

Neuroimagen y síntomas fundamentales en esquizofrenia

M. I. LOPEZ-IBOR*, J. J. LOPEZ-IBOR** Y J. L. AYUSO GUTIERREZ**

* Servicio de Medicina Nuclear. ** Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario San Carlos, Universidad Complutense. Madrid.

Resumen

La complejidad del cuadro clínico de la esquizofrenia es una característica esencial de la enfermedad, que ha llevado a intentos de ordenar los síntomas presentes y el curso clínico en subtipos diversos o agruparlos en constelaciones sindrómicas. La respuesta no homogénea a los tratamientos, en especial a los biológicos, justifica estos intentos de diferenciación.

Diversos autores han intentado definir síntomas primarios o fundamentales, directamente relacionados con el proceso morboso subyacente y síntomas secundarios, que reflejan mecanismos de adaptación o reacciones frente a ellos. De un modo paralelo, se han descrito síntomas de primer orden, patognómicos y síntomas de segundo orden. Así surge un problema en la psicopatología, tan latente como constante, que es el de dirimir hasta qué punto son primarios los síntomas de primer orden.

Palabras clave: Neuroimagen. Esquizofrenia. PET, SPECT. TAC. RMN. Síntomas positivos (esquizofrenia). Síntomas negativos (esquizofrenia).

Summary

The complexity of the clinical picture of schizophrenia is an essential feature of the disease that has led to attempts at organizing the symptoms and clinical course into different subtypes or grouping them into symptom constellations. Variations in response to treatment, particularly biological treatment, justifies the effort of differentiation.

Various authors have tried to define primary or fundamental symptoms, that are directly related with the underlying abnormality, and secondary symptoms, which involve adaptive or reactive mechanism. Similarly, first-order symptoms, pathognomic symptoms, and second-order symptoms have been described. A constant latent problem in psychopathology is to determine the degree in which first-order symptoms are primary.

Key words: Neuroimaging. Schizophrenia. PET, SC Scan, MRI, Positive symptoms (schizophrenia). Negative symptoms (schizophrenia).

En la quinta edición de su Tratado de Psiquiatría, publicada en 1896, Kraepelin describe por primera vez la demencia precoz. Era el resultado de los esfuerzos realizados desde un siglo antes por los psiquiatras para estudiar las manifestaciones de la locura y encontrar las bases conceptuales de su agrupación en entidades morbosas. Desde entonces la esquizofrenia ha ocupado un lugar central único en la medicina mental.

Para Falret (1854), el curso de trastornos aparentemente diferentes era reflejo de una etiología común y permitía definir lo que denominaba una forma «natural» de la enfermedad, una especie morbosa en el sentido que el término tenía en medicina, aunque incluso cuando fueran desconocidas las lesiones causales. Kraepelin, que recopila los puntos de vista de su época, describe la demencia precoz, convencido del carácter inevitable de su evolución hacia la *Verblödung* –debilitamiento de las funciones mentales–. Sin embargo, en la última edición de su tratado reconoce que existen casos de larga evolu-

ción sin deterioro, a los que denominó de forma provisional parafrenias.

Bleuler en 1908, crea un nombre, esquizofrenia, cuyo rasgo central no es su curso sino su estado, una particular forma de escisión de la personalidad. Además, la enfermedad pierde su carácter de entidad unitaria, constituyendo «un grupo de psicosis» que no se pueden entender por sí mismas, precisando la investigación de los síntomas generales y comunes.

La teoría de los síntomas de las esquizofrenias conduce a ordenarlos en dos categorías: a) primarios o fisiógenos que traducen una alteración funcional del cerebro y son los que surgen directamente del proceso patológico y b) secundarios y psicógenos que comienzan cuando «la psique enferma reacciona ante algunos procesos internos o externos». Bleuler distingue además otras dos categorías de síntomas, los llamados *fundamentales* que siempre están presentes en todas las formas y en todos los estadios y que son por lo tanto esenciales para el diag-

nóstico. Son los trastornos de las asociaciones, de la afectividad, la ambivalencia y el autismo (desde entonces se les ha llamado las cuatro A). La segunda categoría son síntomas *accesorios* más inconstantes y sin valor diagnóstico real, por ejemplo las alucinaciones, las ideas delirantes, la despersonalización, la catatonía y los síntomas agudos.

En 1913, Jaspers (1980) introduce las nociones de *proceso*, como algo nuevo que irrumpe en personalidad y modifica su estructura y *desarrollo*, como algo potencial de la persona y que se intensifica en el curso de la evolución del trastorno. La esquizofrenia entonces es definida como un proceso.

Los conceptos de Schneider (1975), son los que han tenido un impacto más duradero y profundo entre los clínicos. El pronóstico desfavorable, elemento fundamental para Kraepelin se admite como frecuente pero su importancia se relativiza. El fin primordial de Schneider es clínico. La presencia de uno solo de los síntomas que denomina de *primer orden* como alucinaciones auditivas, trastornos de la vivencia del yo (como el robo o la divulgación del pensamiento) o los sentimientos de influencia, en ausencia de lesión o afección orgánica, es suficiente para afirmar el diagnóstico de esquizofrenia. Los síntomas de primer orden son *sólo* patognómicos.

En la actualidad sigue existiendo un problema latente en la conceptualización de la esquizofrenia: ¿Hasta qué punto son primarios los síntomas fundamentales o de primer orden de la esquizofrenia? Autores como López Ibor (1957) afirman que los síntomas de primer orden: oír voces en forma de diálogos o comentarios, robo del pensamiento, percepción delirante y vivencias de influencia en el campo del sentimiento, de las tendencias y de la voluntad, suponen la vivencia de una invasión del otro en uno mismo y por tanto están en relación con lo que Jaspers (1980) y Wyrsh (1952) consideraban como un rasgo esencial de la alteración de la esquizofrenia, la alteración de la vivencia del yo, que se manifiesta en que se borran las barreras entre el yo y el mundo. Esta pérdida de la vivencia del yo enlaza con una de las acepciones del término de enajenado que es aquel que ha perdido el control de sus actos.

La medicación neuroléptica no actúa de la misma manera en todos los síntomas de la enfermedad. De hecho potencia algunos o induce la aparición de ciertos síntomas entre ellos los que están presentes en los estadios residuales de la enfermedad. Por este motivo los neurolépticos no pudieron ser nunca considerados como antiesquizofrénicos pero sí como antipsicóticos. En los últimos años está adquiriendo más importancia lo que Conrad (1963) llamó *pérdida del tomo energético* y más recientemente Janzarik (1976) denomina *insuficiencia dinámica* para concebir la esquizofrenia. Berner (1965) propone un modelo que deriva de este autor, en el que considera los síntomas de primer orden de Schneider como inespecíficos y secundarios. Son una reacción a un proceso orgánico (subyacente), que es lo que se manifiesta en los síntomas residuales, pero también en manifesta-

ciones prodrómicas que anteceden, incluso durante años, a la aparición del cuadro clínico. Un intento más sólido de aglutinar variables genéticas, hispatológicas, bioquímicas, clínicas y terapéuticas es el llevado a cabo por Crow (1980), que propone distinguir dos síndromes: el *síndrome tipo I*, con síntomas llamativos (alucinaciones, delusiones) que son de comienzo agudo y que tras su remisión se alcanza un buen funcionamiento social, y el *síndrome tipo II*, cuyos síntomas se contraponen como negativos a los anteriores (trastornos de la atención, atonía afectiva, pobreza de expresión y contenido del lenguaje, abulia, anhedonia, apatía y asociabilidad, mala adaptación social) de curso crónico y que se corresponde a la demencia precoz de Kraepelin.

Se afirma que en el tipo I no existen alteraciones detectables mediante la tomografía axial computarizada (TAC) y las pruebas neuropsicológicas son normales, pero existe un aumento de la actividad de receptores de dopamina. Contrariamente, en el tipo II la TAC revela anomalías cerebrales como los ventrículos aumentados de tamaño que señalan indirectamente la presencia de una atrofia de las áreas corticales y subcorticales. Los pacientes de este tipo obtienen bajos resultados en las pruebas neuropsicológicas como consecuencia de la lesión cerebral o del trastorno de atención y además existiría en ellos una baja actividad dopaminérgica. Las manifestaciones de las esquizofrenias tipo I responden bien a los fármacos que bloquean las vías dopaminérgicas, mientras que en las de tipo II los neurolépticos apenas producen alivio. Más aun, cuando en las formas tipo I ceden los síntomas notorios, se hacen manifiestos los del tipo II refractarios a los psicofármacos.

Crow (1980) advierte que los pacientes tipo I que desarrollan síntomas tipo II y pueden perder los síntomas positivos pero es difícil que los pacientes tipo II pierdan los síntomas negativos, o lo que es lo mismo, el déficit pocas veces es reversible.

Las categorías de síntomas postuladas por Andreasen y cols. (1982), síntomas positivos y negativos, y la posterior división de los positivos en psicóticos y desorganizados, se sustentan en un análisis cuidadoso de los síntomas positivos y negativos y en la correlación de esa asociación con otras variables biológicas (actividad de las monoaminooxidasas, prolactina plasmática, estructura ventricular), clínicas y de la personalidad prepresicótica.

Desde los primeros estudios mediante la TAC se apunta hacia una asociación entre los síntomas negativos y alteraciones estructurales del cerebro, especialmente dilatación ventricular, verosímilmente muy precoz, ya que se acompañan de anomalías paralelas del cráneo, lo cual indicaría que se produjeron antes que esta bóveda ósea adquiriera su configuración final (López-Ibor y cols., 1981, Messimy y cols., 1984).

Estudios de resonancia magnética cerebral (RM) demuestran una asociación de los síntomas negativos con una alteración de las siguientes estructuras cerebrales: sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo (Benson y cols., 1987), ambos cuernos temporales (Boggers y

cols., 1990), dilatación ventricular (Andreasen y cols., 1990), disminución de ambos núcleos caudados (Young y cols., 1991), aumento del cociente fronto/temporal a nivel del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo (Williamson y cols., 1991) y aumento de los cocientes ventricular/cerebral y fisura de Silvio/cerebro (Gur y cols., 1994).

La aparición de las técnicas funcionales de imagen ha supuesto un importante avance en la comprensión del funcionamiento normal y anormal del cerebro. En la actualidad la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) siguen siendo las técnicas que aportan más información, ya que permiten cuantificar el flujo sanguíneo y metabolismo cerebral, además de tener una resolución espacial de mayor calidad. El gran reto de estas técnicas es el encontrar determinantes neurobiológicos para diversos trastornos mentales no orgánicos, ya que en general no existe ninguna duda de que las enfermedades psiquiátricas se deben a alteraciones en el funcionamiento en el cerebro.

Pero estas técnicas por sí no diferencian entre la lesión patológica, las compensaciones a las mismas, la reacción psicológica y el estado psicológico durante la misma, no permitiendo establecer correlaciones nosológicas pero sí psicopatológicas. Por lo tanto, los resultados deben interpretarse siempre junto con los datos clínicos y éstos a su vez deberían integrarse con los conocimientos actuales de la fisiopatología de cada entidad.

En un estudio realizado por uno de nosotros (López-Ibor, 1994) en enfermos con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), separamos la muestra (24 pacientes) en aquellos que además cumplían criterios DSM-IV-r para depresión mayor, los que tenían tics y los que padecían un toc sin otra sintomatología acompañable. Los comparamos con un grupo control de ocho sujetos sanos emparejados en edad y sexo. Les realizamos una serie de SPECT en reposo. Los enfermos de TOC presentan una hipercaptación en los ganglios de la base izquierdos y en el hipocampo izquierdo. Los que presentan sintomatología depresiva asociada presentan captaciones disminuidas en casi todas las regiones cerebrales que estudiamos, siendo estas diferencias más llamativas en los ganglios de la base de ambos lados, en ambos lóbulos parietales, en la corteza orbitofrontal (bilateralmente) y en ambos tálamos. Aquellos enfermos que además presentan tics tenían una hipercaptación en ambas regiones cingulares, en la corteza orbitofrontal (bilateralmente) y en el lóbulo frontal izquierdo. Por lo tanto la sintomatología depresiva y la presencia de tics pueden artefactar las determinaciones del flujo en los enfermos con trastorno obsesivo compulsivo.

Los estudios realizados con estas técnicas en el síndrome esquizofrénico reflejan la existencia de una hipofrontabilidad, que diversos autores como Andreasen y cols. (1984, 1988) y Liddle y cols. (1992) han relacionado con los síntomas negativos y que es independiente de la medicación o de la cronicidad del trastorno, pero que, sin embargo, no es específico de la esquizofrenia, por

ejemplo autores como Dolan y Coy (1993), encuentran estas mismas alteraciones en las psicosis afectivas.

La esquizofrenia se caracteriza por alteraciones estructurales menores, que en el caso de la dilatación ventricular deben ser entendidos como un factor de riesgo más que como una lesión causal (Chua y McKenna, 1995). La neuroimagen funcional descubre alteraciones en la actividad de diversas áreas cerebrales y no sólo un déficit en el córtex prefrontal. Por lo tanto, el estudio de la esquizofrenia debe encaminarse hacia la búsqueda de aquello que es primario en ese trastorno. En este sentido son fundamentales las aportaciones hechas por las nuevas pruebas dinámicas de flujo y metabolismo cerebral.

Después de casi cien años la vigencia del concepto de demencia precoz persiste como una entidad unitaria. Por el contrario, la persistencia de subformas clínicas de la misma no parecen tan justificables. Por otra parte, el trastorno continúa mostrando una gran complejidad que se acentúa por el hecho de que los diversos autores han estudiado la enfermedad en situaciones asistenciales y desde perspectivas diferentes. La vía que parece más prometedora para esclarecer la enfermedad es la de ordenar sus manifestaciones clínicas en complejos sintomáticos que mantengan una unidad e independencia relativa en sí mismos y que pueda correlacionarse con estudios de neuroimagen y con interpretaciones etiopatogénicas intentando hacer una distinción entre síntomas fundamentales del proceso morboso, mecanismos compensatorios de orden neurobiológico, así como las reacciones individuales y ambientales a los síntomas y déficit de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDREASEN, N. C.: «Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability». *Arch. Gen. Psychiatry*, 39, 784-788, 1988.
2. ANDREASEN, N. C.; OLSON, S.: «Negative versus positive schizophrenia: Definition and validation». *Arch. Gen. Psychiatry*, 39, 789-794, 1982.
3. ANDREASEN, N. C.: «Brain imaging: Applications in psychiatry». *Science*, 239, 1381-1388, 1988.
4. Andreasen, N. C. «Neural mechanism of negative symptoms». *Brit. J. of Psychiatry*, 155 (suppl. 7), 49-52, 1989.
5. ANDREASEN, N. C.: «The neuronal mechanism of mental phenomena». En: *Schizophrenia. From mind to molecule* (Ed. Andreasen). American Psychiatric Press, Washington.
6. ANDREASEN, N. C.; ARNDT, S.; ALLIGER, R.; MILLER, D. y FLAUM, M.: «Symptoms of schizophrenia. Methods, meaning and mechanisms». *Arch. Gen. Psychiatry*, 52, 341-355, 1995.
7. BENSON, J. A. O.: «Nuclear magnetic resonance brain imaging in chronic schizophrenia». *Brit. J. of Psychiatry*, 150, 161-163, 1990.

8. BLEULER, E.: «Die Prognose der dementia Praecox - Schizophrenia Gruppe». Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, 65, 436-464, 1908.
9. BOGGERTS y cols.: «Reduced temporal limbic structure. Volumes on magnetic resonance imaging in first episode schizophrenia». Schizophrenia REsearch, 35, 1-13, 1990.
10. CHUA, S. E. y McKENNA, P. J.: «Schizophrenia, a brain disease? A critical review of structural and functional abnormality in the disorder». Brit. J. of Psychiatry, 166, 563-582, 1995.
11. CONRAD, K.: «La esquizofrenia incipiente. Intento de un análisis de la forma de delirio». Alhambra, Madrid, 1963.
12. CROW, T. J.: «Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process?» Brit. Med. J., 80, 66-68, 1980.
13. CROW, T. J. «Temporal lobe asymetries as the key to the etiology of schizophrenia». Schiz. Bull., 16, 433-443, 1990.
14. OMS: «Clasificación internacional de las enfermedades: trastornos mentales y del comportamiento (CIE 10)». 10ª edición. Meditor, Madrid, 1992.
15. WPA: «Diagnostic criteria for schizophrenia and affective disorders». WPA, Viena, 1983.
16. DOLAN, R. J. y COY: «Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses: Symptoms or disease specificity?» J. of Neurol., Neurosurg. and Psychiat., 56, 1290-1294, 1993.
17. APA: «DSM-III-R: Criterios diagnósticos». Masson, Barcelona, 1980.
18. GUR, R. E., et al.: «Relations among scales in schizophrenia». Amer. J. of Psychiatry, 151, 343-350, 1994.
19. GRÜNWARD, F.; KASPER, S.; BIER SAC, H. J. y MÖLLER, H. J.: «Brain SPECT imaging in psychiatry». De Gryter, Nueva York y Berlín, 1995.
20. GUTIERREZ, M.; EZCURRA, J. y PICHOT, P.: «Esquizofrenia entre la sociogénesis y el condicionamiento biológico». Neurociencias, Barcelona, 1995.
21. JANZARIK, W.: «Die Krise der Psychopathologie». Nervenarzt, 47, 535-542, 1976.
22. JASPERS, K.: «Psicopatología general». 4ª edición, Beta, Méjico, 1980.
23. LIDDLE, P. F.: «Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia». Brit. J. of Psychiatry, 160, 179-186, 1992.
24. LÓPEZ IBOR, J. J.: «Análisis estructural de la sintomatología esquizofrénica. En: Symposium sobre la esquizofrenia (Ed. López Ibor). CSIC, Madrid, 1957.
25. LOPEZ-IBOR, J. J.; GARDEUR, M.; MESSIMY, R.; METZGER, J.; TRUJILLO, M.; VIAÑO, J. Y LOPEZ-IBOR, L.: «Computerized tomography in schizophrenia: Clinical and morphological results». En: Biological Psychiatry. (Ed. C. Perris, G. Struwe, B. Janson), Elsevier - North Holland. Amsterdam, 250-254, 1991.
26. LOPEZ-IBOR, M. I.: «Mecanismos serotoninérgicos en el trastorno obsesivo-compulsivo. Estudio neuroendocrino y de flujo sanguíneo cerebral». Tesis doctoral. Universidad Complutense, Madrid, 1994.
27. MESSIMY, R.; LOPEZ-IBOR, J. J.; LÓO, H.; METZGER, J. y DENIKER, P.: «Tomodensitometrie (CT Scanner) au cours de la schizophrénie. Confrontation avec les resultats d'autres investigations». L'Encephale, 10, 69-77, 1984.
28. SCHNEIDER, K.: «Patopsicología clínica». 4ª edición. Paz Montalvo, Madrid, 1975.
29. WILLIAMSON, P., et al.: «Correlations of negative symptoms in schizophrenia with frontal lobe parameters on magnetic resonance imaging». Brit. J. of Psychiatry, 159, 130-134, 1991.
30. YOUNG, A., et al.: «A magnetic resonance imaging study of schizophrenia: brain structure and clinical symptoms». Brit. J. of Psychiatry, 158, 158-164, 1991.

Correspondencia:
 J. J. López-Ibor
 Avda. Nueva Zelanda, 44
 28035 Madrid