

## Aportaciones de las neuro-imágenes a la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia

■ La hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia se propuso por primera vez hace más de 30 años con base únicamente en evidencias indirectas. Los primeros estudios *post mortem* del tejido cerebral de pacientes demostraron una mayor densidad de receptores  $D^{2/3}$  en el estriado. Esta evidencia se complementó al encontrarse en algunos estudios posteriores con pacientes un aumento en los niveles de dopamina y de sus metabolitos en el líquido céfalo-rraquídeo. Sin embargo, lo que mostraban estas evidencias era un aumento de actividad de la dopamina determinada por modificaciones funcionales de la post-sinapsis pero no identificaban algunos de los aspectos más importantes de la función dopaminérgica como, por ejemplo, lo que sucede en la pre sinapsis en relación a la síntesis y liberación del neurotransmisor y sus implicaciones en la funcionalidad del sistema.

La introducción de las técnicas de imágenes como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), ha permitido estudiar *in vivo* la actividad de muchas funciones cerebrales, entre ellas las de la neurotransmisión dopaminérgica. Con estas técnicas se han podido investigar los parámetros dopaminérgicos en la enfermedad incluyendo la actividad y densidad de los receptores  $D^{2/3}$  post sinápticos y la función pre sináptica (síntesis, capacidad, liberación y transportadores).

El propósito de este estudio fue hacer una síntesis de los hallazgos encontrados con la PET y la SPECT en la esquizofrenia, en relación a la función de la dopamina por medio de un procedimiento de meta-análisis. Se incluyeron básicamente las investigaciones que habían considerado como región de interés principal a la zona del estriado debido a que es la estructura cerebral con mayor densidad de proyecciones dopaminérgicas, además de que sus cambios pueden ser confiablemente identificados por estudios de imágenes y de que se relacionan con la intensidad de los síntomas, la respuesta al tratamiento y el inicio del padecimiento. Los autores agruparon los hallazgos en tres categorías: la función dopaminérgica en la pre-sinapsis, la disponibilidad del transportador de la dopamina y la disponibilidad del receptor. Los datos que muestran en sus resultados son las diferencias encontradas con respecto a un grupo comparativo de sujetos sanos. Realizaron meta-análisis separados para cada una de las tres áreas. Los tamaños estandarizados

de los efectos de los estudios individuales se incluyeron en un modelo meta-analítico de efectos aleatorios y el tamaño acumulado de los efectos se analizó con la aplicación de la prueba estadística  $d$  de Cohen. Esta prueba se aplica para determinar el tamaño del efecto como diferencia de medias estandarizadas. Es decir, informa sobre cuántas desviaciones típicas de diferencia hay entre los resultados de los dos grupos que se comparan (grupo experimental y grupo de control, o bien del mismo grupo antes y después de la intervención). También aplicaron un análisis de sensibilidad, el cual determina qué tanto los valores de una variable independiente impactarán a una variable dependiente en particular, y finalmente llevaron a cabo un análisis para determinar la heterogeneidad de los resultados aplicando el estadístico  $I^2$ , el cual genera un estimado del porcentaje de variabilidad de los resultados con probabilidades de ser una verdadera diferencia del efecto, en oposición al azar.

**Función pre-sináptica dopaminérgica:** En este apartado incluyeron 17 estudios y 15 publicaciones con un total de 231 sujetos y 251 controles. El análisis global de los resultados de los estudios mostraron una elevación significativa de esta función en la esquizofrenia con un claro tamaño del efecto ( $d = 0.79$ ). El valor  $I^2$  fue 39.92% indicando una heterogeneidad entre estudios de moderada a baja. La inspección visual al graficar los datos reveló una asimetría que indica un posible sesgo de publicación. No se identificó influencia por año de publicación o por edad de los sujetos. Para evitar que el tratamiento con antipsicóticos fuese un factor de confusión se hizo un análisis adicional incluyendo exclusivamente a los estudios de pacientes libres de tratamiento. Este mostró que con estos sujetos se generaba una diferencia mayor en comparación con los pacientes tratados y con los controles. Con respecto al tamaño de los efectos agrupados por método de imagen, se encontró que cuando se incluían sólo a los estudios con metodologías de radiomarcadores se identificaba una mayor actividad en la esquizofrenia.

**Transportador de dopamina:** En esta parte incluyeron 11 estudios con 152 pacientes y 132 controles sanos. No se encontraron diferencias significativas entre grupos con respecto a la actividad y funcionalidad de esta molécula.

**Receptores  $D^{2/3}$ :** En este análisis incluyeron 22 estudios con 337 pacientes y 324 controles. Con respecto a la densidad de estos receptores se identificó una elevación significativa en la esquizofrenia con un tamaño del efecto de  $d = 0.26$ . El valor  $I^2$  fue de 63.93% que indica una heterogeneidad entre estudios de moderada a elevada. No hubo evidencia de sesgo de publicación ni efectos significativos por año de publicación. Tampoco hubo diferencias cuando se analizaron las muestras exclusivas de pacientes libres de tratamiento.

**Subregiones del estriado:** Se analizaron en forma separada el caudado y el putamen. En los estudios de función pre sináptica hubo una elevación significativa en la esquizofrenia para el área del putamen pero no para el caudado. No hubo diferencias entre las regiones entre pacientes y controles en los estudios del transportador ni en los de receptores D<sup>2/3</sup>.

El estudio concluye que la función dopaminérgica pre sináptica está claramente alterada en la esquizofrenia con evidencia generada por un amplio tamaño del efecto. No hubo diferencias en cuanto a la disponibilidad del transportador de dopamina y hubo una pequeña elevación de la disponibilidad de receptores D<sup>2/3</sup>, si bien esto no se pudo corroborar con suficiente consistencia. Consideran que es factible que su trabajo presente ciertas limitaciones debidas a varios aspectos, entre ellos la diferente calidad de los estudios incluidos a pesar de que trataron de seleccionar a los mejores, pero si hubieran incluido a todos los estudios habrían reducido el sesgo de selección y habrían afectado la uniformidad en cuanto a la calidad. La heterogeneidad de los estudios de función pre sináptica fue de baja a moderada lo cual sugiere que hay consistencia entre ellos, no obstante se encontró una mayor heterogeneidad en los estudios del transportador y de los receptores. Una posible hipótesis es que la elevación de la función pre sináptica de dopamina se podría explicar por una densidad incrementada de las terminales de dopamina en el estriado, sin embargo esto no puede ser así por dos razones: este cambio tendría que ir a la par con un incremento similar del transportador pero hasta ahora no hay evidencia de ello, y adicionalmente en las muestras *post-mortem* debería encontrarse un aumento de neuronas dopaminérgicas, lo cual tampoco ha sido corroborado. Por consiguiente, es factible que el incremento de la actividad dopaminérgica se explique por un aumento en la síntesis y liberación del neurotransmisor. En cuanto a la disponibilidad del transportador de dopamina no hay evidencia de sesgo de publicación y el tratamiento con antipsicóticos no explica los hallazgos, es posible entonces que las diferencias en las características clínicas como gravedad o fase de la enfermedad puedan ser el origen de la heterogeneidad. En cuanto a los receptores, no hay evidencia de sesgo de publicación y no hubo diferencias entre grupos en los análisis iterativos lo que indica que no hay una diferencia sustancial.

Los hallazgos de este trabajo confirman *in vivo* la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia pero, a diferencia de la teoría inicial, encuentran datos que indican que la falla es pre sináptica, que afecta la síntesis y liberación de la dopamina y que no hay datos que indiquen consistentemente que en ello participe la disponibilidad de sus receptores en la post-sinapsis. Si bien se comprueba que la alteración dopaminérgica es la vía común final de la psicosis no se resuelve la incógnita de qué es lo que lleva a tal alteración. Se han propuesto explicaciones plausibles para intentar resolverla: una es que cabría la posibilidad de que la alteración funcional del sistema se inicie a partir de una reducción de la neurotransmisión de dopamina mediada por receptores D<sup>1</sup> en la corteza frontal y que ello lleve a la falla regulatoria; otra es que la disfunción de glutamato participe indirectamente en el proceso. Finalmente los autores exponen qué es lo que aportan sus hallazgos con respecto a la práctica del manejo farmacológico de la esquizofrenia. Consideran que los antipsicóticos actuales, tanto los típicos como los atípicos, lo que hacen es antagonizar farmacológicamente a los receptores post-sinápticos (D<sup>2</sup>) lo cual corresponde a actuar a un nivel posterior al del origen de la disfunción. Los nuevos tratamientos, por lo tanto, deberán estar dirigidos a la regulación del control pre sináptico del sistema dopaminérgico. Esta necesidad de redireccionar la investigación en esa zona se ejemplifica con el efecto agudo de la reserpina y de la alfa-metil-paratirosina, que son fármacos que al depletar el almacenamiento de dopamina reducen los síntomas psicóticos, si bien no tienen indicación como antipsicóticos. El problema de actuar a este nivel es que la síntesis de dopamina se comparte con la de la noradrenalina, por lo que habría que buscar fármacos que incidan sólo en el primero. En conclusión, hay evidencia consistente de una disfunción pre sináptica en la esquizofrenia pero no hay evidencia de un incremento compensatorio en la disponibilidad del transportador para regular el sistema. La regularización de D<sup>2/3</sup> es pequeña y no fue detectada en pacientes libres de tratamiento.

## Bibliografía

HOWES OD, KAMBEITZ J, KIM E y cols.: The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. Meta-analysis of imaging studies. *Arch Gen Psychiatry*, 69:776-786, 2012.

Se agradece la contribución de la doctora Melina Angulo Franco.