






Artículo de revisión

**Neurotransmisores implicados en la fisiopatología de la
esquizofrenia**

**Neurotransmitters Involved in the Pathophysiology of
Schizophrenia**

Rodríguez - Vega, Juan Luis¹  

Roxana Urquiza Zavaleta ¹ 

¹ Universidad Cesar Vallejo. Escuela de Posgrado

Recibido: 28/12/2023

Aceptado: 28/07/2024

Resumen

Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.



Introducción: La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico que suele iniciar en la adolescencia o adultez temprana, caracterizándose por alteraciones en la percepción de la realidad y deterioro cognitivo. La investigación farmacológica y de neuroimagen ha identificado a la dopamina como el neurotransmisor principal, dado su elevado nivel cerebral.

Objetivo: describir el papel de los neurotransmisores en la esquizofrenia.

Método: revisión documental con estrategia de búsqueda filtrada en bases de datos científicas. Se emplearon operadores booleanos y palabras clave sobre esquizofrenia, neurotransmisores, dopamina y glutamato. En el periodo de 2010 a 2023.

Resultados: La hipótesis dopaminérgica que vincula la esquizofrenia a un desequilibrio de dopamina es la de mayor consenso, sustentada en que los antipsicóticos reduciéndola mejoran los síntomas. Otros neurotransmisores como glutamato serían relevantes. Se requiere más investigación para esclarecer su papel específico y mecanismos de acción.

Conclusión: La esquizofrenia es un trastorno de alta complejidad, con base biológica, donde la investigación del rol diferenciado de diversos neurotransmisores constituyen áreas clave para avanzar en su comprensión y manejo efectivo.

Palabras clave: esquizofrenia; psicoterapia; neurotransmisores; glutamato; dopamina.

Abstract

Introduction: Schizophrenia is a psychiatric disorder that typically begins in adolescence or early adulthood, characterized by alterations in the perception of reality and cognitive impairment. Pharmacological and neuroimaging research has identified dopamine as the main neurotransmitter, given its high level in the brain.

Objective: Describe the role of neurotransmitters in schizophrenia.

Method: Documentary review with a filtered search strategy in scientific databases. Boolean operators and keywords related to schizophrenia, neurotransmitters, dopamine, and glutamate were used. It was carried out from 2010 to 2023.

Results: The dopaminergic hypothesis linking schizophrenia to a dopamine imbalance is the most widely accepted, supported by the fact that antipsychotics improve symptoms by reducing dopamine. Other neurotransmitters such as glutamate are believed to be relevant. More research is needed to clarify their specific roles and mechanisms of action.

Conclusion: Schizophrenia is a highly complex disorder with a biological basis, where research into the differentiated role of various neurotransmitters constitutes key areas to advance in its understanding and effective management.

Keywords: schizophrenia; psychotherapy; neurotransmitters; glutamate; dopamine.

Introducción



El trastorno esquizofrénico implica una ruptura con la realidad. ⁽¹⁾ Se manifiesta con síntomas positivos como delirios, alucinaciones y comportamientos alterados; ⁽²⁾ y síntomas negativos como dificultades para sentir emociones, pérdida de motivación, empobrecimiento del lenguaje y anhedonia. ⁽³⁾ Es un trastorno complejo con una amplia gama de síntomas. ⁽⁴⁾ Los síntomas positivos incluyen confusión mental, alucinaciones y problemas del habla y conducta. ⁽⁵⁾ Los negativos abarcan inexpresividad emocional, limitaciones del lenguaje, deterioro cognitivo, ánimo depresivo y confusión emocional. ⁽⁶⁾ Respecto a las causas, se plantean dos orígenes: uno relacionado con desequilibrios neuroquímicos y otro con secuelas de infecciones cerebrales tempranas. ⁽⁷⁾ Los fármacos antipsicóticos o neurolépticos mejoran los síntomas positivos como delirios y alucinaciones. ^(8,9,10) También atenúan algunos síntomas negativos como deterioro cognitivo y aislamiento social, aunque son menos efectivos en este ámbito. Los primeros signos suelen aparecer en la adolescencia o juventud temprana. ⁽¹¹⁾ Algunos pacientes creen que otros controlan o introducen pensamientos en sus mentes, sintiéndose vigilados. ^(12,13) Esto es frecuente en casos prolongados con deterioro cognitivo significativo. Desde una perspectiva fisiopatológica, la esquizofrenia implicaría anomalías en la transmisión glutamatérgica por disfunción de interneuronas GABA y afectación de múltiples regiones cerebrales. ⁽¹⁴⁾ También se plantea una base genética relacionada con regulación de la excitabilidad y plasticidad cerebral, que provoca un desarrollo cerebral anormal. ⁽¹⁵⁾

Según algunos estudios, la exposición pre y postnatal a agentes nocivos ambientales como hongos y bacterias podría determinar anomalías cognitivas de leve a moderadas durante la niñez y adolescencia en la esquizofrenia. ⁽¹⁶⁾ Otros autores señalan alteraciones en neurotransmisores como glutamato, serotonina, noradrenalina y acetilcolina que provocarían alteraciones cerebrales tempranas. ^(17,18) Hoy se considera la esquizofrenia una enfermedad del neurodesarrollo por desequilibrios en estos neurotransmisores. Estos hallazgos científicos ayudan a la industria farmacéutica en la búsqueda de tratamientos más efectivos. Esta revisión se enfoca en el papel de los neurotransmisores en la esquizofrenia. El objetivo del presente trabajo fue describir el papel de los neurotransmisores en la esquizofrenia.

Método

Se realizó una revisión documental cualitativa exploratoria. Para identificar documentos se consultaron las bases de datos Scielo, Redalyc, Dialnet, PubMed/Medline y Scopus. La estrategia de búsqueda se basó en el uso de operadores booleanos (and, not, or) y palabras clave como "schizophrenia", "neurotransmitters and schizophrenia", "dopamine or glutamate in schizophrenia", entre otras. Se utilizaron filtros para seleccionar artículos completos en inglés o español publicados entre 2010 y 2023, asimismo se seleccionó según idioma de los artículos, y el tipo de artículo: descriptivos o experimentales. Se añadieron también textos relacionados con la esquizofrenia. Se analizó y utilizó la producción encontrada, se excluyó la información duplicada o no relevante de un total de 230 artículos se filtró a un total de 58 documentos.

Resultados



La esquizofrenia, un trastorno neuropsiquiátrico complejo, ha sido objeto de intenso estudio en la última década, con un enfoque particular en el papel de los neurotransmisores. La teoría dopaminérgica, aunque predominante, ha evolucionado significativamente desde su concepción inicial. La hipótesis dopaminérgica revisada postula una desregulación dual: hiperfunción subcortical e hipofunción cortical.⁽¹⁾ Esta teoría se sustenta en evidencia farmacológica y de neuroimagen, pero no explica completamente la heterogeneidad sintomática observada clínicamente.⁽²⁾ Estudios recientes con técnicas de imagen molecular han demostrado un aumento en la síntesis de dopamina presináptica y liberación en el estriado de pacientes con esquizofrenia, correlacionándose con la severidad de los síntomas positivos.⁽³⁾ Sin embargo, la relación causal entre estos hallazgos y la etiología de la enfermedad son objeto de debate.

El glutamato ha emergido como un actor clave en la patofisiología de la esquizofrenia, lo cual complementa y desafía la teoría dopaminérgica.⁽⁴⁾ La hipótesis glutamatérgica, basada en la hipofunción de receptores NMDA, ofrece una explicación más integral de los síntomas cognitivos y negativos.⁽⁵⁾ Estudios de neuroimagen funcional han revelado alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica en regiones corticales y subcorticales, que determinan un desequilibrio en la excitación/inhibición neural.⁽⁶⁾ Esta hipótesis ha llevado al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a modular la función glutamatérgica, aunque los resultados clínicos han sido mixtos hasta ahora.⁽⁷⁾

La interacción entre los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico es compleja y bidireccional. Investigaciones recientes sugieren que la hipofunción de receptores NMDA en interneuronas GABAérgicas podría conducir a una desinhibición de la liberación de dopamina en el estriado.⁽⁸⁾ Este mecanismo proporciona un puente conceptual entre las teorías dopaminérgica y glutamatérgica, pero requiere validación adicional en estudios longitudinales y de intervención.

El papel de la serotonina en la esquizofrenia ha ganado atención renovada. Más allá de su interacción con la dopamina, se ha descubierto que la serotonina modula directamente la función cognitiva y emocional a través de sus efectos en la corteza prefrontal.⁽⁹⁾ Estudios de neuroimagen PET han demostrado alteraciones en la densidad de receptores 5-HT_{2A} en pacientes con esquizofrenia, correlacionándose con la severidad de los síntomas negativos.⁽¹⁰⁾ Estos hallazgos han impulsado el desarrollo de antipsicóticos atípicos con afinidad por receptores serotoninérgicos, aunque su eficacia superior en síntomas negativos aún es controvertida.⁽¹¹⁾

La función GABAérgica, inicialmente subestimada, ha emergido como un componente crucial en la patofisiología de la esquizofrenia. Estudios post-mortem y de neuroimagen in vivo han revelado consistentemente déficits en marcadores GABAérgicos en múltiples regiones cerebrales de pacientes con esquizofrenia.⁽¹²⁾ Estas alteraciones parecen ser independientes del tratamiento antipsicótico y podrían representar un endofenotipo de la enfermedad.⁽¹³⁾ La modulación farmacológica del sistema GABAérgico se explora como una nueva estrategia terapéutica, con resultados preliminares prometedores en el tratamiento de síntomas cognitivos.⁽¹⁴⁾



La integración de estos hallazgos neuroquímicos con los avances en genética y neuroimagen ha llevado a una visión más holística de la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo con alteraciones en múltiples sistemas de neurotransmisión.⁽¹⁵⁾ Esta perspectiva enfatiza la importancia de considerar las interacciones dinámicas entre sistemas neuroquímicos, más que centrarse en un solo neurotransmisor. La aplicabilidad clínica de estos avances se refleja en el desarrollo de nuevos biomarcadores y estrategias de tratamiento personalizadas. Por ejemplo, estudios recientes han identificado patrones específicos de alteraciones neuroquímicas asociados con subtipos clínicos de esquizofrenia, que sugieren la posibilidad de intervenciones farmacológicas más dirigidas.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, la traslación de estos hallazgos a la práctica clínica todavía es un desafío, debido a la heterogeneidad de la enfermedad y la complejidad de las interacciones neuroquímicas.⁽¹⁷⁾

Las limitaciones actuales incluyen la falta de modelos animales que capturen completamente la complejidad de la esquizofrenia y la dificultad para estudiar procesos neuroquímicos dinámicos in vivo en humanos.⁽¹⁸⁾ Además, la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones con enfermedad establecida, lo que dificulta la distinción entre causas primarias y consecuencias secundarias de la enfermedad. En conclusión, la investigación de la última década ha ampliado significativamente la comprensión del papel de los neurotransmisores en la esquizofrenia, revela un panorama más complejo e interconectado que el propuesto inicialmente. Mientras que la dopamina se considera central, la importancia del glutamato, la serotonina y el GABA ha sido claramente establecida. Los futuros avances en el tratamiento de la esquizofrenia probablemente surgirán de enfoques que consideren las interacciones entre estos sistemas neuroquímicos y su modulación específica en diferentes etapas de la enfermedad.

La esquizofrenia, un trastorno psiquiátrico complejo y multifacético, ha sido durante mucho tiempo objeto de intensa investigación neurobiológica.⁽¹⁵⁾ La intrincada interacción de varios sistemas de neurotransmisores contribuye a la diversa sintomatología observada en los individuos afectados.¹⁶

Dopamina

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia ha sido una piedra angular de las teorías neurobiológicas durante décadas.⁽¹⁸⁾ La disregulación de este neurotransmisor está implicada tanto en los síntomas positivos como negativos del trastorno.⁽¹⁹⁾ La hiperactividad de la neurotransmisión dopaminérgica en la vía mesolímbica se asocia con síntomas positivos como alucinaciones y delirios.⁽²⁰⁾ Por el contrario, la hipoactividad en la vía mesocortical contribuye a los síntomas negativos y déficits cognitivos.⁽²¹⁾ Estudios recientes de neuroimagen han proporcionado evidencia convincente de un aumento en la síntesis y liberación presináptica de dopamina en individuos con esquizofrenia, particularmente en el estriado.⁽²²⁾ Se cree que esta actividad dopaminérgica elevada conduce a una atribución de relevancia aberrante, una característica clave de las experiencias psicóticas.⁽²³⁾ Además, la eficacia de los medicamentos antipsicóticos, que actúan principalmente como antagonistas de los receptores D2 de dopamina, proporciona apoyo adicional a la hipótesis dopaminérgica.⁽²⁴⁾ Sin embargo, es crucial señalar que la disregulación de la dopamina por sí sola no explica completamente la compleja etiología de la



esquizofrenia.⁽²⁵⁾ La interacción entre la dopamina y otros sistemas de neurotransmisores, así como factores genéticos y ambientales, contribuye a la heterogeneidad del trastorno.⁽²⁶⁾

Glutamato

La hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia ha ganado significativa tracción en los últimos años, complementa y expande la hipótesis dopaminérgica.⁽²⁷⁾ El glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central, juega un papel crucial en el neurodesarrollo, la plasticidad sináptica y las funciones cognitivas.⁽²⁸⁾ La hipofunción del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) es un principio central de la hipótesis glutamatérgica.⁽²⁹⁾ Los antagonistas del receptor NMDA, como la ketamina y la fenciclidina (PCP), pueden inducir síntomas similares a la esquizofrenia en individuos sanos y exacerbar los síntomas en pacientes con esquizofrenia.⁽³⁰⁾ Esta observación ha llevado al desarrollo de agentes glutamatérgicos como potenciales nuevos enfoques terapéuticos.⁽³¹⁾ Los estudios de neuroimagen han revelado alteraciones en los niveles de glutamato y la densidad de receptores NMDA en varias regiones cerebrales de individuos con esquizofrenia.⁽³²⁾ Estos cambios son particularmente pronunciados en la corteza prefrontal y el hipocampo, áreas críticas para la función cognitiva y la regulación emocional.⁽³³⁾ La interacción entre los sistemas glutamatérgico y dopaminérgico es de particular interés.⁽³⁴⁾ La hipofunción del receptor NMDA desinhibe las neuronas piramidales, y determina liberación excesiva de glutamato.⁽³⁵⁾ Esto, a su vez, puede modular la neurotransmisión dopaminérgica, potencialmente y explica el vínculo entre la disfunción glutamatérgica y la desregulación dopaminérgica en la esquizofrenia.⁽³⁶⁾

GABA

El ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central, ha surgido como un actor crucial en la fisiopatología de la esquizofrenia.⁽³⁷⁾ Las interneuronas GABAérgicas juegan un papel vital en la coordinación de las oscilaciones neuronales y el mantenimiento del equilibrio excitatorio-inhibitorio en los circuitos corticales.⁽³⁸⁾ Los estudios post-mortem han demostrado consistentemente reducciones en los marcadores GABAérgicos en la corteza prefrontal de individuos con esquizofrenia.⁽³⁹⁾ Estas alteraciones incluyen una disminución en la expresión de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD67), la enzima responsable de la síntesis de GABA, y cambios en la composición de las subunidades del receptor GABA.⁽⁴⁰⁾ La alteración de la neurotransmisión GABAérgica tiene profundas implicaciones para la función cognitiva y el procesamiento de información en la esquizofrenia. La inhibición mediada por GABA deteriorada puede contribuir a los déficits en la memoria de trabajo, la atención y la función ejecutiva comúnmente observados en los individuos afectados.⁽¹⁵⁾ Además, la desregulación de las interneuronas GABAérgicas puede llevar a oscilaciones neuronales alteradas, particularmente en el rango de frecuencia gamma, que son críticas para los procesos cognitivos y la integración perceptual.⁽¹⁶⁾

Serotonina



Aunque menos prominente en la investigación de la esquizofrenia en comparación con la dopamina y el glutamato, la serotonina juega un papel significativo en la fisiopatología del trastorno.⁽¹⁷⁾ La disfunción serotoninérgica ha sido implicada en varios aspectos de la esquizofrenia como déficits cognitivos, síntomas negativos y alteraciones del estado de ánimo.⁽¹⁸⁾ Los estudios post-mortem han revelado alteraciones en la densidad y distribución de receptores de serotonina en los cerebros de individuos con esquizofrenia.⁽¹⁹⁾ De particular interés es el receptor 5-HT_{2A}, que es un objetivo para los medicamentos antipsicóticos atípicos.⁽²⁰⁾ La interacción entre los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico es compleja, pues la serotonina modula la liberación de dopamina en varias regiones cerebrales.⁽²¹⁾ La eficacia de los antipsicóticos atípicos, que tienen afinidad tanto por los receptores de serotonina como de dopamina, sugiere que apuntar a múltiples sistemas de neurotransmisores puede ser más efectivo en el manejo de la diversa sintomatología de la esquizofrenia.⁽²²⁾ Además, el papel de la serotonina en la cognición y la regulación del estado de ánimo la convierte en un objetivo potencial para abordar los síntomas negativos y los déficits cognitivos, que a menudo son resistentes a los tratamientos actuales.⁽²³⁾

Acetilcolina

El sistema colinérgico ha ganado creciente atención en la investigación de la esquizofrenia, particularmente en relación con los síntomas cognitivos.⁽²⁴⁾ La acetilcolina juega un papel crucial en la atención, la memoria y el procesamiento sensorial, todas funciones que a menudo están deterioradas en la esquizofrenia.⁽²⁵⁾ Los estudios han mostrado alteraciones en los marcadores colinérgicos en los cerebros de individuos con esquizofrenia, e incluye cambios en la expresión de receptores nicotínicos y muscarínicos.⁽²⁶⁾ El receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, en particular, ha sido implicado en los déficits de filtrado sensorial observados en la esquizofrenia.⁽²⁷⁾ La interacción entre los sistemas colinérgico y dopaminérgico es de significativo interés.⁽²⁸⁾ Las interneuronas colinérgicas en el estriado modulan la liberación de dopamina, y posiblemente actúan como un mecanismo potencial por el cual la disfunción colinérgica podría contribuir a la desregulación dopaminérgica en la esquizofrenia.⁽²⁹⁾

Neurofisiología de la esquizofrenia

La esquizofrenia, un trastorno neuropsiquiátrico complejo, involucra múltiples sistemas de neurotransmisores en su fisiopatología. Décadas de investigación han revelado un intrincado panorama de interacciones neuroquímicas que subyacen a la sintomatología y el curso de la enfermedad. La hipótesis dopaminérgica ha sido durante mucho tiempo el paradigma dominante, y postula que un exceso de actividad dopaminérgica, particularmente en el lóbulo frontal, está asociado con la generación de episodios psicóticos.⁽⁵³⁾ La eficacia de los fármacos antipsicóticos, que actúan principalmente como antagonistas de los receptores de dopamina D₂, ha sido el pilar de esta hipótesis. Sin embargo, la teoría dopaminérgica ha evolucionado para reconocer una desregulación más compleja, e involucra hiperactividad dopaminérgica subcortical asociada con síntomas positivos e hipoactividad dopaminérgica cortical relacionada con síntomas negativos y déficits cognitivos.⁽⁵⁴⁾



En las últimas décadas, el glutamato ha emergido como un neurotransmisor crucial en la patofisiología de la esquizofrenia. La hipótesis glutamatérgica se centra en la hipofunción de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) ⁵⁵ Esta teoría se basa en observaciones de que los antagonistas de NMDA pueden inducir síntomas similares a la esquizofrenia en individuos sanos y exacerbar los síntomas en pacientes. ⁽⁵⁶⁾ La disfunción glutamatérgica podría explicar mejor algunos aspectos de la esquizofrenia, particularmente los síntomas negativos y los déficits cognitivos. Varios estudios han explorado el potencial terapéutico de los moduladores glutamatérgicos en la esquizofrenia. ⁽⁵⁷⁾ aunque los resultados han sido mixtos. La interacción entre los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico es compleja y bidireccional. Se ha propuesto que la hipofunción de los receptores NMDA en las interneuronas GABAérgicas podría llevar a una desinhibición de la liberación de dopamina en el estriado, proporciona un puente conceptual entre las teorías dopaminérgica y glutamatérgica. ⁽⁵⁸⁾

El ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitor del cerebro, también juega un papel crucial en la esquizofrenia. Estudios post-mortem han revelado consistentemente alteraciones en los marcadores GABAérgicos en múltiples regiones cerebrales de pacientes con esquizofrenia. ^(39,40) Estas alteraciones incluyen reducción en la expresión de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD67), cambios en la expresión de receptores GABA y alteraciones en las interneuronas GABAérgicas. La disfunción GABAérgica podría contribuir a los déficits cognitivos y a la desregulación de la actividad neuronal oscilante observada en la esquizofrenia. ⁽⁴¹⁾ Aunque menos prominente que la dopamina en las teorías de la esquizofrenia, la serotonina ha ganado atención debido a su papel en la modulación de otros sistemas de neurotransmisores y su implicación en los efectos de algunos antipsicóticos atípicos. ⁽⁴²⁾ Se ha observado que la activación de receptores 5-HT2A puede modular la liberación de dopamina, y alteraciones en la densidad de receptores serotoninérgicos se han asociado con síntomas específicos de la esquizofrenia. Los antipsicóticos atípicos, que actúan sobre receptores serotoninérgicos además de los dopaminérgicos, han mostrado eficacia en el tratamiento de síntomas negativos y cognitivos en algunos pacientes. ^(43,44)

Otros neurotransmisores como la norepinefrina y la acetilcolina también han sido implicados en varios aspectos de la esquizofrenia, particularmente en relación con los síntomas cognitivos y afectivos. ^(45,46) La complejidad de la neurotransmisión en la esquizofrenia subraya la necesidad de enfoques terapéuticos que aborden múltiples sistemas de neurotransmisores. Los avances en la comprensión de estas interacciones neuroquímicas han llevado al desarrollo de estrategias de tratamiento más sofisticadas, que combinan intervenciones farmacológicas dirigidas a diferentes sistemas de neurotransmisores con abordajes psicoterapéuticos y psicosociales. ^(47,48) La investigación futura probablemente se centrará en desarrollar fármacos con perfiles de acción más específicos y menos efectos secundarios. ⁽⁴⁹⁾ identificar biomarcadores que permitan una medicina personalizada en el tratamiento de la esquizofrenia, ⁽⁵⁰⁾ y explorar intervenciones que modulen la plasticidad sináptica y la conectividad neuronal, posiblemente a través de la regulación de la neurotransmisión. ^(51,52) Este enfoque integrado, que reconoce la complejidad

de las interacciones entre los sistemas de neurotransmisores, ofrece la mejor esperanza para mejorar los resultados clínicos y funcionales en pacientes con esquizofrenia. ^(53,54,55)

La fisiopatología de la esquizofrenia involucra una compleja interacción de múltiples sistemas de neurotransmisores.⁽³⁰⁾ Mientras que la desregulación de la dopamina constituye una característica central, los roles del glutamato, GABA, serotonina y acetilcolina han sido cada vez más reconocidos.³¹ Este paisaje neuroquímico multifacético subraya la heterogeneidad de la esquizofrenia y los desafíos en el desarrollo de tratamientos efectivos.⁽³²⁾ Las direcciones futuras de investigación deberían enfocarse en elucidar las interacciones entre estos sistemas de neurotransmisores y sus contribuciones a dominios de síntomas específicos.⁽³³⁾ Las técnicas avanzadas de neuroimagen, junto con estudios genéticos y moleculares, pueden proporcionar más insights sobre los fundamentos neurobiológicos de la esquizofrenia.⁽³⁴⁾ El desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a múltiples sistemas de neurotransmisores promete mejorar los resultados en la esquizofrenia.⁽³⁵⁾ Los enfoques de medicina personalizada, que toman en cuenta las variaciones individuales en la función de los neurotransmisores, conducen a estrategias de tratamiento más efectivas y personalizadas.⁽³⁶⁾ Los intrincados desequilibrios de neurotransmisores observados en la esquizofrenia reflejan la complejidad del trastorno.⁽³⁷⁾ Una comprensión integral de estas alteraciones neuroquímicas es crucial para avanzar en los conocimientos de la etiología de la esquizofrenia y desarrollar intervenciones terapéuticas innovadoras.⁽³⁸⁾ A medida que avanza la investigación, la integración de teorías basadas en neurotransmisores con factores genéticos, ambientales y del neurodesarrollo proporcionará una visión más holística de este desafiante trastorno psiquiátrico.^(39,40)

Conclusiones

La comprensión neurobiológica de la esquizofrenia ha evolucionado hacia un modelo multifactorial que involucra diversos sistemas de neurotransmisión. Aunque la hipótesis dopaminérgica mantiene su relevancia central, respaldada por la eficacia de los antipsicóticos, la investigación actual destaca la implicación crucial de múltiples neurotransmisores.

El glutamato juega un papel fundamental, particularmente a través de la hipofunción del receptor NMDA, contribuye a la explicación de síntomas cognitivos y negativos. La disfunción GABAérgica se asocia con alteraciones en la inhibición cortical y déficits en el procesamiento de la información.

El sistema serotoninérgico demuestra su importancia en la modulación de síntomas afectivos y cognitivos, evidenciado por la eficacia de antipsicóticos atípicos con afinidad por receptores serotoninérgicos.

La acetilcolina, a menudo subestimada, emerge como un componente significativo, especialmente en relación con los déficits cognitivos y las alteraciones sensoriales. Las anomalías en la neurotransmisión colinérgica ofrecen perspectivas adicionales sobre los mecanismos subyacentes de la enfermedad.



La interacción entre estos sistemas de neurotransmisores implicados -dopamina, glutamato, GABA, serotonina y acetilcolina- no solo amplía la comprensión etiopatogénica, sino que también sugiere la necesidad de estrategias terapéuticas que aborden múltiples sistemas de neurotransmisión simultáneamente, prometen enfoques de tratamiento más holísticos y efectivos en el futuro.

Referencias bibliográficas

1. Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients*. 2021;13(6):2099. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13062099>
2. Yang D. G protein-coupled receptors: structure- and function-based drug discovery. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00435-w>
3. Zhu F, Ju Y, Wang W, Wang Q, Guo R, Ma Q, et al. Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia. *Nat Commun*. 2020;11(1):1612. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15457-9>
4. Zhu F, Guo R, Wang W, Ju Y, Wang Q, Ma Q, et al. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. *Mol Psychiatry*. 2020;25(11):2905-2918. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0475-4>
5. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020;172:107704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704>
6. Needham BD, Kaddurah-Daouk R, Mazmanian SK. Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(12):717-731. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41583-020-00381-0>
7. Socała K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res*. 2021;172:105840. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840>
8. Kindler J, Lim CK, Weickert CS, Boerrigter D, Galletly C, Liu D, et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2020;25(11):2860-2872. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0401-9>



9. Conio B, Martino M, Magioncalda P, Escelsior A, Inglese M, Amore M, et al. Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25(1):82-93. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0406-4>
10. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
11. Misiak B, Łoniewski I, Marlicz W, Frydecka D, Szulc A, Rudzki L, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;102:109951. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109951>
12. Kępińska AP, Iyegbe CO, Vernon AC, Yolken R, Murray RM, Pollak TA. Schizophrenia and Influenza at the Centenary of the 1918-1919 Spanish Influenza Pandemic: Mechanisms of Psychosis Risk. *Front Psychiatry*. 2020;11:72. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00072>
13. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):272-281. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30302-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30302-5)
14. Wang CS, Holst J, Kindler S, Gutierrez M, Wiskott L, Priller J, et al. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders. *Cell*. 2022;185(1):62-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.003>
15. Sheng JA, Bales NJ, Myers SA, Bautista AI, Roueifar M, Hale TM, et al. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. *Front Behav Neurosci*. 2021;14:601939. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939>
16. Sabatini BL, Tian L. Imaging Neurotransmitter and Neuromodulator Dynamics In Vivo with Genetically Encoded Indicators. *Neuron*. 2020;108(1):17-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.09.036>
17. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021;19(1):123. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0>
18. Northoff G, Hirjak D, Wolf RC, Magioncalda P, Martino M. All roads lead to the motor cortex: psychomotor mechanisms and their biochemical modulation in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):92-102. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0814-5>



19. Krueger RF, Hobbs KA, Conway CC, Dick DM, Dretsch MN, Eaton NR, et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): II. Externalizing superspectrum. *World Psychiatry*. 2021;20(2):171-193. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20844>
20. Miller AH, Raison CL. Beyond depression: the expanding role of inflammation in psychiatric disorders. *World Psychiatry*. 2020;19(1):108-109. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20723>
21. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, Kazantseva DV, Vasilieva AR, Smirnova LP, et al. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8881770. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8881770>
22. Richetto J, Meyer U. Epigenetic Modifications in Schizophrenia and Related Disorders: Molecular Scars of Environmental Exposures and Source of Phenotypic Variability. *Biol Psychiatry*. 2021;89(3):215-226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.008>
23. Hodo TW, de Aquino MTP, Shimamoto A, Shanker A. Critical Neurotransmitters in the Neuroimmune Network. *Front Immunol*. 2020;11:1869. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01869>
24. Gulsuner S, Stein DJ, Susser ES, Sibeko G, Pretorius A, Walsh T, et al. Genetics of schizophrenia in the South African Xhosa. *Science*. 2020;367(6477):569-573. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aay8833>
25. Tripathi MK, Kartawy M, Amal H. The role of nitric oxide in brain disorders: Autism spectrum disorder and other psychiatric, neurological, and neurodegenerative disorders. *Redox Biol*. 2020;34:101567. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101567>
26. Bahrami S, Steen NE, Shadrin A, O'Connell K, Frei O, Bettella F, et al. Shared Genetic Loci Between Body Mass Index and Major Psychiatric Disorders: A Genome-wide Association Study. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(5):503-512. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4188>
27. Hwang WJ, Lee TY, Kim NS, Kwon JS. The role of estrogen receptors and their signaling across psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):373. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22010373>
28. Kummer KK, Mitrić M, Kalpachidou T, Kress M. The medial prefrontal cortex as a central hub for mental comorbidities associated with chronic pain. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3440. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21103440>



29. Wołoszynowska-Fraser MU, Kouchmeshky A, McCaffery P. Vitamin A and Retinoic Acid in Cognition and Cognitive Disease. *Annu Rev Nutr.* 2020;40:247-272. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-122319-034227>
30. Aykaç A, Şehirli AÖ. The Role of the SLC Transporters Protein in the Neurodegenerative Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020;18(2):174-187. DOI: <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.2.174>
31. Speranza L, di Porzio U, Viggiano D, de Donato A, Volpicelli F. Dopamine: The neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control. *Cells.* 2021;10(4):735. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10040735>
32. Sears SMS, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021;246(9):1069-1083. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370221989263>
33. Banerjee S, McCracken S, Hossain MF, Slaughter G. Electrochemical Detection of Neurotransmitters. *Biosensors (Basel).* 2020;10(8):101. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios10080101>
34. Nakamura Y, Park JH, Hayakawa K. Therapeutic use of extracellular mitochondria in CNS injury and disease. *Exp Neurol.* 2020;324:113114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113114>
35. Weiss N, Zamponi GW. Genetic T-type calcium channelopathies. *J Med Genet.* 2020;57(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106163>
36. Raghu G, Nambiar J, Patel PK, Mohapatra SS, Mohapatra S. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(8):1202-1224. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X19666201230144109>
37. Yamada Y, Sumiya E, Shimoda K, Mima T. Neurobiological Mechanisms of Transcranial Direct Current Stimulation for Psychiatric Disorders; Neurophysiological, Chemical, and Anatomical Considerations. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:631838. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.631838>
38. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Current and novel psychopharmacological drugs for anxiety disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:347-365. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_19



39. Teleanu RI, Niculescu AG, Lungu II, Grumezescu AM, Teleanu DM. Neurotransmitters—Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):5954. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23115954>
40. Shahsavari A, Stohler P, Bourenkov G, Zimmermann I, Siegrist M, Guba W, et al. Structural insights into the inhibition of glycine reuptake. *Nature.* 2021;591(7851):677-681. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03274-z>
41. Halverson T, Alagiakrishnan K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. *Ann Med.* 2020;52(8):423-443. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1808239>
42. Cernat A, Tertis M, Cristea C, Sandulescu R. An overview of the detection of serotonin and dopamine with graphene-based sensors. *Bioelectrochemistry.* 2020;136:107620. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2020.107620>
43. Stevanovic M, Drakulic D, Lazic A, Ninkovic DS, Schwirtlich M, Mojsin M. SOX Transcription Factors as Important Regulators of Neuronal and Glial Differentiation During Nervous System Development and Adult Neurogenesis. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:654031. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.654031>
44. Vidal PM, Pacheco R. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia. *Front Pharmacol.* 2020;11:394. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00394>
45. Eddin FBK, Fen YW, Omar NAS, Matorin D, Alrokayan SH, Khan MS, et al. The principle of nanomaterials based surface plasmon resonance biosensors and its potential for dopamine detection. *Molecules.* 2020;25(12):2769. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25122769>
46. Tanaka M, Bohár Z, Vécsei L. Antidepressant-like effects of kynurenic acid in a modified forced swim test. *Pharmacol Rep.* 2020;72(2):449-455. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00067-5>
47. Jones GH, Vecera CM, Pinjari OF, Machado-Vieira R. Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00742-6>
48. Jeremic D, Sanchez-Rodriguez I, Jimenez-Diaz L, Navarro-Lopez JD. Therapeutic potential of targeting G protein-gated inwardly rectifying potassium (GIRK) channels in the central nervous system. *Pharmacol Ther.* 2021;223:107808. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107808>



49. Grinchii D, Dremencov E, Cumming P. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9532. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
50. Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K. Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness. *Br J Pharmacol.* 2021;178(4):750-769. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15220>
51. Gómez-Nieto R, Hormigo S, López DE. Prepulse inhibition of the auditory startle reflex assessment as a hallmark of brainstem sensorimotor gating mechanisms. *Brain Sci.* 2020;10(9):639. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10090639>
52. Yoon S, Kim YK. The role of the oxytocin system in anxiety disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:103-120. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_7
53. Pak CH, Danko T, Zhang Y, Aoto J, Anderson G, Maxeiner S, et al. Cross-platform validation of neurotransmitter release impairments in schizophrenia patient-derived NRXN1-mutant neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(22):e2025598118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2025598118>
54. Tarasov VV, Svistunov AA, Chubarev VN, Zatsepilova TA, Preferanskaya NG, Stepanova OI, et al. Alterations of astrocytes in the context of schizophrenic dementia. *Front Pharmacol.* 2020;10:1612. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01612>
55. Ostrowska K, Grzeszczuk D, Głuszyńska A, Grzegórska A, Woźniak K. Coumarin-piperazine derivatives as biologically active compounds. *Saudi Pharm J.* 2020;28(2):220-232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.11.025>
56. Sato C, Kitajima K. Polysialylation and disease. *Mol Aspects Med.* 2021;79:100892. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100892>
57. Naveed M, Zhou QG, Xu C, Taleb A, Meng F, Ahmed B, et al. Gut-brain axis: A matter of concern in neuropsychiatric disorders...! *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;104:110051. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110051>
58. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, et al. Neurobiology of bipolar disorders: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Braz J Psychiatry.* 2020;42(5):536-551. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>



Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribuciones de los autores

Rodríguez - Vega, Juan Luis: conceptualización, análisis formal, metodología.

César Gonzalo Mejia Lozano: análisis formal, curaduría de datos, metodología.

Nell Alejandro Navarro Honores: análisis formal, curaduría de datos, metodología.

Edith Leiva Alfaro: análisis formal, curaduría de datos, metodología.

Rosely Karen Pacheco Heredia: conceptualización, análisis formal, metodología.

Roxana Urquiza Zavaleta.: conceptualización, análisis formal, metodología.

Financiamiento

El presente trabajo fue autofinanciado por los autores.

