

# FILTRADO SENSORIAL Y P50: IMPLICACIONES PARA LA NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

María García-Anaya\*, Rogelio Apiquian\*\*, Ana Fresán\*

## SUMMARY

In the search for etiologic and physiologic keys to increase the knowledge about schizophrenia, research focused in the assessment of sensory gating by the use of event-related potentials has been considered an alternative to explain the presence of cognitive and positive symptoms.

The P50 is a middlelatency-evoked potential originated in the temporal lobe, in the hippocampus and close to this. Through magnetoencephalographic studies, it has been hypothesized that piramidal cells located in the temporal gyrus are the most suitable source of the P50 wave present in electroencephalographic recordings.

Therefore, the main wave for the obtention of the P50 is located in the vertex, which corresponds to the CZ electrode, in agreement with the 10-20 International System. The P50 paradigm is evoked by two auditory stimuli with the sound of a click, where the first stimulus is labelled conditioning (S1) and the second one, testing (S2). Both of them may have variable values for duration, intensity, inter-stimulus interval and inter-testing interval. Any variation on these parameter values leads to a suppressed or a facilitated response of the second stimulus.

The amplitude established for the P50 paradigm is smaller than 50  $\mu$ V and greater than 0.5  $\mu$ V. Once the recording is acquired, the analysis of the P50 wave must be done with an average of 30 to 180 tests of S1 and S2.

Results from the average can be analyzed by: a) a comparison of the amplitude's diminution percentage of S1 and S2, b) the difference between the subtraction of the S1 value minus the S2 value, or c) the mean reduction of the P50 area of S1 compared with the mean reduction of the P50 area of S2.

Different pharmacological assays had shown evidence of changes in sensory gating performance by means of the mechanism of action of some antipsychotics. Although some studies had shown a normalizing effect of antipsychotics over the sensory gating deficit in schizophrenic patients, the results are not conclusive. Some studies have reported that schizophrenic patients under antipsychotic treatment suppress the S2, while patients without antipsychotic treatment showed a lack of suppression of the S2.

Nevertheless, other studies had reported a minor suppression of the second stimulus in groups of schizophrenic patients under antipsychotic treatment. Moreover, other studies had observed increased latencies and almost identical amplitudes of the outline between schizophrenic patients and normal healthy controls.

The dopamine hypothesis has been one of the most important physiopathologic explanations for schizophrenia and the dopaminergic transmission blockade has also been implicated in the improvement of sensory gating in schizophrenic patients under antipsychotic treatment.

Furthermore, a familiar pattern of sensory gating dysfunction has been found in healthy first-degree relatives of schizophrenic patients, whose response to the P50 paradigm has shown the lack of inhibition to the second auditory stimulus. This deficit is mainly observed in the parent having a greater familiar history for schizophrenia and also in half of the patient's healthy sibs.

It is important to consider that although some relatives display an abnormal performance of the P50 wave, in general their cognitive performance is higher than the one showed by the schizophrenic patient. Likewise, some healthy non-smoker relatives, whose previous recordings displayed abnormal P50 waves, showed a transitory normalization of their sensory gating after nicotine administration by means of a nicotine chewing gum.

It has been postulated that nicotine has a primary effect over the sensory gating performance. Hippocampal neurons receiving the originating stimuli from the medial septal nucleus are densely concentrated with nicotinic receptors. This innervation has been described as the main filter of repetitive auditory stimuli in the hippocampus. Following the hypothesis of the influence of nicotine over the sensory gating performance, it has been proposed that the habituation phenomenon occurring in the P50 paradigm takes place when interneurons are activated by nicotinic receptors after the first auditory stimuli. This activation causes a liberation of GABA, which avoids hippocampal piramidal cells excitation by S2, and therefore they do not respond to this stimulus. In schizophrenic patients, the lack of habituation can be explained by histochemical evidencies which suggest a smaller number of inhibitory interneurons with a higher expression of  $\alpha$ -7 nicotinic receptors.

\* Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

\*\*Departamento de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

Correspondencia: Dr. Rogelio Apiquian. Departamento de Neuropsiquiatría. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Tlalpan, 14269, México, D.F., México. E-mail: rogelioapiquian@yahoo.com.mx

Recibido primera versión: 17 de agosto de 2004. Segunda versión: 21 de abril de 2005. Tercera versión: 8 de septiembre de 2005. Aceptado: 21 de septiembre de 2005.

Based on these data, the actual background of the P50 paradigm brings out the possibility of including it as an important biological marker for the early detection of schizophrenia between high-risk relatives of schizophrenic patients.

Further research is required to fully understand the potential advantages offered by the P50 sensory gating study. It is important to develop pharmacological studies focused on the role of specific antipsychotics over cognitive functions in schizophrenic patients.

Also, future research should be addressed to the assessment of the influence of nicotinic receptors in attentional processes and in the etiopathology of schizophrenia in order to explore  $\alpha$ -7 nicotinic receptor selective agonists as candidates for the treatment of cognitive and perceptual disturbances in schizophrenia.

The aim of this review is to give an introduction to the auditory sensory gating studies applied to schizophrenia research by means of event-related potentials.

**Key words:** Sensory gating, P50, schizophrenia.

## RESUMEN

El estudio del filtrado sensorial mediante potenciales evocados ha marcado una línea de investigación en la esquizofrenia que plantea explicaciones alternativas a la presencia de la sintomatología, y que bien merecen atención y estudio.

La P50 es un potencial evocado con respuesta de latencia media que se origina en el lóbulo temporal medio, en el hipocampo y cerca de éste. Mediante estudios con magnetoencefalografía, se ha propuesto que las células piramidales situadas en el giro temporal son la fuente más probable de la P50 en el registro electroencefalográfico, correspondiente al electrodo CZ situado en el vértex, de acuerdo con el sistema internacional 10-20. En este paradigma se presentan ensayos con dos estímulos auditivos con sonido de "clic": el primero es condicionante ( $E_1$ ) y el segundo, de prueba ( $E_2$ ), y pueden tener parámetros variables de duración, intensidad, intervalo interestímulo e intervalo interensayo. Cuando existe variación en los valores de estos parámetros, se obtiene como resultado una respuesta facilitada o suprimida al segundo estímulo.

La P50 es una onda con amplitud no mayor a 50  $\mu$ V ni menor a 0.5  $\mu$ V. Para su análisis, se saca un promedio de entre 30 y 180 ensayos de cada estímulo y finalmente se analiza mediante la comparación del porcentaje de disminución de la amplitud de  $E_1$  y de  $E_2$ , también con el resultado de la diferencia de  $E_1$  menos  $E_2$ , o con el porcentaje de disminución en el área de la P50 de  $E_2$  comparada con la disminución de  $E_1$ .

Los estudios que documentan la eficacia de los antipsicóticos para normalizar el defecto en el filtrado sensorial no brindan información concluyente. Algunos estudios han observado que los pacientes sin medicación antipsicótica no presentan supresión de la respuesta a  $E_2$ , o la presentan muy disminuida. Otros estudios han documentado la repuesta no suprimida de la P50 en un grupo de esquizofrénicos bajo tratamiento antipsicótico. En ellos se observó un aumento en las latencias y amplitudes del trazo casi idénticas que las presentadas por los controles sanos. Se ha descrito que la mejoría en el déficit sensorial que presentan los esquizofrénicos bajo tratamiento antipsicótico se debe al bloqueo de la transmisión dopaminérgica.

Se ha observado que algunos de los familiares en primer grado de los pacientes con esquizofrenia muestran también alteraciones

en la inhibición del segundo estímulo auditivo del paradigma P50. Asimismo, en familiares sanos no fumadores que presentaban el defecto de filtrado se ha reportado una normalización transitoria del déficit sensorial registrado después de dosificar nicotina mediante goma de mascar. De acuerdo con estos datos, se ha propuesto la importancia que tiene la nicotina para el filtrado sensorial.

En el paradigma de la P50, el fenómeno de habituación se produce cuando  $E_1$  activa las interneuronas a través de los receptores nicotínicos, que provocan la liberación de GABA, con la cual las células piramidales del hipocampo no logran ser excitadas por  $E_2$  y por lo tanto no responden a éste. En la esquizofrenia, la falta de habituación puede explicarse por una disminución en el número de interneuronas inhibitorias que muestran una alta expresión de receptores nicotínicos.

**Palabras clave:** Filtrado sensorial, P50, esquizofrenia.

En la búsqueda de claves que aporten información etiológica y fisiológica de la esquizofrenia, el estudio del filtrado sensorial mediante potenciales evocados ha marcado una línea de investigación que plantea explicaciones alternativas a la presencia de la sintomatología positiva y cognoscitiva, y que bien merecen atención y estudio. El filtrado sensorial se ha definido como la habilidad para discriminar entre los estímulos relevantes y los no relevantes relacionados con la ejecución de tareas. La deficiencia para discriminar estímulos presente en los sujetos con esquizofrenia provoca una sobrecarga sensorial, la que a su vez resulta en una fragmentación cognitiva que provoca un deterioro de la atención y la concentración de estos individuos (11, 40, 52, 53).

El objetivo de esta revisión es brindar una introducción al estudio del filtrado sensorial auditivo en la esquizofrenia mediante potenciales evocados, que sirva de base para entender investigaciones posteriores. Para ello, el criterio rector en la selección de la información que presentamos se orienta hacia la importancia del tratamiento antipsicótico en la modificación del filtrado sensorial, las implicaciones que tiene la P50 como herramienta en la detección temprana de la esquizofrenia, la relación que este potencial evocado guarda con el funcionamiento de la subunidad alfa-7 del receptor nicotínico, y la identificación del papel que cumple en la etiopatogenia de la esquizofrenia como posible blanco terapéutico.

## Características electrofisiológicas de la P50

La P50 es un potencial evocado con respuesta de latencia media que se origina en el lóbulo temporal medio, en el hipocampo y cerca de éste (20, 28). Se denomina P50 por ser de polaridad positiva y por aparecer en el registro electroencefalográfico 50 mseg después de que se presenta el estímulo auditivo. Me-

dian­te estudios realiza­dos con mag­ne­to­en­ce­fa­lo­gra­fía, se ha propues­to que las cé­lu­las pi­ra­mi­da­les si­tu­a­das en el gi­ro tem­po­ral son la fuente más pro­ba­ble de la P50 en el regi­stro elec­tro­en­ce­fa­lo­grá­fico (47). La onda prin­ci­pal para la ob­ten­ción de la P50 cor­res­pon­de al elec­tro­do CZ si­tu­a­do en el vér­tex de acuer­do con el sis­te­ma in­ter­na­ci­o­nal 10-20. En este pa­ra­di­gma se pre­sen­tan en­sa­ysos con dos es­tí­mu­los au­di­ti­vos con soni­do de “cli­c”: el pri­me­ro es con­di­ci­o­nan­te ( $E_1$ ) y el se­gun­do, de prue­ba ( $E_2$ ), los cua­les ge­ne­ran la onda P50. Cada par de es­tí­mu­los con­sti­tu­ye un en­sa­yo. Se pue­den elegir pa­rá­me­tros va­ria­bles de du­ra­ción e in­ten­si­dad del es­tí­mu­lo, in­ter­va­lo in­ter­es­tí­mu­lo e in­ter­va­lo in­ter­en­sa­yo. En la res­pues­ta nor­mal,  $E_2$  debe tener menor am­pli­tud que  $E_1$ ; en la anor­mal no se ob­ser­va tal dis­mi­nu­ción en la am­pli­tud de  $E_2$  (12). Los prin­ci­pa­les pa­rá­me­tros em­ple­a­dos van de 0.04 mseg (42) a 0.05 mseg (13) de du­ra­ción, con 70 (3), 90 y 110 dB (42) de in­ten­si­dad, con un in­ter­va­lo in­ter­es­tí­mu­lo en­tre 500 y 1000 mseg, y con in­ter­va­los in­ter­en­sa­yo de 6-11 seg. La va­ria­ción en estos pa­rá­me­tros da como re­sul­ta­do una res­pues­ta fa­ci­li­ta­da o su­pri­mi­da al se­gun­do es­tí­mu­lo au­di­ti­vo. Al­gunos ejem­plos los brin­dan los estudios en que pa­ci­en­tes con es­qui­zo­frenia pre­sen­tan una dis­mi­nu­ción de la res­pues­ta  $E_2$ , con un in­ter­va­lo in­ter­es­tí­mu­lo de 75 mseg (45); no ocu­rre lo mis­mo cuando el in­ter­va­lo in­ter­es­tí­mu­lo tie­ne una du­ra­ción que va de 500 mseg (10, 42) a 1000 mseg (11, 16, 17).

Se sabe que la dis­mi­nu­ción en el tiem­po del in­ter­va­lo in­ter­es­tí­mu­lo e in­ter­en­sa­yo fa­ci­li­ta la su­pri­si­ón de la res­pues­ta a  $E_2$  en los pa­ci­en­tes con es­qui­zo­frenia. El fil­tra­do sen­so­rial que re­sul­ta de in­ter­va­los in­ter­es­tí­mu­lo ma­yo­res a 500 mseg pue­de atri­buir­se a cam­bios en la ac­ti­va­ción de afe­ren­cias no es­pe­cí­fi­cas, pro­ve­ni­en­tes de la for­ma­ción re­ti­cu­lar y del tá­lamo (26, 38, 49, 50). Se pi­en­sa que en res­pues­ta al pri­me­ro es­tí­mu­lo, di­chas afe­ren­cias se des­ac­ti­van, lo que lleva a una dis­mi­nu­ción en la res­pues­ta del se­gun­do es­tí­mu­lo; esto se co­no­ce como fe­nó­me­no de ha­bi­tu­ación. En la res­pues­ta nor­mal lo an­te­rior se ob­ser­va cuando el efec­to del es­tí­mu­lo con­di­ci­o­nan­te in­ci­de sobre neu­ro­nas que ac­ti­van los me­ca­nis­mos de fil­tra­do in­hi­bi­to­rio que pro­vo­can una dis­mi­nu­ción de la res­pues­ta al es­tí­mu­lo de prue­ba del mis­mo gru­po de neu­ro­nas. En el regi­stro elec­tro­en­ce­fa­lo­grá­fico, este me­ca­nis­mo in­hi­bi­to­rio se tra­duce en que la onda evo­ca­da por  $E_1$  ten­ga una am­pli­tud 60% ma­yor que la evo­ca­da por  $E_2$  (fi­gu­ra 1).

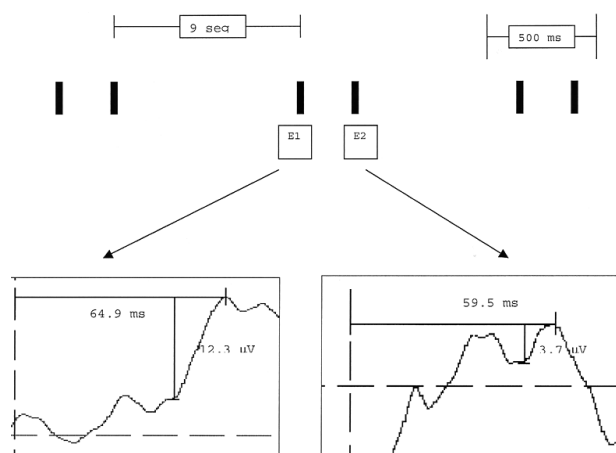
### Selección y análisis de la P50

La P50 es una onda con am­pli­tud no ma­yor a 50  $\mu$ V ni menor a 0.5  $\mu$ V. La P50 de  $E_1$  es la cre­sta más pro­mi­nente que apare­ce en­tre los 25 (33) y 90 mseg (42) po­sterio­res al es­tí­mu­lo con­di­ci­o­nan­te; el valle que

lo pre­ce­de se uti­li­za para cal­cu­lar la am­pli­tud. La P50 de  $E_2$  es la cre­sta con la la­ten­cia más cer­cana a la cre­sta se­lec­ci­o­na­da como  $E_1$ . Para el aná­li­sis, se ha­cen en pro­me­dio en­tre 30 y 180 en­sa­ysos de  $E_1$  y  $E_2$  por se­pa­ra­do. Una vez ob­ten­ido el pro­me­dio, la su­pri­si­ón de la onda pue­de cuan­ti­fi­car­se de va­rias ma­ne­ras: 1. la com­pa­ra­ción del por­cen­ta­je de dis­mi­nu­ción de la am­pli­tud de  $E_1$  y de  $E_2$ ; 2. la di­fe­ren­cia de  $E_1$  me­nos  $E_2$ , y 3. el por­cen­ta­je de dis­mi­nu­ción en el área de la P50 de  $E_2$  com­pa­ra­da con la dis­mi­nu­ción de  $E_1$  (13).

### Ensayos farmacológicos y P50

No son con­clu­yen­tes los estudios que docu­men­tan la efi­ca­cia de los an­ti­psi­cóticos para nor­ma­li­zar el defec­to en el fil­tra­do sen­so­rial. Exis­ten re­por­tes en que se ha ob­ser­va­do que los pa­ci­en­tes con es­qui­zo­frenia que no to­man an­ti­psi­cóticos no pre­sen­tan su­pri­si­ón de la res­pues­ta a  $E_2$ , o bien pre­sen­tan una su­pri­si­ón muy po­bre. En cam­bio, los pa­ci­en­tes con an­ti­psi­cóticos su­pri­men la res­pues­ta (1), toda vez que el in­ter­va­lo in­ter­es­tí­mu­lo es menor a 500 mseg. No ob­stan­te, la cor­rec­ción del dé­fi­ci­te en el fil­tra­do sen­so­rial que pro­duce la me­di­ca­ción an­ti­psi­cótica des­apare­ce cuando el in­ter­va­lo in­ter­es­tí­mu­lo es ma­yor o igual a 500 mseg. Esta úl­ti­ma evi­den­cia es con­tro­ver­si­al ya que el gru­po de Freedman (18) docu­men­tó po­sterio­r­men­te una “no su­pri­si­ón” de la P50 en un gru­po de es­qui­zo­fré­ni­cos bajo tra­ta­mien­to an­ti­psi­cótico, en qui­enes se ob­ser­va­ron au­men­tos en las la­ten­cias y las am­pli­tu­des del trazo si­mi­la­res a las pre­sen­ta­das por los con­tro­les sa­nos. La ma­yo­ría de estos estudios se ha he­cho en pa­ci­en­tes bajo tra­ta­mien­to con an­ti­psi­cóticos tí­picos, los cua­les



**Fig. 1** Los registros que mostramos son resultado del promedio de 45 épocas de los estímulos pareados ( $E_1$  y  $E_2$ ), presentados con un intervalo inter-estímulo de 500 mseg, y un intervalo inter-ensayo de 9 seg. (Cada par de líneas oscuras representa un ensayo). Se puede observar que la respuesta al paradigma de la P50 es normal, ya que la amplitud después de  $E_2$  es menor que después de  $E_1$ .

se comparan con sujetos sanos (5, 34, 44). Algunos estudios han sugerido que con el uso de clozapina, se observa una mejoría en la supresión del paradigma P50 en comparación con los pacientes tratados con antipsicóticos típicos (8, 43, 44). Aun cuando diversos estudios han propuesto que el uso de antipsicóticos atípicos normaliza el filtrado sensorial en la esquizofrenia (37), los hallazgos no son concluyentes. Lo anterior pudo observarse al comparar el efecto de la olanzapina y el haloperidol en la supresión de la P50, donde no hubo diferencias entre medicamentos para tratar las alteraciones en el filtrado sensorial (7).

A pesar de la falta de consenso en torno a los efectos directos de los antipsicóticos sobre la supresión de la P50, se ha descrito que la normalización en la amplitud de la P50 en esquizofrénicos bajo tratamiento antipsicótico crónico se debe al bloqueo de la transmisión dopaminérgica (19). Algunas teorías fisiopatológicas recientes indican que la dopamina, la norepinefrina, la serotonina y la adenosina (a partir de su acción sobre los receptores  $A_{2a}$ ) se relacionan con la amplitud de  $E_1$ , y que las alteraciones en estos neurotransmisores originan una desregulación o hiperactividad en el sistema, lo que a su vez provoca una mayor variabilidad en la latencia de esta onda y, en consecuencia, una menor amplitud (44). Según esta perspectiva, la supresión de  $E_2$  se relacionaría con una respuesta inhibida que depende de la actividad previa. En este caso, el primer estímulo origina la liberación de acetilcolina, que por medio de su acción sobre los receptores nicotínicos activa interneuronas inhibitorias. Este proceso provoca la liberación de GABA y adenosina, que actuaría sobre los receptores presinápticos  $GABA_B$  y  $A_1$ , inhibiendo la respuesta glutamatérgica al segundo estímulo (4, 8, 27).

Otra línea de investigación trata de explicar la acción de los fármacos sobre la respuesta al potencial por medio de la actividad neuronal catecolaminérgica, la cual disminuye el filtrado sensorial. Uno de los estudios que se propuso comprobar lo anterior lo condujeron Johnson y cols. (32), quienes sometieron a sujetos sanos a una prueba en que se les pedía sumergir una mano por dos minutos en agua helada. Al final de la prueba se obtuvieron registros de la P50 que se repitieron a los 15 y 25 minutos. De este modo se observó una disminución en el filtrado sensorial en nueve de los diez participantes. El incremento transitorio en la neurotransmisión noradrenérgica es un posible mecanismo por el cual los efectos agudos de la prueba de presión fría modifican la P50, ya que esta prueba aumenta la liberación de noradrenalina, así como sus niveles séricos (55). Sobre lo anterior, Nagamoto y cols. (44) observaron que la disminución en el filtrado sensorial se relaciona con un aumento en

los niveles plasmáticos del 3 metoxi-4 hidroxifeniletanol glicol, principal metabolito de la noradrenalina.

### **Alteraciones en esquizofrénicos y sus familiares**

En un esfuerzo por identificar factores que permitan pronosticar el inicio de la esquizofrenia, se realizan diversos estudios en sujetos muy propensos a desarrollar esquizofrenia. El objetivo principal de estos estudios es identificar factores de riesgo conductuales, cognitivos y neurobiológicos de la esquizofrenia. Los endofenotipos son de particular interés para determinar una susceptibilidad genética a la esquizofrenia, y son rasgos que representan expresiones fenotípicas de genes candidatos para la enfermedad (29).

Se ha considerado que las alteraciones en el filtrado sensorial, evaluadas mediante la P50, pueden servir como un endofenotipo en los estudios de la esquizofrenia (24). Diversos estudios han reportado que aproximadamente 50% de los familiares en primer grado de los pacientes con esquizofrenia muestra alteraciones en la inhibición del segundo estímulo auditivo del paradigma P50, lo que sugiere una transmisión dominante de este rasgo neurobiológico (14, 15, 54). Así, los miembros de la familia que presentan registros anormales de la P50 han reportado puntuaciones más altas de la subescala de esquizofrenia del Inventario Multifásico de la Personalidad de Minesota (20), rasgo que puede interpretarse como una tendencia importante hacia el aislamiento y la fantasía (48). En un estudio realizado en adolescentes con síntomas prodrómicos, reclutados de familias con varios sujetos que padecen esquizofrenia, se encontró evidencia de alteraciones en la P50 en aquellos que presentaban síntomas prodrómicos. Los resultados de este estudio sugieren una asociación entre este déficit neurobiológico y los síntomas tempranos de la enfermedad (41). Por otro lado, se ha observado una normalización transitoria del déficit sensorial en familiares sanos y no fumadores de esquizofrénicos, tras la dosificación de nicotina mediante goma de mascar (2). Estos resultados no sólo señalan la presencia de un importante elemento genético en la falla del filtrado sensorial, sino que apoyan la hipótesis de que este defecto familiar puede estar mediado por la neurotransmisión colinérgica nicotínica.

### **P50 y la subunidad alfa-7 del receptor nicotínico**

Los resultados de los estudios comparativos entre esquizofrénicos, sus familiares y controles sanos han mostrado cierto grado de labilidad de la P50 secundaria al consumo de tabaco, lo que ha puesto de manifiesto la importancia que tiene la nicotina en el filtrado sensorial. Por un lado, la nicotina normaliza transitoriamente el déficit en el filtrado sensorial de sujetos



con esquizofrenia y de sus familiares sanos y, por otro, modifica de forma pasajera la respuesta normal de los sujetos sanos que originalmente no mostraban defecto en la supresión (3). La inervación de las terminales neuronales del hipocampo, que reciben los estímulos provenientes del núcleo septal medio, tiene una alta concentración de receptores nicotínicos; se ha descrito que esta inervación es responsable de filtrar los estímulos auditivos repetitivos (56), lo que permite focalizar la atención en los estímulos nuevos (54).

En el paradigma de la P50, el fenómeno de habituación se produce cuando  $E_1$  activa las interneuronas a través de los receptores nicotínicos como resultado de la activación de las entradas colinérgicas del hipocampo. Dichas interneuronas liberan GABA, el cual puede activar los receptores presinápticos  $GABA_B$  para prevenir la consecuente liberación de neurotransmisores (como glutamato), con lo cual las células piramidales de la región CA3 del hipocampo no logran ser excitadas por  $E_2$  y por lo tanto no responden a éste (31). En los esquizofrénicos, la falta de habituación de la respuesta al estímulo auditivo evocado puede explicarse a partir de la evidencia histoquímica de una disminución en el número de interneuronas inhibitorias (6), que muestran una alta expresión de receptores nicotínicos (22). La falla en el filtrado sensorial, y su expresión familiar, ha conducido a la búsqueda de marcadores genéticos que puedan relacionar el defecto en el filtrado y la subunidad  $\alpha$ -7 del receptor nicotínico. Por medio de estos acercamientos, se ha demostrado que algunas regiones del brazo largo del cromosoma 15, entre ellas la 15q14, involucran a la subunidad  $\alpha$ -7 del receptor nicotínico con el filtrado sensorial y la esquizofrenia (23). El estudio de Leonard y cols. (36) arroja datos de esquizofrénicos y controles que sitúan de manera más precisa la secuencia de ADN del promotor del CHRNA7 relacionada con el déficit sensorial.

### **La esquizofrenia y la subunidad alfa-7 del receptor nicotínico**

Numerosos estudios apuntan hacia las deficiencias en el funcionamiento de la subunidad alfa-7 del receptor nicotínico como uno de los factores implicados en la etiopatogenia de la esquizofrenia. Entre las evidencias más notables están los hallazgos *post mortem* de una disminución en la expresión cerebral de la subunidad alfa-7 en sujetos esquizofrénicos. Asimismo, se ha reportado una disminución de la unión (*binding*) de  $\alpha$ -bungarotoxina, un bloqueador nicotínico, a las interneuronas en el hipocampo en sujetos con esquizofrenia, lo que sugiere una deficiencia en los receptores colinérgicos y una disminución de neuronas GABAérgicas, en las cuales se encuentran dichos receptores (21, 46). A este res-

pecto, Freedman (25) formuló varias hipótesis acerca de la fisiopatología de la esquizofrenia, en que intervienen interneuronas GABAérgicas y receptores nicotínicos compuestos por la subunidad alfa-7. La primera propone la ausencia de migración de interneuronas en el hipocampo durante el desarrollo cerebral. Ya que la subunidad alfa-7 permite el influjo de calcio esencial para la migración neuronal (35), si estas neuronas no logran migrar, no lograrán desarrollarse. Una segunda hipótesis se basa en la expresión normal de acetiltransferasa, un marcador colinérgico presináptico, en el cerebro de sujetos esquizofrénicos (30). En este caso la explicación implica una inadecuada activación de las neuronas aferentes debido a una expresión anormal de la subunidad alfa-7. Finalmente, la tercera hipótesis sugiere que, en pacientes con esquizofrenia, las interneuronas no se formaron o sufrieron una apoptosis prematura durante la etapa de neuroblasto, inducida por la entrada de calcio a través de los canales presentes en el receptor nicotínico (9).

### **DISCUSIÓN**

Para muchos autores es clara la relación entre el deterioro en la atención propia de la esquizofrenia y el déficit en el filtrado sensorial, relación que se observa si se considera la mejoría en la atención y otros procesos cognitivos, secundaria a la utilización del tratamiento antipsicótico y al consumo de nicotina. En ciertos casos dicha mejoría se observa también en el filtrado sensorial representado por la P50.

Si bien la medición neurofisiológica de la P50 brinda un camino alternativo en la búsqueda de respuestas acerca de sus causas y su fisiopatología, así como para el tratamiento de la esquizofrenia, hasta ahora no se ha demostrado la solidez de este rasgo electrofisiológico por sí mismo. De ahí la necesidad de correlacionarlo con elementos genéticos y farmacológicos que permitan su utilización como un marcador que aporte datos confiables. Así, con base en los hallazgos que involucran las alteraciones de la subunidad alfa-7 en sujetos con esquizofrenia, aunados a la relación que dicha subunidad guarda con el déficit en el filtrado auditivo, el empleo de agonistas selectivos para receptores nicotínicos alfa-7, como el DMXBBA (39), se ha convertido en una propuesta alternativa para tratar los trastornos cognoscitivos con que cursa la esquizofrenia. La información con que se cuenta actualmente permite utilizar la P50 como un elemento de ayuda en la detección temprana de la esquizofrenia entre los familiares de pacientes esquizofrénicos, que constituyen una población de riesgo por la carga genética, e incluso entre aquellos que presenten síntomas prodrómicos.

Los avances en esta línea de investigación quizá permitan justificar en un futuro las ventajas que ofrece el estudio del filtrado sensorial con la P50, por su relativo bajo costo y por su no invasividad, en el diagnóstico de la esquizofrenia. Para lograrlo, es de gran importancia continuar con los ensayos farmacológicos en el nivel básico y llevarlos hasta el nivel preclínico y clínico, para esclarecer así el papel de los antipsicóticos y los agonistas nicotínicos alfa-7 en los procesos cognoscitivos a corto y largo plazo en la esquizofrenia.

## REFERENCIAS

- ADLER L, PACHTMAN E, FRANKS R, PECEVICH M y cols.: Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 17:639-654, 1982.
- ADLER L, HOFFER LJ, GRIFFITH J, WALDO M y cols: Normalization by nicotine of deficit auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 32:607-616, 1992.
- ADLER L, HOFFER L, WISER A, FREEDMAN R: Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 150(12):1856-1861, 1993.
- ADLER LE, OLINCY A, WALDO M, HARRIS JG y cols: Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull*, 24(2):189-202, 1998.
- ADLER LE, CAWTHRA E, NAGAMOTO HT, OLINCY A y cols: Confirmation of differing distribution of P50 ratios in schizophrenic patients versus controls. *Biol Psychiatry*, 47:355, 2000.
- AKBARIAN SV, VINUELA A, KIM JJ, POTKIN SG y cols: Distorted distribution of nicotiamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50:178-187, 1993.
- ARANGO C, SUMMERFELT A, BUCHANAN RW: Olanzapine effects on auditory sensory gating in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160:2066-2068, 2003.
- BECKER J, GOMES I, GHISOLFI ES, SCHUCH A y cols: Clozapine, but not typical antipsychotics, correct P50 suppression deficit in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 115:396-401, 2004.
- BERGER F, GAGE FH, VIJAYARAGHAVAN S: Nicotinic receptor-induced apoptotic cell death of hippocampal progenitor cells. *J Neurosci*, 18:6871-81, 1998.
- BRAFF D, JUDD L: Regional erp/attention deficits in schizophrenia. *Soc Biol Psychiatry Abstr*, 109, 1987.
- BRAFF DL, GEYER MA: Sensorimotor gating and schizophrenia: Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry*, 47:181-188, 1990.
- BRAMON E, RABE-HESKETH S, SHAM P, MURRAY RM y cols: Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res, artículo en prensa*.
- CARDENAS VA, GERSON J, FEIN G: The reliability of P50 suppression as measures by the conditioning/testing ratio is vastly improved by dipole modeling. *Biol Psychiatry*, 33:335-344, 1993.
- CLEMENTZ BA, GEYER MA, BRAFF DL: P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biol Psychiatry*, 41:1035-1044, 1997.
- CLEMENTZ BA, GEYER MA, BRAFF DL: Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry*, 155:1691-1694, 1998.
- ERWIN RJ, BUCHWALD JS: Midlatency auditory evoked responses: Differential recovery cycle characteristics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 64:417-423, 1986.
- FIKENZELLER P, KEIDEL WD: Correlates of auditory perception in averaged prestimulatory EEG-DC recordings. En: *Quantitative Analysis of the EEG. Methods and Applications*. AEG- Telefunken, 1975.
- FREEDMAN R, ADLER LE, WALDO MC, PACHTMAN E y cols: Neurophysical evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: Comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry*, 18(5):537-551, 1983.
- FREEDMAN R, ADLER LE, BAKER N, ROSE G y cols: Noradrenergic and dopaminergic modulation of auditory evoked potentials in schizophrenia and mania. *American College of Neuropsychopharmacology*, 25th Annual Meeting, pp. 147, 1986.
- FREEDMAN R, ADLER LE, GERHARDT GA, WALDO MC y cols: Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13:669-678, 1987.
- FREEDMAN R, WETMORE C, STROMBERG I, LEONARD S y cols: Alpha-bungarotoxin binding to hippocampal interneurons: immunocytochemical characterization and effects on growth factor expression. *J Neurosci*, 13:1965-1975, 1993.
- FREEDMAN R, HALL M, ADLER LE, LEONARD S: Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol psychiatry*, 38:22-33, 1995.
- FREEDMAN R, COON H, MYLES-WORSLEY M, ORR-URTREGER A y cols.: Linkage of a neuropshysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:587-592, 1997.
- FREEDMAN R, ADLER LE, LEONARD S: Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45:551-558, 1999.
- FREEDMAN R, ADAMS CE, LEONARD S. The  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanatomy*, 20:299-306, 2000.
- FRUHSTORFER H, SOVERI P, JARVILEHTO T: Short-term habituation of the auditory evoked response in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 28:153-159, 1970.
- GHISOLFI ES, PROKOPIUK AS, BECKER J, EHLERS JA y cols: The adenosine antagonist theophylline impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacol*, 27(4):629-637, 2002.
- GOFF WR, WILLIAMSON PD, VAN GILDER JC, ALLISON T y cols.: Neural origins of long latency evoked potentials recorded from the depth and from the cortical surface of the brain in man. *Prog Clin Neurophysiol*, 7:126-145, 1980.
- GOTTESMAN II, GOULD TD: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160:1-10, 2003.
- HAROUTUNIAN V, DAVIDSON M, KANOF PD, PERL DP y cols.: Cortical cholinergic markers in schizophrenia. *Schizophr Res*, 12:137-44, 1994.
- HERSHMAN K, FREEDMAN R, BICKFORD PC: GABA-B antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in the rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 190:133-136, 1993.
- JOHNSON MR, ADLER LE: Transient impairment in P50 auditory sensory gating induced by a cold-pressor test. *Biol Psychiatry*, 33(5):380-387, 1993.

33. JUDD LL, MCADAMS LA, BUDNICK B, BRAFF DL: Sensory gating deficits in schizophrenia: New results. *Am J Psychiatry*, 149:488-492, 1992.
34. KATHMAN N, ENGEL RR: Sensory Gating in normals and schizophrenics: a failure to find strong P50 suppression in normals. *Biol Psychiatry*, 27:1216-1226, 1990.
35. KOMURO H, RAKIC P. Intracellular Ca<sup>2+</sup> fluctuations modulate the rate of neuronal migration. *Neuron*, 17: 275-85.
36. LEONARD S, GAULT J, HOPKINS J, LOGEL J y cols.: Association of Promoter Variants in the  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Gene With an Inhibitory Deficit Found in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59:1085-1096, 2002.
37. LIGHT GA, GEYER MA, CLEMENTZ BA, CADENHEAD KS, BRAFF DL: Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*, 157(5):767-771, 2000.
38. LINDSEY DF, ADEY WR: Availability of peripheral input to the midbrain reticular formation. *Exp Neurol*, 4:358, 1961.
39. MARTIN LF, WILLIAM K, FREEDMAN R: Alpha-7 nicotinic receptors agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol*, 174:54-64, 2004.
40. MCGHIE A, CHAPMAN J: Disorders of attention in early schizophrenia. *Br J Med Psychol*, 34:103-116, 1961.
41. MYLES-WORSLEY M, ORD L, BLAILES F, NGIRALMAU H, FREEDMAN R: P50 sensory gating in adolescents from a Pacific Island Isolate with elevated risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 55:663-667, 2004.
42. NAGAMOTO H, ADLER LE, WALDO MC, FREEDMAN R: Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry*, 25:549-561, 1989.
43. NAGAMOTO HT, ADLER LE, HEA RA, GRIFFITH JM y cols.: Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry*, 40(3):181-188, 1996.
44. NAGAMOTO HT, ADLER LE, MCRAE KA, HUETTL P y cols.: Auditory P50 in schizophrenics on clozapine: improved gating parallels clinical improvement and changes in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Neuropsychobiology*, 39(1):10-17, 1999.
45. PATTERSON JV, JUN Y, GIERCZAK M, HETRICK WP y cols.: Effects of temporal variability on P50 and the gating ratio in schizophrenia: a frequency domain adaptive filter single-trial analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 57(1):57-64, 2000.
46. POMPER MG, WEBSTER M, BOBO LD: Hippocampal  $\alpha 7$  nicotinic cholinergic receptor, neuronal nitric oxide synthase, and glutamic acid decarboxylase mRNA co-localization in schizophrenia. *Schizophr Res*, 36:75-85, 1999.
47. REITE M, TEALE P, ZIMMERMAN J, DAVIS K y cols.: Source origin of a 50-msec latency auditory evoked field component in young schizophrenic men. *Biol Psychiatry*, 24(5):495-506, 1988.
48. RIVERA J: *Interpretación del MMPI en la Psicología Clínica, Laboral y Educativa*. Ed. Manual Moderno. México, 1991.
49. ROTH WT, KOPEL BS: The auditory evoked response to repeated stimuli during a vigilance task. *Psychophysiology*, 6:301-309, 1969.
50. SCHWARTZ M, SHAGASS C: Reticular modification of somatosensory cortical recovery function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 15:265-271, 1963.
51. SIDDLE DA: Orienting, habituation, and resource allocation: an associative analysis. *Psychophysiology*, 28:245-259, 1991.
52. SIEGEL C, WALDO MC, MIZNER G, ADLER LE, FREEDMAN R: Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 41:607-612, 1984.
53. VENABLES PH: Input dysfunction in schizophrenia. *Prog Exp Pers Res*, 72:1-47, 1964.
54. WALDO MC, CAREY G, MYLES-WORSLEY M, CAWTHRA E y cols.: Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Res*, 39:257-268, 1991.
55. WARD MM, MEFFORD IN, PARKER SD: Epinephrine and norepinephrine responses in continuously collected human plasma to a series of stressors. *Psychosom Med*, 45(6):471-486, 1983.
56. WILSON CL, BABB TL, HALGREN E, WANG ML, CRANDALL PH: Habituation of human limbic neuronal response to sensory stimulation. *Exp Neurol*, 84:74-97, 1984.