Estas modificaciones explicarían, en parte, las anomalías de la sustancia blanca y las alteraciones en la conectividad intra e interhemisférica, que son signos de la esquizofrenia. La expresión de genes de los oligoden-

drocitos y de los astrocitos está perturbada. Esta expresión alterada tendría un rol significativo en las anomalías de la transmisión glutamatérgica y gabaérgica a través de la alteración de la glutamina sintetasa de los astrocitos (que convierte al glutamato liberado por las neuronas en glutamina). También hay un aumento de la densidad de células de la microglía que sugiere alteraciones inflamatorias, como vimos previamente (22).

Estas alteraciones en las células gliales podrían tornarse también en objeto de tratamiento ya que se sabe que factores de crecimiento tipo insulina (IFG) I y II están involucrados en el desarrollo de los oligodendrocitos y su reparación. Estas hormonas han comenzado a estudiarse para el tratamiento de otras enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica o la diabetes, y podrían ser potenciales terapéuticas en la esquizofrenia (22).

Alteraciones en las interneuronas

En relación a las alteraciones bioquímicas en la esquizofrenia, las investigaciones de los últimos años han puesto el énfasis en lo que acontece a nivel de las interneuronas gabaérgicas. A la hipótesis de que la hipofunción del receptor NMDA de las interneuronas llevaría a una disminución de la inhibición gabaérgica sobre las células piramidales glutamatérgicas, se han agregado los hallazgos de la reducción del transportador de GABA (GAT1) y de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD67) especialmente en las interneuronas que expresan la proteína parvalbúmina a nivel prefrontal. Posiblemente esto se deba a la reducción del ZIF268, que actúa normalmente activando al gen que codifica la enzima citada (23). De todos modos, existe aún controversia acerca de si las aberraciones gabaérgicas se deben a un mal funcionamiento del receptor NMDA o viceversa (24).

La hipofunción de los receptores NMDA alteraría la integridad del circuito corticolímbico produciendo síntomas negativos y alteraciones cognitivas (25).

Nuevos hallazgos en los déficits cognitivos

En los últimos años se ha seguido investigando la naturaleza de las disfunciones cognitivas en la esquizofrenia: hoy en día, hay más evidencias de una disfunción del procesamiento sensorial primario (26). En la esquizofrenia, la función de los sistemas sensoriales, tales como la orientación de la atención a regiones específicas y a características del ambiente, y la decodificación de la información recogida para permitir procesos más complejos se encuentra perturbada. Algunas de estas alteraciones se pueden observar a través de los cambios en los potenciales evocados, como ser las modificaciones en la onda P50 y en la onda P300 a nivel de la audición así como alteraciones en la generación de potencial 1 visual de estímulos a través del sistema magno-celular (26). Los pacientes con esquizofrenia necesitan más tiempo para detectar un estímulo (hecho observable en las perturbaciones realizando el test de la mascarada posterior) y tienen dificultades visuales para completar imágenes fragmentadas y discriminar emociones facia-

les. Estas alteraciones sensoriales producirían una incapacidad para detectar variaciones en la tonalidad usadas para comunicar información como rechazo, sarcasmo, humor, emoción así como para interpretar las expresiones faciales dificultando entonces la interacción con el mundo que los rodea. Esto debiera ser tenido en cuenta a la hora de la atención clínica, comprendiendo que el procesamiento de una información, tal como una indicación médica, puede demorar más de lo común y debe ser transmitida de manera fácil y repetida varias veces.

El estudio de las neuronas en espejo también ha tenido redoblado interés, ya que una gran cantidad de estudios han demostrado una actividad disfuncional de estas neuronas en pacientes con esquizofrenia. A estas alteraciones se le han atribuido diversos síntomas de la enfermedad como alteraciones en la cognición social, síntomas negativos y déficits de automonitoreo (26). En los próximos años, seguramente se verán más estudios utilizando este paradigma.

Tratamiento

Prevención de la enfermedad

En los últimos años se ha comenzado a considerar la posibilidad de realizar prevención de la enfermedad. Esto se ha pensado desde el mismo embarazo de la madre, ya sea con suplementos dietéticos como la colina (27), así como ante síntomas prodrómicos del presunto paciente que desarrollará la enfermedad. En el último tiempo, impulsados por el grupo de McGorry en Australia, se han venido estudiando estrategias para evitar que personas con síntomas y antecedentes que nos hacen posible suponer que van a tener un brote pasen a experimentarlo (28). Una reciente revisión y metaanálisis estudió las investigaciones sobre intervenciones para disminuir la transición a psicosis en personas con alto riesgo de tener esquizofrenia. Existen varias investigaciones farmacológicas al respecto (con risperidona, olanzapina, amisulprida, aripiprazol y omega 3). Las evidencias fueron de bastante baja calidad y mostraron una disminución de la transición a la psicosis en los primeros 12 meses que en la mayoría de los casos no se sostuvo en los estudios posteriores a los 2 años (29). Además, hay que considerar los posibles efectos biológicos y psicosociales que estas indicaciones farmacológicas podrían producir. El riesgo de producir efectos adversos y estigmatización en individuos que nunca pasarían a tener psicosis es muy alto.

En dicho sentido, el uso de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 podría constituirse en una indicación farmacológica interesante por la falta de estigmatización y la escasez de efectos adversos. El estudio de Aminger utilizó dosis de 1 a 2 g/día de omega 3 con un NNT (número necesario para tratar) de 4 para el pasaje a la psicosis en comparación con el placebo (sólo un 5% de los sujetos con omega 3 tuvieron psicosis a los 12 meses vs. el 27.5% de los individuos con placebo) (30). También se han estudiado intervenciones psicoterapéuticas con ciertos resultados beneficiosos (29). La intervención familiar también debería tener su lugar en la prevención de la

psicosis. Un estudio reciente comprobó que los pacientes de alto riesgo de tener esquizofrenia se beneficiaban del tratamiento familiar junto con otras terapéuticas y reducían el pasaje a la psicosis a sólo el 6.3% de los individuos de un grupo de 205 personas (31). Posiblemente, la combinación de ambos tratamientos pueda aumentar las chances de frenar el comienzo de la esquizofrenia.

Tratamiento antipsicótico

Los antipsicóticos son el tratamiento estándar para los síntomas positivos de la esquizofrenia. Los estudios CATIE y CUTLASS no han hallado grandes diferencias en efectividad entre los antipsicóticos de primera con los de segunda generación (32, 33). Actualmente se está iniciando el estudio OPTIMISE (*Optimization of treatment and management of schizophrenia in Europe* - Optimización del tratamiento y manejo de la esquizofrenia en Europa). Este estudio que utiliza la amisulprida como primer antipsicótico tratará de determinar si las resonancias magnéticas del cerebro tienen valor predictivo, cuánto tiempo se debe esperar antes de cambiar o aumentar la dosis del antipsicótico y cuándo se debe considerar el uso de clozapina (34). Este ensayo clínico, cuyo reclutamiento de 500 pacientes con esquizofrenia concluirá a principios del 2016, permitirá tener una mejor guía de cómo proceder en el tratamiento antipsicótico de los pacientes. La eficacia y los efectos adversos de las drogas son heterogéneos, existiendo una gran variación individual. Es por ello que, aún hoy en día, se realizan pruebas terapéuticas para hallar la medicación más eficaz para cada persona. Mucha de la variación individual es debida a factores genéticos por lo que si se pudiera determinar cuáles son los factores genéticos que predisponen a mejores o peores respuestas, aumento o disminución de efectos adversos, se ganaría en tiempo y adherencia al tratamiento. El uso de factores genéticos para predecir la respuesta de un individuo a una droga tanto en términos de eficacia como en efectos adversos se conoce como farmacogenética. En la esquizofrenia se han determinado ciertos factores que predecirían una mejor respuesta terapéutica a los antipsicóticos, como ser ciertas variaciones de genes que codifican el receptor a la dopamina D_2 , D_3 , el receptor a la serotonina $5-HT_{1A}$ y $5-HT_{2A}$, así como variaciones del gen ZNF804A cuya función biológica aun se desconoce. A su vez, las variaciones genéticas de los genes que codifican el receptor a la serotonina $5-HT_{2C}$ y a la melanocortina 4 están asociadas con un mayor riesgo de aumento de peso, la variación G6672C del gen que codifica el antígeno de histocompatibilidad HLA-DBQ1 está asociado a un mayor riesgo de agranulocitosis con la clozapina y las variaciones en los genes que codifican al receptor D_2 , el $5-HT_{2A}$ y el gen del proteoglicano de heparán sulfato (HSPG2) están asociados a un mayor riesgo de disquinesia tardía (35). Si bien algunos de ellos se han comenzado a testear en ciertos países, faltan repeticiones de los estudios y mayor accesibilidad económica para poder incorporarlos a la práctica habitual.

La necesidad de mantenimiento del tratamiento antipsicótico para evitar el riesgo de recaídas es un prin-

cipio sin discusión en el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, un estudio aparecido en *JAMA Psychiatry* demostró que el grupo de pacientes de primer episodio que habían discontinuado su medicación o reducido su dosis a los 6 meses, tenían tasas de recuperación más altas que aquellos que habían continuado con su tratamiento antipsicótico a los 7 años (40.4% vs. 17.6%) (36). Este dato, aunque preliminar, pone en cuestionamiento los beneficios de la terapia a largo plazo con antipsicóticos, a pesar de las evidencias a favor en estudios más cortos.

Se están investigando nuevas drogas antipsicóticas ya sea con mecanismos de acción parecidos o semejantes a los ya conocidos así como con mecanismos de acción diferentes. La actividad excesiva o insuficiente D_1 es deletérea a la función cognitiva de la corteza prefrontal, por lo que es necesaria para un nivel óptimo de funcionamiento normal. Las bajas dosis de dihidrexina, el agonista selectivo D_1 , aumentó la perfusión prefrontal en estudios clínicos, pero sin cambios clínicos o cognitivos. La cariprazina, un agonista parcial D_2/D_3 y agonista parcial $5-HT_{1A}$, se encuentra en ensayos clínicos de fase III. Sin embargo, se han frenado los desarrollos de los agonistas parciales D_2 por su menor perfil terapéutico comparados con los antipsicóticos ya existentes. A pesar de ello, el agonista parcial D_2 OPC-34712 se encuentra en fase III de investigación. Inspirados en la acción favorable de la clozapina se investigaron a los antagonistas selectivos D_4 ; sin embargo, no resultaron efectivos, al menos en monoterapia. Dado que estudios preclínicos mostraron que el agonismo $5-HT_1$ potenciaría el efecto antagonista D_2 , se están estudiando drogas que combinan ambos efectos tales como el RGH-188 y el SLV-3131. La pimavanserina, un agonista inverso del receptor $5-HT_{2A}$, ha comenzado a ser estudiado en ensayos clínicos como tratamiento en la esquizofrenia. El conocimiento de que los receptores $5-HT_3$ inhiben a las interneuronas GABA ha llevado a estudiar al ondansetron, un antagonista selectivo $5-HT_3$ adicionado a antipsicóticos, hallando eficacia para síntomas negativos y trastornos cognitivos (memoria visual), pero no para los síntomas positivos. Asimismo, el antagonista $5-HT_6$, GSK-742457 está siendo estudiado por la probable eficacia para mejorar los déficits cognitivos y los síntomas negativos.

Inspirados en la teoría de la disfunción del receptor NMDA, se realizaron ciertos ensayos con drogas que actúan sobre este receptor. Si bien ciertos estudios inicialmente observaron mejorías de la sintomatología negativa con los agentes glutamatérgicos glicina (37), d-serina (38) y cicloserina (39), un estudio multicéntrico reciente de más de 150 pacientes, no halló resultados positivos en pacientes esquizofrénicos con sintomatología moderada o severa (40). En cambio, un estudio -recién presentado- halló mejorías en la sintomatología negativa luego de 8 semanas de agregado de bitopertina, un inhibidor de la recaptación de glicina (41). El agregado de sarcosina, otro inhibidor del transportador de la glicina también ha demostrado eficacia en síntomas positivos y negativos (42sarcosine (a glycine transporter-I inhibitor).

La N-acetilcisteína, un precursor del glutatión que

potencia la respuesta del receptor NMDA al glutamato, ha sido utilizado como agregado a tratamiento antipsicótico con mejorías en la sintomatología negativa principalmente (43).

Inicialmente, se presumió que los antipsicóticos atípicos podían mejorar las alteraciones cognitivas, y durante los primeros años en que fueron investigados surgieron numerosos trabajos que mostraban la superioridad en relación con los de primera generación para mejorar dichas alteraciones, aunque los pacientes nunca llegaban a tener el desempeño de los controles (44, 45). No obstante, en el CATIE se observó que a los 2 y 6 meses los beneficios cognitivos producidos eran similares y muy escasos para los 2 grupos de antipsicóticos; y a los 18 meses los beneficios cognitivos producidos por la perfenazina (un antipsicótico de primera generación) eran superiores que aquellos producidos por los antipsicóticos de segunda generación (46).

Se ha utilizado una gran variedad de drogas para mejorar la cognición en los pacientes con esquizofrenia con escasos beneficios. Es posible que la heterogeneidad de los mecanismos responsables de los déficits sea en parte responsable de esos pobres resultados al utilizar sólo una estrategia terapéutica.

Se han estudiado los psicoestimulantes, como la d-anfetamina, basándose en la capacidad para aumentar la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal. Se observaron mejorías en la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, tiempo de reacción, función ejecutiva y atención. De todas maneras, debido a la preocupación de exacerbar la psicosis con estas drogas, no se las puede recomendar actualmente como un tratamiento para estos déficits.

También se han investigado agonistas adrenérgicos- α_2 , como la guanfacina, observándose algunas mejorías en la memoria de trabajo espacial (47).

Se han comenzado a estudiar potenciales estimuladores cognitivos con drogas que apuntan a vías intracelulares de la neurotransmisión a través del NMDA, como inhibidores de la fosfodiesterasa, aunque el sildenafil no ha dado resultados benéficos aún. Se han observado mejorías muy preliminares con el DMXB-A (agonista de los receptores nicotínicos- α_7) y con la xanomelina (agonista de los receptores muscarínicos M_1/M_4). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepecilo, la rivastagmina y la galantamina han dado resultados contradictorios, pero de todas maneras, los beneficios no han sido muy importantes.

En los últimos años, a través de la iniciativa del MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* - Medición e Investigación en Terapéutica para Mejorar la Cognición en la Esquizofrenia) han surgido muchas investigaciones en las cuales se ha estudiado el uso de diversas drogas para tratar las alteraciones cognitivas. La mayoría de esos estudios son de bajo poder estadístico, han durado menos de 8 semanas, y han sido realizados en grupos pequeños de pacientes con esquizofrenia crónica estabilizada. Se han utilizado davutenide, ampakina, armodafinilo, atomoxetina, memantina y modafinilo sin resultados benéficos.

Por el contrario, han aparecido algunos pocos beneficios con la utilización de: 1) la minociclina (tetraciclina con efectos inhibidores de la microglía y de la óxido nítrico sintetasa), mejoría en el funcionamiento ejecutivo; 2) el MK0777 (agonista selectivo parcial en los receptores GABA_A), mejoría en la memoria visual y en el razonamiento y resolución de problemas; 3) la pregnenolona y dehidroepiandrosterona (efectos neuroprotectores y moduladores de los receptores GABA_A y NMDA), mejoría en el desempeño en atención y memoria del trabajo (48).

En conclusión, no existe hoy en día evidencia de que alguna droga produzca una franca mejoría significativa en el tratamiento de los déficits cognitivos. La remediación cognitiva, a pesar de sus resultados limitados, se ha tornado actualmente en la terapéutica más recomendada para estas alteraciones.

Tratamientos biológicos no farmacológicos

Se ha comenzado a emplear la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la esquizofrenia. Un metaanálisis reciente halló que si bien la magnitud del efecto es escasa para los síntomas positivos (0.17) y para los síntomas negativos (0.27) es muy importante para las alucinaciones auditivas (1.04) (49).

Se han realizado 3 estudios en los que se utilizó la estimulación transcraneal de corriente directa que consiste en la aplicación de una corriente eléctrica de baja intensidad de 1-2 mA entre 2 electrodos de superficie ubicados en el cráneo. Dos de estos estudios mostraron eficacia en el tratamiento de alucinaciones auditivas, mientras que uno no halló ningún cambio. Los mecanismos propuestos para su acción serían la modulación de la excitabilidad cortical, el aumento de la eficacia del receptor NMDA y la modulación de las interneuronas GABA. Obviamente, se necesitaran más estudios para poder establecerlo como tratamiento usual (50).

Un estudio de Petrides y colaboradores, demostró recientemente que el uso de terapia electroconvulsiva (TEC) bilateral durante 8 semanas produjo mejorías en la PANSS en la mitad de los pacientes que tenían esquizofrenia resistente y que estaban medicados con clozapina sin efectos adversos importantes (51).

Tratamientos psicoterapéuticos

En el último tiempo se han incrementado las eviden-

cias favorables al uso de la terapia cognitiva conductual, basada en la idea de que los síntomas positivos como las ideas delirantes se deben a malas interpretaciones y atribuciones irracionales. Sin embargo, un metaanálisis reciente concluyó que la terapia cognitiva conductual presenta efectos benéficos pequeños, siendo su magnitud de efecto de 0.25 para síntomas positivos y de 0.13 para síntomas negativos (52).

Una terapia novedosa que ha aparecido recientemente es la terapia del avatar desarrollada por Julian Leff y colaboradores (53). Está enfocada en alucinaciones auditivas resistentes a la medicación, se basa en el hecho de que dado que es muy difícil establecer un diálogo con una entidad invisible, se construye un avatar con la voz alucinada (con un software especial se diseña un cara y se sincronizan los movimientos de los labios con el habla) de manera de que el terapeuta pueda hablar a través del avatar con la voz que el paciente escucha; con el tiempo, el terapeuta permite que el paciente controle al avatar y que la voz pase de ser abusiva a ser comprensiva. Esta terapia rara y controversial disminuyó la intensidad y frecuencia de las alucinaciones auditivas (que no respondían a tratamiento medicamentoso), la disrupción que producían en la vida y las creencias que los pacientes habían desarrollado por ellas, su efecto se mantuvo al menos por 3 meses. Aunque seguramente esta terapia nunca forme parte del tratamiento usual de la esquizofrenia, permite imaginar en un futuro no muy lejano el establecimiento de tratamientos psicoterapéuticos que utilicen los avances tecnológicos actuales.

Conclusiones

Claramente, las necesidades terapéuticas de los pacientes con esquizofrenia están muy lejos de haber sido satisfechas hoy en día. El concepto de recuperación, que actualmente ha cobrado un renovado valor permite suponer como objetivo que un paciente, más allá de sus síntomas, pueda tener una vida fructífera, plena y productiva.

Las perspectivas del refinamiento del diagnóstico y del desarrollo de nuevas terapéuticas permite ser optimista y suponer en un futuro, tal vez no muy lejano, la posibilidad de que las personas con esquizofrenia puedan gozar de la mayoría de las posibilidades que la vida en sociedad permite, integrándose plenamente a la misma ■

Referencias bibliográficas

- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008; 102 (1-3): 1-18.
- American Psychiatry Association. DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatry Association; 2013.
- Mattila T, Koeter M, Wohlfarth T, Storosum J, Brink W Van Den. Impact of DSM-5 changes on the diagnosis and acute treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; 41 (3): 637-43.
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167 (7): 748-51.
- Greenwood TA, Swerdlow NR, Gur RE, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the consortium on the genetics of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2013; 170 (5): 521-32.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009; 110 (1-3): 1-23.
- Arnedo J, Svrakic DM, Del Val C, Romero-Zaliz R, Hernández-Cuervo H; Molecular Genetics of Schizophrenia Consortium, et al. Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: confirmation in three independent genome-wide association studies. 2015; (February): 139-53.
- Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013; 45 (10): 1150-9.
- Akbarian S. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 405-17.
- Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39 (6): 1174-9.
- Fineberg AM, Ellman LM. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013; 73 (10): 951-66.
- Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-Reactive Protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. *Schizophr Bull* 2013; 40 (5): 1117-27.
- Canetta S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Leiviskä J, Kellendonk C, et al. Elevated maternal C-Reactive Protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry* 2014; 171 (9): 960-8.
- Feigenson KA. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 38: 72-93.
- Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007; 33 (3): 729-36.
- Fuller Torrey E, Simmons W, Yolken RH. Is childhood cat ownership a risk factor for schizophrenia later in life? *Schizophr Res* 2015; 165 (1): 1-2.
- Nitta M, Kishimoto T, Müller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2013; 39 (6): 1230-41.
- Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (2): 138-49.
- Hirota T, Kishi T. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. *Schizophr Res* 2013; 149 (1-3): 88-95.
- Meier MH, Shalev I, Moffitt TE, Kapur S, Keefe RS, Wong TY, et al. Microvascular Abnormality in Schizophrenia as Shown by Retinal Imaging. *Am J Psychiatry* 2013; 170 (12): 1451-9.
- Uhlhaas PJ, Singer W. High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15: 301-13.
- Bernstein H, Steiner J, Guest PC, Dobrowolny H, Bogerts B. Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. *Schizophr Res* 2015; 161 (1): 4-18.
- Kimoto S, Bazmi HH. Lower expression of glutamic acid decarboxylase 67 in the prefrontal cortex in schizophrenia: contribution of altered regulation by Zif268. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 969-78.
- Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 84-97.
- Snyder MA, Gao W. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Front Cell Neurosci* 2013; 7 (March): 1-12.
- Meherwan U, Thirthalli J, Jadhav P, Gangadhar BN, Keshavan MS. Mirror neuron dysfunction in schizophrenia and its functional implications: a systematic review. *Schizophr Res* 2014; 160 (1-3): 9-19.
- Ross RG, Hunter SK, McCarthy L, Beuler J, Hutchison AK, Wagner BD, et al. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 290-8.
- McGorry PD, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res* 2001; 51 (1): 17-29.
- Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: 1185.
- Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (2): 146-54.
- Mcfarlane WR, Levin B, Travis L, Lucas FL, Lynch S, Verdi M, et al. Clinical and functional outcomes after 2 years in the early detection and intervention for the prevention of psychosis multisite effectiveness trial. *Schizophr Bull* 2015; 41 (1): 30-43.
- Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079-87.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (11): 1209-23.
- Arango C, Kapur S, Kahn RS. going beyond "trial-and-error" in psychiatric treatments: OPTiMiSE-ing the treatment of first episode of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; 41 (3): 546-8.
- Pouget JG, Shams TA, Tiwari AK. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 555-66.
- Wunderink L, Roeline N, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis E. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 70 (9): 913-20.
- Herescu-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (1): 29-36.
- Kantrowitz JT, Malhotra AK, Cornblatt B, Silipo G, Balla A, Suckow RF, et al. High dose d-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 121 (1-3): 125-30.
- Goff DC, Guochuan T, Manoach DS, Coyle JT. Dose-finding

- trial of d-cycloserine for negative symptoms. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1213-5.
40. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP, et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (10): 1593-602.
 41. Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, Borroni E, Youssef EA, Ostland M, et al. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71 (6): 637-46.
 42. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Liao CH, Perng CH, et al. Sarcosine (N-methylglycine) treatment for acute schizophrenia: a randomized, double-blind study. *Biol Psychiatry* 2008; 63 (1): 9-12.
 43. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetylcysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008; 64 (5): 361-8.
 44. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25 (2): 233-55.
 45. Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154 (6): 799-804.
 46. Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 (6): 633-47.
 47. Friedman JI, Temporini H, Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (1): 1-16.
 48. Keefe RSE, Buchanan RW, Marder SR, Schooler NR, Dugar A, Zivkov M, et al. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? *Schizophr Bull* 2011; 39 (2): 417-35.
 49. Freitas C, Fregni F, Pascual Leone A. Meta-analysis of the effects of rTMS on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 108 (1-3): 11-24.
 50. Koops S, Brink H Van Den, Sommer IEC. Transcranial direct current stimulation as a treatment for auditory hallucinations. *Front Psychol* 2015; 6 (March): 1-6.
 51. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry* 2015; 172 (1): 52-8.
 52. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry* 2014; 204 (1): 20-9.
 53. Leff J, Williams G, Huckvale MA, Arbuthnot M, Leff AP. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: Proof-of-concept study. *Br J Psychiatry* 2013; 202 (6): 428-33.