

L. Jiménez Díaz

Cátedra de Psicología Clínica Infantil
Universidad de Salamanca

Estudios ultraestructurales realizados con antipsicóticos en animales: implicaciones para la psiquiatría

R. Ginés Llorca

Salamanca
Europa Artes Gráficas
2004

Se trata, en parte, de una reedición de trabajos publicados con anterioridad; parte de ellos son inéditos, unos en español, otros en inglés y uno bilingüe (inglés-español), publicado en la revista ACTAS LUSO-ESPAÑOLAS DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA (1982;10[6]:351-8). Se recogen investigaciones realizadas desde 1981 por investigadores psiquiatras (Ledesma, Llorca, Montejo, Blázquez-Garrudo y Urdániz) e investigadores anatómicos (Amat, Pastor, Álvarez Morujo, Toranzo, Peláez, Sánchez y Amat-Peral). Todos ellos de la Universidad de Salamanca.

Resultado de estas investigaciones fue el hallazgo de unas modificaciones de la estructura de la sinapsis, observadas en ratas, en el núcleo arcuato del hipotálamo, que denominaron sinapsis abiertas o fenestradas, que consistían en portones o aberturas de comunicación entre la presinapsis y la post-sinapsis. Estos hallazgos fueron observados en tejido cerebral normal, y especialmente en situaciones experimentales, en animales, muchos tratados con estrógenos o antipsicóticos.

Estos hallazgos que han suscitado polémica en la comunidad científica nacional e internacional fueron encontrados también por investigadores de anatomía de la Universidad de Valladolid (Gómez Bosque, Gil Verona y Coca García) que los encontraron en hámster utilizando antipsicóticos típicos y atípicos y en diversos núcleos cerebrales (*accumbens*, estriado y otros). Los resultados de estos investigadores de la Universidad de Valladolid fueron publicados, conjuntamente con los de los investigadores de la Universidad de Salamanca, obteniendo un *Accésit* al Premio Sancho Velasco de Cuéllar en el Congreso Internacional sobre Psicosis y XIV Reunión de la Sociedad Castellano-Leonesa celebrada en Palencia en abril de 1997.

También este tipo de sinapsis, abiertas o fenestradas, fueron encontradas en núcleos mesencefálicos de gatos domésticos normales por el profesor González Santander y sus colaboradores de anatomía de la Universidad de Alcalá de Henares, que los denominaron sinapsis comunicadas.

Estas modificaciones sinápticas, que parecían romper con el paradigma de la concepción sináptica de Cajal-Sherrington,

se compaginan con las recientes investigaciones de Agnati, Fuxe y otros, que describen la transmisión extrasináptica que denominan *volume transmission*, que pretende complementar o superar el paradigma de Cajal-Sherrington, que parecía irrefutable.

Los últimos tres trabajos recogidos han sido basados en una tesis doctoral, realizada por la doctora Ruano Estévez, dirigida por Ledesma, Blázquez-Arroyo, Amat y Pastor. En alguno de estos tres últimos trabajos han intervenido Llorca, Montejo y Asensio. Nunca antes han sido publicados. Estimo que los resultados que se presentan son del más alto interés. Las ratas fueron tratadas con antipsicóticos típicos (clorpromazina y haloperidol). En estos estudios iniciales se refieren únicamente a la clorpromazina.

A las ratas se les inyectaron dosis progresivas, llegando a las dosis más altas equivalentes en clínica humana. Un grupo de ratas tratadas fue sacrificado después de varias semanas de descanso de medicación. Aparte de la observación de la presencia de sinapsis abiertas o fenestradas, el hallazgo más importante fue un aumento de la glía que rodeaba a las neuronas con una reducción del número de contactos sinápticos de forma estadísticamente significativa.

Al revisar la bibliografía los autores comprobaron que sus resultados no eran únicos, como le ocurría al grupo español en los hallazgos de sinapsis abiertas, destacando el trabajo de Selemon et al. (1999), que encontró aumento de densidad glial en distintas áreas cerebrales en monos tratados con antipsicóticos típicos y atípicos; pero los investigadores españoles además describen en estos trabajos que si los animales descansaban 25 días de ser inyectados antes de ser sacrificados, la glía volvía a los valores normales, no diferenciándose de los controles.

Los autores plantean la necesidad de realizar muchos más trabajos con antipsicóticos típicos y atípicos estudiando diversas estructuras cerebrales, no sólo el núcleo arcuato, cosa que expresaron que están realizando.

Las nuevas hipótesis que plantean los autores son las siguientes:

- En la esquizofrenia existe un déficit de glía (estudios clínicos y *post mortem* en la bibliografía así lo admiten).
- Un mecanismo de acción de los antipsicóticos que parece importante es producir un aumento de glía.
- En los estudios con neuroimagen en la esquizofrenia, donde se encuentran variaciones volumétricas de estructuras cerebrales, es fundamental separar los casos de pacientes tratados de los pacientes sin tratamiento antipsicótico previo.
- Existe una relación entre las recaídas en la esquizofrenia y el descanso de la toma de antipsicóticos, pues en los animales tratados al dejar 25 días de ser tratados y

ser sacrificados la glía vuelve a la normalidad y no hay diferencias con los controles.

Todos los trabajos han sido realizados utilizando microscopio electrónico de transmisión, siguiendo las técnicas habituales.

Este libro recoge una presentación del profesor Ledesma Jimeno, varios prólogos especializados, uno del profesor Lóbez-Ibor, otro del profesor Ginés Llorca y otro del profesor Juan Luis Blázquez, anatómico y director del Servicio General de Microscopía Electrónica de la Universidad de Salamanca.