

## T. 15 LAS ESQUIZOFRENIAS: HIPÓTESIS BIOLÓGICAS

### I. INTRODUCCIÓN

Es improbable que un trastorno tan complejo como la esquizofrenia esté asociado a una única "causa". Hay acuerdo en que es necesaria una combinación de factores genéticos de predisposición y de factores ambientales.

Además, no es una enfermedad única. En la esquizofrenia conviven un grupo heterogéneo de trastornos que comparten algunas características clínicas comunes, pero que pueden ser etiológicamente diversos

### II. GENÉTICA Y ESQUIZOFRENIA

#### A. EPIDEMIOLOGIA GENÉTICA

La esquizofrenia es una enfermedad familiar: los datos epidemiológicos confirman que la esquizofrenia es más común entre miembros de las familias de personas esquizofrénicas.

Porcentajes de riesgo:

- población general: 1%
- parientes de 1er grado: hasta un 10%
- gemelos monocigóticos: 48%

Los estudios con familiares inducen a pensar en una transmisión genética de la esquizofrenia pero no establecen las bases genéticas de la misma. Además, los miembros de una familia están expuestos a las mismas influencias ambientales que el esquizofrénico y pudieran ser estas influencias las que condujeran a la esquizofrenia.

Un método para separar los efectos ambientales de los genéticos es a través del estudio de gemelos y de adopción:

#### 1. Estudios con gemelos:

Parten de la hipótesis de que la concordancia genética para la esquizofrenia es mayor entre los gemelos monocigóticos que entre los dicigóticos.

Encuentran que la tasa **promedio de concordancia** es del 46% para monocigóticos y 14% para dicigóticos.

Este hecho apoya el hecho de la importancia de los factores genéticos. Pero el que la **concordancia no sea del 100%**, deja abiertos los interrogantes acerca de la importancia de los factores ambientales.

#### 2. Estudios de adopción:

Suponen una oportunidad de estudiar por separado los factores ambientales y las influencias de la herencia.

**Heston (1966):** investigaron el riesgo comparativo a padecer esquizofrenia de 47 hijos adoptados de madres esquizofrénicas, comparados con un grupo control de madres normales.

Tras un seguimiento de 30 años: el 11% de los adoptados cuyas madres eran esquizofrénicas presentaron la enfermedad frente al 0.01% de los sujetos controles.

**Rosenthal et al. (1968, 1987):** estudiaron las cifras de riesgo para la esquizofrenia en los padres biológicos de sujetos esquizofrénicos que fueron adoptados de pequeños. Dos conclusiones:

- a. Cuando una persona adoptada desarrolla un trastorno esquizofrénico se encuentra una prevalencia significativamente mayor de este trastorno en los padres biológicos que en los adoptivos.
- b. Si un individuo adoptado, hijos de padres biológicos sanos, vive en una familia adoptiva donde uno de sus miembros sufre un trastorno esquizofrénico, tienen menos riesgo de desarrollar este trastorno que un hijo de padres biológicos con una enfermedad mental que es criado en una familia adoptiva en la cual ninguno de sus miembros presenta manifestaciones psicóticas.

**Tienari (1991):** la prevalencia de esquizofrenia es significativamente mayor en los hijos de madres esquizofrénicas.

Podemos concluir que la herencia está presente en la esquizofrenia, aunque se está lejos de dilucidar qué es lo que se hereda.

## B. MARCADORES GENÉTICOS

Los marcadores genéticos son características heredadas, polimórficas y su modo de transmisión y localización cromosómica es conocido [grupos sanguíneos, determinados enzimas y antígenos de histocompatibilidad (HLA)]

El sistema HLA se asocia a algunas enfermedades de origen autoinmune (diabetes, esclerosis), pero los resultados sobre la asociación HLA-esquizofrenia son inconsistentes. Solo cuando se consideran subtipos de esquizofrenia hay menos diversidad. P.ej. hay evidencia de asociación entre:

- esquizofrenia paranoide y el antígeno HLA A9
- hebefrénico y antígeno A1

Con técnicas de genética molecular: los estudios de análisis de ligamento y la construcción de mapas cromosómicos pueden ser muy prometedores.

P.ej. **Sherrington** aplicando la técnica de *fragmentos polimórficos de restricción* encontró un gen o genes defectuosos en el cromosoma 5 que establecería una predisposición para algunos casos de esquizofrenia.

Hay otros trabajos que no corroboran estos resultados. Se sugieren múltiples *loci* de susceptibilidad en diferentes regiones cromosómicas.

Límites de estas técnicas en el estudio de la esquizofrenia:

- asumen un modelo de herencia mendeliano que posiblemente no sea el de la esquizofrenia.
- la penetrancia del gen/genes es reducida
- se constata la existencia de fenocopias.

## C. MODELOS DE TRANSMISIÓN GENÉTICA

La esquizofrenia difiere de los trastornos mendelianos clásicos (Corea de H., distrofia muscular, fibrosis quística) al menos en 4 aspectos:

1. La mayor parte de los T. mendelianos tienen penetrancia completa; la esquizofrenia no, lo que hace que un individuo pueda tener un alto riesgo para la esquizofrenia y no manifestarla nunca.
2. En las mendelianas, el trastorno es causado por el gen enfermo; en la esquizofrenia no. Hay muchos "casos fenocopias".
3. Las mendelianas son homogéneas en su etiología; la esquizofrenia es heterogénea.
4. En las mendelianas hay una clara discontinuidad entre afectados/no; en la esquizofrenia los límites no están tan claros.

Por su parte, los modelos poligénicos proponen una combinación de un nº específico de genes en interacción y ciertos factores ambientales prenatales y postnatales en la causa de la esquizofrenia.

El riesgo a padecer esquizofrenia puede estar ligado a un rasgo con una distribución continua, donde habría un umbral para la expresión clínica de la enfermedad y solo los individuos que sobrepasasen un determinado umbral de susceptibilidad manifestarían el trastorno.

Este hecho explicaría el por qué pueden aparecer expresiones subclínicas en los gemelos y otros familiares de esquizofrénicos.

Para terminar: el 60% de los esquizofrénicos carecen de h<sup>a</sup> familiar del trastorno, por lo tanto, los factores genéticos no son la única causa que condiciona su expresión clínica.

### **III. NEUROQUÍMICA Y ESQUIZOFRENIA**

#### **A. NEUROTRANSMISORES**

##### **1. Dopamina (DA)**

*La hipótesis de la dopamina* sugiere que una hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas puede estar presente en algunos esquizofrénicos, y que el incremento de la DA puede relacionarse con síntomas específicos como alucinaciones y delirios.

La hiperactividad funcional podría explicarse por:

1. Excesiva producción de DA por parte de las neuronas que la transmiten
2. Exceso de DA en la unión sináptica por alteraciones en su catabolismo o en su recaptación.
3. Hiperactividad funcional de las neuronas receptoras.

Esta formulación se basó en la observación de dos hechos:

1. Que los neurolepticos, eficaces drogas antipsicóticas, bloquean los receptores dopamínicos (D2) inhibiendo así la actividad dopaminérgica.
2. Que agonistas dopaminérgicos, como las anfetaminas y sustancias afines, podían producir o exacerbar los síntomas psicóticos.

Hoy no existe consenso sobre cuál es el papel de DA en la esquizofrenia.

Las principales limitaciones de la formulación inicial de la hipótesis de la dopamina.

- a) **Falta de evidencia directa de un incremento en la liberación de DA:** los niveles del ácido homovanílico (HVA) en líquido cefalorraquídeo (indicador de la actividad cerebral dopaminérgica) no ha dado resultados convincentes que afirmen un aumento del HVA como se cabría esperar.

Tampoco existen evidencia en estudios postmortem en cerebros de pacientes esquizofrénicos de un incremento de DA ni de sus metabolitos.

- b) **DA y heterogeneidad de la esquizofrenia:** la alteración dopaminérgica no puede por sí misma explicar la sintomatología tan variada que presentan los pacientes esquizofrénicos (síntomas positivos y negativos), ni la diferente respuesta de los síntomas al tratamiento con neurolépticos: los síntomas positivos son vulnerables; en el caso de los negativos, no sirven o incluso puede llegar a agravarlos.

Como los neurolépticos son eficaces con síntomas positivos (delirios y alucinaciones) que aparecen en otros trastornos (fases maníacas de las psicosis bipolares, algunas psicosis orgánicas) **Carlsson** prefiere hablar de “*hipótesis dopamínicas de las psicosis*”.

Hipótesis dopaminérgica revisada (Davis, 1991): la esquizofrenia se asocia a una disregulación en la transmisión dopaminérgica que origina:

- una hiperfunción en la transmisión dopaminérgica subcortical en las proyecciones mesolímbicas (se originaría una sobreestimulación de los receptores D2 y la aparición de sintomatología positiva).
- una hipofunción en las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales al córtex prefrontal (se originaría una hipoestimulación de los receptores D1, la aparición de sintomatología negativa y alteración de las funciones cognitivas superiores por déficit en la función dopaminérgica cortical).

Esta disregulación sería una consecuencia 2<sup>a</sup> de una desconexión corticosubcortical 1<sup>a</sup>; es decir, 2<sup>a</sup> al fracaso de la corteza prefrontal para regular de forma adecuada la actividad de las neuronas dopaminérgicas subcorticales.

Las vías dopaminérgicas desde su origen en el tallo cerebral (tegmentum y sustancia negra) se proyectan:

- Hacia estructuras subcorticales a través del haz dopamínico mesolímbico.
- Hacia estructuras corticales a través del haz mesocortical.

La existencia de una lesión en el córtex prefrontal destruiría las aferencias dopaminérgicas hacia esa zona, provocando una **hiperactividad** crónica en los sistemas subcorticales que provocaría los síntomas positivos.

Un cortex prefrontal hipodopamínico provocaría los síntomas negativos y los déficits cognitivos.

## 2. Noradrenalina (NA)

A partir de la hipótesis de **Stein y Wise** de que la esquizofrenia podía explicarse por alteraciones en la transmisión noradrenérgica que conduciría a los estados de anhedonia, varios investigadores han postulado que la NA juega un importante papel en la patofisiología de la esquizofrenia.

Las bases para esta afirmación:

- la relación de las vías en la síntesis de las catecolaminas DA y NA.
- la mediación de la NA en otros T. mentales.
- Interacción demostrada entre los sistemas de neurotransmisión de la DA y la NA en el SNC.

Sin embargo, pocos estudios demuestran claramente medidas anormales de actividad NA en pacientes esquizofrénicos.

**El grupo de Van Kammen (1989-90):**

- la concentración de NA y de su metabolito en LCR se asocia con recaídas en el curso clínico por la retirada de neurolépticos y con severidad de los síntomas positivos y negativos.
- los sistemas de NA intervienen en los estados psicóticos agudos y que sufren algún tipo de alteración durante los periodos de exacerbación de la sintomatología.

**3. Serotonina (5-HT)**

La relación entre serotonina y esquizofrenia se estableció a partir de la observación de que algunos compuestos psicoticomiméticos (LSD) tienen una estructura indólica, y su propiedad farmacológica más importante es su afinidad con los receptores serotoninérgicos.

Estos receptores están distribuidos en regiones cerebrales con importantes funciones comportamentales, incluyendo al córtex frontal.

Por otra parte, hay un gran interés por antipsicóticos atípicos con potente efector inhibidor del receptor 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina.

Compuestos como la clozapina y la risperidona tienen propiedades únicas que algunos atribuyen a sus efectos combinados sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

La serotonina inhibe la función dopaminérgica en la corteza, el sistema límbico y el núcleo estriado, así como en las terminales dopaminérgicas del cerebro anterior, y lo hace de forma directa (se une al receptor 5HT<sub>2A</sub>) o indirecta (a través del GABA).

Los fármacos inhibidores de la función serotoninérgica deberían desinhibir la transmisión dopaminérgica en el córtex prefrontal y mejorar la sintomatología negativa.

**4. Gaba**

Es el neurotransmisor inhibidor más abundante en el cerebro, por lo que se ha hipotetizado sobre su contribución en la patofisiología de la esquizofrenia en el siguiente sentido: la disminución de concentraciones de GABA desinhibirían (a través de las vías dopaminérgicas) el SNC, hecho relacionado con la sintomatología aguda de la esquizofrenia.

Resultados de investigación:

- Numerosos estudios de tejido cerebral postmortem han descrito alteraciones en la actividad neuronal del GABA en pacientes esquizofrénicos.
- Investigaciones recientes han identificado alteraciones, corticales y subcorticales, en los receptores del GABA en esquizofrénicos.
- El GABA actuaría como modulador de la actividad dopaminérgica, más que como potenciador o supresor de las acciones de la dopamina.

Pero los resultados ni han sido consistentes, ni están libres de efectos que puedan alterar los resultados.

**IV. NEURODESARROLLO Y ESQUIZOFRENIA**

La herencia, por sí sola, no puede explicar la esquizofrenia. Los modelos etiológicos actuales proponen efectos aditivos y/o interactivos entre múltiples genes y factores ambientales. Muchos de estos factores inciden en los procesos tempranos del neurodesarrollo.

*Hipótesis del neurodesarrollo:* trata de explicar el modo en que factores de distinta índole inciden sobre momentos clave de la organización histológica y estructural del SNC, generando lesiones objetivables y estables a lo largo de la vida. Estas lesiones atañen en última instancia a circuitos neuronales responsables de los síntomas esquizofrénicos.

Esta hipótesis se sustenta en una serie de hallazgos. P.ej.:

- Frecuentes historias de exposición a noxas durante el desarrollo embrionario o de complicaciones perinatales.
  - o mayor ocurrencia de complicaciones en embarazo y parto.
  - o de todos los factores estudiados (incompatibilidad de Rh y de ABO, hipoxia neonatal...), la preclampsia es que más asociado a la esquizofrenia.
  - o Pero el nexo de unión entre estas complicaciones y la aparición de la esquizofrenia no se conoce, quizá estas sean secundarias a otros factores ya existentes (genéticos, inmunitarios...).
- Elevada frecuencia de signos neurológicos menores y anomalías físicas en pacientes y población de alto riesgo.
  - o Pequeñas malformaciones físicas: paladar hendido, baja implantación de las orejas, macroglosia, alteración de la distancia interpupilar, alteración de los dermatoglifos...relacionadas con alteraciones durante el desarrollo del tubo ectodérmico, que darían como resultado estas anomalías y lesiones en la organización del SNC.
  - o El recuento de las líneas a-b (de baja heredabilidad y alta sensibilidad al ambiente intrauterino) es significativamente menor en los esquizofrénicos.
- Anomalías estructurales y metabólicas en el cerebro de pacientes con 1er episodio de esquizofrenia y sus familiares no psicóticos.
- Presencia habitual en pacientes de signos de déficit premórbidos en variables relacionadas con el rendimiento cognitivo y el funcionamiento laboral y académico.
- Hallazgos post mortem que orientan hacia posibles alteraciones en los procesos de organización histológica durante el neurodesarrollo.

## A. ESQUIZOFRENIA Y NEUROVIRUS

Datos epidemiológicos sobre la estacionalidad (nacimientos en los últimos meses de invierno y primavera) o la movilidad geográfica de la esquizofrenia hace que se contemple la idea de un proceso infeccioso o una respuesta inmunológica anormal como factor causal de la esquizofrenia.

Ya **Esquirol (1845)**: esquizofrenia pudiera ser una enfermedad infecciosa al describir la aparición de síntomas psicóticos en algunos casos como secuelas de epidemias.

**Menninger (1928):** observo brotes de encefalitis con síntomas similares a los esquizofrénicos en víctimas de la epidemia de gripe después de la primera guerra mundial.

**Lehmann – Facius (1937):** aportó datos que sugerían una reacción inmunológica que afecta al tejido cerebral en pacientes esquizofrénicos.

La hipótesis más simple/básica: considerar la esquizofrenia, al menos en algunos casos, como resultado de **una infección del SNC**, producida por un virus o como resultado de una actividad celular patológica contra el tejido del SNC originada por anticuerpos.

Variaciones de la hipótesis básica que han originado distintas hipótesis más específicas:

**1.** La esquizofrenia puede ser el resultado directo de una **infección activa producida por un agente patogénico**.

Esta hipótesis asume que el agente infeccioso que altera el funcionamiento celular y molecular en el cerebro y causa el síndrome esquizofrénico es un **virus** (no hay datos de infección bacteriológica). Además se sabe:

- Hay una gran afinidad de algunos virus por el tejido nervioso.
- Existencia de virus lentos o no convencionales que causan síndromes neurodegenerativos
- La identificación de retrovirus que tienen efectos sobre el SNC.

**2.** Más que causar directamente un efecto citopático, las **proteínas virales** pueden imitar a los transmisores endógenos del SNC o bloquear los receptores de manera que alteren la función cerebral y causen el síndrome esquizofrénico.

**3.** El agente causante es un **virus latente que se reactiva periódicamente**: la estimulación del alfa-interferón por varios virus que pueden estar latentes en el cerebro y luego pueden ser activados, causa la patología del SNC en la esquizofrenia.

**4.** Las secuencias **retrovíricas** al integrarse en el ADN (**Crown**) pueden interferir en la función normal del SN y ser el agente causante de la esquizofrenia.

**5.** Más que una infección inicial, la causa estaría en **respuestas de inmunidad alteradas**. La autoinmunidad, que puede ser el resultado patogénico de la respuesta inmunológica a una infección anterior, puede ocurrir en el tejido del SNC. Un ejemplo es el lupus sistémico eritematoso.

## **V. ALTERACIONES CEREBRALES**

La idea de vincular la esquizofrenia con algún tipo de alteración cerebral ya aparece con Kraepelin y Breuler.

Es improbable que la esquizofrenia esté asociada a una única lesión estructural o funcional, con una única localización neuroanatómica.

En la actualidad, estas alteraciones pueden ser objetivadas mediante técnicas de neuroimagen que permiten explorar en vivo la estructura y la función cerebral.

- Técnicas que ofrecen imágenes estructurales: TAC y RMN
- Las técnicas funcionales (=ofrecen datos sobre el volumen del riego sanguíneo, el metabolismo cerebral, datos electrofisiológicos, datos neuroquímicos...): FSC, FScR, PET, SPECT y RMf

## A. ALTERACIONES ESTRUCTURALES

La utilización del TAC ha confirmado la presencia de alteraciones estructurales en el cerebro de algunos subtipos de pacientes esquizofrénicos:

- Dilatación ventricular (tercer ventrículo y ventrículos laterales).
- Reducciones globales del volumen de sustancia gris cerebral.
- Atrofia cerebelar.
- Asimetría hemisférica.
- Disminución de radiodensidad del tejido en diversas zonas.

La que ofrece mayor consenso de todos los estudios es la presencia de dilatación ventricular.

- Incremento en el tamaño de los ventrículos cerebrales en pacientes esquizofrénicos.
- Relación de esta alteración con variables como el deterioro intelectual.
- En una revisión de los estudios que han utilizado el índice VBR (cociente ventricular cerebral) para comparar el tamaño de las cavidades ventriculares, se ha constatado la dilatación ventricular en la mayor parte de los trabajos.
- La dilatación ventricular se confirma en muestras de pacientes esquizofrénicos crónicos y en pacientes con un primer episodio esquizofrénico.
- Se confirma la relación con sintomatología predominantemente negativa (tipo II) y con la presencia de déficits cognitivos.

Dos conclusiones de este tipo de investigaciones:

1. Las alteraciones estructurales ocurren solo en algunos pacientes esquizofrénicos y sus causas pueden ser múltiples, incluyendo factores ambientales (daño en el nacimiento, infecciones...) o alteraciones genéticas.
2. La dilatación ventricular puede ser un marcador útil para delimitar un subgrupo de pacientes con síntomas negativos, déficits cognitivos, ajuste premórbido más pobre, peor respuesta al tratamiento con neurolépticos y mayores efectos extrapiramidales como consecuencia de este tipo de tratamiento.

Los estudios longitudinales (escasos) pueden ayudar a determinar cuándo aparecen las alteraciones estructurales o si están cambian. Los hallazgos son contradictorios: unos no confirman que la ventriculomegalia sea progresiva, y otros sí.

La contradicción en los resultados abrió nuevos interrogantes: ¿cuál es el papel de la medicación, la cronicidad...?, ¿el efecto de la institucionalización?, ¿los diseños están bien contruidos?, ¿cuáles son las limitaciones de la técnica?...

Algunas de las limitaciones que ofrece el TAC en cuanto a resolución de imágenes, han sido superadas por la RM (esta técnica ofrece imágenes de mayor calidad, en múltiples planos), además por ser una técnica libre de riesgos, nos permite el ampliar la muestra de estudio y reducir el sesgo de la edad, los tratamientos, la cronicidad o los efectos de otras enfermedades.

A pesar de estas ventajas, se han realizado pocos estudios en poblaciones psiquiátricas. En conjunto, estos confirman la dilatación ventricular y además revelan alteraciones anatómicas y tisulares en varias estructuras como los ganglios basales, lóbulo frontal, cuerpo calloso y tálamo.

## B. ALTERACIONES FUNCIONALES

La 1<sup>a</sup> técnica en emplearse fue la FSC (técnica del flujo sanguíneo cerebral).

Técnicas como el riego sanguíneo cerebral (RSC) y el riego sanguíneo cerebral regional (RSCr), permiten obtener imágenes de la fisiología circulatoria cerebral en relación a tareas concretas.

Mediante estudios de RSCr, el grupo sueco de **Ingvar**, aportó el primer testimonio de hipofrontalidad en esquizofrénicos:

En condiciones de reposo y de activación, los esquizofrénicos no mostraban un patrón normal de riego cerebral.

Estos resultados han sido replicados por la mayoría de los autores, aunque también hay algunos no han encontrado el patrón de hipofrontalidad.

Por otro lado, el grupo de Investigación de **Weinberger** encontró un menor incremento del flujo sanguíneo cerebral en el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) en el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, hecho que puede estar relacionado con los trastornos cognitivos que a menudo aparecen en la esquizofrenia.

Este déficit de metabolismo en el DLPFC se asociaba más al subgrupo de sintomatología negativa.

A pesar de los avances que supuso la técnica RSCr, esta no permite obtener imágenes de estructuras subcorticales, y su resolución espacial es escasa.

Estas limitaciones son superadas por la Tomografía por emisión positrones (TEP), la Tomografía Computerizada por emisión de fotones (SPECT) y la Resonancia magnética funcional (RMf).

Los hallazgos más significativos relacionan la esquizofrenia con alteraciones en:

- a) Estructuras corticales: lóbulos frontales y temporales.
- b) Estructuras subcorticales: ganglios basales.

a.1) Lóbulo prefrontal: hipofrontalidad.

- Hay una menor activación de la corteza prefrontal durante los procesos de codificación y de recuperación (tanto con PET como con RMf).
- Esto se interpreta como una menor capacidad de los pacientes esquizofrénicos para generar estrategias de codificación profunda de la información relacionadas con la activación del lóbulo frontal.
- La disminución de la actividad metabólica frontal está asociada con la duración de la enfermedad y con los síntomas negativos.

a.2) Lóbulos temporales:

- El PET y el SPECT muestran hallazgos de incremento y de decremento del metabolismo de la glucosa.
- Se relacionan patrones anormales con:
  - a. Presencia de síntomas positivos.
  - b. Asimetrías en el lóbulo temporal en pacientes con alucinaciones.
  - c. Relación entre la severidad de la sintomatología e incremento de la actividad metabólica en el lóbulo temporal izquierdo.
- Estos resultados convergen con estudios neuroanatómicos y neuropsicológicos que muestran disfunciones lateralizadas (hemisferio izquierdo) en estructuras temporolímbicas en relación con trastornos del pensamiento, alucinaciones auditivas y trastornos del lenguaje.

b) Estructuras subcorticales:

- Con PET: Disfunción de los ganglios basales en la esquizofrenia.
- Mayor densidad de receptores D2 en ganglios basales (putamen y caudado).

- Alteraciones en el sistema límbico relacionadas con el procesamiento de emociones (podrían explicar las alteraciones emocionales de la esquizofrenia).
- Disminución en el metabolismo de la amígdala en tareas de reconocimiento de expresiones faciales emocionales y de escenas de contenido emocional.

## **VI. MODELOS EXPLICATIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA**

Al plantear la etiología, el punto de partida ha de ser la heterogeneidad.

Se pueden identificar tres modelos explicativos:

1. Existe un único proceso etiopatogénico que origina los distintos síndromes esquizofrénicos.
2. Distintos procesos o causas conducen a la esquizofrenia.
3. Existen diversos síndromes (o subtipos) que tienen una etiología diferente y un tratamiento diferente.

### **1. Existe un único proceso etiopatogénico que origina los distintos síndromes esquizofrénicos**

Representantes:

- Breuler: creyó que defectos específicos (pérdida de las asociaciones) explicaban el trastorno.
- Schneider: trastorno mental único.
- La mayor parte de los investigadores.
- También los sistemas diagnósticos se refieren a la esquizofrenia como entidad nosológica unitaria, y consideran los subtipos como variantes dentro de una única categoría.

### **2. Distintos procesos o causas conducen a la esquizofrenia**

Este enfoque se remonta a las entidades propuestas de paranoia, hebefrenia y catatonia, definidas antes de que Kraepelin las reuniera en el síndrome de demencia precoz.

El problema se origina porque a menudo los pacientes manifiestan más de un subtipo e incluso pueden cambiar sus manifestaciones.

A pesar de ello, los subtipos paranoide y hebefrénico tienen una extensa validación. La catatonia a veces se considera como una categoría porque ahora aparece de forma muy infrecuente en países desarrollados, y tiene un curso muy diferente de las otras esquizofrenias.

Nuevas aproximaciones dicotómicas (agudo/ crónico, procesual/reactivo, buen pronóstico/mal pronóstico, tipo I/II) o tricotómicas (positivos/negativos/mixtos) han sido introducidas para reducir la heterogeneidad de la esquizofrenia.

- Lo que diferencia el tipo I del II es la irreversibilidad de los síntomas.
- Si los parámetros discretos (dicotómicos) son utilizados como la única base para la distinción, estaríamos en el modelo nº 3
- La estrategia tricotómica diferencia los criterios de validación de los criterios de definición. Y con la categoría "mixtos" reconoce la ambigüedad.

Esta aproximación considera a la esquizofrenia de forma similar al retraso mental: puede haber causas genéticas y/o ambientales.

El modelo nº2 puede tener una posición teórica fuerte y diferencia categorías distintas en la esquizofrenia, o puede ser un modelo exploratorio para generar nuevas hipótesis, puesto que relaciona variables clínicas e hipotéticos procesos biológicos. De todas formas, este modelo nº 2 es complejo conceptual y metodológicamente.

- Permite la utilización óptima de todos los datos disponibles porque evita conclusiones prematuras.
- Esta aproximación depende principalmente de una integración inductiva a partir de los datos disponibles y es más fuerte para originar nuevas hipótesis, pero puede ser débil para probar hipótesis cuando criterios establecidos previamente definen subgrupos como el paranoide, hebefrénico, tipo I y tipo II.

Aunque los hallazgos no consideran una etiología, sugieren homogeneidad patofisiológica.

### **3. Existen diversos síndromes (o subtipos) que tienen una etiología diferente y un tratamiento diferente.**

Este 3<sup>er</sup> modelo es diferente al 2<sup>o</sup> porque asume qué procesos etiopatológicos discretos subyacen a campos de síntomas específicos.

- P.ej. el proceso "A" lleva a un complejo sintomático 1; el "B" al 2; ...
- Un paciente puede tener uno o más de estos procesos, y estas razones contribuyen a la heterogeneidad.

Desde que **Strauss y Carpenter (1974)** identificaron 3 clusters de síntomas nucleares, muchos han sugerido como síntomas principales:

- síntomas psicóticos positivos
- desorganización y disociación del pensamiento (incluye además comportamiento bizarro)
- síntomas negativos (pobreza del lenguaje, afecto embotado, abulia y anhedonia). Son síntomas de déficit, son síntomas primarios.

Este modelo especula sobre qué distinciones psicopatológicas son cruciales y establece los grupos experimentales y los de comparación en base a las diferencias en los síntomas psicopatológicos.

- en estos diseños se cuestionarían las diferencias psicopatológicas por sí mismas más que la esquizofrenia en general o un subtipo concreto.
- los campos son conceptualizados como categorías no exclusivas y cualquier paciente dado puede estar padeciendo uno o más procesos de la enfermedad.

#### Resumiendo:

Los tres modelos difieren de forma significativa y determinan distintos diseños de investigación, pero todos establecen relaciones clínicopatológicas, que pueden servir como base empírica entre ellos.