

ASPECTOS NEUROQUIMICOS Y FISIOPATOLOGICOS DE LA ESQUIZOFRENIA.

Revisión general del Problema etiológico de la esquizofrenia en su vertiente orgánica

Hugo CHAVEZ ORTIZ*

PALABRAS CLAVE : Esquizofrenia - Dopamina
KEY WORD : Schizophrenia - Dopamine

Se revisan algunos aspectos neuroquímicos y fisiopatológicos de la esquizofrenia centrándose en torno a la teoría dopaminérgica de la enfermedad y en lo relativo a la modulación intrínseca y extrínseca de la dopamina particularmente en su nivel central pero sin dejar de mencionar algunas cuestiones periféricas de importancia. Al hacer esto se destacan las interacciones de la dopamina con otros neurotransmisores y las alteraciones metabólicas que influyen sobre su biodisponibilidad haciéndose algunos señalamientos de orden etiológico y psicofarmacoterápico.

NEUROCHEMICAL AND PHYSIOPATHOLOGICAL ISSUES IN SCHIZOPHRENIA. OVERVIEW CONCERNING TO THE ORGANIC ETIOLOGY OF THE DISORDER

Neurochemical and physiopathological aspects of schizophrenia are reviewed regarding to dopaminergic theory of the illness and to the intrinsic and extrinsic modulation of dopamine at its central and peripheral levels. In doing this, interactions of dopamine with other neurotransmitters and the metabolic disturbances influencing its biodisposition are described making some remarks on the etiology of the illness and its psychopharmacological treatment.

* Del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Departamento de Docencia del Instituto Nacional «Honorio Delgado-Hideyo Noguchi»

INTRODUCCION

El problema de la neuroquímica y fisiopatología de la esquizofrenia, como expresión de una alteración del medio interno, particularmente del sistema nervioso central, presunto reflejo etiológico de la enfermedad en su vertiente orgánica, se encuentra aún en estudio sin que se haya podido alcanzar hasta el momento su cabal esclarecimiento. El presente trabajo es una revisión sumaria de una serie de artículos relacionados con el tema, hecha por un clínico psiquiatra en su afán de ahondar en la infraestructura de su diario quehacer profesional. Es, en rigor, una modesta investigación bibliográfica no exenta de la mediocridad propia de un no-entendido en la materia quien con una mezcla de arrojo y osadía se aventura a poner en manos de sus colegas, particularmente de sus residentes y ex-residentes del Programa de Segunda Especialización en Psiquiatría de su Universidad, con la sana intención de ayudarlos a entender el variopinto panorama de las Ciencias Básicas en este aspecto que ellos sobrevuelan confiados con las frágiles alas de una formación muy general y con el precario auxilio de los vientos favorables de una experiencia clínica cotidiana. Para el efecto, he centrado la descripción en torno a la teoría dopaminérgica de la enfermedad en obsequio a su mayor sustento en la investigación científica en relación con otras similares que han ido perdiendo poco a poco la fuerza de su impulso inicial diluyéndose en la nadería de los vanos esfuerzos. Siguiendo el modelo de Peron-Magnan y Genestet (1989) he expuesto dicha teoría revisando los trabajos más importantes sobre el particular y, siguiendo la tónica de la dopaminérgica, me he ocupado de las regulaciones intrínsecas y extrínsecas de la dopamina señaladamente en el

área central con mención de algunas importantes cuestiones en el área periférica. En tal excursión, he tenido oportunidad de ocuparme de interesantes interacciones de la dopamina con otros neurotransmisores tanto auténticos como putativos dejando entrever la importancia que esto puede tener en el campo de la farmacoterapia, acto final y trascendente de la praxia médica de orientación biológica y que constituye, para mí, la única fuente de inspiración de este trabajo.

LA TEORIA DOPAMINERGICA

Se inspira en el hecho de observación, empírico y farmacológico, del antagonismo de los neurolépticos clásicos sobre la dopamina (DA) en lo que finca su acción terapéutica. Al lado de esto y siempre en el terreno farmacológico, ya algunos investigadores habían observado la similitud química entre las aminas biógenas y algunas sustancias psicotomiméticas, agonista dopaminérgicos; pero, fue desde mediados de la década del 70 que Meltzer y Bush (1983), vincularon la enfermedad con la actividad dopaminérgica señalando que los fármacos que la aumentan son psicotomiméticos y los que la disminuyen, antipsicóticos (Saavedra, 1983). De esta suerte, la esquizofrenia sería una condición hiperdopaminérgica dentro de las regiones mesolímbica y mesocortical debido a una aceleración o falta de regulación en su síntesis, liberación y recambio; o, a una alteración o disminución de su catabolismo; o, finalmente, a una hipersensibilidad de sus receptores (Deutsch and Davis, 1983). Atraídos por esta seductora hipótesis, los esfuerzos de los estudiosos en este campo se dirigieron a tratar de demostrar la hiperdopaminérgica en las estructuras supuestamente comprometidas en la etiopatogenia de la

enfermedad con diversas estrategias que involucran todos los posibles mecanismos conducentes a su exceso en el sistema nervioso. Así, se ha podido demostrar la hiperactividad del subsistema dopaminérgico túbero-infundibular mediante un estudio controlado de esquizofrénicos de ambos sexos no-medicados a través de la medición de la prolactina secretada por acción de la clorpromazina, lo que sugiere la hiperactividad de los otros subsistemas cortical y subcortical; este incremento de la prolactina se correlacionó negativamente con la mejoría de los síntomas alucinatorios lo que, por otra parte, sustenta la eficacia terapéutica anti-dopaminérgica (Meltzer and Bush, 1983). En un extenso y cuidadoso estudio controlado, algunos autores (Bird y col., 1979) pudieron demostrar un significativo aumento de la concentración de la DA en el sistema límbico de esquizofrénicos fallecidos descartando la posible influencia del tratamiento previo con neurolépticos u otros factores de error y utilizando un método radioenzimático.

En este interesante estudio hubo otros hallazgos con relación a otros neurotransmisores y enzimas que no mencionamos por no ser de incumbencia con el tópico tratado; debemos señalar, sí, que en él se pudo demostrar, sin lugar a dudas, el compromiso hiperdopaminérgico de ciertas estructuras del sistema límbico en la esquizofrenia, el núcleo accumbens y la sustancia perforada anterior. Tres años después, estos mismos autores, acompañados de otros -entre los que se encuentra nuestro compatriota Alberto Arregui- y encabezados por Mackay (1980), esta vez, encontraron un significativo aumento no solo en el número máximo de lugares de acoplamiento (B_{max}) de la DA (densidad de receptores) sino de una aparente constante de

disociación (K_d) para la espiperona marcada (sensibilidad) en los núcleos caudado y accumbens en los cerebros de 48 esquizofrénicos fallecidos con respecto a sus controles y, para despejar la duda del efecto neuroléptico en este hallazgo, midieron la DA en una muestra más grande de esquizofrénicos con sus respectivos controles hallando, efectivamente, una significativa alza en dichos núcleos obviamente sin relación con la medicación previa y más severa aún en los pacientes más jóvenes (Mackay y col., 1982). Siguiendo esta misma línea de investigación, también se ha encontrado no solo un aumento de la DA en la amígdala y otras formaciones límbicas que tienen que ver con el lóbulo temporal sino una asimetría izquierda, esto es, del hemisferio dominante, lo que explicaría, según el autor (Reynolds, 1983) las relaciones que se encuentran entre la epilepsia del lóbulo temporal izquierdo y la esquizofrenia. En este estudio controlado, no se encontró asimetría con respecto al núcleo caudado ni a la noradrenalina (NA) en la amígdala. Pero, en 1983 aparece una publicación muy interesante, una de las pocas sobre la morfología del sistema dopaminérgico en la esquizofrenia (Bogerts y col., 1983) en la que, conjuntamente con el estudio de alteraciones morfológicas en el parkinson, en el parkinsonismo post-encefalicítico y sujetos control, se demuestra que en la esquizofrenia, mediante un estudio histológico con la coloración de NISSL, existe una significativa disminución de la parte lateral de la sustancia nigra estando la parte medial inalterada, lo que sustenta no precisamente una hiperfunción del sub-sistema mesolímbico sino más bien la hipótesis de una hipoactividad dopaminérgica en el esquizofrénico crónico principalmente en aquellos con síntomas negativos. Y fue, así, con la toma en

cuenta de variaciones cuantitativas en más o en menos de la actividad dopaminérgica en la esquizofrenia, como los autores dirigieron su atención al estudio de ella mediante la observación de la densidad de los receptores dopaminérgicos. De tal modo, en un trabajo controlado se midió la densidad de estos receptores en el cerebro *post-mortem* de un grupo de esquizofrénicos en un nivel internacional (Seeman y col., 1984) encontrándose una distribución bimodal en el núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbens: un modo tenía un 25% más que la densidad control y, el otro, 2,3 veces más que ésta en las tres regiones mencionadas. Esta variación de la densidad de los receptores -en opinión de estos estudiosos- es consistente con los dos síndromes, tipo II y tipo I, respectivamente, descritos por Crow, pero necesariamente no se identifican con ellos, aunque el tipo de baja densidad podría relacionarse con aquellos esquizofrénicos con agrandamiento ventricular. En este sentido, se ha establecido una correlación negativa entre esta alteración orgánica y la concentración del HVA y 5-hidroxi-indol-acético en el líquido céfalorraquídeo de un grupo de esquizofrénicos con relación a sus testigos en un nivel significativo (Nyback y col., 1983). Ahora ya se conoce mejor la distribución de los receptores D2 en el humano merced a un estudio realizado en los cerebros *post-mortem* de nueve personas fallecidas por accidente o por enfermedad cardiovascular utilizando el espiropiridol marcado (De Keyser y col., 1985). Se encontró, así, que en la corteza frontal no existen tales receptores y que ellos se encuentran distribuidos en un orden decreciente en el núcleo caudado, el putamen, el núcleo accumbens, el globus pallidus, la amígdala y la sustancia nigra. Este importante hallazgo sugiere que los

neurolépticos actuarían indirectamente sobre la corteza frontal vía neuronas dopaminérgicas subcorticales relacionadas con ella.

Más recientemente se ha tratado de medir la densidad de los receptores dopaminérgicos² (D2) con la espiperona marcada, la tomografía con emisión de positrones (PET) y el haloperidol como bloqueador D2 en vivo y, así, se ha encontrado un significativo aumento de los D2 en esquizofrénicos no tratados con referencia a los tratados y sus testigos (Wong y col., 1986) y que el haloperidol reducía la densidad de estos receptores tanto en los enfermos cuanto en los sanos no estando el aumento de ellos, en los esquizofrénicos, en relación con su tiempo de enfermedad. Como hipótesis alternativa frente a este hallazgo los autores consideran la posibilidad de factores pre-sinápticos tales como el incremento de la DA endógena. Pero, también se ha demostrado, por lo menos en animales de laboratorio, que algunos neurolépticos administrados prolongadamente, tales como el haloperidol y la pimozida, tienen un comportamiento opuesto con relación a la densidad de los receptores D2: mientras el primero la incrementa, la última la disminuye (Tecott y col., 1986); más aún, la pimozida también bloquea los canales de calcio, que intervienen en la síntesis de la DA en el nivel pre-sináptico en lo que igualmente estriba su acción neuroléptica y, en abono de esto, también, bloqueadores selectivos de dichos canales, tales como la *nitrendipina*, se comportan como auténticos neurolépticos (*ibid*). Y, concluyendo con esta cuestión de la densidad de los receptores, el ingenio de los estudiosos ha logrado dar un paso más y, esta vez, definitivo, conciliando los hallazgos de la experimentación animal con la humana e *in vivo* mediante la utilización de la *racloprida* marcada,

un ligando muy selectivo de los D2, y la PET habiéndose logrado demostrar en un pequeño grupo de esquizofrénicos no-tratados el bloqueo de los D2 en el putamen por dosis efectivas de neurolépticos con resultados muy similares a los alcanzados *in vitro* (Farde y col., 1986). Finalmente, en la tenaz pesquisa de la dopaminergia, otros autores han concebido la estrategia de estudiarla a través del escrutinio de sus metabolitos, particularmente el HVA, en los humores más asequibles a sus medios de investigación. Se pensó que el ácido homovanílico plasmático (pHVA) podría ser un buen indicador del metabolismo dopaminérgico central y en virtud de tal presunción se lo dosó en un reducido grupo de esquizofrénicos antes del tratamiento con flufenazina y después de él comparándosele con un grupo testigo apareado (Pickar y col., 1984); lo que se halló fue una disminución de este metabolito hasta niveles más bajos previos al tratamiento, inferiores significativamente a los controles sanos, lo que traduciría un decremento en el recambio de la DA central o periférica o en ambas; y, asimismo, hubo una mejoría paralela de los síntomas psicóticos en el grupo de enfermos. Este hallazgo está sujeto a crítica toda vez que la disminución del pHVA no necesariamente traduciría una disminución del metabolismo central de la DA y, por otra parte, son muy discutibles las variaciones de este metabolito, incluso en el LCR, por los cambios adaptativos que tienen lugar con las variaciones del metabolismo dopaminérgico. En otro estudio sobre el pHVA, en contraste con el supuesto aumento de la actividad dopaminérgica en el esquizofrénico, se encontró una disminución de él significativamente con respecto a los controles sanos debidamente apareados; pero, en los pacientes más perturbados las concentraciones del

pHVA fueron relativamente más altas que en los afectados, lo que definitivamente sugiere un papel de la actividad dopaminérgica en la esquizofrenia (Davidson and Davis, 1988). El consenso acerca de la validez del pHVA sérico se mantiene; pero, su validez es aún mayor si se eliminan las fuentes periféricas del metabolito mediante un inhibidor de la monoaminoxidasa que no atraviese la barrera hemato-encefálica, como el *debrisoquín*, lo que se pudo demostrar en un pequeño grupo de enfermos bien seleccionados (Maas y col., 1988). Pero los investigadores de la teoría dopaminérgica han procurado establecer algunas correlaciones entre los hallazgos neuroquímicos y la clínica en esta enfermedad.

Partiendo del efecto antidopaminérgico Davis juzgó que habría en esta psicosis dos «frentes»: uno, inicial, no-dopaminérgico y susceptible de ser mediado psicológica o fisiológicamente y, un segundo, dopaminérgico, que agrava al primero, pasible de acción farmacoterápica (Saavedra, 1983). También se ha explorado la respuesta antipsicótica a los neurolépticos mediante la monitorización del aumento de la hormona del crecimiento (GH) previa inyección de apomorfina, la clásica agonista dopaminérgica, en un grupo de psicóticos recientemente admitidos habiéndose encontrado dos grupos de acuerdo con la latencia de respuesta terapéutica: uno, minoritario, responsivo-rápidos y, otro, responsivo-lentos, la mayor parte; conforme al DSM/III, la primera fracción tuvo un cuadro *esquizofreniforme*, dopaminosensible y, la segunda, uno *esquizofrénico*, no-dopaminosensible, destacándose, así, la complejidad del rol dopaminérgico en esta psicosis (Garver y col., 1984). En el estudio de Bogerts y col., (op.cit) encuentra sustento la teoría dopaminérgica en el sentido de hipofunción en la esquizofrenia cró-

nica particularmente la que evoluciona con atrofia cortical y síntomas negativos. Con un poco más de actualidad, se ha vinculado la hipodopaminergia con el correlato anatómopatológico de la atrofia cortical y al neuroquímico del descenso del HVA y de otros metabolitos de la DA en el LCR en un grupo de esquizofrénicos en el cual más o menos una quinta parte de ellos presentaba estas características con el correlato clínico de un predominio de síntomas negativos en comparación con los restantes cuatro quintos sin atrofia cortical con tales indicadores de una mayor utilización de la DA y con mayores síntomas psicóticos aunque de menor duración (van Kammen y col., 1986).

B) LA MODULACION INTRINSECA

En vista de que la investigación sobre el «quantum» de la DA debería tener en cuenta todos los posibles factores que intervienen en él tanto los ligados al propio neurotransmisor en sí (modulación intrínseca) cuanto los relacionados con otros neurotransmisores, auténticos y putativos, además de otras sustancias (modulación extrínseca), el interés de los estudiosos ha incidido sobre estos dos aspectos a fin de superar las deficiencias de aquella estrategia toda vez que había demostrado ya su insuficiencia para explicar satisfactoriamente el complejo cuadro neuroquímico de la esquizofrenia en un intento más y mejor de contribuir a su esclarecimiento. En este acápite, nos ocuparemos del primer aspecto, la modulación intrínseca, pasando revista sucesivamente al papel que desempeñan los autorreceptores dopaminérgicos, los receptores D1, la dopamino-beta-hidroxilasa y los complejos proteicos transportadores intraneuronales de la DA. En lo que

toca a los autorreceptores D2 presinápticos, reguladores de la síntesis y liberación de la DA en el nivel intersináptico, hemos encontrado en nuestra revisión un solo trabajo (Meltzer y col., 1983) en el que se concibió que una sustancia agonista de ellos, la bromocriptina, podría ser útil para controlar la hiperdopaminergia supuestamente responsable de la esquizofrenia; el trabajo en cuestión obtuvo resultados muy variables y de interpretación prácticamente especulativa. Nos parece que esto desanimó a los autores y, en cierta forma, explicaría, también, el poco favor que han merecido los autorreceptores por parte de otros lo que finalmente se traduce en la notoria escasez de artículos sobre el particular. Y esto contrasta, paradójicamente, con otro estudio controlado de la época en el nivel experimental de laboratorio (Nowak y col., 1983) en el que se demuestra que el haloperidol aumenta la sensibilidad de los D2 post- y presinápticos (autorreceptores) en su administración prolongada, lo que auguraría un porvenir promisorio a la investigación de agonistas de los autorreceptores para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Siempre dentro del área de la experimentación animal. Más recientemente, se han hecho esfuerzos para crear nuevos y sofisticados métodos, como la diálisis trans-estriada (Imperato y Dichiara, 1985), para estudiar la liberación y el metabolismo de la DA en el ratón vivo bajo los efectos de conocidos neurolépticos clásicos. Se ha podido demostrar de este modo que el HVA y el ácido dihidroxifenilacético, dos metabolitos mayores de la DA, son indicadores precisos del índice de liberación de la DA que se relaciona con su síntesis y metabolismo pero que es distinta a ellos, puesto que la liberación de la DA por los neurolépticos depende esencialmente de la estimulación de

la actividad neuronal central (ibid). Por otro lado, la acción crónica de los neurolépticos varía en distintos niveles del sistema dopa-minérgico de modo que puede invertirse de un antagonismo inicial de la DA a una supersensibilidad a los agonistas de ella señaladamente en el estriado y no así, por fortuna, en el tracto mesolímbico directamente comprometido en la enfermedad (Rupniak y col., 1983). De suyo, un elemento extraño al organismo, el litio, se conduce como un sinergista de los neurolépticos -en rigor, verdaderos moduladores extrínsecos exógenos- en algunos esquizofrénicos y esquizoafectivos y previene en ellos el desarrollo de tolerancia a la actividad bloqueadora de aquéllos sobre los receptores dopaminérgicos evitando, así, la hipersensibilidad de éstos a la administración crónica de dichos neurolépticos y, por consiguiente, el riesgo de funestas complicaciones tales como la disquinesia tardía (Sternberg y col., 1983). Pero el interés de los entendidos en la bioquímica cerebral y su probable relación con la esquizofrenia no solo gravitó en los D2 sino, también, en sus homólogos los D1, activadores de la adenil-ciclase. En este sentido, un estudio controlado *in vitro* en cerebros de esquizo-frénicos relativo a la transmisión dopaminérgica viendo la capacidad de respuesta de la adenil-ciclase a la estimulación del receptor dopaminérgico y la eficacia del acoplamiento de la proteína G/F, intrínseca a la membrana neuronal, mediante el fluoruro de sodio, el guanilimidofosfato y el agonista D1 SKF38393, demostró una mayor activación de la adenil-ciclase en el caudado de estos enfermos con respecto a los sanos controles siendo mayor en el núcleo accumbens sin encontrarse diferencias entre ellos en la actividad de la enzima en el cortex cerebeloso ni en el hipocampo, lo que sugiere que el

acoplamiento de los lugares de reconocimiento de la DA con la adenil-ciclase es más eficiente en los esquizofrénicos presumiblemente por un aumento de la afinidad de la proteína G/F por la guanosina 5'-trifosfato lo que devendría en un aumento de la función dopaminérgica en ellos (Memo y col., 1983). Actualmente se viene trabajando con antagonistas selectivos de los D1 para evitar los efectos colaterales precoces y tardíos de los neurolépticos asíllamados «clásicos» y es así como se está estudiando experimentalmente el ACH23390, un antipsicótico que no tiene acción extrapiramidal y que, por tanto, se le sitúa dentro de los ahora-llamados neurolépticos «atípicos» cuyo prototipo es la *clozapina* (Hietala y col., 1990). El perfil «atípico» viene dado por su acción sobre otros sistemas de neurotransmisión como el muscarínico, el alfa-adrenérgico, el serotoninérgico o el GABA-érgico; de lo que se trata es buscar una selectividad mesolímbica y menguada actividad sobre el nigroestriado, tal como ocurre con la *clozapina* (ibid). Otros ensayos de indagación con referencia a la modulación intrínseca se han dirigido hacia la dopamino-beta-hidroxilasa (DBH), enzima que transforma la DA en NA, y, de esta manera, en un estudio controlado (van Kammen y col., 1983) se ha investigado su actividad y la concentración del HVA en LCR en relación con la atrofia cortical en un grupo de esquizofrénicos en quienes una parte de ellos tenían dicha anormalidad los cuales presentaban una disminución de la actividad enzimática y de las concentraciones del HVA con respecto al sub-grupo sin atrofia cortical que actuó como testigo. En opinión de los autores, este hallazgo no implica especificidad sino que simplemente traduce un metabolismo alterado no solo de la DA sino de la NA, también,

cuya interacción se cree tenga importancia en la etiología de la esquizofrenia. El hallazgo en mención no se encontró en un estudio controlado similar y casi simultáneo conducido por otro conjunto de autores (Sternberg y col., 1983) en el que la baja actividad enzimática se asocia a una buena respuesta terapéutica y, por consiguiente, a un buen pronóstico. El valor de la DBH y del HVA y el ácido desoxifenilacético (DOPAC) en el LCR como indicadores de la función dopaminérgica central ha sido puesto de relieve desde hace ya un tiempo (Bagdy y col., 1983). Muy recientemente la pesquisa se encamina hacia los transportadores de la DA desde el sitio de formación en el cuerpo neuronal hasta las terminaciones del axón merced a una proteína ya identificada electroforéticamente la cual está muy reducida en la esquizofrenia y ausente en el Parkinson en el nivel del putamen como lo demuestran los actuales estudios de fotoafinidad (Seeman and Niznik, 1990); y, por otra parte, parece existir también una anomalía estructural en el D2 que tendría que ver con la esquizofrenia (ibid).

C) LA MODULACION EXTRINSECA

Veremos, en primer lugar, lo relativo a la NA, químicamente la pariente más próxima de la DA dentro de la familia de los neurotransmisores clásicos y, en virtud de tal parentesco, se ha concebido que una alterada regulación de las catecolaminas o de sus respectivos receptores podría estar involucrada en la patofisiología de la esquizofrenia. Con esto en mente, se estudió la interacción NA-DA determinando los receptores alfa2 y beta2 en las plaquetas y los granulocitos y el ligamen de la espiperona marcada (3H-espiperona) a los linfocitos en esquizofrénicos no-tratados, en los

tratados y en un apareado grupo testigo de enfermos psiquiátricos no-esquizofrénicos, y, también, un grupo sano adecuadamente seleccionado. Fue así como se observó que el ligamen específico de la espiperona marcada a los linfocitos fue notoriamente elevado en los esquizofrénicos no-tratados en cuanto a capacidad y no tanto en afinidad y, asimismo, una significativa reducción en la capacidad para los beta2 y una ligera disminución de ésta para los alfa2 así como un incremento mayor del triple en la NA y DA circulantes en algunos casos mientras que la adrenalina apenas se alteró. En el grupo tratado no hubo cambio aparentes en general y el grupo psiquiátrico testigo no mostró un aumento significativo del ligamen de la espiperona marcada a los linfocitos (Bondy y col., 1984). Los resultados de este estudio se han discutido en cuanto a la validez de sus hallazgos; pero, se ha aceptado que la ligazón de la espiperona marcada al linfocito podría ser un valioso marcador bioquímico en la esquizofrenia. Hace poco se ha destacado el valor de la NA plasmática en esquizofrénicos crónicos (Breier y col., 1990) y se ha constatado que los niveles del neurotransmisor en reposo y de pie y la diferencia entre ambos estaban más elevados significativamente en los enfermos que en sus controles sanos y, más aún, los niveles de reposo y de pie se relacionaron significativamente con los síntomas positivos y negativos de la enfermedad habiéndose encontrado, del mismo modo, interesantes correlaciones con el HVA y la NA en el LCR. Otros no le ven mucho porvenir a esta teoría por la inconsistencia de su pretendido sustento sujeto a un estricto criticismo que no ha podido superar (Peron-Magnan et Ginestet, 1989). Le toca el turno ahora a la serotonina a la cual muy tempranamente se le adjudicó un papel impor-

tante en la etiología de la esquizofrenia. Se nos refiere (Saavedra, 1983) que el punto de partida fue la observación de Fischer acerca de las propiedades psicotomiméticas de algunos compuestos indólicos metilados que posteriormente dieron lugar a la hipótesis de la transmetilación de Ketty y a la de la proteína S de Frohman. También contribuyeron al aura psicotomimética de los compuestos indólicos las no menos sugestivas experiencias con la dietilamida del ácido lisérgico (LSD25), de todas conocidas. La hipótesis serotoninérgica no hace mucho ha sido rescatada del olvido gracias al advenimiento de los neurolépticos atípicos dotados de propiedades anti-serotoninérgicas, en especial el antagonismo S₂, complementario del antagonismo D₂, ambos y de consuno particularmente activos en la esquizofrenia con síntomas negativos, en el trastorno esquizoafectivo y en algunas depresiones atípicas o resistentes (Peron-Magnan y Ginestet, 1989). En cuanto al empleo terapéutico de los precursores serotoninicos, el tryptofano y el 5-hidroxitriptofano, en la esquizofrenia y aún en las depresiones, los resultados obtenidos han dejado mucho que desear (ibid). Estudiándose la captación de serotonina (S, 5HT) por las plaquetas (homologadas como modelo periférico de la actividad serotoninérgica central) en sujetos normales, esquizofrénicos y deprimidos (Kaplan and Mann, 1982) se ha encontrado una menor velocidad de captación en los esquizofrénicos y con una tendencia similar en los deprimidos independientemente de la severidad del morbo en ambos grupos, lo que sugiere la posibilidad de un defecto estructural en el sistema de captación de la S en las psicosis mayores, defecto que reduciría la afinidad del transportador de la amina y que si esto, en efecto, sucede a nivel central, ello podría

tener un rol protagónico en la etiología y patogénesis de la esquizofrenia y la depresión. A nuestro juicio, la falta de especificidad de este hallazgo le resta importancia como sustento de la teoría serotoninérgica de la esquizofrenia. También ha merecido la atención de los investigadores de la serotoninérgica el estudio de la densidad de los S₂ en el córtex prefrontal y en el núcleo caudado en el cerebro *post-mortem* de esquizofrénicos crónicos tratados y no tratados habiéndose encontrado, al lado de un significativo aumento de los D₂, una disminución de los S₂ del mismo orden sin que el primero de estos resultados pueda atribuirse a la medicación neuroléptica (Mita y col., 1986); y, es más, la densidad de los S₂ no se relacionó con los síntomas positivos o negativos de la enfermedad en tanto que sí se encontró una vinculación entre la densidad de los D₂ y los síntomas positivos, hallazgo consistente con la hipótesis que los relaciona. Ultimamente, el interés de la escuela francesa por la serotonina se ha enderezado hacia el autismo infantil en lo cual se han visto curiosos hallazgos. Así, al lado de una serie de anormalidades inmunológicas, se ha encontrado en estos niños, a diferencia de los adultos, una intensa captación de S por las plaquetas sin que se pueda interpretar bien este hallamiento (Ferrari y col., 1988); casi simultáneamente, el mismo grupo de trabajo Bursztejn y col., (1988) encuentra indicadores metabólicos de una hiperserotoninergia juntamente con una elevación de las inmunoglobulinas y de reacciones inmunitarias celulares y una perturbación, también, de las catecolaminas plaquetarias.

Un poco después, esta misma escuela ha encontrado anormalidades del metabolismo de las catecolaminas y de la serotonina concluyendo que en dicha condición mórbida se en-

cuentra alterado, en general, el metabolismo de las aminas biógenas (Ferrari y col., 1989). Estos estudios, aunque debidamente controlados y fidedignos, se han llevado a cabo con un número relativamente pequeño de enfermitos y aguardan su confirmación con series más grandes. Ahora, algo sobre la hipótesis gabaérgica. La idea viene de Roberts (Saavedra, 1982) quien en 1977 postuló que el defecto bioquímico de la esquizofrenia se encontraba en el sistema neuronal que controla la actividad de la DA en el cual habría una disminución del efecto inhibitorio de las neuronas gabaérgicas. Esta hipótesis mereció muy poca acogida entre los investigadores pues casi no se ha trabajado con ella y se nos recuerda (Peron-Magnan et Ginestet, 1989) hace poco que nunca tuvo comprobación clínica y que los intentos que se hicieran al respecto con el *muscimol* y el *progabide*, estimulantes gabaérgicos, no han dado resultados diferentes de los del placebo en estudios debidamente controlados. Más bien la hipótesis de la interacción colinérgico-dopaminérgica sí es más sugestiva. En efecto, ya se ha llamado la atención sobre la interacción que puede haber entre la hiperactividad muscarínica y los síntomas negativos de la esquizofrenia (Tandon and Greden, 1989) pues clínicamente la hiperactividad colinérgica se traduce por un síndrome muy semejante al de los síntomas negativos y, por otro lado, los anticolinérgicos pueden aliviar dichos síntomas. A pesar de estas seductoras correlaciones, esta hipótesis no ha sido favorecida suficientemente en la planeación de futuras investigaciones. Unas cuantas palabras, y a modo de recuerdo, sobre la hipótesis de la monoamino-oxidasa (MAO). Por una sencilla deducción, se pensó que la hiperdopaminergia podría deberse a una mengua de su metabolismo por una baja actividad

enzimática de la MAO, responsable del metabolismo de las aminas biógenas, lo que encontró eco en trabajos que demostraron bajos niveles de la MAO en esquizo-frénicos, actividad enzimática que estaría genéticamente condicionada (Saavedra, 1983). En los paranoides, por ejemplo, se ha visto una menguada actividad plaquetaria de la MAO aunque este hallazgo no es específico -como ya hemos visto- pues también se halla en los deprimidos (Deutsch and Davis, 1983). Esta teoría está afectada por muchas y válidas objeciones, entre otras, los IMAOs no producen psicosis, los estudios *post-mortem* no han revelado diferencias entre los enfermos y los controles en cuanto a actividad enzimática, la actividad de la MAO plaquetaria no es un buen índice de la actividad de la MAO central y otras más (ibid).

Los *neuropéptidos*, fecundos y versátiles agentes de la bioquímica de la economía, merecen una mención aparte. En el sistema nervioso tenemos las *endorfinas*, ligandos morfínicos endógenos descubiertos hace poco que químicamente son una serie de polipéptidos (neuropéptidos) y que pueden encontrarse en otros lugares del organismo (de allí que nos refiriéramos a ellos como «versátiles») con otras funciones.

Estos neuropéptidos tienen rasgos muy semejantes a los neurotransmisores «putativos», con acciones muy específicas y han sido investigados también en la esquizofrenia. Las dos endorfinas más importantes en el cerebro son pentapéptidos denominados *encefalinas*. La investigación animal ha demostrado que un tipo de endorfinas, las beta-endorfinas, eran susceptibles de producir un síndrome cataléptico reversible con el naloxone, un antagonista opiáceo, (Deutsch and Davis, 1983), y, además, un embotamiento afectivo esquizofreniforme, por lo que se llegó

a pensar en un exceso de la actividad endorfinérgica en la esquizofrenia (ibid). Una amplia investigación con el naloxone a dosis medias y altas, asociado a los neurolépticos o sin ellos, ha demostrado cierta eficacia en algunos esquizofrénicos y el sinergismo de dicha asociación (naloxone y neurolépticos) estaría hablando a favor de una interacción dopaminérgico-endorfinérgica (ibid). Sin embargo, el tratamiento de la esquizofrenia con beta-endorfina no ha dado resultado (Deutsch and Davis, ibid; Peron-Magnan et Ginestet, ibid); en cambio, las gamaendorfinas tendrían algún efecto favorable (Peron-Magnan et Ginestet, ibid). Otro péptido digno de mención es la *vasopresina* (angiotensina, neurotensina) el cual algo tendría que ver en la fisiopatogenia de la enfermedad que nos ocupa. Un grupo de investigadores (Arregui y col., 1980) midieron la actividad de la dipeptil-peptidasa, enzima que convierte al inactivo deca péptido angiotensina I en el activo octapéptido angiotensina II abundante en el cuerpo estriado y en la pars reticulada de la sustancia nigra, en un estudio controlado en cerebros *post-mortem* de esquizofrénicos y de esquizofreniformes y sujetos normales; pues bien, se encontró que la enzima en cuestión estaba significativamente disminuida en la parte reticulada de la sustancia nigra (en donde suele abundar) y en los segmentos medio y lateral del globus pallidus en el grupo esquizofrénico con ninguna diferencia en la parte compacta de la sustancia nigra, el núcleo caudado, el núcleo accumbens, el núcleo sub-talámico y la corteza cerebelosa. Este hallazgo no se vió en el grupo esquizofreniforme y fue más notorio en los esquizofrénicos más jóvenes; y, en el grupo control, sólo se observó una disminución de la actividad enzimática con la edad en la parte reticulada de la

sustancia nigra. Los autores concluyen que es posible que este subgrupo de esquizofrénicos más jóvenes sea un conjunto aparte de enfermos antes que pertenecientes al espectro de una sola enfermedad. Más recientemente, se ha establecido una modulación de la neurotensina (NT) en la actividad del sistema dopaminérgico nigro-estriado y en el mesolímbico en ambos niveles pre- y postsináptico de sus receptores interactuando con las neuronas dopaminérgicas activándolas para la liberación de la DA en acción opuesta a la que ejercen sus propios autorreceptores D2 y, en esta forma, la NT podría comportarse como un neuroléptico endógeno (Kitabgi y col., 1989); este hallazgo experimental en la rata, si se confirma en el hombre, -señalan los autores-, sería una contribución muy importante para la teoría dopaminérgica de la enfermedad, según la cual, «una actividad disminuida de la vía dopaminérgica meso-fronto-cortical asociada a una hiperactividad de las vías dopaminérgicas sub-corticales serían responsables de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Por otro lado, investigándose la patogénesis de la intoxicación hídrica en los trastornos psicóticos con sujetos control (Emsley y col., 1989), se estableció que un grupo de esquizofrénicos y esquizoafectivos tenían significativamente una menor eliminación urinaria con un significativo descenso de la osmolaridad siendo los más agudos los que tenían un estado antidiurético más severo con los más altos niveles de NT arginínica plasmática. El otro neuropéptido importante es la *colecistokinasa* (CCK8), enzima que produce la contracción de la vesícula biliar y que también se encuentra en el cerebro como se ha demostrado por primera vez en el cobayo con el método del doble marcado en las vías

dopaminérgicas largas como el sub-sistema mesencefálico ascendente en donde coexiste con la NT (Tramu et Ciofi, 1988). Este neuropéptido se comporta como un antagonista de la transmisión dopaminérgica y, por esto, se creyó que tendría una acción antipsicótica; pero, un estudio controlado con el *ceruletido*, un análogo de ella, no ha demostrado eficacia como ha acontecido con otros neuropéptidos (Peron-Magnan et Ginestet, 1989). Es preciso señalar que en la experimentación animal, la CCK8 puede tener acciones antagónicas en partes distintas de una misma organización neuronal y, así, aumenta la liberación basal de la DA en el *accumbens posterior* pero la disminuye en el anterior y la mengua en ambas partes si es estimulada por el potasio (Pelaprat y col., 1989). En cuanto a la hormona liberadora tiroidea (TRH) los ensayos clínicos se han efectuado mayormente en los estados depresivos y, en lo que toca a la esquizofrenia, no han sido satisfactorios (Peron-Magnan et Ginestet, op. cit.).

Terminaremos señalando el rol que desempeñan algunos aminoácidos y otras sustancias en la modulación extrínseca de la DA. En esto se ha destacado al *ácido glutámico levógiro* (L-Glu) en el caudado-putamen de ratas en donde interviene liberando la DA endógena conjuntamente con otros ligando (Clow y col., 1989), liberación que puede ser bloqueada por los psicotomiméticos; pero la acción del L-Glu puede variar en diferentes partes del cerebro por lo que en algunos trabajos se han encontrado resultados contradictorios. Por su parte, la *adenosina*, parece ser otro modulador de la DA (Heffner y col., 1989); sus análogos tendrían un efecto antipsicótico pues se comportan como antagonistas D2 con algunas pequeñas diferencias. Es éste otro de los novedosos modos como se intenta

tratar modernamente a la esquizofrenia: los puntos de ataque («target») serían los receptores de la adenosina2 (A2) que abundan en el estriado y en las áreas límbicas esperándose aún mayores experiencias en ratas antes de intentar extrapolar sus resultados al ser humano. Pero, el más amplio trabajo experimental en cerebros *Post-Mortem* de esquizofrénicos crónicos ha sido efectuado en el Japón (Toru y col., 1988) estudiándose enzimas, receptores y neuropéptidos; señalamos algunos hallazgos: la concentración del HVA estaba significativamente elevada en el putamen y en la sustancia nigra, en particular, en aquellos enfermos que recibieron neurolépticos hasta el momento de su muerte; hubo, asimismo, una actividad de la tirosina-hidroxilasa significativamente más alta en el caudado y en el putamen de estos enfermos y, en parte de ellos, el ligamen de la espiroña marcada fué más de dos veces mayor que en los controles; el valor de la sustancia-P fue significativamente mayor en la sustancia nigra, la corteza orbito-frontal y el asta de Amón en el hipocampo de los enfermos. Se vio, pues, que en estos pacientes la hiperactividad dopaminérgica central coexistía con una supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos de modo que la hiperactividad de la dopamina existe no solo en las manifestaciones agudas de la enfermedad sino también en sus estados crónicos con lo que parece acreditarse más la teoría hiperdopaminérgica de la esquizofrenia.

CONCLUSION

El sustrato neuroquímico y fisiopatológico de la esquizofrenia así como el de las otras enfermedades mentales dista bastante de haber sido esclarecido satisfactoriamente. Antes, por el contrario, quedan aún

muchos aspectos desconocidos derivado de la extrema complejidad de su urdimbre. Los avances logrados mediante los diversos métodos de investigación que van desde los ensayos bioquímicos en cerebros *post-mortem* hasta los estudios *in vivo* con ligandos y otras sustancias marcadas y la tomografía con emisión de positrones permiten entrever futuramente logros mayores y mejores con sus correspondientes derivaciones farmacoterapéuticas más eficaces y seguras para beneficio del enfermo y satisfacción del médico. Todo parece girar en torno a la dopaminergia en sus centros y vías subcorticales mesolímbicas y sus conexiones fronto- y temporo-corticales comprometiendo los receptores y autoreceptores dopaminicos y la modulación tanto intrínseca cuando extrínseca de la dopamina mediante intrincadas interacciones con otros

neuro-transmisores, auténticos y putativos, y otras sustancias que intervienen en su complicado metabolismo que regula su biodisponibilidad, contrastando lo privativo del mal en el enfermo con lo que ocurre en otros enfermos afectados con otras entidades morbosas mentales y con el sano, concebido como paradigma de salud mental. lo evidente, que surge dentro de la mayor incertidumbre, como un haz de luz en las tinieblas, es la transmisión dopaminérgica alterada, sus implicancias neuro-químicas y fisiopatológicas nos van eludiendo gradualmente desde el claro-oscuro de la penumbra hasta lo insondable de la sombra. Pero, para consuelo nuestro, el ingenio humano no cesa en su lucha por arrebatarle a la naturaleza los secretos que ella tan celosamente guarda.

BRANDER, J. R. (1981) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **1**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1982) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **2**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1983) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **3**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1984) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **4**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1985) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **5**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1986) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **6**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1987) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **7**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1988) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **8**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1989) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **9**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1990) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **10**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1991) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **11**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1992) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **12**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1993) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **13**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1994) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **14**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1995) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **15**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1996) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **16**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1997) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **17**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1998) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **18**, 1-10.

BRANDER, J. R. (1999) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **19**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2000) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **20**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2001) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **21**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2002) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **22**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2003) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **23**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2004) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **24**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2005) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **25**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2006) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **26**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2007) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **27**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2008) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **28**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2009) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **29**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2010) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **30**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2011) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **31**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2012) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **32**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2013) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **33**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2014) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **34**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2015) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **35**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2016) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **36**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2017) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **37**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2018) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **38**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2019) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **39**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2020) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **40**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2021) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **41**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2022) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **42**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2023) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **43**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2024) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **44**, 1-10.

BRANDER, J. R. (2025) Dopamine and schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **45**, 1-10.

REFERENCIAS

1. ARREGUI A, MacKAY VP, SPOKES EG, and IVERSEN LL (1980): «Reduce Activity of Angiotensin-Converting Enzyme in Basal Ganglia in Early Onset Schizophrenia». *Psychological Medicine*, **10**: 307-313.
2. BAGDY G, ARATO M, BARACZKA K, and FEKETE MIK (1983): «Comparative Analysis of Indices of Central Dopaminergic Function in Man». *Life Sci*, **32**: 2667-2676.
3. BIRD ED, SPOKES GS, AND INVESEN LL (1979) « Increased Dopamine Concentration in Limbic Areas of Brain from Patients Dying With Schizophrenia». *Brain*, **102**:347-360.
4. BOGERTS B, HANTSCH J, and HERZER M (1979): « A Morphometric Study of the Dopamine-Containing Cell Group in the Mesoencephalon of Normals, Parkinson Patients, and schizophrenics». *Biol Psychiatry*, **18**: 951-969.
5. BONDY B, ACKENHEIL M, BIRZLE R, and FROHLER M (1984): «Catecholamine and their Receptors in Blood: Evidence for Alternations in Schizophrenia». *Biol Psychiatry*, **19**: 1377-1393.
6. BREIR A, WOLKOWITZ OM, ROY A, POTTER WZ, and PICKAR D (1990): «Plasma Norepinephrine in Chronic Schizophrenia». *Am J Psychiatry*, **174**: 1467-1470.
7. BURSZTEJN C, FERRARI P, DREUX C, BRACONNIER A et LANCRENON S (1988): Métalime de la Sérotonine Dans L'autisme Infantile». *L'Encephale*, **XIV**: 413-419
8. CLOW D, and JHAMANDAS K (1989): Characterization of L-Glutamate Action on the Release of Endogenous Dopamine from the Rat Caudate- Putamen». *J Pharmacol Exp Ther*, **248**: 722-728
9. DAVINSON M, and DAVIS KL (1988) « A Comparison of Plasma Homovanillic Acid Concentration in Schizophrenic Patients and Normal Controls». *Arch Gen Psychiatry*, **45**: 561-563.
10. De KEYSER J, De BACKER J-P, EBINGER G, and VAUQUELIN G (1985): «Regional Distribution of the Dopamine D2 Receptors in the Mesotelencephalic Dopamine Neuron System of Human Brain». *J Neurol Sci*, **71**: 119-127
11. DEUTSCH SI, and DAVIS KL (1983): «Schizophrenia: A Review of Diagnostic and Biological Issues». II. Biological issues. *Hospital and Community Psychiatry*, **34**: 423-437
12. EMSLEY R, POTGIETER A, TALJAARD F, JOUBERT G, AND GLEDHILL R (1989): «Water Excretion and Plasma Vasopressin in Psychotic Disorders». *Am J Psychiatry*, **146**: 250-255
13. FERDE L, HALL H, EHRIN E, and SEDVAL G (1986): «Quantitative Analysis of D2 Dopamine Receptor Binding in the Living Human Brain by PET». *science*, **231**: 258-261.
14. FERRARI P, MARESCOT MR, MOULAIS R, BURSZTEJN C, DEVILLE CHABROLLE A, THIOULET M, LESOURD B, RANCONNIER A, DREUX C, ZARIFIAN E et FERMANIAN J (1988): «Etat Imminutaire dans L'autisme Infantile». *L'Encephale*, **XIV**: 339-344.
15. FERRARI P, BURSZTEJN C, DREUX C, BRANCONNIER A, ZARIFIAN E, LANCRENON S et FERMANIAN J (1989): «Les Troubles du Metabolisme des Catecholamines». *L'Encephale*, **XV** 255-262
16. GANVER DL, ZEMLAN F, HIRSCHOWITZ J, HITZEMANN R, and MAVROIDIS ML (1984): «Comparison of the Behavioral Effects of Adenosine Agonists and Dopamine Agonists in mice» *Psychopharmacology*, **98**: 31-37.
17. HIETALA J, LAPPALAINEN J, KOULU M, and SYVALAHTI E (1980): «Dopamine D1 receptor Antagonist in Schizophrenia: is there Reduces risk of Extrapryamidal side-effects?». *TIPS*, **11**: 406-410.
18. IMPERATO A, and DICHIARA GJ (1985) «Dopamine Release and Metabolism in Awake Rats after Systemic Neuroleptics as Studied by Trans-Strialtal Dialysis». *J Neurosci*, **5**: 297-306.
19. KAPLAN RD, and MANN JJ (1982):»

- Altered Platelet Serotonin Uptake kinetics in Schizophrenia and Depression». *Life Sci* 31: 583-588.
20. KITABGI P, HERVE D, STUDLER J-M, TRAMU G, ROSTENE W et TASSIN J-P (1989): «Interacciones Neurotensine / Dopamine». *L'Encéphale*, XV: 91-94.
 21. MAAS JV, CONTRERA SA, SELESHI E, and BOWDEN CL (1988): «Dopamine Metabolism and Disposition in Schizophrenic Patients: Studies Using Debrisoquin». *Arch Gen Psychiatry*, 45: 553-559.
 22. MACKAY AV, IVERSEN L, ROSSOR R, SPOKES E, BIRD E, ARREGUI A, CREESE I, and SNYDER S (1982): «Increased Brain Dopamine Receptors in schizophrenia». *Arch Gen Psychiatry*, 39: 991-997.
 23. MELTZER HY and BUSH D (1983): «Serum Prolactine Response to Chlorpromazine for Psychopathology in Schizophrenics: Implication for Dopamine Hypothesis». *Psychiatry Res*, 9: 285-299.
 24. MELTZER HY, KOLOKOWSKA T, ROBERTSON A, and TRICOU BJ (1983): «Effects of Low-Dose Bromocriptine in treatment of Psychosis: The Dopamine Autoreceptor-Stimulator Strategy». *Psychopharmacology*, 81: 31-41.
 25. MEMO M, KLEINMAN JE, and HANBAUER I, (1983): «Coupling of Dopamine D1 Recognition sites with Adenylate Cyclase in Nuclei Accumbens and Caudatus of Schizophrenics». *Science*, 221: 1304-1307.
 26. MITA T, HANADA S, NISHINO N, KUNO T, NAKAI H, YAMADORI T, MIZOI Y, and TANAKA Ch (1986): «Decreased Serotonin S2 and increased Dopamine D2 Receptors in Chronic Schizophrenics». *Biol Psychiatry*, 21: 1407-1414.
 27. NOWAK JZ, ARBILLA S, GALZIN AM, and LANGER SZ (1983): «Changes in Sensitivity of Release-Modulation Dopamine Autoreceptors after Chronic Treatment with Haloperidol». *J Pharmacol Exp Ther*, 226: 558-564.
 28. NYBACK H, BERGGREN BM, HINDMARSH T, SEDVALL G, and WIESEL FA (1983): «Cerebroventricular Size and Cerebrospinal Fluid Monoamine Metabolites in Schizophrenic Patients and Healthy Volunteers». *Psychiatry res*, 9: 301-308.
 29. PELAPRAT D, DAUGE C, DURIEUX C, CHARPENTIER B, ROQUES BP (1989): «Colocalisation Biochimiques et pharmacologiques». *L'Encephale*, XV: 85-89.
 30. PERON-MAGNAN F et GINESTET D (1989): «Schizophrenic et Modulation dopaminérgique. Implications diagnostiques et Thérapeutiques». *L'Encéphale*, XV: 181-191.
 31. PICKAR D, LABARCA R, LINNOILA M, ROY A, HOMMER D, EVERETT D, and PAUL SM (1984): «Neuroleptic-Induced Decrease in Plasma Homovanillic Acid and Antipsychotic Activity in Schizophrenic patients». *Science*, 225: 954-957.
 32. REYNOLDS CP (1983): «Increased Concentrations and Lateral Asymmetry of Admygdala Dopamine in Schizophrenia». *Nature*, 305: 527-529.
 33. RUPNIAK NMJ, JENNER P, and MARSEN CD (1983): «The Effect of Chronic Neuroleptic Administration on Cerebral Dopamine Receptor Function». *Life Sciences*, 32: 2298-2311.
 34. SAAVEDRA VA (1983): «Consideraciones acerca de lo biológico en la esquizofrenia». *Rev Neuropsiquiatria*, XLVI: 65-85
 35. SEEMAN P, ULPAN C, BERGERON C, RIEDERER P, JELLINGER K, GABRIEL G, REYNOLDS P, and TOURTELLOTTE WW (1984): «Bimodal Distribution of Dopamine Receptors Densities in Brains of Schizophrenics». *Science*, 225: 728-731.
 36. SEEMAN P and NIZNIK HB (1990): «Dopamine Receptors and Transporters in Parkinson's Disease and Schizophrenia». *FASEB J*, 4: 2737-2744.
 37. STERNBERG DE, van KAMMEN DP, LERNER P, BALENGER JC, MARDER SR, POST RM, and BANNY WE Jr. (1983): «CSF Dopamine Beta-Hydroxylase in Schizophrenia: Low Activity Associated with Good Prognosis and Good Response to Neuroleptic Treatment». *Arch Gen*

- Psychiatry, 40: 734-748.
38. TANDON R GREDEN JF (1989): «Cholinergic Hyperactivity and Negative Schizophrenic Symptoms», *Arch Gen Psychiatry*, 46: 745-753.
 39. TECOTT LH, KWONG L, UHR S, and PERCUTKA SJ (1986): «Differential modulation of dopamine D2 Receptors by Chronic Haloperidol, Nitrendipine, and Pizomide». *Biol Psychiatry*, 21: 1114-1122.
 40. TURU M, WATANABE S, SHIBUYA H, NISHIKAWA T, NODA K, MITSUSHIO H, ICHIKAWA H, KURUMAJI A, TAKASHIMA M, MATAGA N, and OGAWA A (1988): «Neurotransmitters, Receptors, and Neuropeptides in Post-Mortem Brains of Chronic Schizophrenic patients». *Acta Schizophrenia Scand*, 78: 121-137.
 41. TRAMU G et CIOFI P (1989): «Voies dopaminérgiques mésencéphaliques ascendants chez le rat». Demonstration immuno-histochimique de la coexistence de l'amine avec la CCK8 au la neurotensine. *L'Encéphale*, XV:73-78.
 42. Van KAMMEN DP, MANN LS, STERNBERG DE, SHEININ M, NINAN PT, MARDER SR, VAN KAMMEN W, RIEDER RO, and LINNOILA M (1983): «Dopamine Beta-Hydroxylase Activity and Homovanillic Acid in Spinal Fluid of Schizophrenics with Brain Atrophy». *Science*, 220: 973-977.
 43. Van KAMMEN DP, van KAMMEN WB, MANN LS, SEPALA T, and LINNOILA M (1986): «Dopamine Metabolism in the Cerebrospinal Fluid of Drug-Free Schizophrenic Patient with and without Cortical Atrophy». *Arch Gen Psychiatry*, 43: 978-983.
 44. WONG DF, WAGNER HN, TUNE LE, DANNALS RF, PEARLSON GD, LINKS JM, TAMMINOGA CA, BROUSSOLLE EP, RAVERT HT, WILSON AA, TOUNG T, MALAT J, WILLIAMS JA, O'TUAMA LA, SNYDER SH, KUCHAR MJ, and GJEDDE A (1986): «Positron Emission Tomography Reveals Elevated D2 Dopamine Receptors in Drug-Naive Schizophrenics». *Science*, 234: 1558-1563.

Dirección Postal:
 Scipion Llona 180
 Lima 11