



Revisión

¿Neurodesarrollo o neurodegeneración? Estado actual

Anna Mané

Institut de Neuropsiquiatria i Adiccions, Parc de Salut Mar, Fundació IMIM, Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM) G04, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:
Neurodesarrollo
Neurodegeneración
Esquizofrenia

Keywords:
Neurodevelopment
Neurodegeneration
Schizophrenia

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad que se caracteriza por un curso crónico y a menudo incapacitante. A pesar de los avances en el conocimiento de esta enfermedad, todavía hay aspectos poco claros, como son los determinantes del curso y pronóstico. Las 2 hipótesis etiopatogénicas principales que intentan responder a estas preguntas son la hipótesis del neurodesarrollo y la hipótesis neurodegenerativa, no mutuamente excluyentes. Gracias al avance en diferentes técnicas, entre ellas la neuroimagen, en los últimos años se ha podido profundizar en el estudio de estas hipótesis. El presente trabajo revisa críticamente el estado actual de su conocimiento.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Neurodevelopment or neurodegeneration? An update

ABSTRACT

Schizophrenia is characterised by its chronic and often incapacitating course. Despite the advances in the knowledge of this disease, some aspects are still unclear, such as the factors determining its course and prognosis. The two main aetiopathological hypotheses, which try to answer these questions, are the neurodevelopment hypothesis and the neurodegenerative hypothesis, not mutually exclusive. Due to the advances in different techniques, neuroimaging among them, it has made it possible to study these hypotheses in greater detail. The present article critically reviews the current state of its knowledge.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad con una prevalencia cercana al 1% que se inicia típicamente a finales de la adolescencia-principio de la vida adulta. Es muy heterogénea, pudiendo presentar una amplia gama de síntomas, y se caracteriza por un curso crónico y a menudo incapacitante¹. A pesar de los avances en su conocimiento, y sin poner en duda la aportación de los actuales tratamientos, que entre otros hechos han permitido la desinstitutionalización de los pacientes, todavía hoy quedan muchos aspectos de la enfermedad por comprender, entre ellos los mecanismos determinantes del curso y del pronóstico de la enfermedad. Su conocimiento es clave para poder mejorar las estrategias de tratamiento actuales y así disminuir la discapacidad asociada a la enfermedad, ya que todavía es una de las principales causas de discapacidad en gente joven². Sin embargo, en las últimas décadas, gracias a la evolución de diferentes técnicas, entre ellas la neuroimagen, hay un importante progreso en el conocimiento de su posible etiopatogenia.

Existen 2 hipótesis etiopatogénicas principales en la esquizofrenia: la hipótesis del neurodesarrollo y la hipótesis neurodegenerativa. Dichas hipótesis no son mutuamente excluyentes, e incluso podrían ser complementarias³. El objetivo del presente trabajo es revisar críticamente el estado actual de dichas hipótesis.

Hipótesis del neurodesarrollo

La hipótesis del neurodesarrollo postula que la esquizofrenia provendría de un trastorno precoz del desarrollo cerebral, de causa genética y ambiental. Este anormal desarrollo sería prácticamente silente durante la infancia y comenzaría a hacerse patente durante la adolescencia-principio de la vida adulta con la maduración cerebral^{4,5}. Múltiples datos apoyan esta teoría:

- Múltiples estudios de neuroimagen que encuentran alteraciones cerebrales, como dilatación de los ventrículos laterales o disminución de sustancia gris global o en regiones corticales concretas, desde el primer episodio psicótico o incluso antes del comienzo de la enfermedad, como se ha observado en estados de alto riesgo⁶⁻¹⁰. Podemos destacar, entre los diferentes estudios, el metaanálisis de Vita et al.⁶, que incluye 21 estudios de primeros

Correo electrónico: manesantacana@yahoo.es

episodios psicóticos versus controles sanos. Se observa en los primeros episodios, respecto a los controles sanos, una disminución del volumen cerebral total y del hipocampo, y aumento del volumen ventricular. En estados de alto riesgo para psicosis cabe destacar el metaanálisis de 19 estudios realizados en pacientes de alto riesgo para psicosis versus controles sanos con *voxel-based morphometry* (VBM), de Fusar-Poli et al.¹⁰, que incluye una muestra total de 701 controles y 896 pacientes de alto riesgo. Se observa una disminución de sustancia gris en sujetos de alto riesgo respecto controles, en zonas temporoparietales, prefrontales y límbicas.

- Estudios de cohortes en sujetos con complicaciones obstétricas o perinatales, donde se observa mayor riesgo de presentar esquizofrenia en aquellos sujetos que han sufrido complicaciones obstétricas o perinatales. De entre las complicaciones, se han descrito concretamente hemorragias periventriculares, hipoxia, accidentes isquémicos e infecciones virales^{11,12}. Brown¹³, en una revisión de las infecciones perinatales y el riesgo de esquizofrenia, indica un aumento de riesgo de 10-20 veces de presentar esquizofrenia después de exposición prenatal a rubéola; un aumento de riesgo de 7 veces después de infección por influenza en el primer trimestre y de 3 veces en mitad de la gestación y un incremento de 2,5 veces cuando hay presencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii*.
- Diversas alteraciones genéticas que se han asociado a la esquizofrenia implican genes involucrados en la proliferación neuronal, migración o formación de sinapsis, como DISC1 o NRG1¹⁴.
- La mayor prevalencia de anomalías físicas menores, derivadas del ectodermo, en pacientes con esquizofrenia que en la población general, que son indicativas de una alteración en el desarrollo del sistema nervioso central¹⁵.
- La presencia de alteraciones cognitivas y clínicas premórbidas. En un estudio poblacional de seguimiento a 45 años de la *Copenhagen Birth Cohort* se observa que los pacientes que desarrollan posteriormente esquizofrenia presentan una historia de retraso en la consecución de los hitos madurativos¹⁶. Por otro lado, en un metaanálisis de 19 estudios que investigan las alteraciones premórbidas en el coeficiente intelectual (QI) de pacientes que desarrollaran esquizofrenia respecto controles sanos, se observa una disminución del QI en los sujetos que desarrollaran esquizofrenia¹⁷.
- Estudios neuropatológicos, que han fallado en demostrar consistentemente cambios neurodegenerativos (mayor presencia de gliosis que en controles) y observan alteraciones de la citoarquitectura compatibles con una enfermedad del neurodesarrollo¹⁸.

Las alteraciones del desarrollo temprano hemos visto que comportan la aparición de signos y síntomas sutiles durante la infancia y la adolescencia. Para explicar el retraso en la completa expresión de la enfermedad hacia el final de la adolescencia se ha sugerido que esta se hace evidente cuando el cerebro alcanza su madurez funcional, especialmente el córtex prefrontal, y se produce eliminación de conexiones cerebrales y potenciación de otras. Entonces el cerebro ya no es capaz de resistir estos cambios y eclosiona la enfermedad. Además, en esta época se añaden también factores ambientales (estrés, tóxicos) y hormonales que pueden contribuir al inicio de la enfermedad. Las alteraciones del neurodesarrollo también podrían influir en esta regulación anormal de la maduración cerebral¹⁹.

Es importante destacar que a pesar de que fue formulada hace más de 2 décadas, y de la enorme evidencia que la sustenta, pocos cambios en el tratamiento relacionados con su conocimiento se han hecho, y es tan solo recientemente que se empieza a valorar una reconceptualización del tratamiento desde el neurodesarrollo²⁰.

Diversos autores han sugerido considerar 4 estadios en la esquizofrenia²¹, desde la época de riesgo no sintomática prácticamente (estadio 1), a los pródromos (estadio 2), a la psicosis

aguda (estadio 3) y a la psicosis con discapacidad crónica (estadio 4). Debería encontrarse la manera de poder diagnosticar estos estadios adecuadamente y actuar en cada una de ellos, siendo capaces ya desde la época de riesgo de actuar sobre las alteraciones cerebrales que llevan de esta etapa de riesgo asintomática a los pródromos, y así sucesivamente, como se ha hecho con muchas otras enfermedades, como con la enfermedad coronaria.

Ya se ha realizado un enorme trabajo para intentar definir el estadio prodrómico y poder tratarlo, aunque la sensibilidad y la especificidad de las herramientas diagnósticas actuales todavía podrían mejorar. La neurociencia cognitiva podría tener un papel crucial en el incremento de la sensibilidad y la especificidad de la detección adecuada de esta época prodrómica²². Los resultados de la intervención en esta fase todavía son, como mucho, modestos²³. Por lo que respecta al estadio 1, es preciso principalmente que conozcamos todos los factores genéticos, epigenéticos, cognitivos y fisiológicos que dan vulnerabilidad a la enfermedad y conocer cómo actúan, para entonces poder realizar abordajes preventivos.

Como hemos visto, con la hipótesis del neurodesarrollo se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de la enfermedad. Sin embargo, no parece poder explicar otros aspectos clave, como el curso deteriorante observado en muchos pacientes, sobre todo después del comienzo de la enfermedad.

Hipótesis neurodegenerativa

La hipótesis neurodegenerativa, en cambio, señala la existencia de un proceso patológico activo asociado al curso de la enfermedad, y más concretamente a los periodos de exacerbación, por neurotoxicidad de la psicosis aguda, que explicaría el progresivo deterioro observado en algunos de estos pacientes, sobre todo en los primeros años después del comienzo de la enfermedad²⁴.

Esta hipótesis está apoyada fundamentalmente por:

- Estudios de seguimiento clínico después del inicio de la enfermedad, que observan un deterioro en el funcionamiento de los pacientes durante el seguimiento, sobre todo en los pacientes que han presentado mayor tiempo de sintomatología psicótica positiva²⁵.
- Estudios prospectivos de neuroimagen, que observan una pérdida acelerada de tejido cerebral o dilatación de los ventrículos, sobre todo en los primeros años de evolución de la enfermedad.

Diversos estudios prospectivos en pacientes crónicos o en diferentes fases de la enfermedad han encontrado alteraciones progresivas^{26,27}. Sin embargo, parece que es en los primeros años después del comienzo que se producen la mayor parte de los cambios¹. Además, los estudios en pacientes crónicos tienen el inconveniente de que se realizan en pacientes que ya suelen haber tomado medicación durante mucho tiempo.

Específicamente, en el seguimiento desde el inicio de la enfermedad algunos estudios han encontrado mayor dilatación de los ventrículos respecto a los controles²⁸⁻³¹, disminución respecto a los controles de sustancia gris global²⁸, o disminución de sustancia gris en áreas específicas, principalmente temporales³²⁻³⁴ y frontales^{32,35}. Sin embargo, algún estudio prospectivo o no ha encontrado cambios con la evolución respecto a los controles³⁶, o incluso se ha descrito una reversibilidad de los cambios iniciales en la sustancia gris después de un año de seguimiento³⁷.

Esta no consistencia absoluta de los resultados podría deberse a diferentes factores: la propia heterogeneidad de la enfermedad (que incluye una amplia variedad de síntomas y evoluciones diferentes, y este hecho puede influir en los cambios cerebrales), el tamaño de la muestra, el diferente tiempo de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188685>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188685>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)