

Participación del óxido nítrico en la esquizofrenia: el debate entre el cerebro y el resto del organismo

Iván Pérez Neri.*

Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Ciudad de México 14269.

*Correspondencia: Iván Pérez-Neri, E mail: ivanperezneri@hotmail.com

Las neuronas utilizan diversas clases de moléculas para mediar la comunicación entre ellas; desde los clásicos aminoácidos como glutamato y GABA, las aminas como dopamina y serotonina, y otras moléculas que pueden ser sencillas en su estructura pero complejas en su función como el óxido nítrico (NO). Éste último es una molécula formada por un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno que se sintetiza en muchos tejidos (incluyendo el nervioso) a partir de L-arginina por la sintasa del óxido nítrico (NOS).

Existen tres isoformas para esta enzima denominadas neuronal, endotelial e inducible. Las dos primeras son moduladas por la concentración intracelular de calcio y participan en la regulación de procesos fisiológicos que incluyen la secreción de hormonas, la diferenciación celular, la transmisión sináptica, entre muchos otros. La isoforma inducible se expresa en células como neutrófilos y macrófagos en respuesta a las citocinas proinflamatorias y es uno de los componentes de la respuesta inmune.

En el sistema nervioso central (SNC), el NO es responsable (entre otras funciones) del acoplamiento entre la actividad neuronal y el flujo sanguíneo cerebral. Esto se debe a que el NO se encuentra asociado estrechamente con la neurotransmisión glutamatérgica de tal modo que la activación de receptores para glutamato (del tipo N-Metil-D- aspartato), durante la actividad cerebral, detona la síntesis del NO, el cual actúa sobre las células del músculo liso vascular (cerca no a las neuronas activas) provocando la relajación

de este tejido, incrementa así la irrigación sanguínea en una región cerebral.

Además, el NO también participa en procesos cognitivos, en particular en la memoria y aprendizaje. Esto último puede ser importante en una enfermedad en donde el funcionamiento cognitivo del paciente está deteriorado, como es el caso de la esquizofrenia.

Se han publicado muchos estudios sobre la alteración en la síntesis del NO en la esquizofrenia. La mayoría de ellos son estudios bioquímicos en muestras de plasma sanguíneo; se encuentran principalmente dos estudios que revelan una disfunción de la biosíntesis de NO en el SNC en la esquizofrenia: la disminución en la actividad de la NOS en la corteza prefrontal (área 9 de Brodmann) pos mortem¹ y la disminución en la concentración de nitritos+nitratos (que son el mejor indicador de la actividad de la NOS en fluidos biológicos) en el líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos de primer brote psicótico².

De modo que los resultados sobre este tema son pocos pero consistentes en el sentido de que la biosíntesis del NO está disminuida en la esquizofrenia y se encuentra quizás asociada con el déficit cognitivo que se observa en esta enfermedad. Otros estudios sugieren que el NO puede modular a los sistemas de neurotransmisión de dopamina y glutamato de tal modo que, al menos desde el punto de vista teórico, el NO podría jugar un papel central en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Aceptado: 7 junio 2016

Sin embargo, aún tenemos pendiente encontrar la evidencia que aclare el debate sobre este tema pues, junto con los estudios clínicos realizados fuera del SNC, existen múltiples modelos experimentales que sugieren un aumento de la síntesis del NO en la fisiopatología de la esquizofrenia³. Estos modelos se basan en especial en la administración periférica de moduladores de la síntesis del NO o fármacos psicotomiméticos como a ketamina y el MK801.

Estas estrategias farmacológicas son a primera vista muy atractivas pero deben interpretarse con detalle. Por un lado, no sólo la administración periférica de moduladores del NO puede generar una diversidad de efectos fuera del SNC que pueden enmascarar sus efectos sino, además, el uso de psicotomiméticos requiere que

primero se aclare, a nivel neuroquímico, cuál es el tipo de psicosis que reproducen. Esto es de suma importancia pues se ha reportado que los mecanismos involucrados en la presentación de síntomas de psicosis es distinta entre la esquizofrenia y la encefalitis viral aún cuando estas entidades pueden ser clínicamente indistinguibles⁴.

Por estos motivos, debemos considerar que el estudio en la esquizofrenia de una molécula funcionalmente tan variada como el NO debería centrarse otra vez en los estudios clínicos sobre el SNC, mientras no tengamos mayor certeza de la proporción en que su estudio en sistemas periféricos y en modelos experimentales la reproducen con eficacia.

Referencias

1. Xing G, Chavko M, Zhang L-X, Yang S, Post RM. Decreased calcium-dependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression. *Schizophr Res* 2002;58(1): 21– 30.
2. Ramirez J, Garnica R, Boll MC, Montes S, Ríos C. Low concentration of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid from schizophrenic patients: a pilot study. *Schizophr Res* 2004;68(2-3): 357– 61.
3. Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophr Res* 2005;78, 69– 86. doi:10.1016/j.schres.2005.05.019
4. Pérez-Neri I, Ramírez-Bermudez J, Ramírez-Abascal M, Montes S, Soto-Hernandez JL, Ríos C. La presentación de ideas delirantes asociada con esquizofrenia y encefalitis viral involucra diferentes sistemas de neurotransmisión. *Arch Neurocienc* 2009;14:24.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias