

## Factores Extracelulares de la Actividad del Receptor de Glutamato N-metil-D-Aspartato (NMDA) en Esquizofrenia\*

PÍO ZELAYA<sup>1</sup>

ASESORES: DR. JOSÉ LI NING<sup>1</sup>, DR. PEDRO RIDRUEJO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dpto. de Salud Mental, Hospital Edgardo Rebagliati Martins. <sup>2</sup>Dpto. de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Madrid.

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la relación entre los valores extracelulares de pH, Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> y la psicosis esquizofrénica, dentro de la teoría de la hipofunción del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) como mecanismo primario de la esquizofrenia. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se determinó los valores de pH, Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> en líquido cefalorraquídeo (LCR) de 10 pacientes esquizofrénicos del Dpto. de Salud Mental del Hospital Rebagliati-EsSalud de Lima, Perú, diagnosticados según los criterios de la CIE-10, hospitalizados y bajo tratamiento antipsicótico habitual, y de 7 pacientes no psiquiátricos que sirvieron de grupo control. **RESULTADOS:** Se encontró una disminución de 0,35 unidades del pH en el grupo de esquizofrénicos ( $6,95 \pm 0,06$ ) en comparación al grupo control ( $7,30 \pm 0,12$ ) ( $p < 0,005$ ). Los valores del Ca<sup>2+</sup> fueron 0,14 mg/dL inferiores en el grupo de pacientes esquizofrénicos ( $4,44 \pm 0,47$  mg/dL) que en el grupo control ( $4,58 \pm 0,21$  mg/dL) ( $p > 0,05$ ). Tampoco fue significativo el incremento en 0,03 mg/dL del Mg<sup>2+</sup> en el grupo de esquizofrénicos ( $1,61 \pm 0,67$  mg/dL) respecto al grupo control ( $1,58 \pm 0,26$  mg/dL) ( $p > 0,05$ ). **CONCLUSIONES:** El hallazgo de disminución del pH en LCR de pacientes esquizofrénicos sugiere que este fenómeno podría formar parte de los mecanismos que intervienen en la hipofunción del receptor NMDA descrita en la esquizofrenia.

*Palabras claves:* Esquizofrenia; Receptor N-Metil-D-Aspartato; Líquido Cefalorraquídeo.

### EXTRACELLULAR ASPECTS ON N-METYL-D-ASPARTATE (NMDA) GLUTAMATE RECEPTOR IN SCHIZOPHRENIA SUMMARY

**OBJECTIVE:** To determine the relationship between extracellular levels of pH, Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> and schizophrenia, regarding the glutamate N-methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor-hypofunction theory as primary mechanism in the etiology of schizophrenia. **MATERIAL AND METHODS:** Cerebrospinal fluid (CSF) pH, Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> levels were measured in 10 schizophrenic inpatients with antipsychotic treatment diagnosed according to the ICD-10, at the Hospital Rebagliati Mental Health Department in Lima, Peru, and 7 non psychiatric patients. **RESULTS:** pH levels from schizophrenic group ( $6,95 \pm 0,06$ ) were significantly lower than control group ones ( $7,30 \pm 0,12$ ) (difference: 0,35 units) ( $p < 0,005$ ). Ca<sup>2+</sup> levels were 0,14 mg/dL lower in schizophrenic group ( $4,44 \pm 0,47$  mg/dL) than in control group ( $4,58 \pm 0,21$  mg/dL) ( $p > 0,05$ ). Mg<sup>2+</sup> levels were also lower in the schizophrenic group ( $1,61 \pm 0,67$  mg/dL) compared with control group ( $1,58 \pm 0,26$  mg/dL) (difference: 0,03 mg/dL,  $p > 0,05$ ). **CONCLUSIONS:** These findings suggest that diminished pH in schizophrenic patients CSF may be one of the mechanisms involved in the NMDA receptor-hypofunction described in schizophrenia.

*Key words:* Schizophrenia; Receptor, N-metil-D-Aspartato; Cerebrospinal Fluid.

\* Trabajo presentado como Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina-UNMSM.

#### Correspondencia:

Dr. Pío R. Zelaya Castro  
Departamento de Psiquiatría  
Facultad de Medicina. UAM  
c/ Arzobispo Morcillo s/n - 28029 Madrid - España  
E-mail: pio.zelaya@adi.uam.es

## INTRODUCCIÓN

Se ha propuesto una serie de hipótesis sobre la etiología de la esquizofrenia que sugieren fallas en determinadas estructuras y sistemas cerebrales (<sup>1</sup>); los hallazgos, sin embargo, todavía son discordantes cuando se intenta integrarlos en una explicación etiopatogénica satisfactoria. Una de las hipótesis, la más difundida y asumida como válida hasta hace algunos años, es la hiperactividad crónica de la dopamina (DA); pero es objeto de múltiples revisiones (<sup>2-5</sup>). Los denominados síntomas negativos no son explicados por esta "hiperfunción dopaminérgica" y es gracias a la aparición de los antipsicóticos atípicos como la risperidona y clozapina, efectivos en el control tanto de los síntomas positivos como de los negativos, que se plantea otras importantes vías neuroquímicas, pues estos fármacos bloquean tanto receptores de serotonina (5HT<sub>2</sub>) como de dopamina (<sup>3</sup>).

La hipótesis que vincula al glutamato con la esquizofrenia fue planteada a fines de 1980 por Kim, Kornhuber, Schmid-Burgk y Holzmüller (<sup>6</sup>) quienes hallaron un bajo nivel de glutamato en el LCR de pacientes esquizofrénicos. Kim y col. (<sup>7</sup>) encontraron una disminución en más del 30% de glutamato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en modelos psicóticos animales y un incremento significativo (12%) de glutamato en el LCR de ratas que recibieron crónicamente el neuroléptico sulpirida (<sup>8</sup>). Estos últimos resultados han sido confirmados por Gattaz y col. (<sup>9</sup>) Con estos hallazgos se planteó la hipofunción glutamatérgica como mecanismo no dopaminérgico primario en la etiología de la esquizofrenia, en contraposición a la hiperactividad de las sinapsis de dopamina.

El glutamato (ácido glutámico) es considerado el principal y más importante neurotransmisor excitatorio del cerebro de los vertebrados. Su liberación presináptica es controlada por canales de calcio y de sodio, y bloqueada por la acción de los receptores de adenosina, GABA<sub>B</sub> y los autorreceptores L-AP4. El receptor de glutamato N-metil-D-Aspartato (NMDA) está unido a un canal de calcio voltaje-dependiente cuya activación es modulada por sitios de unión para la glicina (considerada como co-agonista (<sup>10</sup>), para las poliaminas, los agentes reductores, el cinc y los protones acoplados alostéricamente a diferentes localizaciones del receptor (<sup>11-13</sup>).

El receptor NMDA sólo puede ser activado bajo rígidas condiciones fisiológicas: bajo potenciales norma-

les de membrana, a pesar que el glutamato se encuentre unido a la molécula del receptor, el canal no es permeable al calcio porque un ion de magnesio (Mg<sup>2+</sup>) bloquea el canal. Si la membrana está despolarizada, el receptor disminuye su afinidad por el Mg<sup>2+</sup> y en estas condiciones de despolarización, al unirse el glutamato a su lugar de interacción en el receptor, el canal se permeabiliza y permite la entrada de Ca<sup>2+</sup> a la neurona (<sup>12</sup>). Esta dinámica del receptor NMDA (influjo de Ca<sup>2+</sup>) ha sido involucrada en algunas formas de aprendizaje y se ha visto que, bajo situaciones de despolarización extrema como la isquemia o la epilepsia, la entrada de Ca<sup>2+</sup> a la neurona (excitotoxicidad) causa la muerte neuronal luego de un lapso de 24 horas aproximadamente (<sup>2,12,14</sup>).

El pH extracelular es un importante modulador de las corrientes excitatorias del receptor NMDA, y su función se encuentra bien definida. Así, un pH extracelular bajo (acidosis) disminuye la conductancia del canal (<sup>15,16</sup>), mientras que un pH extracelular alto (alcalosis) incrementa la conductancia del canal (<sup>15,17,18</sup>). En modelos experimentales la acidificación extracelular hasta niveles de pH de 5,5 bloquea casi por completo las corrientes de membrana inducidas por NMDA, por un mecanismo que incluye interacción con residuos histidina (<sup>19</sup>).

En los modelos experimentales de daño neuronal posisquémico y de metabolismo energético se ha postulado que la disminución de la actividad del receptor NMDA por una acidosis moderada protegería contra la isquemia y los mecanismos de excitotoxicidad (<sup>20</sup>), aunque estos mecanismos protectores no sean debidos únicamente a inhibición del NMDA (<sup>21</sup>). Por otro lado, la dependencia al pH concuerda con el modelo de funcionamiento dinámico del receptor NMDA previamente descrito, pues con un pH ácido se produce un influjo de Ca<sup>2+</sup> a la neurona menor que con pH alcalino (<sup>22</sup>). Además de la susceptibilidad al pH extracelular, también se ha reportado la susceptibilidad del receptor NMDA al pH intracelular (<sup>23</sup>).

A pesar de estos hallazgos, la hipótesis de la hipofunción glutamatérgica en la esquizofrenia, planteada como un déficit en el neurotransmisor, no ha ganado muchos adeptos porque existen hallazgos contradictorios (<sup>24,25</sup>). Sin embargo, nuevas versiones de esta hipótesis se han generado a partir del importante descubrimiento realizado por Lodge y col. (<sup>26</sup>) que la fenciclidina (PCP) [un anestésico que produce un esta-

do psicótico agudo que hace recordar a la esquizofrenia, tanto en síntomas positivos como en negativos (<sup>1</sup>), y cuya administración a pacientes esquizofrénicos exacerba la psicosis y empeora la enfermedad (<sup>27</sup>)] bloquea de manera no competitiva el canal de iones del receptor de glutamato NMDA, mecanismo por el cual produce sus efectos psicoticomiméticos. Estos autores plantearon que la hipofunción del receptor NMDA sería el mecanismo de la hipofunción glutamatérgica en la esquizofrenia (<sup>28-31</sup>).

Dentro de este modelo explicativo, aún con muchas contradicciones y aspectos oscuros (<sup>32</sup>), esta investigación se propone aportar evidencias a favor de la teoría glutamatérgica de la esquizofrenia, mediante el estudio de las relaciones entre pH, calcio y magnesio extracelular, definidos como factores extracelulares del receptor de glutamato NMDA.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de observación prospectivo transversal y comparativo. Se planteó como hipótesis nula que no existen factores extracelulares, definidos como pH, calcio y magnesio en el LCR, relacionados a la hipofunción del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en esquizofrenia [ $H_0 = \sim p \rightarrow q$ ]. La hipótesis alterna fue que existen factores extracelulares en el LCR, relacionados a la hipofunción del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en esquizofrenia [ $H_a = p \rightarrow q$ ], definidos como:

- pH** Ha: Existe un pH bajo en el LCR de pacientes esquizofrénicos en relación a controles.
- Calcio** Ha: Existen valores elevados de calcio en el LCR de pacientes esquizofrénicos en relación a controles.
- Magnesio** Ha: Existen valores elevados de magnesio en el LCR de pacientes esquizofrénicos en relación a controles.

### Sujetos

#### *Grupo de estudio*

Se eligieron 10 pacientes del Departamento de Salud Mental del Hospital Edgardo Rebagliati Martins

(HERM-EsSalud) que cumplieron criterios diagnósticos de la 10ª Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) para esquizofrenia. Nueve de ellos encajaron dentro del tipo paranoide y uno en el tipo catatónico. Todos los pacientes se encontraban recibiendo tratamiento neuroléptico combinado.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Paciente con diagnóstico de esquizofrenia en cualquiera de sus tipos, que cumpliera los criterios del CIE 10 y se encontrara con síntomas psicóticos agudos, con o sin tratamiento neuroléptico; y 2) Que contase con la autorización por parte de los familiares para la realización de punción lumbar con fines de investigación.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Pacientes con patología psiquiátrica asociada; 2) Pacientes con signos de hipertensión endocraneana, signos de compresión medular; y 3) Pacientes con trastorno hemorrágico o infección de piel en la zona de punción.

#### *Grupo control*

Se eligieron 7 pacientes del HERM-EsSalud que no tenían diagnóstico psiquiátrico y a quienes se les realizó una punción lumbar por motivos ajenos a la investigación, con estudio citoquímico de LCR normal. Ningún paciente estaba medicado.

### Punción lumbar

Las punciones lumbares fueron realizadas entre febrero y abril de 1998 por un residente de tercer año de la UNMSM en la especialidad de Neurología, perteneciente al Servicio de Neurología del HNERM-EsSalud; todos los pacientes contaron con autorización expresa de sus familiares. Se utilizó la técnica estándar, paciente en decúbito lateral, y se controló la frecuencia respiratoria. Sólo se produjo un caso de cefalea pospunción lumbar, no hubo otras complicaciones.

### Procedimientos de laboratorio

Las muestras fueron procesadas en los laboratorios del Departamento de Patología Clínica del HERM-EsSalud. Los valores de pH del LCR fueron medidos de manera directa mediante un potenciómetro de pH (Orion 720A). Los valores de pH obtenidos para ambos grupos fueron corregidos al estándar de los controles, superando empíricamente la desviación de la  $pCO_2$  atmosférica (factor: 0.84) (<sup>33-37</sup>). Los valores de calcio fueron obteni-

dos mediante el método de la o-cresoltaleína-complexona, mediante el reactivo Calcio SYS 1 BM [Hitachi 704/911 1489216, Boehringer Mannheim], y medidos en un analizador automático 717 [Hitachi Boehringer Mannheim]. Los valores de magnesio fueron obtenidos mediante el método colorimétrico a 520 nm, mediante el reactivo Magnesium MG 573 [Randox Laboratories Ltd.], y medidos en un analizador Vitalab Selectra 2 [Vital Scientific].

### Análisis estadístico

Los valores de pH, calcio y magnesio en LCR de los pacientes esquizofrénicos fueron comparados con el de los pacientes controles usando la prueba *t* de Student, con 15 grados de libertad; el valor crítico fue  $p < 0,05$ , equivaliendo a  $> 2,13$  según los valores críticos de distribución de la *t* de Student para la comparación general.

El proyecto de investigación contó con la aprobación de la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del HERM-EsSalud.

**Tabla N° 1.-** Características generales de los pacientes esquizofrénicos y los pacientes controles. HERM-EsSalud. Lima-Perú, 1998.

	Pacientes		Controles	
	n	%	n	%
Edad				
< 35 años	6	60	3	42,9
> 35 años	4	40	4	57,1
Sexo				
Masculino	6	60	5	71,4
Femenino	4	40	2	28,6
Duración de síntomas				
< 1 mes	1	10	-	-
> 1 mes	9	90	-	-
Diagnóstico				
Esquizofrenia paranoide	9	90	-	-
Esquizofrenia catatónica	1	10	-	-
Esclerosis lateral amiotrófica	-	-	1	14,3
Signos meníngeos	-	-	4	57,1
Cefalea	-	-	2	28,6
Total	10	100	7	100

## RESULTADOS

Las características generales de ambos grupos se muestran en la Tabla N° 1. El promedio de edad fue  $36,7 \pm 12,75$  años para el grupo de pacientes esquizofrénicos y  $48,6 \pm 23$  años para el grupo control. Seis pacientes (60%) fueron hombres y 4 pacientes (40%) mujeres en el grupo de estudio, 5 pacientes (71,4%) fueron hombres y 2 pacientes (28,6%) fueron mujeres en el grupo control.

La duración de los síntomas psicóticos fue mayor de 24 meses en 9 pacientes (90%) y en 1 paciente (10%) menor de 1 mes. En el grupo de controles la indicación para punción lumbar (PL) fue (con examen citoquímico de LCR normal): para 4 pacientes (57,1%) signos meníngeos, 2 pacientes (28,6%) por cefalea y 1 paciente (14,3%) tuvo diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica.

En el grupo de esquizofrénicos estuvieron recibiendo: 8 pacientes (80%) haloperidol, 6 pacientes (60%) trifluoperazina, 3 pacientes (30%) levomepromazina, 2 pacientes (20%) flufenazina, 2 pacientes (20%) periciazina, 2 pacientes (20%) flunitrazepam, 2 pacientes (20%) diazepam y 7 pacientes (70%) biperideno, todos en tratamiento combinado. Solamente 1 paciente (10%) tuvo cefalea leve-moderada como efecto secundario a la punción lumbar.

### El pH en LCR

Se encontró una disminución de 0,35 unidades de pH en el valor promedio de pH del LCR en el grupo de pacientes esquizofrénicos ( $6,95 \pm 0,06$ ) respecto a los pacientes controles ( $7,30 \pm 0,12$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $t = 7,95$ ; para 15 grados de libertad  $p < 0,005$ ) (Tabla N° 2 y Figura N° 1); la disminución en los valores promedio de pH para el grupo de esquizofrénicos se mantuvo estadísticamente significativa entre ambos sexos (diferencia entre hombres: 0,36 unidades de pH; pH de esquizofrénicos:  $6,94 \pm 0,08$ , promedio de controles  $7,30 \pm 0,12$ ,  $t = 2,30$ , para 9 grados de libertad  $p < 0,05$ ; diferencia entre mujeres: 0,32 unidades de pH; pH de esquizofrénicas:  $6,98 \pm 0,06$ , pH de controles  $7,30 \pm 0,15$ ,  $t = 4,0$ , para 4 grados de libertad  $p < 0,025$ ); también se mantuvo estadísticamente significativa entre los grupos etáreos (diferencia de pH entre menores de 35 años: 0,39 unidades de pH; pH de esquizofrénicos  $6,96 \pm 0,03$ , pH de controles  $7,35 \pm 0,14$ ,  $t = 6,96$ , para 7 grados de liber-

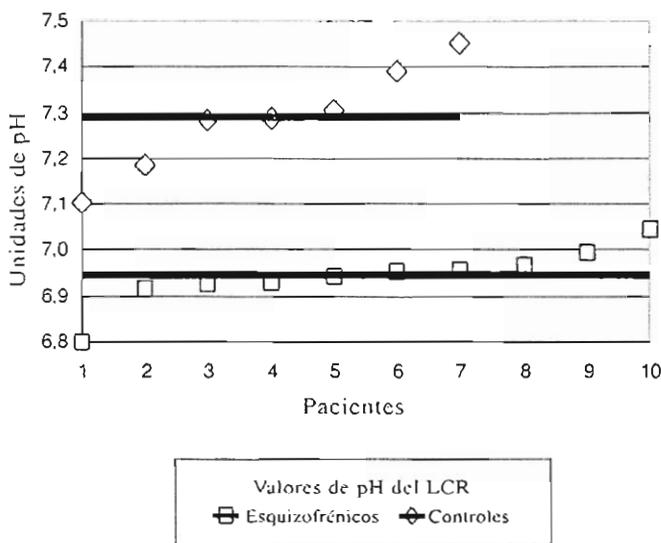


Fig. N° 1.- Dispersión de valores de pH del LCR de los pacientes esquizofrénicos y pacientes HERM-EsSalud. Lima-Perú, 1998.

...  $p < 0.005$ ; diferencia entre mayores de 35 años: 0.32 unidades de pH, pH de los esquizofrénicos  $6.94 \pm 0.10$ , pH de controles:  $7.26 \pm 0.10$ ,  $t = 4.51$ , para 6 grados de libertad  $p < 0.005$ ).

En el grupo de pacientes esquizofrénicos no hubo significación estadística en las diferencias de los valo-

res promedio de pH en el LCR entre sexos, grupos etáreos o asociado a uso de medicación específica.

**El Calcio en LCR**

Se encontró una disminución de 0,14 mg/dL en el valor promedio de calcio del LCR en el grupo de pacientes esquizofrénicos ( $4.44 \pm 0.47$  mg/dL) respecto a los pacientes controles ( $4.58 \pm 0.21$  mg/dL), siendo esta diferencia no significativa ( $t = 0.73$ ; para 15 grados de libertad  $p > 0.05$ ); la disminución en los valores promedio de calcio para el grupo de esquizofrénicos tampoco fue significativa entre ambos sexos (diferencia entre hombres: 0.04 mg/dL, esquizofrénicos  $4.54 \pm 0.46$  mg/dL, controles  $4.58 \pm 0.21$  mg/dL.  $t = 0.44$ ,  $p > 0.05$ ; diferencia entre mujeres: 0,29 mg/dL, esquizofrénicas  $4.29 \pm 0.50$  mg/dL, controles  $4.58 \pm 0.30$  mg/dL.  $t = 0.73$ .  $p > 0.05$ ); tampoco se encontró significación estadística en las diferencias halladas en el valor promedio de calcio entre grupos etáreos (diferencia entre menores de 35 años: -0,26 mg/dL, esquizofrénicos  $4.36 \pm 0.59$  mg/dL, controles  $4.62 \pm 0.22$ ,  $t = 0.72$ .  $p > 0.05$ ; diferencia entre mayores de 35 años: +0,02 mg/dL, esquizofrénicos  $4.57 \pm 0.21$ , controles:  $4.55 \pm 0.22$ ,  $t = 0.13$ ,  $p > 0.005$ ).

Se encontró significación estadística en la diferencia de los valores promedio de calcio en LCR de los pacientes esquizofrénicos que utilizaron trifluoperazina ( $4.71 \pm 0.25$  mg/dL) y los que no utilizaron ( $4.03 \pm 0.43$  mg/dL) (diferencia: +0,68 mg/dL;  $t = 3.23$ . para 8 grados de libertad  $p < 0.025$ ) y entre los que utilizaron

Tabla N° 2.- Valores de pH en el LCR entre pacientes esquizofrénicos y controles. HERM-EsSalud. Lima-Perú. 1998.

	Esquizofrénicos pH	Controles pH	Diferencia pH	<i>t</i>	<i>p</i>
Promedio	$6.95 \pm 0.06$	$7.30 \pm 0.12$	-0,35	7,95	$p < 0,005$
Según sexo					
Masculino	$6.94 \pm 0.08$	$7.30 \pm 0.12$	-0,36	2.3	$p < 0,05$
Femenino	$6.98 \pm 0.06$	$7.30 \pm 0.15$	-0,32	4	$p < 0,025$
Según grupo etáreo					
<35 años	$6,96 \pm 0,03$	$7,35 \pm 0,14$	-0,39	6,96	$p < 0,005$
>35 años	$6,94 \pm 0,10$	$7,26 \pm 0,10$	-0,32	4,51	$p < 0,005$

diazepam ( $3,75 \pm 0,22$  mg/dL) y los que no lo utilizaron ( $4,61 \pm 0,33$ ) (diferencia:  $-0,86$ ;  $t = 3,2$ , para 8 grados de libertad  $p < 0,025$ ).

En el grupo de pacientes esquizofrénicos no hubo significación estadística en las diferencias de los valores promedio de calcio en el LCR entre sexos o grupos etéreos.

### El Magnesio en LCR

Se encontró un aumento de  $0,03$  mg/dL en el valor promedio de magnesio del LCR en el grupo de pacientes esquizofrénicos ( $1,61 \pm 0,67$  mg/dL) respecto a los pacientes controles ( $1,58 \pm 0,26$  mg/dL), siendo esta diferencia no significativa ( $t = 0,11$ ; para 15 grados de libertad  $p > 0,05$ ); la diferencia en los valores promedio de magnesio para el grupo de esquizofrénicos tampoco fue significativa entre ambos sexos (diferencia entre hombres:  $-0,15$  mg/dL, esquizofrénicos  $1,42 \pm 0,72$  mg/dL, controles  $1,57 \pm 0,26$  mg/dL,  $t = 0,18$ ,  $p > 0,05$ ; diferencia entre mujeres:  $+0,31$  mg/dL, esquizofrénicas  $1,91 \pm 0,53$  mg/dL, controles  $1,60 \pm 0,33$  mg/dL,  $t = 0,73$ ,  $p > 0,05$ ); tampoco se encontró significación estadística en las diferencias halladas en el valor promedio de magnesio entre grupos etéreos (diferencia entre menores de 35 años:  $+0,07$  mg/dL, esquizofrénicos  $1,67 \pm 0,87$  mg/dL, controles  $1,60 \pm 0,24$ ,  $t = 0,13$ ,  $p > 0,05$ ; diferencia entre mayores de 35 años:  $-0,03$  mg/dL, esquizofrénicos  $1,53 \pm 0,22$ , controles:  $1,56 \pm 0,31$ ,  $t = 0,16$ ,  $p > 0,005$ ).

En el grupo de pacientes esquizofrénicos no hubo significación estadística en las diferencias de los valores promedio de magnesio en el LCR entre sexos, grupos etéreos o asociado a uso de medicación específica.

## DISCUSIÓN

La disminución del pH encontrada en el LCR de los pacientes esquizofrénicos ( $-0,35$  unidades de pH respecto a los controles), diferencia altamente significativa ( $t = 7,95$ ; para 15 grados de libertad  $p < 0,005$ ) sería un elemento de modulación negativa sobre el receptor de glutamato NMDA, ya que este receptor posee sitios específicos en donde los protones ejercen su acción moduladora (<sup>11-13</sup>), siempre y cuando estos sitios específicos se encuentren intactos para ejercer su acción (<sup>38-40</sup>). Los cambios en la actividad del receptor dependientes de variaciones del pH extracelular han sido

demostrados experimentalmente en trabajos como los de Lánský y col. (<sup>15</sup>), Hurn y col. (<sup>18</sup>), y Ou-Yang y col. (<sup>22</sup>) Debido a que este estudio no ha sido realizado con modelos experimentales sino con pacientes y sin contar con técnicas sofisticadas, no se intentó cuantificar la acción moduladora negativa que la disminución de pH ejercería sobre el receptor. La disminución de los valores de pH que hemos encontrado es constante en los pacientes esquizofrénicos, tal como se aprecia en las curvas de dispersión; en ningún caso el valor máximo de pH en los pacientes esquizofrénicos supera o iguala al valor mínimo del pH de los controles, lo cual explica la diferencia altamente significativa.

La presencia de neurolépticos o productos de su metabolismo (todos los pacientes se encontraban medicados), así como la presencia de niveles de metabolitos ácidos probablemente incrementados, como el HVA (<sup>41</sup>), son algunos de los factores que podrían dar explicación a esta disminución del pH cuya naturaleza requiere aún de mayores investigaciones.

En el mismo sentido, el papel que juega la transmisión glutaminérgica mediada por NMDA en la esquizofrenia, definida como hipofunción del receptor NMDA (<sup>30,31,42,51</sup>), no contradice nuestro hallazgo pues, si bien en el momento del estudio los pacientes se encontraban medicados, su estado clínico era el de un paciente esquizofrénico agudo o reagudizado. Una disminución en la actividad del receptor NMDA, dependiente de pH bajo, contribuye teóricamente a la hipofunción del receptor en la esquizofrenia y, por consiguiente, a la expresión clínica de la enfermedad.

Creemos que nuestro hallazgo, pH del LCR disminuido, se suma a las evidencias de que existe en la esquizofrenia una hipofunción de la transmisión mediada por el receptor de glutamato NMDA. La utilidad del pH (bajo) en el diseño de modelos experimentales de hipofunción del receptor, tal como ocurre en la esquizofrenia, debe ser evaluada en trabajos posteriores.

Por otro lado no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de calcio del LCR de los pacientes esquizofrénicos y los pacientes controles. Partiendo de la premisa de la hipofunción del receptor NMDA en la esquizofrenia se postuló que esta hipofunción podría expresarse en niveles incrementados de calcio extracelular, dada la dinámica del receptor (<sup>52</sup>). Con los resultados obteni-

dos podríamos afirmar que el calcio extracelular no expresaría la hipofunción del receptor NMDA planteada en esquizofrenia. Sin embargo, se encontró diferencia significativa al comparar los valores de calcio entre los pacientes esquizofrénicos que recibían trifluoperazina ( $4,71 \pm 0,25$  mg/dL) y los que no la recibían ( $4,03 \pm 0,43$  mg/dL) ( $p < 0,025$ ). Lo mismo ocurrió con el diazepam:  $3,75 \pm 0,22$  mg/dL en los que lo recibían y  $4,61 \pm 0,33$  en los que no lo recibían ( $p < 0,025$ ). Resulta difícil determinar el efecto de los fármacos mencionadas sobre los valores de calcio, ya que todos los pacientes esquizofrénicos estuvieron recibiendo terapias neurolépticas combinadas y la lectura de los resultados se ve alterada por la sobreposición de mecanismos de acción y sus interacciones. Los valores absolutos de magnesio en el LCR para ambos grupos estuvieron por debajo de los valores teóricos ( $1,61 \pm 0,67$  mg/dL para el grupo de esquizofrénicos y  $1,58 \pm 0,26$  mg/dL para el grupo control; valor normal de referencia:  $2,40-3,10$  mg/dL) (<sup>52</sup>). El origen de la disminución en ambos grupos podría ser atribuida -en parte- a la dieta; el déficit de magnesio es prevalente en una inadecuada ingesta o en mala absorción (<sup>53,54</sup>) y aunque esta relación del magnesio del LCR con la dieta no está del todo clara (<sup>55</sup>). En todo caso no hay relación entre los niveles de magnesio séricos y del LCR (<sup>53,56-58</sup>) pues son los plexos coroideos los encargados de mantener constante la concentración de magnesio en el LCR (<sup>59</sup>). Valores disminuidos de magnesio en el LCR han sido relacionados con vasoespasma cerebral (<sup>54,60</sup>), actividad epileptiforme (<sup>53,57,61</sup>), isquemia cerebral, depresión (<sup>62</sup>), intentos de suicidio y niveles de 5-HIAA en el LCR (<sup>63</sup>), y ataques de migrañas clásicos (<sup>60</sup>), entre otros. Los mecanismos mediados por NMDA y otros que incluyen alteraciones en la actividad de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, concentraciones de AMPc/GMPc y corrientes de calcio en membranas pre y post-sinápticas (<sup>53</sup>).

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de magnesio del LCR entre los pacientes esquizofrénicos ( $1,61 \pm 0,67$  mg/dL) y los pacientes controles ( $1,58 \pm 0,26$  mg/dL). Se planteó inicialmente que podría existir niveles incrementados de magnesio en el LCR de pacientes esquizofrénicos, y que este incremento estaría disminuyendo la acción del receptor NMDA (<sup>12,13,64</sup>). Sin embargo, los valores de magnesio absolutos se encontraron disminuidos y no hubo diferencia con el grupo control. Estos resultados confirman parcialmente los

hallazgos realizados por Levine y col. (<sup>65</sup>) quienes encontraron menores niveles de magnesio en el LCR en pacientes esquizofrénicos agudos que en esquizofrénicos en remisión, que podría ser interpretado como un mecanismo compensatorio a la hipofunción del receptor NMDA. Nuestra metodología no permite concluir que la disminución absoluta encontrada corresponde al estado psicótico esquizofrénico mismo, ya que ocurrió también en los controles y puede obedecer a otras causas que merecen ser estudiadas y aclaradas, como la dieta.

La falta de diferencia significativa nos conduce a suponer que en la esquizofrenia no habría modulación extracelular negativa mediada por incremento de magnesio sobre el receptor NMDA y, por lo tanto, dentro de la hipótesis de la hipofunción del receptor NMDA, a que el estado psicótico esquizofrénico no estaría relacionado con el incremento del magnesio extracelular.

Por los resultados obtenidos en el pH rechazamos la hipótesis nula y aceptamos la hipótesis alterna. Por los resultados obtenidos en el calcio aceptamos la hipótesis nula y rechazamos la hipótesis alterna. Por los resultados obtenidos en el magnesio aceptamos la hipótesis nula y rechazamos la hipótesis alterna.

## CONCLUSIONES

El pH del LCR de pacientes esquizofrénicos se encuentra disminuido en relación a controles no esquizofrénicos independientemente del sexo, edad y medicación neuroléptica específica. La disminución del pH en el LCR de pacientes esquizofrénicos podría formar parte de la hipofunción mediada por el receptor NMDA o bien podría agravar la hipofunción del receptor reportada en la esquizofrenia, dependiendo de los valores absolutos de pH. Los valores de calcio y magnesio en el LCR no servirían como indicadores de hipofunción del receptor NMDA. Recomendamos ampliar los estudios con muestras mayores, en pacientes esquizofrénicos no medicados, en correlación con valores sanguíneos, utilizar una técnica diferente a la PL para valorar el pH, y utilizar indicadores de actividad del receptor NMDA para cuantificar la hipofunción dependiente de pH extracelular. La disminución del pH en el LCR puede ser utilizada en modelos experimentales de esquizofrenia.

### AGRADECIMIENTOS

A la Gerencia General, Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación y al Comité de Investigación, a la Jefatura del Dpto. de Salud Mental del HERM. A los médicos psiquiatras y personal de enfermería del Servicio de Hospitalización I del Departamento de Salud Mental: Al Dr. Pablo Adán Bustamante, por su desinteresado y valioso apoyo, al Dr. Oscar Ramos. A los médicos psiquiatras y personal de enfermería de Emergencia del Departamento de Salud Mental. Al Departamento de Neurología del HERM: Dr. Julio Alfaro Mantilla, al Dr. Max Angeles, por su imprescindible colaboración, apoyo y amistad. A los médicos y personal técnico del Departamento de Patología Clínica del HERM-EsSalud: Dra. Sara Palomino, Dr. Róger Ramos y Dr. Armando Moreno, por su creatividad e imprescindible ayuda.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1) Deakin JFW. Neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 1996; 9: 50-6.
- 2) Jeste DV, Galasko D, Corey-Bloom J, Walens S, Granholm E. Neuropsychiatric aspects of the schizophrenias. En: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM. *Neuropsychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996; pág. 325-44.
- 3) Sedvall G, Farde L. Chemical brain anatomy in schizophrenia. *Lancet* 1995; 346: 743-49.
- 4) Halberstadt AL. The phencyclidine-glutamate model of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 237-49.
- 5) Marchbanks RM, Mulcrone J, Watley SA. Aspects of oxidative metabolism in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1995; 167(3): 293-8.
- 6) Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmueller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980;20(3): 379-82.
- 7) Kim JS, Kornhuber HH, Brand U, Menge HG. Effects of chronic amphetamine treatment on the glutamate concentration in cerebrospinal fluid and brain: implications for a theory of schizophrenia. *Neurosci Lett* 1981; 24(1): 93-6.
- 8) Kim JS, Claus D, Kornhuber HH. Cerebral glutamate, neuroleptic drugs and schizophrenia: increase of cerebrospinal fluid glutamate levels and decrease of striate body glutamate levels following sulphiride treatment in rats. *Eur Neurol* 1983; 22(5): 367-70.
- 9) Gattaz WF, Gattaz D, Beckmann II. Glutamate in schizophrenics and healthy controls. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982;231: 221-225.
- 10) Henn FA. The NMDA receptor as a site for psychopathology: Primary or secondary role? *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(12): 1008-10.
- 11) Krebs MO. Acides aminés excitateurs. une nouvelle classe de neurotransmetteurs. *Pharmacologie et propriétés fonctionnelles. L'encéphale* 1992; 18: 271-9.
- 12) Marco-Igual M. El sistema glutamatérgico (I): aspectos moleculares, farmacológicos y funcionales. *Med Clin* 1995; 104(6): 34-42.
- 13) Zhang L, Rzigalinski BA, Ellis EF, Satin LS. Reduction of voltage-dependent Mg<sup>2+</sup> blockade of NMDA current in mechanically injured neurons. *Science* 1996; 274: 1921-3.
- 14) Marco-Igual M. El sistema glutamatérgico (II): aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Med Clin* 1995; 104(8): 34-42.
- 15) Lánský P, Velšková J, Velšek L. Extracellular pH modulates neuronal activity, neuronal plasticity and epileptic seizures. *Praga: Epilepsy Research. Faculty of Medicine, Charles Univ. Praha. [three-year grant: 1995-97]*.
- 16) Urenjak J, Zilkha E, Gotow M, Obrenovitch TP. Effect of acidotic challenges on local depolarizations evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat striatum. *Life-Sci* 1997; 61(5): 523-35.
- 17) Aram JA, Lodge D. Epileptiform activity induced by alkalosis in rat neocortical slices: block by antagonists of N-methyl-D-aspartate. *Neurosci Lett* 1987; 83(3): 345-350.
- 18) Hurn PD, Koehler RC, Traystman RJ. Alkalemia reduces recovery from global cerebral ischemia by NMDA receptor-mediated mechanism. *Am J Physiol* 1997; 272(6 Pt 2): H2557-62.
- 19) Wu X, Christensen BN. Proton inhibition of the NMDA-gated channel in isolated catfish cone horizontal cells. *Vision Res* 1996; 36(11): 1521-8.
- 20) Trafton J, Tombaugh G, Yang S, Sapolsky R. Salutary and deleterious effects of acidity on an indirect measure of metabolic rate and ATP concentrations in CNS cultures. *Brain Res* 1996;731(1-2): 122-31.
- 21) Vornoh JJ, Thomas AG, Jo D. Protective effects of extracellular acidosis and blockade of sodium/hydrogen ion exchange during recovery from metabolic inhibition in neuronal tissue culture. *J Neurochem* 1996; 67(6): 2379-89.
- 22) Ou-Yang Y, Kristian T, Møllergaard P, Siesjö BK. The influence of pH on glutamate- and depolarization-induced increases of intracellular calcium concentration in cortical neurons in primary culture. *Brain Res* 1994; 646(1): 65-72.
- 23) Lee J, Taira T, Pihlaja P, Ransom BR, Kalia K. Effects of CO<sub>2</sub> on excitatory transmission apparently caused by changes in intracellular pH in the rat hippocampal slice. *Brain Res* 1996; 706(2): 210-216.
- 24) Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, y col. Abnormal Excitatory Neurotransmitter Metabolism in Schizophrenic Brains. *Arch Gen Psychiatry* 1995 Oct; 52(10): 829-36.
- 25) Perry TL. Normal cerebrospinal fluid and brain glutamate levels in schizophrenia do not support the hypothesis of glutamatergic neuronal dysfunction. *Neurosci Letters* 1982 Jan; 28 (1): 81-5.

- 26) Lodge D, Anis NA. Effects of phencyclidine on excitatory amino acid activation of spinal interneurons in the cat. *Eur J Pharmacol* 1982;77: 203-204.
- 27) Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148(10): 1301-8.
- 28) Heresco-Levy U, Silipo G, Javitt DC. Glycinergic augmentation of NMDA receptor-mediated neurotransmission in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(4): 731-40.
- 29) Olney JW, Farber NB. NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs. psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13(4): 335-45.
- 30) Catts SV, Ward PB, Lloyd A, Huang XF, Dixon G, Chahl L y col. Molecular biological investigations into the role of the NMDA receptor in the pathophysiology of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31(1): 17-26.
- 31) Hirsch SR, Das I, Garey LJ, de Belleruche J. A pivotal role for glutamate in the pathogenesis of schizophrenia, and its cognitive dysfunction. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56(4): 797-802.
- 32) Thornberg SA, Saklad SR. A review of NMDA receptors and the phencyclidine model of schizophrenia. *Pharmacotherapy* 1996;16(1): 82-93.
- 33) Cunniffe JG, Whitby-Stevens S, Wilcox MH. Effect of pH changes in cerebrospinal fluid specimens on bacterial survival and antigen test results. *J Clin Pathol* 1996;49: 249-253.
- 34) Hart G. *Cerebrospinal Fluid*. Melbourne: University of Melbourne. 1996.
- 35) Lee J, Taira T, Pihlaja P, Ransom BR, Kaila K. Effects of CO<sub>2</sub> on excitatory transmission apparently caused by changes in intracellular pH in the rat hippocampal slice. *Brain Res* 1996; 706(2): 210-6.
- 36) Bullock J. *Acid-base physiology*. En: Bullock J, Boyle J, Wang M. *Physiology*. Baltimore: Williams & Wilkins. 2nd ed., 1991.
- 37) Filley G F. *Acid-base and blood gas regulation*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1971.
- 38) Kashiwagi K, Fukuchi J, Chao J, Igarashi K, Williams K. An aspartate residue in the extracellular loop of the N-methyl-D-aspartate receptor controls sensitivity to spermine and protons. *Mol Pharmacol* 1996;49(6): 1131-41.
- 39) Kashiwagi K, Pahk AJ, Masuko T, Igarashi K, Williams K. Block and modulation of N-methyl-D-aspartate receptors by polyamines and protons: role of amino acid residues in the transmembrane and pore-forming regions of NR1 and NR2 subunits. *Mol Pharmacol* 1997;52(4): 701-13.
- 40) Pahk AJ, Williams K. Influence of extracellular pH on inhibition by ifenprodil at N-methyl-D-aspartate receptors in *Xenopus* oocytes. *Neurosci Lett* 1997;225(1): 29-32.
- 41) Lembregts M, Ansseau M. Les marqueurs biologiques dans les schizophrénies. *L'encéphale* 1993;19: 501-23.
- 42) Sherman AD, Davidson AT, Baruah S, Hegwood TS, Waziri R. Evidence of glutamatergic deficiency in schizophrenia. *Neurosci Lett* 1991;121: 77-80.
- 43) Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE y col. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52: 258-266.
- 44) Quirion R, Bayorh MS, Zerbe RL, Pert CV. Evidence for an endogenous peptide ligand for the phencyclidine receptor. *Peptides* 1984; 5: 967-73.
- 45) Zukin SR, Zukin RS, Vale W. An endogenous ligand of the brain s/PCP receptor antagonizes NMDA-induced neurotransmitter release. *Brain Res* 1987; 415: 84-89.
- 46) Kornhuber J, Weller M. Amantadine and the glutamate hypothesis of schizophrenia. Experiences in the treatment of neuroleptic malignant syndrome. *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 92(1): 57-65.
- 47) Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans: Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51: 199-214.
- 48) Tamminga CA, Holcomb HH, Gao XM, Lahti AC. Glutamate pharmacology and the treatment of schizophrenia: current status and future directions. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(Suppl 3): 29-37.
- 49) Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of Ketamine-Induced Psychosis With Focal Activation of the Prefrontal Cortex in Healthy Volunteers. *Am J Psychiatry* 1997;154(6): 805-11.
- 50) Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(12): 998-1007.
- 51) Farber NB, Wozniak DF, Price MT, Labruyere J, Huss J, St. Peter H, Olney JW. Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade: potential relevance to schizophrenia?. *Biol Psychiatry* 1995; 38(12): 788-96.
- 52) Teitz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. W.B. Saunders Co, 1983 Young AB, Dauth GW, Hollingsworth Z, Penney JB, Katz K, Gilman S. Quisqualate- and NMDA-sensitive [sup 3 H] glutamate binding in primate brain. *J Neurosci Res* 1990;27: 512-521.
- 53) Morris ME. Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: neurological symptoms. *Magnesium Res* 1992; 5(4): 303 - 13.
- 54) Altura BT, Altura BM. Interactions of Mg and K on cerebral vessels—aspects in view of stroke. Review of present status and new findings. *Magnesium* 1984; 3(4-6): 195-211.
- 55) Sims MH, Bell MC, Ramsey N. Electrodiagnostic evaluation of hypomagnesemia in sheep. *J Anim Science* 1980;50(3): 539-46.
- 56) Fuchs-Buder T, Tramer MR, Tassonyi E. Cerebrospinal fluid passage of intravenous magnesium sulfate in Neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesth* 1997; 9(4): 324-8.
- 57) Meyer JG, Urban K. Electrolyte changes and acid base balance after alcohol withdrawal. with special reference to

- rum fits and magnesium depletion. *J Neurol* 1997; 215(2): 135-40.
- 58) **Kramp P, Hemmingsen R, Rafaelsen OJ.** Magnesium concentrations in blood and cerebrospinal fluid during delirium tremens. *Psych Res* 1979; 1(2): 161-71.
- 59) **Reed DJ, Yen MH.** The role of the cat choroid plexus in regulating cerebrospinal fluid magnesium. *J Physiol (Lond)* 1978; 281: 477-85.
- 60) **Seelig JM, Wei EP, Kontos HA, Choi SC, Becker DP.** Effect of changes in magnesium ion concentration on cat cerebral arterioles. *Am J Physiol* 1983; 245(1): H22-6.
- 61) **Buck DR, Mahoney AW, Hendricks DG,** Effect of Mg deficiency on nonspecific excitability level (NEL) and audiogenic seizure susceptibility. *Pharm Biochemist & Behavior* 1976; 5: 529-34.
- 62) **Banki CM, Vojnik M, Papp Z, Balla KZ, Arato M.** Cerebrospinal fluid magnesium and calcium related to amine metabolites, diagnosis, and suicide attempts. *Biol Psych* 1985; 20(2): 163-71.
- 63) **Banki CM, Arato M, Kilts CD.** Aminergic studies and cerebrospinal fluid cations in suicide. *Ann New York Acad Scien* 1986; 487: 221-30.
- 64) **Penney JB.** Neurochemical neuroanatomy. En: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM. *Neuropsychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; 8: 145-71.
- 65) **Levine J, Rapoport A, Mashiah M, Dolev E.** Serum and cerebrospinal levels of calcium and magnesium in acute versus remitted schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1996; 33(4): 169-72.