



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Efecto del Tratamiento Combinado de Neurolépticos Atípicos y Antioxidantes en la Evolución de la Esquizofrenia

Tesis

que para obtener el grado de

DOCTORA EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)

Presenta

Virginia Medina Hernández

Comité tutorial

Dra. Julieta Ramos Loyo (Directora)

Dr. Alfredo Feria Velasco

Dr. Jorge Juárez González

Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez

AGRADECIMIENTOS.

Mi más sincero agradecimiento a las Instituciones que hicieron posible el desarrollo de este proyecto. Gracias.

Centro Comunitario de Salud Mental N° 1,
del Instituto Mexicano del Seguro Social .

Unidad Mario Molina
del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ) del CONACYT.

Instituto de Neurociencias
Del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y agropecuarias (CUCBA)
de la Universidad de Guadalajara

Coordinación de Investigación
Del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS)
De la Universidad de Guadalajara

Esta investigación fue desarrollada con el patrocinio del CONACYT
Proyecto N° 40883-H

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco con todo mi amor a Nathalie y Victor Hugo, por su cariño y compañía.

Agradezco a mi Directora de Tesis la Dra. Julieta Ramos Loyo, ya que con sus conocimientos, orientación y tenacidad pude concluir con este trabajo.

Agradezco a mis maestros el Dr. Luis Cerdán, Dr. Jorge Juárez, y al Dr. Alfredo Feria Velásco por su orientación y apoyo desde el inicio de este proyecto.

Agradezco al Dr. Horacio García y al Dr. José Nájera Magallanes, por su comprensión al darme las facilidades en tiempo y recursos para la realización de este trabajo este trabajo.

Agradezco a mis amigos y maestros el Dr. Ulises Gómez Pinedo y Dr. Alejandro Canales, y a la Mtra. Myrna Estarrón por sus enseñanzas, trabajo y apoyo incondicional en esas largas horas de trabajo en el laboratorio.

Agradezco sinceramente el apoyo espontáneo y eficiente del Ing. Rogelio Troyo Sanromán en el análisis estadístico de los resultados de este trabajo.

Agradezco a mis amigas Psicólogas Lic. Lilia Preciado Santana y Montserrat Barragán Castellanos por apoyarme en los momentos más difíciles de la fase experimental.

Agradezco a la Enfermera Lourdes Pérez por su ayuda en la toma de muestras.

Agradezco a todos mis amigos, conocidos y pacientes por participar de manera gustosa y desinteresada en este proyecto de investigación.

GRACIAS

RESUMEN.

Introducción. En la esquizofrenia se han reportado diferencias sexuales en la sintomatología y curso de la enfermedad. Por otra parte, se ha demostrado que los antioxidantes pueden tener un efecto neuroprotector en esta enfermedad. Se realizaron 2 experimentos. El objetivo del primer experimento fue explorar las diferencias sexuales en la psicopatología, los niveles de metabolitos de lipoperoxidación y de fosfolípidos de membrana en pacientes esquizofrénicos. El del 2º. Experimento, identificar los cambios en dichos parámetros ante el tratamiento con olanzapina (OLZ) y combinado de olanzapina+Omega3 + VitaminaE (OLZ+O+VE), así como las posibles diferencias sexuales.

Experimento1. Se seleccionaron 48 sujetos con esquizofrenia paranoide de corta evolución en etapa aguda (22 hombres y 26 mujeres) y 41 controles. Se evaluó la psicopatología con el BPRS y PANSS, cuantificación de los metabolitos de la lipoperoxidación (MDA y 4HNE) en suero por espectrofotometría. Se cuantificaron los fosfolípidos ac. araquidónico (ARA), eicosapentenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) en las membranas de los eritrocitos, por medio de cromatografía de gases. No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres esquizofrénicos en la psicopatología. La lipoperoxidación fue mayor en los esquizofrénicos que en los controles y mayor en los hombres que en las mujeres. El EPA fue menor en los esquizofrénicos que en los controles.

Experimento2. Se asignaron de manera aleatoria a los esquizofrénicos y a los controles a los tratamientos (OLZ+PL, OLZ+O+ VE; PL y O+VE, respectivamente). Se hicieron evaluaciones antes y después de 3 meses de tratamiento. Después de ambos tratamientos en los esquizofrénicos hubo una reducción significativa de la psicopatología. El ARA disminuyó y el EPA y DHA aumentaron en los controles y esquizofrénicos que recibieron O+VE. No hubo diferencias sexuales en ningún parámetro. **Conclusión.** Los resultados indican que los hombres presentaron mayor concentración de metabolitos de lipoperoxidación y menor EPA en todos los sujetos esquizofrénicos. En los sujetos que se sometieron al tratamiento con antioxidantes (O+VE) incrementaron los niveles de EPA y DHA, lo que sugiere mayor integridad de las membranas celulares, que pudiera constituir un factor neuroprotector ante el daño neuronal observado en el curso de la esquizofrenia.

Abstract

Introduction. Sex differences have been reported in schizophrenia symptomatology and development. It has been reported that antioxidant agents could induce a neuroprotective effect in this illness. Two experiments were performed. The objective of the first experiment was to explore sex differences on psychopathology, lipid peroxidation and membrane phospholipids levels in schizophrenia. The objective of the second experiment was to identify the changes in those parameters after olanzapine (OLZ) and combined treatment with olanzapine + omega 3 + Vitamin E (OLZ+O+VE) as well as related sex differences.

Experiment 1. Forty-eight (22 men and 26 women) early paranoid schizophrenic subjects on acute stage and forty-one controls subjects were studied. Brief Psychiatric Report Scale (BPRS) and Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) were used to evaluate schizophrenic psychopathology. Malondyaldehyde (MDA) and 4-hydroxide nonenale (4HNE) serum metabolites were evaluated by spectrophotometry. Arachidonic acid (ARA), eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) levels were measured in red cell membranes by means of gas chromatography. No sex differences were found in psychopathology. Lipid peroxidation was higher in schizophrenic than in control subjects and in men than in women. EPA levels were lower in schizophrenic than in control subjects.

Experiment 2. Schizophrenic and control subjects were randomly assigned to treatments (OLZ+PL, OLZ+O+ VE; PL y O+VE, respectively). Psychopathologic status, MDA, 4HNE, ARA, EPA and DHA levels were measured before and after 3 months of treatment.

After both treatments, psychopathology status decreased in schizophrenic subjects. ARA decreased whereas EPA and DHA increased in schizophrenic and control subjects treated with O+VE. There were not sex differences in any parameter. **Conclusion.** Results suggest that men showed higher lipid peroxidation and lower levels of EPA in all schizophrenic subjects. Subjects who were submitted to antioxidant treatment (O+VE) showed an increment of EPA and DHA levels that suggest a higher cell membrane integrity which could constitute a neuroprotector factor against the neuronal damage observed in the schizophrenia development.

INDICE

1	INTRODUCCIÓN	1-3
2	ANTECEDENTES	4
2.1	GENERALIDADES SOBRE ESQUIZOFRENIA	4
2.2	CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ESQUIZOFRENIA	5
2.3	ESQUIZOFRENIA Y DIFERENCIAS DE GENERO	6
	Epidemiología	6
	Sintomatología	6
	Anormalidades físicas y neurológicas	7
	Falla cognitiva	7
	Desarrollo cerebral	7
	Aspectos hormonales y esquizofrenia	8
	Hormonas sexuales en el crecimiento y desarrollo neuronal	8
	Influencias de los estrógenos en el desarrollo del cerebro	8
	Efectos neuro-protectores de los estrógenos	9
2.4	ANORMALIDADES MORFOLOGICAS CEREBRALES	10
	Anormalidad en el volumen cerebral en esquizofrenia.	10
	Estudios post-mortem	10
	Estudios de neuro-imagen	12
2.5	HISTOPATOLOGIA Y NEUROBIOQUIMICA	14
2.6	ESTRÉS OXIDATIVO Y DAÑO AL CEREBRO	16
	Radicales libres	16
	Defensa antioxidante	17
	Peroxidación de lípidos de la membrana celular	19
	El cerebro como un órgano vulnerable al estrés oxidativo	20
2.7	LIPOPEROXIDACIÓN Y ESQUIZOFRENIA	20

2.8	ACIDOS GRASOS ESENCIALES, CEREBRO Y METABOLISMO ANORMAL	22
	Ácidos grasos y cerebro	24
	Incorporación de los ácidos grasos al cerebro	25
	Fosfolipasa A2	26
	Síntesis de eicosanoides y el rol regulador de los astrocitos	26
	Sistemas de neurotransmisión y deficiencia de los AGPI n-3m	28
	Diferencias en el género y ácidos grasos	28
2.9	FOSFOLIPIDOS DE MEMBRANA Y ESQUIZOFRENIA	29
2.10	HIPOTESIS DEL NEURODESARROLLO EN LA ESQUIZOFRENIA	31
	Influencia de la pubertad, edad y género	32
	Embarazo y eventos peri-natales	32
	Anormalidades físicas menores	34
	Anormalidades en el desarrollo y aparición posterior de la esquizofrenia	34
2.11	METODOS ANALITICOS DE LIPOPEROXIDOS	35
	Exhalación de alcanos	35
	Isoprostanos	36
	Productos aldehídicos	37
2.12	MÉTODOS ANALÍTICOS DE LÍPIDOS DE LA MEMBRANA CELULAR	39
	Caracterización y cuantificación de lípidos en eritrocitos	39
	Composición de los lípidos de las células rojas	40
2.13	TRATAMIENTO	40
	Antipsicóticos típicos	40
	Antipsicóticos atípicos	41
	Estudios comparativos entre antipsicóticos típicos y atípicos.	42
2.14	OLANZAPINA	44
	Seguridad y tolerabilidad	48
	Interacción con otros fármacos	48
2.15	RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RELACION AL GENERO	49
	Consideraciones terapéuticas	49
	Tratamiento con antipsicóticos en la mujer con esquizofrenia	50

Anticoncepción	50
Embarazo	51
Lactancia	51
2.16 VITAMINA E (tocoferol)	52
2.17 ÁCIDOS GRASOS POLI-INSATURADOS (Omega-3 Y Omega-6)	53
2.18 COMBINACIÓN DE VITAMINA E Y Omega-3	55
EXPERIMENTO N° 1	57
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	57
OBJETIVO GENERAL	59
HIPOTESIS	59
METODOLOGIA	61
RESULTADOS	67
RESUMEN DE RESULTADOS	73
DISCUSIÓN	74
EXPERIMENTO N°2	78
PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA	78
HIPOTESIS	78
OBJETIVO GENERAL	79
METODOLOGÍA	80
RESULTADOS	83
RESUMEN DE RESULTADOS	94
DISCUSIÓN	95
BIBLIOGRAFÍA	100
ANEXOS	

ABREVIATURAS.

DSM1V	Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales de la asociación psiquiátrica americana
4HNE	4- hidroxinonenal
5HT _{1A}	Receptores de serotonina (5- hidroxitriptamina)
8-epi-PGF _{2a} ,	8-isoprostano de ácido araquidónico esterificado
A	Retinol
AA	Ácido araquidónico
AAL	Ácido alfa- linolenico
AdrA	Ácido adrenico
AFP	Alfa feto proteína
AGE	Acidos grasos esenciales
AGPI	Ácidos grasos poli-insaturados
AL	Ácido linoleico
AMPA	Receptor
AMP _C	Adenosin monofosfato cíclico
BPRS	Escala breve de apreciación psiquiátrica
C	B-caroteno (vitamina C)
Ca ⁺	Calcio
CCl ₄ •	Carbón tetracolorido
CCSM N° 1	Centro comunitario de salud mental No. 1
CIE-10	Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades Mentales de la organización mundial de la salud
Cmax	Concentración plasmática máxima
CYP1A2	Iso-enzimas hepáticas
CYP2D6	Iso-enzimas hepáticas
D ₁ , D ₂ , D ₃	Receptores de dopamina
DGLA	Ácido dihomogammalinolenico
DHA	Ácido docosahexahenoico
DNA	Dinucleótido de adenosina
DPA	Acido docosapentaenoico
EEG	Electroencefalograma
ENE	Enolasa neuro-específica
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ERO	Especies reactivas de oxígeno
FDE	Fosfodiesteres
FLs	Fosfolipasas
GABA	Acido gamma amino butírico
GLU	Glutamato
GPX	Glutación peroxidasa
GST	Glutación transferasa
H1	Receptor 1 de histamina
H ₂ O ₂	Peroxido de hidrogeno
HOCL	Ácido hipocloroso
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IMSS	Instituto mexicano del seguro social

K ⁺	Potasio
LCR	Líquido céfalo raquídeo
LDL	Lípidos de baja densidad
LOOH	Peroxido lípido
M1	Receptor 1 muscarínico
MDA	Malondialdehído
Mg ⁺	Magnesio
Mn ⁺	Manganeso
MSR	Metionina sulfoxido reductasa
N ⁺	Sodio
NAD ⁺ /	Dinucleótido de nicotinamida y adenina +/
NADH	Dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido
NADP ⁺ /	Fosfato dinucleótido de nicotinamida y adenina +/
NADPH	Fosfato dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida
NMDA	Receptor N- metil de aspartato
NO•	Óxido nítrico
O ₂	Anión superóxido
O ₂ •	Oxígeno simple
OH•	Radical hidroxilo
ONO ₂	Perinitrito
P450	Citocromo p 450
PAC-1	Curso de actualización continua en psiquiatría
PANSS	Escala de síntomas positivos y negativos
PGLE ₂	Prostaglandinas E ₂
PLA ₂	Fosfolipasa A ₂
PLC	Fosfolipasa C
QOL	Escala de calidad de vida
R•	Radical
R ₃ C•	Radical carbón
RMN	Resonancia magnética nuclear
RO•	Radical lípido alcoxil
ROO•	Radical lípido peroxilo
ROOH	Hidroperoxido lípido
RS•	Radical thiy
RSH-PX	Peroxidasa tilo-específica
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
SOD	Superóxido dismutasa
sPLA ₂	Fosfolipasa secretoria
TBARS	Especies reactivas del ácido tiobarbitúrico
VE	Alfa tocoferol (vitamina E)
Zn ⁺	Zinc

INTRODUCCION.

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que afecta al 1% de la población mundial. El riesgo de desarrollar la enfermedad es comparable en hombres y mujeres en edad reproductiva, con diferencias en varias dimensiones de la enfermedad: edad de inicio, curso, sintomatología, respuesta al tratamiento, desarrollo y morfología cerebral.

Las diferencias de género sugieren fuertemente la influencia de los estrógenos y la testosterona sobre las alteraciones en los neurotransmisores encontrados en esta patología.

Diversas investigaciones han evidenciado que en mujeres debido probablemente a la acción protectora de los estrógenos, la aparición de la esquizofrenia se presenta en promedio 5 años después en todas las culturas, tiene una mejor evolución, mayor predominio de síntomas positivos, afectivos y somáticos, mejor respuesta a menores dosis de antipsicóticos, más pronta remisión de los síntomas, menos hospitalizaciones y estancias más cortas, mejor aceptación de la enfermedad y mejor inserción social que los hombres. Sin embargo, estas ventajas en la mujer con esquizofrenia, se pierden al llegar a la menopausia, apareciendo en esta etapa, el inicio tardío de la esquizofrenia. También hay evidencias de que en la fase lútea es cuando ocurre más frecuentemente una agudización psicótica (cuando los niveles de estrógenos disminuyen). En cambio, se ha reportado que en los hombres se presenta peor curso, conductas antisociales, predominio de paranoia, síntomas negativos, mayor prevalencia de abuso de sustancias y una pobre inserción social.

El tratamiento de la esquizofrenia es principalmente farmacológico, con antipsicóticos típicos y atípicos. Los antipsicóticos típicos, tienen mayor capacidad para bloquear receptores de dopamina, por esta razón actúan de manera eficaz sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia; sin embargo, producen síntomas extrapiramidales secundarios y exacerbaban el estrés oxidativo pre-existente en la esquizofrenia por lo que podrían limitar su utilización. Por otra parte los antipsicóticos atípicos, son los más utilizados en años recientes. Estos fármacos con menor frecuencia producen efectos extrapiramidales, reducen los síntomas negativos y

positivos, por su antagonismo sobre receptores D2 y 5HT2 de la corteza cerebral y del sistema límbico y en menor manera influyen en otros sistemas de neurotransmisión. Hoy en día, los antipsicóticos atípicos como la risperidona, la ziprasidona y la olanzapina entre otros, son considerados de primera línea para el manejo de la esquizofrenia son considerados de primera línea para el manejo de la esquizofrenia.

La olanzapina es un antipsicótico atípico, tiene efecto neuroprotector, demostrado en estudios preclínicos y cultivos celulares, al estimular la neurogénesis en regiones subventriculares e hipocampo. En estudios clínicos ha demostrado ampliamente que disminuye los síntomas negativos, positivos y la agresividad en pacientes con esquizofrenia. Mejora las funciones cognitivas, la actividad psicomotora, es eficaz en los síntomas afectivos, disminuye la hipofagia y aumenta el sueño de ondas lentas.

Por todo este perfil, la olanzapina, puede ser considerada un medicamento idóneo para el manejo de los brotes psicóticos agudos y el tratamiento a mediano y largo plazo al prevenir el deterioro que sufren los pacientes con esquizofrenia.

Por otra parte, se ha demostrado la utilidad del uso de antioxidantes que atraviesan la barrera hematoencefálica, como la vitamina E y los ácidos grasos poli-insaturados, del tipo del omega-3 y omega-6 en pacientes con esquizofrenia para prevenir el estrés oxidativo, modular la acción de los neurotransmisores y restituir los lípidos dañados de las membranas celulares. Hay evidencias de que previenen los síntomas deficitarios y conductuales que provoca la esquizofrenia.

A pesar de que numerosas investigaciones, ponen en evidencia las ventajas del manejo con olanzapina por un lado y antioxidantes y Omega-3 por otro, no hay reportes de la diferencia de género en sujetos con esquizofrenia al recibir tratamiento combinado de (Olanzapina, vitamina E y omega-3). Ya que podrían ser utilizadas de manera simultánea y en beneficio del paciente las cualidades antioxidantes de la vitamina E y la acción neuroprotectora de la olanzapina y del omega-3.

El objetivo de esta investigación es evaluar las diferencias sexuales en sujetos con esquizofrenia de corta evolución y conocer si hay diferente respuesta clínica y

bioquímica al ser tratados con monoterapia de olanzapina y/o, con terapia combinada de olanzapina+omega3 y vitamina E.

Para lograr este propósito se llevaron a cabo dos experimentos: El objetivo del primer experimento, fue evaluar las diferencias sexuales en sujetos con esquizofrenia de corta evolución, el grado de psicopatología a través de aplicación de las escalas BPRS y PANSS, los niveles de lipoperoxidación MDA y 4HNE y la concentración de los fosfolípidos de membrana ARA, EPA y DHA. El objetivo del segundo experimento fue evaluar las diferencias sexuales a la administración de monoterapia con olanzapina y con tratamiento combinado de olanzapina+Omega3+vitamina E, sobre la psicopatología, la lipoperoxidación y recuperación de fosfolípidos de membrana en sujetos con esquizofrenia de corta evolución.

Se podría esperar que las mujeres con esquizofrenia, obtengan mayores beneficios al recibir tratamiento con monoterapia de olanzapina o tratamiento combinado, sin embargo, es probable que también los hombres, obtengan un beneficio mayor al recibir terapias combinadas, que el que reciben al ser tratados solo con monoterapias.

En conclusión, las diferencias sexuales en los sujetos con esquizofrenia se ponen de manifiesto a lo largo de la evolución de la enfermedad y aunque existe gran cantidad de estudios que hablan de estas diferencias, todavía hay mucho por investigar, sobre todo en aquellos aspectos relacionados con el abordaje farmacológico y los aspectos más sutiles de esta enfermedad.

2. ANTECEDENTES

2.1 GENERALIDADES SOBRE ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es uno de los problemas de salud pública más grave que enfrenta la sociedad y afecta al 1% de la población mundial (DSMIV, 1995) es multicausal y afecta a hombres y mujeres, sin distinción de los niveles socioeconómico y cultural. En estudios de seguimiento de la evolución de pacientes esquizofrénicos, se ha visto que se suicidan un 20-50% de ellos (Kaplan, 1991) y son igualmente vulnerables hombres y mujeres. La mayoría de ellos rehúsan volver al trabajo, escuela y tienen poca interacción social sufriendo grave incapacidad adaptativa social y su ausencia como fuerza laboral provoca pérdidas económicas de gran magnitud (Pinkham y col., 2003).

Desde hace más de 200 años se tiene noticia de las primeras descripciones relacionadas con este padecimiento, Benedict Morel utilizó el término demencia precoz, más tarde Kraepelin (1919-1971) pudo constatar el gran deterioro de estos pacientes, quienes además presentaban alucinaciones y delirios. Eugene Bleuler (1911-1950) sustituyó el término demencia precoz por el de esquizofrenia, ya que este conceptualizaba la escisión entre pensamiento, emoción y conducta en los pacientes afectados (Bleuler, 1986).

Los conceptos diagnósticos de esquizofrenia han cambiado desde la aparición de las primeras descripciones, sin embargo hay tres elementos que aportan unos y otros, que son fundamentales para la tipificación de este padecimiento: El deterioro cognoscitivo, alucinaciones y trastorno en el contenido del pensamiento (O'Carroll, 2000).

Crow en 1980, hizo la distinción de dos diferentes procesos psicopatológicos; los síntomas positivos y los negativos (Crow, 1989). Estos criterios han sido retomados por las nuevas clasificaciones, tanto la emitida por la OMS (CIE-10, 1993) como la de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSMIV, 1995). Estos criterios son los que se encuentran vigentes hasta el momento.

2.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ESQUIZOFRENIA.

Los síntomas positivos parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales, mientras que los negativos parecen reflejar una disminución o pérdida de éstas. Los síntomas positivos, incluyen ideas delirantes, alucinaciones, pensamiento desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado, o comportamientos motores catatónicos. Los síntomas negativos se caracterizan principalmente por aplanamiento afectivo, alogia y abulia (DSM IV, 1995).

En la esquizofrenia pueden presentarse algunos síntomas positivos y negativos leves hasta por 6 meses, seguida de una fase activa (síntomas positivos) por lo menos durante 1 mes, por lo que resulta la disfunción de una o más de las principales esferas de actividad individual (relaciones interpersonales, trabajo, estudios y cuidado de sí mismo), así como funcionamiento general inferior previo al inicio de los síntomas (DSM IV, 1995).

En el curso del padecimiento, se detectan tres fases sucesivas: prodrómica-inicial, activa y residual, tanto en la fase prodrómica como en la residual, aparecen algunas formas leves de los síntomas positivos, y en ambas fases son especialmente frecuentes los síntomas negativos, que se manifiestan muy acentuados (DSM IV, 1995).

Existen varios subtipos de esquizofrenia, dependiendo de sus características clínicas: paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado y residual (DSMIV, 1995; CIE10, 1993).

A la esquizofrenia pueden asociarse otros problemas como la agresividad, insomnio, fallas de atención, y cognitivas, desrealización, preocupaciones somáticas, y anomalías motoras, depresión, suicidio, desnutrición, abuso o dependencia a tóxicos (principalmente tabaco) y efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos. La esperanza de vida de estos sujetos es más corta que la población en general. Su etiopatogenia es multicausal y se considera que existen factores asociados tanto genéticos como ambientales (Tsapakis y Travis, 2005).

Estudios en gemelos monocigotos muestran una concordancia del 30- 50% (López y col., 2001). Se han tratado de encontrar marcadores genéticos en familias

de Islandia e Inglaterra y se ha sugerido que el cromosoma 5 está involucrado. Actualmente, se cree que las alteraciones conductuales en la esquizofrenia, son consecuencia de la alteración de varios circuitos neuronales en los cuales se encuentran involucrado varios genes, por lo tanto se supone que las bases genéticas se deben a una herencia poligénica (López y col. 2001).

A la luz del conocimiento actual, es posible afirmar que la esquizofrenia es un trastorno multi-causal en el cual ocurren alteraciones neuro-anatómicas, neuroquímicas, neurofisiológicas y neuro-cognitivas, son necesarios la interacción de factores medio-ambientales y genéticos para desencadenar la enfermedad. Las diferencias de género se encuentran presentes en la enfermedad y estos aspectos serán abordados de manera más amplia.

2.3 ESQUIZOFRENIA Y DIFERENCIAS DE GÉNERO.

Epidemiología.

La esquizofrenia es en primer término una enfermedad que inicia en la juventud de los hombres y mujeres. El inicio en hombres es entre los 15 y 24 años, de 3-4 años más temprano que en mujeres. En las mujeres puede ocurrir inicio de esquizofrenia entre los 45-54 años, atribuido al inicio de la menopausia, asimismo nuevos casos no son frecuentes en hombres mayores (Atalaya y Atalaya, 2006; Häfner, 2002; Szymanski y col., 1995). Las mujeres generalmente tienen mayor recuperación clínica que los hombres, elevados niveles de funcionamiento social, estancias hospitalarias más cortas, bajos índices de recaída y de ingreso hospitalario que los hombres (Angermeyer y col., 1990; Lewine y col., 1996).

Sintomatología.

Hay diferencias genéricas en la esquizofrenia. Los hombres presentan con mayor frecuencia y más severidad síntomas negativos (Murray y Van, 1998), afecto embotado, pobreza en el lenguaje y falta de motivación (Lewine y col., 1996). En cambio, en las mujeres son más frecuentes los síntomas paranoides y depresivos y síntomas cíclicos, así como disforia, irritabilidad, hostilidad, afecto y sexualidad inapropiados, conducta bizarra, y delirios sexuales (Salokangas y col., 2002;

Golstein, 1988). En la mujer al aumentar la edad, la psicopatología se vuelve más inespecífica.

Anormalidades físicas y neurológicas.

Otro aspecto de las diferencias las de género en la esquizofrenia, involucra deficiencias biológicas y neuroanatómicas. Los hombres con esquizofrenia exhiben mayores anomalías en las estructuras cerebrales (Gur y col., 2000; Bullmore, 1995; Andreasen y col., 1990), así como elevados índices de anomalías físicas y signos neurológicos blandos (Alexander y col., 1994; Ragland y col., 1999).

Disfunción cognitiva.

Se han reportado diferencias cognitivas entre hombres y mujeres con esquizofrenia. Algunas investigaciones han encontrado que los hombres, presentan una mayor desventaja en los test neuropsicológicos en las funciones cognitivas especialmente en el procesamiento verbal (Golstein y col., 1988; Haas y col., 1991; Ragland y col., 1999), indicativo de disfunción del hemisferio izquierdo. Así mismo, las mujeres tienden a tener pobre memoria verbal/especial y procesamiento visual y más fallas conceptuales que los hombres (Lewine y col., 1996, Danielsson y col., 2001; Walder y col., 2006). Hoff y col (1998) proponen que estas diferencias son debidas a la edad de inicio y a la severidad de la enfermedad.

Investigadores han encontrado en los hombres anomalías en el funcionamiento de las áreas orbitofrontal ventral (Kopola y col., 1989), y prefrontal dorsolateral (Seidman y col., 1997; Snitz y col., 2005).

Desarrollo cerebral.

Diversas investigaciones han demostrado que normalmente se presentan diferencias en el desarrollo de algunas áreas del cerebro entre hombres y mujeres, como en el núcleo paraventricular, supraquiasmático y cuerpo calloso. Estas diferencias a disminuir con la progresión de la esquizofrenia (Fredericksen, 2004; Antonova y col., 2004), se cree que estas diferencias son generadas por la influencia de los estrógenos (Seeman, 1996; 1997). Esta influencia hormonal se evidencia en la morfología neuronal, actividad de los neurotransmisores, así como en los segundos y terceros mensajeros. Asimismo el 17- β estradiol posee cualidades

neuroprotectoras, lo cual es relevante para el curso de la esquizofrenia (Rao y Kolsch, 2003; Young-Hoon y col., 2006; Mortimer, 2007).

Aspectos hormonales y esquizofrenia.

Riecher y col (1994) han observado una disminución de los 17β -estradiol en mujeres esquizofrénicas comparadas con controles sanas. La concentración en suero de 17β -estradiol, se correlaciona negativamente con la severidad de la psicopatología evaluada por el BPRS, ya que el 17β -estradiol modula a los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos los cuales están involucrados en la esquizofrenia (Segal y col., 2006).

La regulación del receptor del sistema dopaminérgico D2 ocurre diferencialmente en hombres y mujeres. Observaciones preclínicas reportan que el tratamiento con 17β -estradiol disminuye la densidad de los receptores D2 en ratas neonatales masculinos y femeninos, y la densidad del receptor D2 aumenta en mujeres menopáusicas comparativamente con sus controles masculinos. El 17β -estradiol aumenta la expresión y la capacidad máxima de ligamiento del receptor $5HT_{2A}$, así mismo disminuye la del receptor de $5HT_{1A}$ después del tratamiento con 17β -estradiol.

Efecto de las hormonas sexuales en el desarrollo neuronal

Datos clínicos y experimentales muestran que las hormonas sexuales ejercen su influencia durante toda la vida del individuo (Wilson y Williams, 1998). El 17β -estradiol y testosterona las cuales alteran procesos transcripcionales, traslacionales y post-traslacionales, transportadores de neurotransmisores y receptores e involucra también alteraciones morfológicas de las neuronas y sus dendritas. (Chowen y col., 2000).

Influencia de los estrógenos en el desarrollo del cerebro

Estudios iniciales, sobre diferenciación sexual del cerebro, sugerían que, similar a los órganos periféricos, el cerebro se desarrolla durante la privación de hormonas sexuales por un mecanismo de carencia "femenino" y en la presencia de los andrógenos "masculino" (Fitch y Denenberg, 1998).

Experimentos posteriores revelaron que la influencia hormonal sobre el desarrollo del cerebro, difiere considerablemente de este modelo establecido y que la

manipulación hormonal podía reprimir la conducta femenina sin inducir rasgos masculinos (Fitch y Denenberg, 1998).

La concentración de estrógenos en embriones masculinos es significativamente alta comparada con los femeninos y es necesaria para el desarrollo del cerebro masculino. La diferenciación sexual debido a los andrógenos ocurre solo durante los días 15-17 de la gestación, después la actividad es baja y lenta (Beyer, 1999).

La testosterona es aromatizada a 17 β -estradiol antes de inducir cambios conductuales. (Maclusky y Naftolin, 1981). Las neuronas del hipotálamo, corteza frontal, pituitaria, cerebro medio y área límbica sintetizan aromatasa (citocromo P450, CYP19) necesaria para catalizar la oxidación de androstendiona y testosterona a estrógenos (Lephart, 1996).

El 17 β -estradiol entra al embrión por la circulación general. ¿Cómo es que el cerebro del embrión femenino se protege contra la masculinización? La respuesta está en el alfa feto proteína (AFP) que se liga al estradiol y previene que entre a la neurona. La AFP se encuentra aumentada durante la embriogénesis y disminuye después del nacimiento (McEwen, 1980; Puts y col., 2006).

El receptor de estrógenos se encuentra en concentraciones más elevadas en el área preóptica de las hembras que de los machos, así como el cuerpo caloso femenino presenta mayor mielinización que el masculino y el área preóptica es más grande en el sexo masculino que en el femenino debido a las largas células neuronales. En el área de Wernicke el giro temporal superior posee mayor número y alargamiento de dendritas (Kathryn, 1990).

Efectos neuroprotectores de los estrógenos

Evidencias indirectas permiten afirmar que el 17- β estradiol posee cualidades neuroprotectoras in vivo e in vitro. Se ha evidenciado que el 17- β estradiol protege a las células de la muerte debida a la deprivación sérica, la exposición a β -amiloide, las excitotoxinas y el estrés oxidativo (Wang, 2006).

A través de receptores de dopamina y serotonina se estimula la acumulación de AMP_C en células neuronales, aumenta la fosforilación del factor de transcripción CREB por 2 Kinasas (MAP y CAM). El CREB promueve el crecimiento de células T,

el desarrollo de la espermatogenesis, regula la presión sanguínea, el crecimiento dendrítico y expresión de neurotensina y aumenta la resistencia a insultos isquémicos (Quesada y col., 2002).

El 17- β estradiol es el factor llave para los procesos de transducción y aumenta la expresión de proteínas protectoras de muerte celular. Los protooncogenes BCl₂ y BCl_x poseen cualidades anti-apoptóticas y sus genes contienen un receptor para estrógenos en su región promotora. En el cerebro de esquizofrénicos se encuentra reducido el BCl₂. (Quesada y col., 2002).

El 17- β estradiol modula el Ca⁺ intracelular y previene la muerte celular, posee cualidades antioxidantes, modula la fluidez de membrana de Na⁺/K⁺ ATP-asa las cuales regulan las características de los canales iónicos, activa factores de transcripción NF-Kappa β e influencia la expresión de apolipoproteína E. (Quesada y col., 2002).

En la esquizofrenia hay una disfunción del receptor de glutamato (Bunney y col., 2000) y el 17- β estradiol interactúa con los receptores NMDA y AMPA aunque se desconoce cual es el mecanismo exacto. En la esquizofrenia podría estar involucrado un elevado estrés oxidativo y el 17- β estradiol en cantidades fisiológicas posee cualidades antioxidantes neuroprotectoras. (Watson y col., 2006) [fig. 1]

2.4 ANORMALIDADES MORFOLÓGICAS CEREBRALES.

Anormalidad en el volumen cerebral en esquizofrenia.

Pinel (1801) y Kretchmer (1925) se interesaron en estudiar la relación cráneo-cerebro en patologías mentales, trataron de relacionar la condición socioeconómica, coeficiente intelectual y déficit cognitivos. En el presente algunas investigaciones han hipotetizado que la talla pequeña del cerebro puede estar relacionada con complicaciones en el neurodesarrollo, sin embargo no existe una interpretación clara de estos hallazgos (Andreasen y col. 1986; Pearlson y col. 1989; Shenton y col., 2001).

Estudios Post-mortem.

Los estudios neuroquímicos y celulares post-mortem de mayor precisión con pacientes esquizofrénicos reportan anormalidades en el área límbica, lóbulo

temporal, incluyendo el complejo amígdala-hipocampo, giro parahipocampal y aumento en el cuerno temporal de los ventrículos laterales (Benes, 1995; Bogerts y col., 1985 y 1993; Brown y col., 1986; Canche y col., 2002; Florencio y col., 1999; Stevens, 1973). Existen hallazgos que muestran lateralización cerebral izquierda (Friedman y col., 2001; Gur y Chin, 2000) lo que ha permitido sugerir que la esquizofrenia resulta por una anomalía del desarrollo cerebral (Crow y col., 1989, 1990, 1997, 1998; Lewis y Levitt, 2002).

INFLUENCIA NEUROPROTECTORA DE LOS ESTROGENOS EN LA ESQUIZOFRENIA

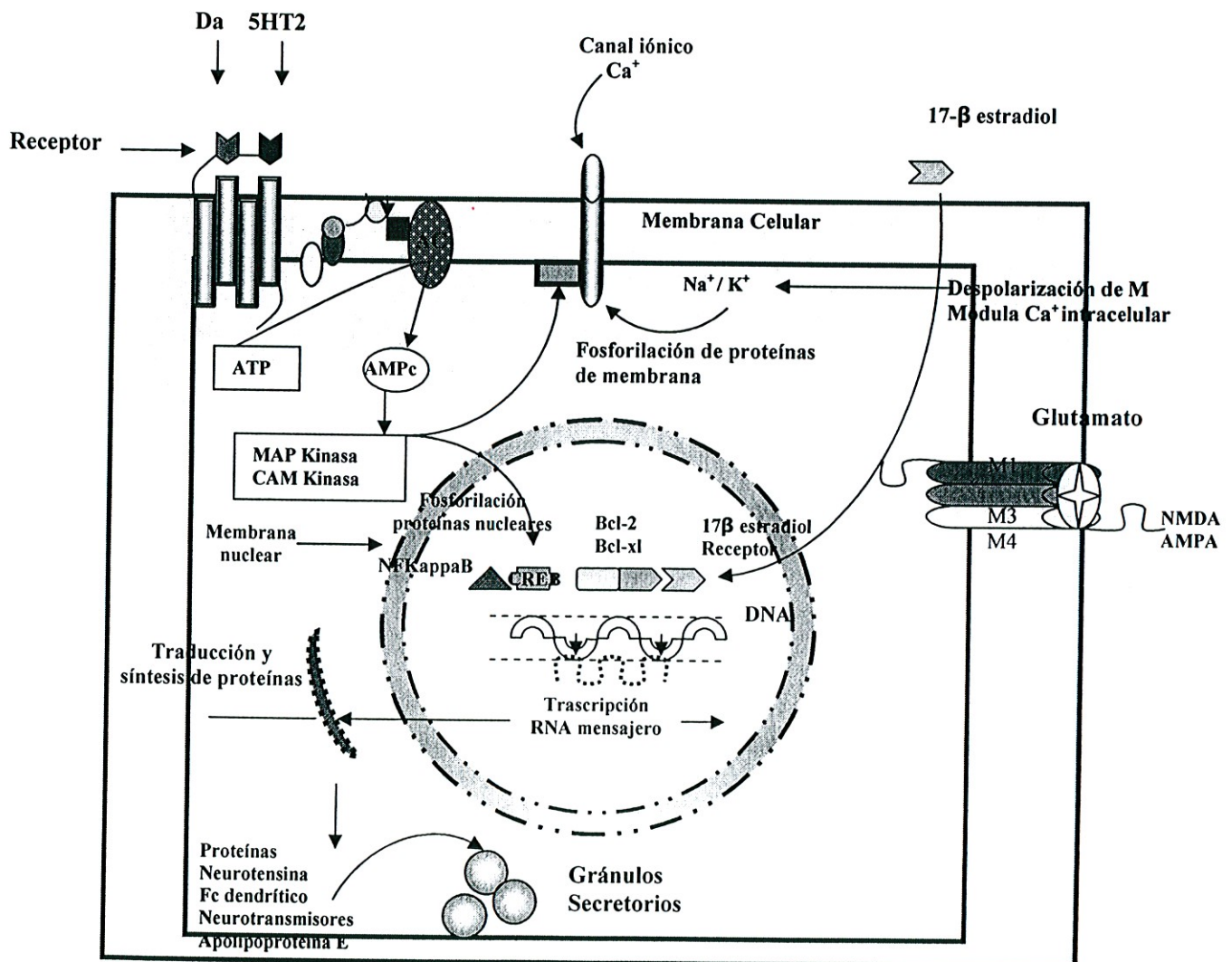


Fig. 1. El 17-β estradiol posee cualidades neuroprotectoras. Este esquema muestra como el 17-β estradiol modula los receptores de dopamina, serotonina e interviene en procesos de transcripción (CREB) y expresión de proteínas protectoras de muerte celular como los protooncogenes BCL2 y BCLx. El estradiol modula el Ca intracelular y posee cualidades antioxidantes.

También se han reportado cerebros pequeños (Brown y col. 1986), anomalías en giro cingulado (Benes y Bird, 1987; Benes y col. 1992; Wang y col., 2007) y en los ganglios basales (Bogerts y col. 1985; Menon y cols., 2001; Mamah y col., 2007).

Estudios de neuro-imagen.

Con la aparición de la tomografía axial computarizada en 1976 se intensificaron las investigaciones sobre esquizofrenia (Johnstone y col. 1976). Se encontró alargamiento de los ventrículos laterales, confirmándose los hallazgos previos por neumoencefalografía (Haug, 1962; Jacobi y Winkler, 1928).

Con el advenimiento de la resonancia magnética nuclear (RMN) hubo progresos acelerados en la imagenología cerebral, el primer estudio de un paciente esquizofrénico con RMN, fue realizado por Smith y colaboradores en 1984. Ellos corroboraron las anomalías cerebrales antes descritas por otros métodos.

En los últimos 12 años de estudiar esquizofrénicos con RMN, se han alcanzado los hallazgos más relevantes de las anomalías cerebrales, manifestadas principalmente por disminución en el volumen de diversas estructuras cerebrales. Se realizó una revisión de 193 investigaciones de RMN, en el lapso de 1988 a 2000 (Shenton y col. 2001; Nakamura y col., 2004) se enlistan el porcentaje de estudios, que reportan alteraciones en determinadas estructuras cerebrales. Entre los hallazgos más consistentes están:

Ventrículos laterales alargados en 80% (Nieman y col., 2000; Haghir y col., 2004); alargamiento del tercer ventrículo en 73% (Mcneil y col., 2000); lóbulo temporal medial 74% incluidos la amígdala, el hipocampo, el giro parahipocampal (Stahl y col. 2000; Onizuka y col., 2004; Kemether y col., 2003); el globo pálido (Selemon y col., 1995); la región neocortical del giro temporal superior 100% (Gur y col., 2000; Matsumoto y col., 2001) y la combinación de anomalías de la materia gris y blanca en el giro temporal superior 67% (Honea y col., 2005; Keshavan y col., 1998; Kasai y col., 2003; Montoya y col., 2005). Además se encontró moderada evidencia de anomalías en lóbulo frontal 59% (Stahl y col., 2000; Sanz, 2005) particularmente en la sustancia gris prefrontal y en la región orbitofrontal; moderada evidencia de anomalías en el lóbulo parietal 60% (Frederikse y col., 1999;

Nierenberg y col., 2005; Niznikewicz y col., 2000), particularmente en el lóbulo parietal inferior que incluye al giro supramarginal y giro angular.

También existe evidencia creciente de anomalías en estructuras subcorticales como: cavum septi pellucidi 92% (Nopoulos y col., 1996, 1997), ganglios basales 68% (Stahl y col., 2000) cuerpo calloso 63% (Narr y col., 2000), tálamo 42% (Gur y col., 1998) y solo el 31% de los estudios analizados reportan anomalía en cerebelo (Andreasen y col., 1994).

El estudio del lóbulo temporal es crítico ya que se encuentra altamente implicado en la neuropatología de la esquizofrenia, los síntomas alucinatorios y déficit cognitivos en esta enfermedad pueden estar asociados con alteraciones en el procesamiento auditivo y del lenguaje por sus grandes interconexiones con regiones cerebrales asociativas y con aquellas encargadas de la recuperación de los procesos de memoria, incluyendo el lóbulo frontal (Selemon y col., 1995).

Hallazgos post-mortem y de RMN también han suministrado evidencias de que, al menos una parte de estas alteraciones podrían haberse originado por anomalías del neurodesarrollo (Weinberger y col., 1996) sin embargo, no se ha descrito con que frecuencia suceden y si pueden identificarse en estadios iniciales del padecimiento, cuando el paciente está asintomático.

En el curso de la esquizofrenia pueden presentarse otras anomalías cerebrales, posiblemente algunas de éstas tuvieron su origen durante el neurodesarrollo y fueron desencadenadas en la adolescencia temprana o tardía, cuando aparecieron los síntomas de la esquizofrenia. Otros factores adicionales como el estrés o la neurotoxicidad durante la adolescencia o en la vida adulta temprana podrían contribuir al desarrollo de la esquizofrenia y asociarse con cambios neurodegenerativos.

En la neuropatología de la esquizofrenia también están involucradas diferentes regiones cerebrales y es necesario el desarrollo de nuevos modelos, que permitan explicar las anomalías observadas en los circuitos de regiones cerebrales, que no necesariamente se encuentran cercanas a éstas, pero que funcionalmente están interrelacionadas (Selemon y col., 1995).

Shenton (2001) propuso que la esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más evidentes, con síntomas clínicos, distorsiones cognitivas y un curso determinado por substratos neuropatológicos, con factores medioambientales que contribuyen de manera importante en su desarrollo.

También se ha descrito disminución del flujo sanguíneo cerebral en las áreas prefrontales de los esquizofrénicos (Buschbaum y Haier, 1987), estrechamente relacionadas con planeación, motivación y aspectos cognoscitivos, así como alteraciones en la estructuración conceptual, resolución de problemas, memoria, aprendizaje y atención, que han sido relacionadas con disfunción de los lóbulos prefrontales y temporales (Goldman, 1991; Nieuwenstein y col., 2001).

2.5 HISTOPATOLOGÍA Y NEUROBIOQUÍMICA.

Estudios histopatológicos en tejido cerebral proveniente de sujetos esquizofrénicos han revelado disminución de la población neuronal, especialmente en la corteza cingulada anterior, corteza prefrontal, áreas extensas de la formación hipocampal, particularmente de las células no-piramidales de tipo gabaérgicas (Benes y col., 1986, 2000). Consecuentemente se disminuye la modulación inhibitoria, lo que podría explicar el procesamiento anormal de la información que existe en estos sujetos.

Sin embargo, la pérdida neuronal en ciertas regiones del cerebro de pacientes esquizofrénicos no demuestra la existencia de un proceso degenerativo activo, ya que no está acompañado por gliosis reactiva, como se observa en otros procesos degenerativos típicos (Parkinson, Alzheimer, etc.). Al parecer la muerte neuronal no sucede por necrosis, sino por apoptosis temprana.

Por otra parte, otros estudios han demostrado que bajo estrés se incrementa la liberación de dopamina (Roth y col., 1988) y su concentración excesiva daña las neuronas gabaérgicas, resultando un flujo excitatorio desde las células piramidales de las capas 2 y 5 de la corteza, hacia otras regiones conectadas con el cíngulo (Benes, 2000).

Está ampliamente demostrado que durante la ontogenia normal del sistema nervioso, la muerte celular por apoptosis es un mecanismo principal de remodelación

de las vías neuronales. Este tipo de muerte puede desencadenarse en condiciones anormales, por el estrés oxidativo resultante de una actividad glutamatérgica excesiva, aunada a los efectos de los glucocorticoides, resultando en excitotoxicidad y muerte neuronal (Coyle y Puttfarcken, 1993).

Por otra parte, las diferentes consecuencias del estrés están relacionadas con la elevación de glucocorticoides y hormonas esteroides, que reconocen receptores en todo el hipocampo y la corteza. En humanos la cortisona tiene numerosos sitios de unión en estas zonas, y estudios histopatológicos post-mortem en pacientes esquizofrénicos han revelado disminución selectiva de células no-piramidales en ellas.

Estudios sobre los efectos de la estimulación sostenida inducida por glucocorticoides, junto con otros mecanismos energéticos de las respuestas celulares al estrés como la excesiva actividad glutamatérgica podrían resultar en efectos neurotóxicos especialmente en neuronas no piramidales de la zona CA2 del hipocampo, además también han sido identificados como altamente sensibles a los efectos de glucocorticoides circulantes, lo que podría potenciar la elevada vulnerabilidad de las neuronas no piramidales que contiene, frente a la respuesta de estrés en los sujetos esquizofrénicos.

Otros estudios con individuos esquizofrénicos han detectado alteraciones en los ganglios basales, relacionadas con los movimientos anormales que presentan estos pacientes. Las conexiones deficientes entre el estriado y el lóbulo frontal podrían explicar los síntomas negativos o deficitarios (Weinberger y Berman, 1991). La elevada estimulación dopaminérgica en el sistema mesolímbico, secundaria a la hipofunción del lóbulo frontal, es responsable de los síntomas positivos en este padecimiento.

También se han reportado alteraciones en los niveles de serotonina (receptores 5HT2 y 5HT3), niveles anormales de GABA (ácido gama-aminobutírico) y en algunos neuromoduladores como la colecistoquinina y la neurotensina, opioides (gama-endorfinas), ácido glutámico y la noradrenalina (Weid, 1992; Casanova y col., 1992) y niveles elevados de homocisteína en pacientes jóvenes con esquizofrenia en comparación a los controles sanos (Levine y col., 2002).

Se han reportado niveles elevados de Enolasa Neuroespecífica (ENE) en suero y LCR de pacientes con esquizofrenia (Vermuyten, 1990), en estudios postmortem de esquizofrénicos se han detectado niveles anormalmente elevados de ENE en la corteza sensorial, temporal superior y tálamo (Burbaeva y Zaiko, 1987) y niveles elevados de ENE en suero de sujetos con esquizofrenia refractaria, comparativamente con esquizofrenia no refractaria (Medina y col., 2007). Otros autores no han encontrado diferencias (Egan y col., 1992) y otro estudio por el contrario, reporto niveles bajos de ENE en esquizofrénicos (Jankovic, 1991).

Dentro del aspecto bioquímico, también ha sido estudiado el daño oxidativo causado a los lípidos de las membranas celulares por acción de las especies reactivas de oxígeno (Stadtman y Levin, 2000; Stahl, 2000).

2.6 ESTRÉS OXIDATIVO Y DAÑO AL CEREBRO.

El estrés oxidativo se define como un estado, de elevados niveles de especies reactivas de oxígeno ERO celulares (radicales libres), que superan a la defensa antioxidante (Mahadik y col., 2001).

Radicales libres.

Los radicales libres son cualquier molécula química que puede tener existencia independiente, que contiene un electrón no apareado en su última órbita (Delanty y Ditcher, 1998; Toyokuni, 1999), por lo tanto son energéticamente inestables, altamente reactivos y su vida media es muy corta. Se estabilizan al remover un electrón de moléculas cercanas para aparear sus electrones, así la molécula que donó el electrón queda con un electrón libre, de lo que resulta un nuevo radical libre que inicia una reacción en cadena de transferencia de electrones (Maxwell, 1995).

Entre los radicales libres se incluyen especies reactivas no derivadas del oxígeno como derivadas de él, estas últimas, conocidas como especies reactivas al oxígeno (ERO), son radicales libres que se asocian con el átomo de oxígeno o sus equivalentes; entre los más importantes biológicamente están: Anión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) y oxígeno simple ($^1\text{O}_2$),

además hidropéroxido lipídico (ROOH), ácido hipocloroso (HOCL•), peroxinitrito ($\bullet\text{ONO}_2$), radical lipídico peroxilo (ROO•) y radical lípido alcoxil (RO). Los radicales asociados con los lípidos de la membrana son: el óxido nítrico ($\text{NO}\bullet$), radical tihill (RS) que tiene un electrón no apareado sobre el átomo sulfuro y radical carbón (R_3C) que puede generarse durante el metabolismo de carbón tetraclorido (CCl_4) en microsomas hepáticos (Toyokuni, 1999).

Los ERO normalmente se producen durante el metabolismo oxidativo celular y ordinariamente participan en funciones biológicas como eliminación de bacterias y su degradación mediante fagocitosis (Haddad, 1998). Algunos de éstos compuestos actúan como inmunomoduladores o mensajeros entre el parénquima cerebral y el torrente vascular (óxido nítrico), asociados a factores de transcripción. Sin embargo, su concentración excesiva puede provocar daño tisular, al causar lipoperoxidación de macromoléculas en la bicapa lipídica de la membrana celular (Stadtman y Levin, 2000; Stahl, 2000), y disminución del recambio y de la fluidez. Al provocar lipólisis se afectan las funciones celulares y resulta daño irreversible de las moléculas biológicas, proteínas y ácidos nucleicos, hasta llegar a producirse fragmentación de membranas (Toyokuni, 1999; Chan, 2001).

Defensa antioxidante.

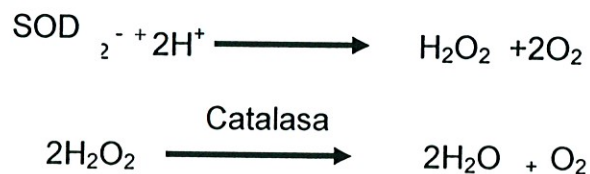
El estudio de los radicales libres y su acción sobre los organismos se inicia con el descubrimiento de la enzima superóxido dismutasa, barredora del radical superóxido, el cual se forma por adición de un electrón extra sobre la molécula del oxígeno. Fue descubierta en fenómenos como mutación, carcinogénesis, aterosclerosis, radiación ultravioleta, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, diabetes mellitus y daño por isquemia-reperfusión (Toyokuni 1999; Chan, 2001).

Por otra parte, se conoce que el organismo dispone de recursos antioxidantes propios para neutralizar los efectos de los radicales libres. Un antioxidante se puede definir como toda sustancia que aún en pequeñas concentraciones es capaz de inhibir o prevenir la oxidación de las células diana (Heunks, 2000). Estas sustancias tienen la capacidad de convertir las ERO en compuestos no reactivos.

Los antioxidantes pueden clasificarse en:

1. Enzimas: Superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GPx), glutatión S-transferasa (GST), peroxidasa tilo-especifica (RSH-PX), metionina sulfoxido reductasa (MSR), tioredoxina reductasa y glutatión reductasa, las cuales catalizan la reducción de oxidantes principalmente en el medioambiente intracelular.
2. Proteínas unidas a metal: ferritina, ceruloplasmina, transferrina, que actúan como quelantes e inhiben la peroxidación de lípidos dependientes de hierro.
3. Metabolitos y cofactores: NADP⁺ /NADPH, NAD⁺ /NADH, ácido lipoico, ácido úrico, bilirrubina etc.
4. Componentes de la dieta: vitaminas A, C y E, y iones metales como: Mg²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺.
5. Otros antioxidantes como la xantina oxidasa ha sido implicada en la formación del radical superóxido durante la isquemia reperusión.

Las enzimas catalasa y superóxido dismutasa actúan en conjunto:



Estudios recientes han demostrado que un incremento en el estrés oxidativo induce peroxidación de lípidos al nivel de la membrana celular. También es bien sabido que niveles relativamente bajos de estrés oxidativo pueden llevar a apoptosis y que altos niveles del mismo conducen a necrosis (Buttke y Sandstrom, 1994; Toyokuni, 1999). Por lo tanto es la severidad del daño lo que determina el tipo de muerte celular (Duvall y Wyllie, 1986).

La apoptosis, conocida como muerte celular programada, es un mecanismo innato por el cual el organismo elimina células no deseadas. Es la más común de las formas de muerte celular y ocurre durante el desarrollo, remodelación de tejidos, homeostasis celular, procesos de defensa y respuesta inmune. La desregulación de la apoptosis puede estar involucrada directamente en severas patologías incluyendo

enfermedades degenerativas, inmunes, neoplasias, SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) e infecciones virales o bacterianas (Marek y col., 1999).

Peroxidación de lípidos de la membrana celular.

La peroxidación de lípidos inducida por radicales libres es probablemente el proceso más estudiado. La presencia abundante de los fosfolípidos de la membrana, son un blanco para los radicales libres y específicamente las ERO formadas. Los ácidos grasos polinsaturados en especial son altamente susceptibles para reaccionar con radicales libres. La peroxidación de los ácidos grasos puede llevar a una reacción de radicales en cadena (Zwart y col., 1999) [fig. 2].

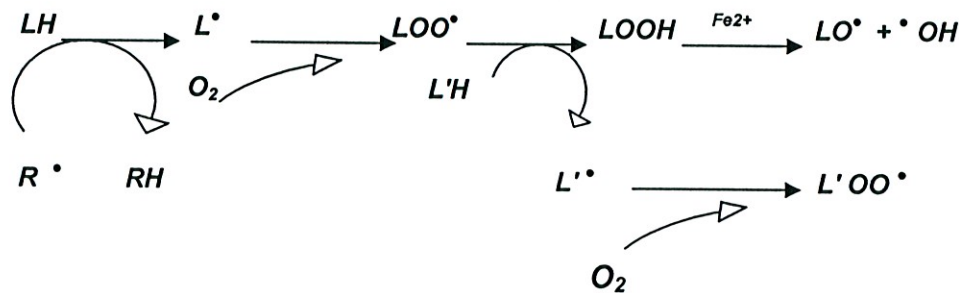


Fig. 2. Reacción de radicales libres en cadena. Tomado de: Zwart, L.L., Merman, J.H., Commandeur, J.N.M., Vermeuten, N.P.E. (1999). Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Rad. Biol. Med.* 26(1 y 2). 206.

En estas reacciones en cadena, un radical (R^\bullet) puede resultar en la formación de muchos equivalentes de peróxidos lípidos ($LOOH$). Esta propagación, degenera los lípidos de la membrana y es usualmente acompañada por una amplia variedad de productos, incluyendo **alcanos** y **compuestos carbonil**. Algunos de estos productos, especialmente los **hidroxialquenes**, son tóxicos por sí mismos, pueden servir como segundos mensajeros y causar daño (Cundy y col., 1988; Kneepkens y col., 1994).

Los productos que resultan de la peroxidación de lípidos pueden ser un parámetro para monitorear el daño por radicales. Estos productos pueden ser determinados y cuantificados por la exhalación, orina, suero o plasma, utilizando diferentes métodos analíticos (Zwart y col., 1999).

El cerebro como un órgano vulnerable al estrés oxidativo.

En estudios preclínicos se ha establecido que el estrés oxidativo global afecta predominantemente al cerebro (Hallivell, 1992; Mahadik y Mukherjee, 1996a). Esta vulnerabilidad se debe a que: 1) El cerebro se encuentra bajo mayor estrés oxidativo que otros órganos, debido a los elevados niveles de ERO secundarios al metabolismo aeróbico, perfusión sanguínea y su relativamente pobre defensa antioxidante. 2) Hay un elevado contenido de lípidos (O'Brien y Sampson, 1965) lo que lo hace, por tanto muy susceptible a daño oxidativo (Bielecky y col., 1983). 3) El daño al DNA neuronal en el cerebro adulto no puede ser reparado, ya que no hay replicación de DNA. Se agregan otros factores que aumentan los ERO en el cerebro: La radiación, el fumar (Morrow y col., 1995), el consumo de alcohol, una dieta hipercalórica, la exposición a contaminación y algunos medicamentos (Jeding y col., 1995).

Dependiendo del grado de estrés oxidativo y el momento del desarrollo, la lesión oxidativa neuronal en el cerebro podría causar neurodesarrollo anormal, neurodegeneración o falla de la membrana neuronal p.ejem (el rompimiento específico de los fosfolípidos de membrana), todo lo cual puede dar como resultado la alteración de los receptores de membrana que median las señales de trasducción – regulada por fosfolípidos - AA (Piomelli y col., 1991). Estos mecanismos son críticos en la etiopatogénia de la esquizofrenia (Mahadik y col., 2001).

2.7 LIPOPEROXIDACIÓN Y ESQUIZOFRENIA

Estudios en pacientes esquizofrénicos, han suministrado evidencias de una mayor concentración de especies reactivas de oxígeno (ERO) y afectación de la defensa antioxidante en neuronas del SNC (Othmen y col., 2008). Estas evidencias se relacionan de manera directa con la fisiopatología de este padecimiento, porque las ERO dañan los constituyentes celulares: Membranas, mitocondrias y DNA (Mahadik y Mukherjee, 1996; Yao y col., 1998; Mahadik y col., 2001).

La cuantificación de lipoperóxidos en plasma y suero ha sido utilizada en los últimos años como indicador de daño oxidativo en pacientes con esquizofrenia

crónica, y en el inicio de la psicosis en pacientes no medicados (Cadet y Lohr 1997; Mahadik y col., 1998).

Diversas Investigaciones han demostrado un aumento en el índice de peroxidación de lípidos séricos en pacientes esquizofrénicos crónicos, libres de medicación (Peet y col., 1997; Yang y col., 2006) y en esquizofrenia refractaria (Medina V., y col. 2007).

En pacientes esquizofrénicos que no fuman, tratados con haloperidol o libres de medicación también se identificó una falla en los mecanismos antioxidantes endógenos, asociada con niveles plasmáticos bajos de albúmina, bilirrubina, ácido úrico y actividad aumentada de la superóxido dismutasa eritrocítica (Yao y col., 1998; Ben y col., 2004). Lo anterior sugiere fuertemente la existencia de daño oxidativo en la esquizofrenia, por deficiencia en los mecanismos antioxidantes (Yao y col., 2000).

Esta falla antioxidante también se ha demostrado en pacientes que presentan un primer brote de esquizofrenia, o trastorno esquizofreniforme, al detectarse niveles altos de peróxidos lípidos, asociados con una mayor severidad de síntomas negativos, y actividad disminuida de la Glutación peroxidasa en eritrocitos (Mahadik y col., 1998) elevados niveles de MDA y disminuidos de GSH-Px, SOD y CAT, en todos los subtipos de esquizofrenia bajo tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos (Zhang y col., 2006). No obstante que el estrés oxidativo es un fenómeno global que afecta todos los tejidos, la cuantificación indirecta del mismo a través de productos secundarios de la circulación periférica (plasma o suero), es una manifestación de daño cerebral en pacientes esquizofrénicos (Kramer y col., 1987; Mahadik y Mukjerjee 1996a; Simonian y Coyle, 1996).

Diversas investigaciones han demostrado que el daño oxidativo modifica el curso de la esquizofrenia y contribuye al deterioro y desarrollo del síndrome deficitario. Por lo tanto se ha propuesto, que la suplementación con antioxidantes, (vitamina C, E, β -caroteno, quinonas y omega-3), en los estadios iniciales de esta enfermedad, podría atenuar el estrés oxidativo presente y el posible deterioro asociado con déficits neurológicos y conductuales (Yao, 2000; Mahadik y col., 2001; Fenton y col., 2000; Fendri y col., 2006).

En resumen se puede decir que la excesiva concentración de ERO y la falla en los mecanismos antioxidantes producen daño celular oxidativo a las membranas celulares y mitocondrias y DNA, dependiendo de la magnitud del daño se puede desencadenar muerte por apoptosis o necrosis. El cerebro es el órgano más sensible a la lipoperoxidación por su elevado metabolismo oxidativo, pobre defensa antioxidante y el elevado contenido en lípidos.

En la esquizofrenia se ha documentado de manera extensa la elevada presencia de ERO, falla en los mecanismos antioxidantes y daño a los constituyentes celulares de las neuronas del SNC, como el mecanismo que subyace a los eventos fisiopatológicos presentes en esta enfermedad.

2.8 ACIDOS GRASOS ESENCIALES, CEREBRO Y METABOLISMO ANORMAL

Ácidos grasos y cerebro

Existen 4 tipos de ácidos grasos que conforman las membranas biológicas. Glicerofosfolípidos, esfingolípidos, glucoesfingolípidos y glucoglicerolípidos.

Cada molécula de glicerofosfolípido, fosfoglicérido o fosfolípido, está constituida por glicerol-3-fosfato al cual puede agregarse la colina, serina, inositol y etanolamina en la posición Sn3, constituyendo una gran variedad de fosfolípidos (Mathews y col., 2002). Los fosfolípidos constituyen alrededor del 60% del peso seco del cerebro (Horrobin y Bennet, 1999).

Los ácidos grasos pueden ser divididos en saturados, monoinsaturados y polinsaturados. Los fosfolípidos, son ácidos grasos polinsaturados (AGPI), tienen una gran importancia funcional y son divididos en dos tipos: n6 y n3 (relacionado con la posición del carbón de la primera doble ligadura) los cuales son obtenidos a partir de ácidos grasos esenciales (Peet, 2002).

En las neuronas, en contraste con otros tejidos sólo hay pequeñas cantidades de ácidos grasos esenciales (AGE), linoleico n6 (AL) y α -linolénico n3 (AAL). Mientras que los ácidos grasos saturados y monoinsaturados pueden ser sintetizados de nuevo por el organismo, los ácidos grasos esenciales no, y tienen que ser obtenidos de la dieta. Si los AGE no están disponibles son reemplazados por ácidos grasos no esenciales, cambiando así la estructura del fosfolípido (Horrobin, 1998).

De los AGPI, el ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA) (en la posición Sn2) son los más abundantes en las membranas de las células del cerebro y de la retina, pero existen asimismo cantidades pequeñas de ácido dihomogamma-linolénico, (DGLA), ácido adrénico (AdrA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosapentaenoico (DPA n-3) (Alessandri y col., 2004). Esta rica estructura da a las membranas de las neuronas sus propiedades específicas (Horrobin, 1998). Los AGPI: DGLA, AA, de la serie n-6 y EPA, DHA de la serie n-3, conforman entre el 15 y 30% del peso seco neuronal y tejido de la retina; los AA y DHA intervienen en la maduración visual y funciones cerebrales (Alessandri y col., 2004), y constituyen del 80 a 90% de este total, con una relación 3:1 (Peet, 2002).

La concentración de AA y DHA en los tejidos y grasas animales, depende de la ingesta de AA y DHA y de los precursores obtenidos directamente de la dieta (AL y AAL). [Tabla 1]

Los AGPI son necesarios para la estructura normal de la membrana plasmática y otras membranas.

**ELONGACION Y DESATURACION
VIAS PARA ÁCIDOS GRASOS n-3 Y n-6**

ácidos grasos	n-6	enzimas	n-3	ácidos grasos
Linoleico	18:2	Δ 6-desaturasa Elongasa	18:3	Alfa-linolénico
Gamma-linolénico	18:3		18:4	Octadecatetraenoico
Dihomogamma-linolénico	20:3	Δ 5-desaturasa Elongasa	20:4	Eicosatetraenoico
Araquidónico	20:4		20:5	Eicosapentaenoico
Adrénico	22:4	Elongasa Δ 6-desaturasa	22:5	Docosapentaenoico
Tetracosatetraenoico	24:4		24:5	Tetracosapentaenoico
Tetracosapentaenoico	24:5	B-oxidación	24:6	Tetrahexaenoico
Docosapentaenoico	22:5		22:6	Docosahexaenoico

Tabla 1. Síntesis de ácidos grasos esenciales, precursores de la dieta. Acido linoleico (LA) de las series n-6, ácido alfa linolénico (AAL) de las series n-3. En cantidad y en términos funcionales los ácidos grasos más importantes son: ácido araquidónico (AA), y ácido docosahexaenoico (DHA). El ácido dihomogammalinolénico (DGLA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) son importantes para la señalización celular, regulación enzimática y como precursores de eicosanoides.

Los fosfolípidos crean el medio ambiente físico-químico de la membrana donde están embebidas las proteínas y determinan la estructura terciaria de éstas. En el cerebro todos los neurotransmisores y el calcio están envueltos en vesículas de fosfolípidos; la liberación y recaptura de los transmisores y del calcio dependen de la re-alineación de las moléculas de fosfolípidos, por lo que estos juegan un papel central en los sistemas de señalización celular, regulación enzimática y como precursores de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, y leucotrienos), calcio, nucleótido y mecanismos relacionados con el diacil-glicerol (Goodfriend y col., 1995). La estructura final de los fosfolípidos depende de la interacción medio ambiente/genes (Horrobin y col., 1995).

Incorporación de los ácidos grasos al cerebro

La incorporación de los ácidos grasos al cerebro ocurre por diferentes mecanismos.

a) Los AGE del espacio extracelular viajan al espacio intracelular por mecanismos específicos de transporte y por difusión simple (Thompson, 1992)

b) Los AGE se propagan cruzando la barrera hemato-encefálica y por mecanismos de transporte específicos.

c) Los AGE son transportados en la sangre, ligados a la albúmina o en forma de triglicéridos asociados con lipoproteínas. Los ácidos grasos son liberados de la albúmina por difusión (posiblemente por gradientes de concentración en los tejidos). En el caso de lipoproteínas, los AGE, podrían ser liberados por la acción de lipoprotein-lipasa en las células endoteliales de los capilares de los tejidos relevantes. La lipoprotein-lipasa es un controlador del abasto de ácidos grasos al cerebro (Vilaro y col., 1990) y se encuentra más elevada en hipocampo y neo-corteza que en otras áreas (Núñez y col., 1995; Merkel y col., 2002).

La actividad de la lipoprotein-lipasa en el hipocampo se encuentra muy elevada en el periodo neonatal, indicando que este es un tiempo particularmente importante para la incorporación de ácidos grasos dentro del hipocampo. Posteriormente es inhibida en la pubertad por acción hormonal (Bucher y col., 1997). El gen para la

lipoprotein-lipasa, se encuentra localizado en el cromosoma 8p22 donde hay también un gen que predispone a la esquizofrenia (Sparkes y col., 1987; Horrobin, 1997).

Los AGE de la dieta, son incorporados a la sangre desde el hígado o el tracto gastrointestinal al cerebro, con un índice de conversión de la dieta de menos del 5%. LA y AAL son convertidos en AA y DHA respectivamente (Cunnane, 1996).

Hay diversos factores, que interfieren en el índice de conversión y la formación de AGE en el cerebro de pacientes con esquizofrenia (Brenner, 1981) como son: Los extremos de la vida –las personas muy jóvenes no tienen un índice adecuado AA/DHA (Horrobin, 1981); el estrés –las catecolaminas y glucocorticoides inhiben la conversión de LA y AAL a AA y DHA (Brenner, 1981); infecciones virales - inhiben la formación de AA y DHA (Horrobin, 1990b, 1992a) ,ya que el interferón utiliza AA para sus efectos antivirales (Chandrabose y col., 1981).

Fosfolipasa A2

Los fosfolípidos pueden ser fragmentados por diversas clases de fosfolipasas (FL); la A1, A2 y C y varias enzimas entre ellas acetiltransferasas unidas a ácidos grasos derivados de coenzima A. La fosfolipasa A2 y C son particularmente importantes en el cerebro. La fosfolipasa A2 participa en el rompimiento de fosfolípidos al pegarse a los ácidos grasos en la posición Sn2 (Ross y col. 1999). [Fig. 3]

La fosfolipasa A2 hidroliza los ácidos grasos de la membrana fosfolípida, liberando: omega-6 que es metabolizado a prostaglandinas con un elevado potencial inflamatorio, comparado con aquellos ácidos grasos generados de la familia omega-3. Así la fosfolipasa A2 acoplada a los ácidos grasos de membrana tiene un papel central en el desarrollo de la disfunción neuronal (Haag, 2003), en cambio las enzimas involucradas en la síntesis de ácidos grasos no son tan específicas para las posiciones Sn1 y Sn2 de los fosfolípidos.

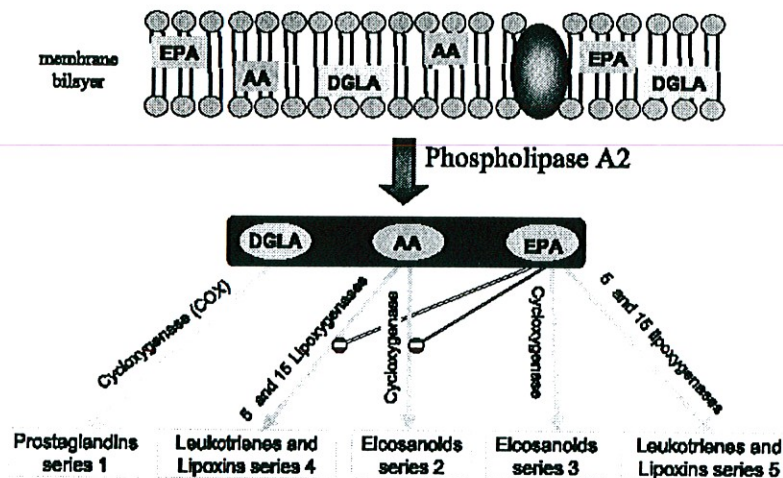


Fig. 3. Los ácidos grasos poli-insaturados y la función enzimática. Los AGPI (AA, EPA y DGLA) son liberados de las membranas celulares, estos a su vez oxigenados se encargan de producir eicosanoides. La oxigenación es catalizada por la 15-lipoxigenasa (15-LOX), 5-lipoxigenasa (5-LOX) y ciclo-oxigenasa (COX 1 y COX2). Las vías 15-LOX y 5-LOX se encargan de producir Lipoxinas y Leucotrienos los cuales participan en la respuesta inflamatoria. La vía COX que produce endoperóxidos está relacionada con la agregación plaquetaria y vasoconstricción. Las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos son producidas de las series 1, 2, 3 por medio de la COX sobre DGLA, AA y EPA respectivamente. La 5-LOX produce los Leucotrienos de la serie 5 y la serie 4 por del EPA y AA.

Tomado de: Haag M. Essential fatty acids and the brain. (2003). *Can J Psychiatry*. 48 (3) 195-2003.

Síntesis de eicosanoides y el rol regulador de los astrocitos. (AGPI precursores de mediadores activos).

La liberación de glutamato (glu) durante la activación, induce un influjo de calcio en la neurona post-sináptica y activa los receptores del glutamato de las neuronas y los astrocitos. La activación de receptores metabotrópicos (mGluR) aumenta la concentración de calcio intracelular a través de la activación de la vía IP3 (fosfolipasa C (PLC), la IP3 aumenta la liberación del calcio de las reservas intracelulares). La activación de calcio mediador de fosfolipasa citoplasmática A2 (cPLA2) produce la liberación de AA y DHA desde la membrana. La cPLA2 puede ser directamente activada a través del ligamiento de la proteína G a mGluR.

[Fig. 4]

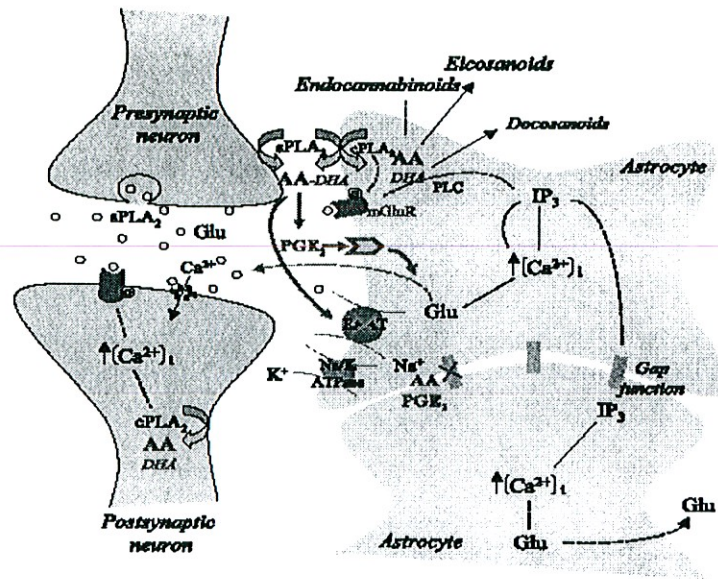


Fig. 4. Ácidos grasos polinsaturados en la regulación sináptica por astrocitos.
Tomado de: Haag, M. Essential fatty acids and the brain. (2003). *Can J Psychiatry.* 48 (3) 195-203.

La PLA2 secretoria (sPLA2), puede ser liberada desde la terminal pre-sináptica. La señalización lipídica puede modular la función neuronal y supervivencia por diversas vías: 1) AA libre regula la concentración extracelular de glutamato, por inhibición de la captura de glutamato por el transportador del astrocito (EAAT) y por activar su liberación en un mecanismo Ca^{2+} dependiente, por medio de la vía de estimulación del receptor del astrocito por PGE2 (prostaglandinas E2). 2) AA y DHA libres pueden introducir vías de oxigenación enzimática, produciendo los respectivos eicosanoides y docosanoides los cuales pueden regular la transmisión sináptica. 3) AA y PGE2 puede regular a través del mediador IP3 la propagación de ondas de Ca^{2+} a través de células gliales por inhibición de de los espacios sinápticos.

Sistemas de neurotransmisión y deficiencia de los AGPI n-3

Diversos estudios han demostrado de manera contundente la importancia de los ácidos grasos n-3 en la maduración, transporte, almacenaje y liberación de neurotransmisores a nivel pre-sináptico. Mono-aminas como la acetilcolina y el sistema colinérgico son los más estudiados por su implicación en importantes funciones fisiológicas y el control de procesos cognitivos, que incluyen atención,

motivación y memoria por el hipocampo (Aïds y col., 2003). La deficiencia de n-3 aumenta de manera espontánea la liberación de la dopamina en el núcleo acumbens, de la acetilcolina o serotonina en el hipocampo, disminuye el número de vesículas dopaminérgicas en la corteza frontal y en general se genera un deficiente funcionamiento de la vía mesocorticolímbica, con consecuentes perturbaciones conductuales (Zimmer y col., 2002; Kodas y col., 2004; Chalon y col., 2001), y alteraciones en el metabolismo energético (utilización de glucosa y fosforilación oxidativa) (Ximenes da Silva y col., 2002). En conclusión la deficiencia de N-3 afecta de manera significativa el aprendizaje y la conducta. [Fig. 5]

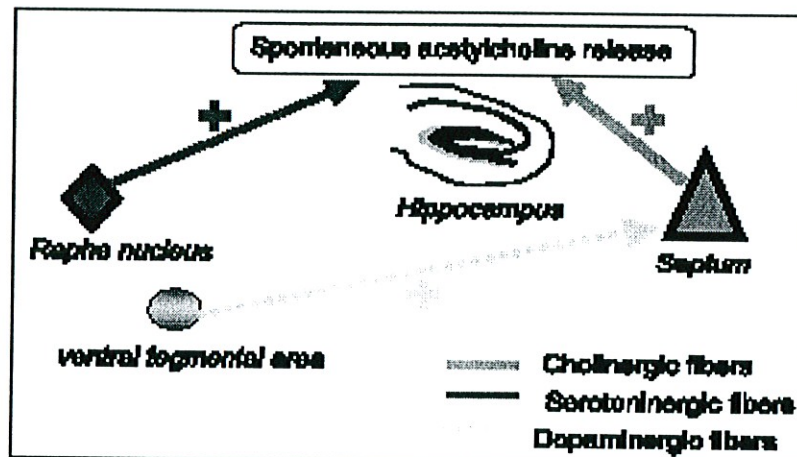


Fig. 5. Representación de interacciones funcionales entre el sistema dopaminérgico, serotoninérgico y colinérgico en el hipocampo. Tomado de: Haag M. Essential fatty acids and the brain. (2003). *Can J Psychiatry*. 48 (3) 195-2003.

Diferencias en el género y ácidos grasos

En estudios preclínicos se ha evidenciado que las hembras convierten más rápidamente AL y AAL que los machos y bajo condiciones de deficiencia de AGE, retienen AA y DHA con los fosfolípidos de membrana en una mayor extensión que los machos (Huang y Horrobin, 1987; Marra y Alaniz, 1989; Huang y col., 1990).

Si la conversión de LA y AAL a AA, DGLA, EPA y DHA se debilitan, entonces el único camino para el cerebro de obtener los AGE, es directamente de la comida. La leche humana es rica en AGE requeridos por el cerebro (Koletzko, 1992).

2.9 FOSFOLIPIDOS DE MEMBRANA Y ESQUIZOFRENIA

En un estudio epidemiológico se encontró una fuerte correlación entre el consumo de grasas saturadas e insaturadas de la dieta con los síntomas de esquizofrenia (Christensen y Christensen, 1988). En un grupo de pacientes con esquizofrenia Mellor y col. (1995) mostraron, que la ingesta diaria de AGPI n3 de la dieta tuvo una fuerte correlación con la severidad de los síntomas positivos en la esquizofrenia (más AGPI n-3, es asociado con baja severidad de síntomas), en cambio en otro estudio epidemiológico se observó lo contrario, que los pacientes con esquizofrenia consumen más grasas saturadas e insaturadas que la población normal (Strassnig y col., 2005).

Diversas investigaciones sugieren que en el cerebro de personas con esquizofrenia ocurre un metabolismo anormal, captura deficiente o excesivo rompimiento de los fosfolípidos de la membrana (Horrobin, 1997; Strassnig y col., 2005). Estos eventos llevan a falla de las proteínas asociadas a la membrana y fallas en los sistemas de señalización y neurotransmisión (Du Bois y col., 2005).

Podría haber varias razones para explicar estos eventos, que van desde ingesta baja de AGE, hiperactividad de fosfolipasa A2, acción secuencial de fosfolipasa C y DAG lipasa y aumento en la oxidación de los fosfolípidos de las membranas. A continuación se describen algunos de estos eventos.

En estudios de resonancia magnética espectroscópica con esquizofrénicos no medicados, se encontró disminución de niveles de fosfomonoésteres y aumento de niveles de fosfodiésteres, particularmente en los lóbulos frontal y temporal. Esto refleja una síntesis y rompimiento anormal de los fosfolípidos (Pettegrew y col., 1991,1993; Keshavan y col., 2000; Yacubian y col., 2002).

Entre otros datos consistentes, replicados en varios estudios están: La depleción de EPA, DGLA; disminución de las concentraciones de AA (20:4n-6) y DHA (22:6n3) en células rojas de pacientes con esquizofrenia crónica, en psicóticos libres de medicamentos y con predominio de síntomas negativos (Peet y col., 1994, 1996; Arvindakshan y col., 2003). Sin embargo también se ha documentado que estas anormalidades en el metabolismo de los ácidos grasos no son específicas de la esquizofrenia ya que también han sido reportadas en un rango de condiciones que

incluyen depresión, alcoholismo, trastornos del movimiento, retinitis pigmentosa y trastorno peroxisomal generalizado (Fenton y col., 2000).

En otras investigaciones, se ha demostrado que los niveles de fosfolipasa A2 (PLA2) se encuentran elevados en la sangre y cerebro de personas con esquizofrenia (Mahadik y Scheffer, 1996; Gattaz y col., 1996; Ross y col., 1999). Sin embargo su presencia es inconsistente, ya que se encuentra elevado a la par con el nivel de lipoperóxidos en plasma (Scheffer y col., 1999) por lo que puede ser considerado como una respuesta al estrés generalizado (Noponen y col., 1993). Algunos autores creen que la reducción de los AGPI de membrana es resultado de los niveles elevados de fosfolipasa A2 en esquizofrenia (Ross y col., 1999). Sin embargo, otros autores creen que la presencia de fosfolipasa A2, tiene un papel restaurativo, posterior al rompimiento por lipoperoxidación (Smallheiser y col., 1998) y no como un evento primario (Mahadik y col., 1999b).

Por otra parte se ha observado que los pacientes con esquizofrenia muestran poco enrojecimiento a la administración oral o tópica de la niacina, demostrando falla en la señalización celular por baja de AA (Ward y col., 1997a). Además tienen una respuesta disminuida a los estímulos en el retinograma. Dicha respuesta es mediada por DHA, lo que significa que hay pobre señalización mediada por DHA, causada por una disponibilidad reducida de DHA en la esquizofrenia (Ramchand y Peet, 1998).

En pacientes con esquizofrenia, se han encontrado dos diferentes anormalidades genéticas para el gen PLA2 ligado al cromosoma 1. Se sugiere que la variedad de cambios en este gen podría estar implicado en diferentes sub-tipos de esquizofrenia (Ramchand y Peet, 1998). Por otra parte la administración de la clozapina eleva los fosfolípidos AA y DHA en estos pacientes, este mecanismo adicional al bloqueo de receptores, posiblemente puede explicar sus efectos terapéuticos (Horrobin y col., 1997).

El concepto de los fosfolípidos puede explicar un gran número de fenómenos establecidos en la esquizofrenia, sin embargo es usualmente ignorado ya que se le da mayor relevancia como la causa de la esquizofrenia a la hipótesis etiológica basada en anormalidades de los receptores. Estas observaciones incluyen la resistencia a la artritis y a otras enfermedades inflamatorias, la resistencia al dolor y el

mejoramiento de la psicosis la cual ocurre frecuentemente en respuesta a fiebre (Horrobin y col., 1995).

2.10 HIPÓTESIS DEL NEURODESARROLLO EN LA ESQUIZOFRENIA

(Fosfolípidos como base bioquímica).

La mayoría de las observaciones que subyacen a la hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia, pueden ser explicadas bioquímicamente en relación a la hipótesis de fosfolípidos.

Morfología cerebral

Puesto que los fosfolípidos hacen el mayor volumen del cerebro, se puede esperar una anomalía con bases genéticas que involucre a una estructura neuronal en la esquizofrenia. La formación de neuronas y sus conexiones, depende de la síntesis de fosfolípidos. La fosfolipasa A2 y las ciclooxigenasas-2 son las enzimas que catalizan el primer paso para en la conversión de ácidos grasos a eicosanoides los cuales son altamente expresados al brotar las terminales nerviosas, y tienen gran importancia en la modelación y remodelación neuronal (Kaufmann y col., 1994; Negre-Aminou y col., 1996). Los ácidos grasos son requeridos para el control normal de la apoptosis, sugiriendo que en la ausencia de disponibilidad normal de ácidos grasos, la poda de las conexiones neuronales podría ser anormal (De Kock y col., 1996).

El factor neuronal de adhesión celular molecular (N-CAM) es importante en el desarrollo de la morfología del cerebro y ha mostrado que está elevado en la esquizofrenia (Poltarak y col., 1996; Van Kammen y col., 1997). La síntesis de N-CAM es regulada por AA y EPA, posiblemente mediados por TGF (Huang y col., 1997). El exceso de producción de N-CAM puede ser explicado por la disminución en la disponibilidad de AA.

Influencia de la pubertad, edad y género

En la pubertad hay un surgimiento de la remodelación sináptica, disparado de manera directa o indirecta por las gonadotropinas y/o las hormonas gonadales (Weinberger, 1995b). En esta etapa hay una explosión de la expresión de la ciclooxigenasa-2 en las terminales nerviosas (Kaufmann y col., 1996), y efectos sustanciales de estas hormonas gonadales sobre la lipoprotein-lipasa, la cual cambia la disponibilidad de ácidos grasos por el cerebro en al pubertad (Bucher y col., 1997). El retraso hasta la pubertad de la expresión total de las anomalías en la esquizofrenia es asimismo explicable en el concepto de fosfolípidos (Horrobin, 1998).

En el género femenino hay un retraso y menor severidad sobre el AA y DHA. En las mujeres los ácidos grasos son sintetizados e incorporados más rápidamente y tienen mayor resistencia a la depleción que los hombres (Huang y col., 1990). De tal suerte podría esperarse en ellas mayor resistencia a las consecuencias neuronales de la anomalía en los fosfolípidos (Horrobin, 1998).

En mujeres los efectos son particularmente dependientes de los estrógenos. En esquizofrenia, mujeres con niveles más elevados de estrógenos tienen medianos síntomas psiquiátricos, que aquellos con niveles bajos de estrógenos (Hoff y col., 1997). En mujeres alrededor de la menopausia, disminuye el efecto protector de los estrógenos sobre la anomalía en los fosfolípidos.

En ambos sexos puede haber una emergencia de un síndrome tipo-esquizofrénico en personas mayores (Castle y Murria, 1993). El índice de formación AA/DHA de los precursores de la dieta falla con la edad y esto exacerba cualquier problema en el índice de incorporación de AA/DHA dentro de los fosfolípidos (Takahashi y col., 1991; McGahon y col., 1997).

Embarazo y eventos perinatales

La mayoría de los eventos perinatales reportados que modifican el riesgo posterior de esquizofrenia, pueden explicarse sobre las bases del abasto normal de fosfolípidos para estructuras neuronales normales. Aquí revisamos algunas de estas explicaciones.

- 1) Alimentación al seno materno. Dos estudios han demostrado que la alimentación materna es significativamente menos común entre esquizofrénicos que entre sujetos normales (Peet y col., 1997b; McCreadie, 1997). La leche materna tiene efectos protectores ya que es rica en DGLA, AA, EPA y DHA. Los infantes prematuros no son capaces de convertir LA y AAL de la dieta a un adecuado índice de ácidos grasos para el cerebro (Lucas y col., 1992; Makrides y col., 1995).
- 2) Alimentación en el embarazo. Situaciones de ingesta deficiente de AGPI, aumenta el riesgo de esquizofrenia (Sinclair, 1956; Susser y Lin, 1992).
- 3) Menor diámetro de la circunferencia cefálica al nacer. (en individuos aparentemente normales). Este es un factor de riesgo para la esquizofrenia (McNeil y col., 1993). El abasto de AA para el feto es determinante en el crecimiento del cerebro, ya que aumenta la circunferencia cefálica al nacer. Una menor circunferencia cefálica es un indicador de depleción de AA (Koletzko, 1992; Crawford, 1992).
- 4) Complicaciones obstétricas. El aumento de riesgo de esquizofrenia se asocia con complicaciones perinatales. (McGrath y Murray, 1995). Puede ser causado por trauma directo, prematurez e hipoxia. La hipoxia causa movilización de ácidos grasos desde los fosfolípidos cerebrales (Rordorf y col., 1991).
- 5) Estrés durante el embarazo. El estrés mediado por cortisol y catecolaminas, reduce el índice de formación de AGPI cerebro-específicos desde los precursores de la dieta y reduce la disponibilidad de estos AGPI por el feto (Brenner, 1981; Horrobin 1990^a, 1992^a; Milss, 1991).
- 6) Infecciones virales durante el embarazo. Hay evidencia controversial de un modesto aumento del riesgo de esquizofrenia durante el embarazo, especialmente en el segundo trimestre (O'Callaghan y col., 1991b; Sham y col., 1992). Las infecciones virales inhiben la formación de AGPI del cerebro desde sus precursores de la dieta y podría esperarse que exacerben cualquier falla, resultado de la anomalía genética (Horrobin, 1981).
- 7) Estación del año al nacer. Hay cambios en el metabolismo de los AGPI. Durante el invierno, la incorporación de los EFVAS dentro del complejo de lípidos ectodérmicos de la piel se encuentra enormemente reducido (Conti y col., 1996). Si un cambio

similar toma lugar en lípidos ectodérmicos del cerebro, podría agregarse un factor de riesgo a aquellos sujetos vulnerables (Horrobin, 1998).

Anormalidades físicas menores

Se han observado con elevada frecuencia anomalías físicas menores en sujetos con esquizofrenia (Green y col., 1989; O'Callaghan y col. 1991^a). Estas involucran anomalías en la remodelación, apoptosis y migración celular. Los fosfolípidos y sus metabolitos juegan un importante rol en estos procesos (Van Kammen y col., 1997; Huang y col., 1997).

Anormalidades en el desarrollo y aparición posterior de la esquizofrenia

Diversos estudios han encontrado relación entre fallas en el desarrollo neuropsicológico del niño y la aparición posterior de la esquizofrenia, a continuación se describen los principales hallazgos.

Lenguaje y habilidad verbal. La falla en el lenguaje y habilidad verbal en el niño es predictivo de esquizofrenia. Así también la dislexia, se asocian con falla en índice de incorporación de AGPI dentro de los fosfolípidos del cerebro y la retina (Horrobin y col., 1995; Condray y Glasgow, 2003)

Habilidades motoras. La falla en la coordinación motora es también predictiva de esquizofrenia (Jones y col., 1994; Murray, 2006). La dispraxia es una forma severa de incoordinación que se asocia con anomalías de los AGPI y es corregible con tratamiento a base de AGPI (Stordy, 1995).

Déficit de atención. Se asocia posteriormente con esquizofrenia (Rieder y Nichols, 1979; Filbey y col., 2008). Los niños con TDA tienen niveles normales de AAL Y LA, pero reducidas concentraciones en sangre de AGPI para el cerebro. En ellos hay una fuerte correlación inversa entre los niveles de EPA/DHA y otros problemas de conducta (Stevens y col., 1996) y baja proporción de AGPI n-3 en plasma y eritrocitos y elevada de ácidos grasos saturados (Antalis y col., 2006).

Falla en habilidades sociales. Es también predictivo y similar a aquel observado en individuos esquizotípicos. La dislexia, la cual se asocia a la falla en la incorporación de los AGPI dentro de los fosfolípidos se asocia con personalidad

esquizotípica (Richardson, 1994), que continúa al desarrollarse la esquizofrenia (Brunet-Goueta y Decetyb, 2006).

La premisa básica de la hipótesis de fosfolípidos es: que se requiere un metabolismo normal de los fosfolípidos de la neurona, para el desarrollo normal de la arquitectura del cerebro durante el desarrollo, para su modulación alrededor de la pubertad y el funcionamiento neuronal normal adulto. (Horrobin, 1998).

La hipótesis propone que en la esquizofrenia hay una predisposición genética en el cromosoma 6 y 8, que provoca una baja de DHA y AA, por afectación de las enzimas, fosfolipasa A2 y C y la aciltransferasa, y un tercer gen 8p22 (gen para la lipoproteinn-lipasa) que afecta la incorporación de ácidos grasos al cerebro, principalmente el hipocampo y neocorteza, lo cual crea un estado vulnerable que se exagera con la inanición, deficiencia en la alimentación de leche materna, dislexia, género masculino y estadio del ciclo de vida. La interacción genes-medio ambiente, produce las anormalidades características de la esquizofrenia (Horrobin, 1998).

A lo largo de este capítulo se han descrito las anormalidades presentes en los fosfolípidos de membrana, mismos que pueden estar presentes desde la gestación y a lo largo de la vida de los individuos con esquizofrenia. Esta alteración en los fosfolípidos ha sido puesta en evidencia al realizar estudios de neuro-imagen, en el plasma y suero de sujetos con esquizofrenia. Enseguida se hace una breve revisión de los métodos analíticos de estos ácidos grasos.

2.11 MÉTODOS ANALÍTICOS DE LIOPERÓXIDOS

Exhalación de alcanos

La exhalación de hidrocarburos volátiles, principalmente etano y pentano ha sido utilizada y validada para la medición de lipoperoxidación lipídica en estudios in vivo e in vitro (Knutson y Viteri, 1996). Estudios preclínicos demostraron que la oxidación de AGPI ω -3, AGPI ω -4, AGPI ω -6 y AGPI ω -7, llevaban a un aumento en la excreción de *etano*, *propano*, *pentano* y *hexano* respectivamente. Estas investigaciones reportan que la composición de ácidos grasos del hígado dependía marcadamente de la cantidad y naturaleza de ácidos grasos poli-insaturados contenidos en la dieta (Kivits y col., 1981). Así el ω -3 y ω -6 son los más abundantes

en las membranas celulares, por lo que, el etano y pentano son los hidrocarburos volátiles más ampliamente utilizados para medir la peroxidación lipídica. La exhalación de alcanos ha sido medida en varias poblaciones de humanos: pacientes con cirrosis, deficiencia de vitamina E o selenio, artritis reumatoide, infarto agudo al miocardio, esclerosis múltiple, niños con trastornos respiratorios, radiación y colitis crónica ulcerativa (Zwart y col., 1999). En la *esquizofrenia* varia: en menores de 30 años de edad con <5 años de enfermedad, aumenta el pentano, en mayores de 50 años con >15 años de enfermedad, disminuye (Kovaleva y col., 1989).

La prueba de exhalación de alcanos puede ser un método no invasivo para determinar la peroxidación de lípidos en humanos en varias circunstancias patológicas. Sin embargo, existen diversas limitaciones prácticas para la utilización, por la complejidad de las técnicas involucradas (Springfield y Levitt, 1994) por lo que su utilidad clínica podría ser limitada (Morita y col., 1986).

Isoprostanos

Un grupo de compuestos tipo prostaglandinas (PGF_2) conocidos como isoprostanos, son producidas en humanos con un radical libre no ciclo-oxigenasa, que cataliza al ácido araquidónico por mecanismos de peroxidación (Morrow y col., 1990). Al parecer el AA primeramente es esterificado, y por medio de la fosfolipasa es liberado a la circulación (Morrow y col., 1992).

Hay hipótesis que plantean que F_2 -isoprostanos, es un producto que refleja la lipoperoxidación in vivo, y podría traducir los efectos de anomalías hemodinámicas y metabólicas que aumentan el riesgo cardiovascular (Davi, 2004).

Después de la administración de CCl_4 los niveles de F_2 los isoprostanos aumentan rápidamente en hígado, luego en la circulación y posteriormente en la orina (4 Horas después de la administración de CCl_4). Lo anterior sugiere que la formación de F_2 -isoprostanos es un fenómeno temprano que precede a la muerte celular (Morrow y col., 1992; Roberts y Fessel, 2004).

Otro metabolito, el 8-epi- PGF_{2a} que aparece en orina de humano, es producido por una simple oxidación y luego reducción de $^5\Delta$ doble-ligadura. La identificación de este metabolito en orina podría proveer las bases para desarrollar

nuevos ensayos para determinar estrés oxidativo en humanos en vivo (Roberts y col., 1996).

La búsqueda de estos metabolitos ha sido aplicada en investigaciones pre-clínicas y en humanos. El 8-epi-PGF_{2a}, se encuentra elevado en orina de fumadores, en el fenómeno de isquemia-reperusión cardíaco y pacientes con esclerodermia. El F₂-isoprostanos se encuentra elevado en el hígado, en riñón y plasma de ratas deficientes de selenio. Se ha reportado incremento en plasma de 8-isoprostanos de ratas alcohólicas con daño hepático (Nanji y col., 1994) y ratas tratadas con CCl₄ (Morrow y col., 1992).

En humanos con aterosclerosis se han determinado F₂-isoprostanos, resultado de la lipoperoxidación de LDL. En plasma de fumadores (Morrow y col., 1995), en mujeres embarazadas con complicaciones, en diabéticos no-insulino dependientes, en enfermedades pancreáticas y cálculos en los conductos biliares. Los F₂isoprostanos son potentes vasoconstrictores y modulan la agregación plaquetaria (Zwart y col., 1999).

En conclusión los isoprostanos son biomarcadores promisorios para daño por radicales libres en vivo. Se necesita desarrollar y validar más métodos no invasivos para su determinación.

Productos aldehídicos

Los productos derivados de la peroxidación de AGPI ω -3 y ω -6, son hidroperóxidos relativamente inestables y pueden ser convertidos por consecutiva escisión, reacomodo y oxidación, en reacciones carbonilos más estables. Estos incluyen: n-alquenes, 2-alquenes, 2,4-alcadienes, alcatrienes, alfa-hidroalquenes, hidroperoxialquenes, 4-hidroxi-peroxi-alquenes, MDA, alfa-dicarbonil, cetonas insaturadas, alcanos y alquenos.

La mayor producción de compuestos carbonilo durante la peroxidación de ω -6 son hexanal y 4-hidroxi-2,3-transnonenal. El ω -3 produce propanol y 4-hidroxi-2,3-trans-hexenal (Esterbauer y col., 1988). Estos carbonilos son la mayoría de los detectados en tejidos biológicos. Algunos otros aldehídos que son también detectados pero en cantidades pequeñas: 4-hidroxi-2,3-octenal, 4-hidroxi-decenal, 4-

hidroxiundecenal, 4,5-hidroxidecenal, 4, hidroxidecenal, 2-hidroxihexanal, 2-hidroxihexanal, butanal, pentanal, sexenal, octenal, y nonenal (Esterbauer y col., 1988). Algunos de estos compuestos han mostrado ser citotóxicos o genotóxicos (Ferrali y col., 1980), al reaccionar con biomoléculas, así como con proteínas y ácidos nucleicos (Kautiainen y col., 1993); también tienen efecto sobre receptores y señales de transmisión (Van der Vliet y col., 1992). En contraste a los radicales libres, los aldehídos son relativamente estables y capaces de difundir fuera de la célula, para atacar blancos distantes del sitio original de inicio del evento-radical (Esterbauer y col., 1982). Los aldehídos y sus metabolitos son potencialmente buenos parámetros de peroxidación lipídica (Zwart, 1999).

El índice de lipoperoxidación más ampliamente usado es la formación de malondialdehído (MDA), frecuentemente determinado con ácido tiobarbitúrico (TBA), la bilirrubina también es reactiva a TBA, por lo que el nivel de lipoperoxidación se expresa como especies reactivas al ácido tiobarbitúrico TBARS (Draper y col., 1993).

La determinación de MDA puede llevarse a cabo en plasma, cerebro y en orina. En orina (método no invasivo) en combinación con HPLC aumenta su selectividad y disminuye los límites de detección (Bird y col., 1983). La presencia de otros aldehídos hexanal, heptanal y nonenal, representan productos de rompimiento por oxidación del ácido linoléico, ácido arquidónico, palmitoléico y ácido oléico (Prior y col. 1996).

La determinación de MDA se utiliza en varios estudios con humanos para establecer el nivel de lipoperoxidación (Zwart, 1999).

Diversas enfermedades y trastornos recientemente son asociadas con aumento de los niveles de MDA en plasma y orina: Diabetes tipo 1, Diabetes tipo 2 (Galou y col., 1993) y la enfermedad de Alzheimer (Lovell y col., 1995). En suero y plasma de pacientes con esquizofrenia, sin tratamiento, con tratamiento y refractarios han sido reportados de manera consistente, especies reactivas al ácido tiobarbitúrico, MDA y 4-hidroxinonenal. (Kramer y col., 1987; Mahadik y Mukjerjee, 1998; Simonian y Coyle, 1996; Medina y col., 2007).

Además de los métodos bioquímicos para determinar la oxidación de los lípidos de las membranas celulares, como una manera indirecta de conocer el daño

de dichos ácidos grasos, existe otra forma directa de cuantificar y tipificar los lípidos de las membranas celulares (fibroblastos y eritrocitos).

2.12 MÉTODOS ANALÍTICOS DE LÍPIDOS DE LA MEMBRANA CELULAR.

Caracterización y cuantificación de lípidos en eritrocitos

Las membranas de los eritrocitos y fibroblastos, se han utilizado para identificar elementos que están presentes en las células del sistema nervioso central (p.ejem. enzimas, grasas, etc.) ya que su morfología es similar (Ways y Hanahan, 1964; Richardson y col., 2001).

A través del conocimiento de los lípidos de las células rojas en el humano normal se ha logrado entender la composición y conducta dinámica de los lípidos en eritrocitos anormales y se logra revelar el papel de los lípidos en las membranas celulares (Ways y Hanahan, 1964).

Para poder identificar el comportamiento anormal de una célula humana, es necesario identificar primeramente el comportamiento normal.

Composición de los lípidos de las células rojas

En estudios de individuos normales se ha estimado la composición de lípidos de las células rojas (fosfolípidos y colesterol), encontrando discrepancias entre los investigadores en lo concerniente a la concentración de los componentes estructurales, debido a la variedad de los procedimientos analíticos utilizados y a los diferentes métodos de extracción. La mayoría de los procedimientos de extracción fallan para extraer el 8% o más de los fosfolípidos de las células rojas (Ways y Hanahan, 1964).

El colesterol comprende el 25% del total de lípidos de la célula roja, ácido fosfatídico 1.5%, fosfatidilcolina 19%, fosfatidiletanolamina 18%, fosfatidilinositol 1%, fosfatidilserina 8%, esfingomielina 17.5% y glucolípidos 10%. (Mathews y col., 2002), otros autores difirieron de este reporte, ya que los porcentajes asignados a cada fosfolípido son distintos. (Ways y Hanahan, 1964).

La metilación es un procedimiento que se lleva a cabo para extraer los lípidos de las células rojas (Morrison y Smith, 1964). Investigaciones recientes se han enfocado a lograr un método simple, confiable en el que se logre un mayor nivel de recuperación de ácidos grasos, menos posibilidad de contaminación y se invierta el menor tiempo posible en la extracción de lípidos (Kang y Wang, 2005).

Los ácidos grasos de los eritrocitos han sido identificados por medio de cromatografía de capa fina y por cromatografía de gases (Ways y Hanahan, 1964; Best y col., 2003; Kang y Wang, 2005).

2.13 TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Antipsicóticos típicos

El tratamiento de la esquizofrenia es principalmente farmacológico, con neurolépticos típicos y atípicos, la introducción de los neurolépticos en la década de los años 50, cambió el panorama en el manejo de pacientes psiquiátricos. La clorpromazina y la reserpina fueron los primeros medicamentos descubiertos, estos tienen efecto sobre las psicosis, producen tranquilización emocional, indiferencia afectiva y retardo motor (Salin, 1997)

Las fenotiacinas, butirofenonas y los tioxantenos son los grupos representativos de los neurolépticos típicos, conocidos por su capacidad de bloquear receptores dopaminérgicos principalmente D2 (Salín, 1997), e inducir efectos extrapiramidales, al actuar sobre la vía mesoestrial dorsal (que se origina en la sustancia negra y termina en el putamen y el caudado), en la vía mesoestrial ventral (originada en el área tegmental ventral A10 y parte intermedia de la sustancia negra con terminación en el núcleo accumbens y la estría terminal) y en el sistema mesolímbico cortical (con origen en el área A10 y terminales en los núcleos del complejo límbico, la alo corteza y la neocorteza).

La actividad terapéutica de estos medicamentos es sobre los receptores de dopamina del sistema mesocortical, mientras que los efectos motores adversos (parkinsonismo, acinesia, distonías musculares y discinesia tardía) son por su acción sobre el sistema mesoestrial dorsal. Existen evidencias de que al actuar sobre los

sistemas mesolímbico y mesocortical producen embotamiento emocional y disminución del rendimiento cognoscitivo, pudiendo empeorar los síntomas negativos de la esquizofrenia.

También tienen efecto sobre el sistema reticular activador ascendente modificando las funciones de atención, alerta y ansiedad. Su acción sobre receptores H1 genera sedación, somnolencia y aumento de peso. Además ejercen control sobre el sistema nervioso autónomo y sobre el hipotálamo, produciendo hiperprolactinemia. Bloquean receptores colinérgicos muscarínicos (M1) y consecuentemente causan constipación, visión borrosa, boca seca y mareo. Estos neurolépticos también tienen efecto moderado sobre receptores de serotonina (Taborda, 2001).

Antipsicóticos atípicos

En los años 90 surgen los antipsicóticos atípicos. Algunos de estos medicamentos no producen síntomas extrapiramidales, otros no producen hiperprolactinemia y disquinesia tardía, además actúan sobre los síntomas negativos y positivos. El primer medicamento de este tipo fue la clozapina y con su introducción se demostró que puede ejercer una acción antipsicótica sin provocar los efectos secundarios de los neurolépticos, actualmente están disponibles: Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, sertindole y ziprasidona; son utilizados actualmente en hombres y mujeres como terapia de primera línea (Labelle y col., 2001).

Los efectos de los antipsicóticos atípicos son primordialmente sobre la corteza cerebral y el sistema límbico, actuando de manera simultánea sobre los receptores dopaminérgicos D2 y los receptores serotoninérgicos 5HT2A. La baja incidencia de síntomas extrapiramidales es explicada por un mecanismo dual, ya que en el sistema dopaminérgico nigro-estriado las neuronas poseen receptores presinápticos a serotonina, que al bloquearse permiten una mayor liberación de dopamina que compite con el antipsicótico por el receptor post-sináptico, disminuyendo la eficacia del bloqueo de esta vía.

Por otro lado los antipsicóticos atípicos modulan la actividad del receptor de glutamato, sugiriendo un mecanismo adicional alternativo más allá de los neurotransmisores aminérgicos. Estas drogas mejoran la transmisión glutamatérgica

y disminuyen los síntomas negativos; esto sugiere una deficiencia glutamatérgica como extensión del modelo de dopamina.

La interacción dopamina-glutamato ilustran la importancia de la interferencia entre proyecciones de la corteza, estriado y tallo cerebral bajo, para la expresión de la sintomatología negativa.

Los antipsicóticos atípicos también tienen acción en otros sistemas de neurotransmisión (colinérgico, adrenérgico e histaminérgico), por lo tanto son drogas no selectivas desde el punto de vista farmacológico, esto genera una serie de efectos colaterales indeseables que son propios de cada medicamento específico.

Algunos efectos secundarios son comunes a la mayoría de los antipsicóticos atípicos: ganancia de peso, sedación, insomnio, mareo, taquicardia, sialorrea, constipación, náusea, vómito, hipotensión, cefalea, fiebre, agitación, ansiedad, hostilidad, visión borrosa, disminución del umbral convulsivo, acatisia, rinitis, vómito, dispepsia, aumento de la prolactina, síntomas extrapiramidales dosis-dependientes, tos, faringitis, ambliopía y xerostomía.

Estudios comparativos entre antipsicóticos típicos y atípicos

En un estudio longitudinal donde se evalúan las diferencias sexuales al manejo con olanzapina y haloperidol, se observó que las mujeres que recibieron olanzapina tuvieron una mejor respuesta de la sintomatología que cualquier otro grupo en la 4ª. Semana y las mujeres pre-menopáusicas, mejor respuesta que las menopáusicas. En cuanto a las mujeres de 1ª hospitalización, la respuesta al manejo con el haloperidol fue menos eficiente que en los hombres, pero en mujeres con varias hospitalizaciones la respuesta con haloperidol, fue mejor que en hombres en situación similar (Golstein y col., 2002).

Los estudios comparativos de antipsicóticos típicos y atípicos sobre las funciones cognitivas son controversiales. Keefe y col. (2006) compara la acción del haloperidol, olanzapina y risperidona; evaluó la eficacia sobre las funciones cognitivas en hombres y mujeres con esquizofrenia, y observó mejoría significativa en la neuro-cognición en los grupos tratados con olanzapina y risperidona y haloperidol, pero la olanzapina y risperidona mejoraron las funciones ejecutivas,

memoria/aprendizaje, procesamiento del lenguaje, atención/vigilancia, memoria de trabajo verbal, y funciones motoras. Además los pacientes tratados con risperidona mejoraron la memoria viso-espacial. El haloperidol mejoró solo aprendizaje/memoria. Los pacientes tratados por más de 52 semanas recibieron mayor beneficio con el manejo de olanzapina y risperidona que con el haloperidol.

Por otra parte en estudios relacionados con refractariedad, hay evidencias que confieren superioridad con el manejo de olanzapina comparativamente con el haloperidol en el manejo de pacientes refractarios, mejorando los síntomas positivos, negativos y depresivos, además de presentar menos acatisia y síntomas extrapiramidales (Breier y Hamilton, 1999).

En estudios pre-clínicos de los efectos diferenciales del haloperidol, risperidona y clozapina, se observó que tiene efectos neurotróficos y/o neuroprotectores sobre la función colinérgica cortical (Parikh y col., 2004). En otros estudios pre-clínicos se ha demostrado que la administración de olanzapina y fluoxetina tiene efectos sinérgicos y aumentan la proliferación de la glía en el hipocampo y la corteza pre-frontal (Kodama y col., 2004) y modulan la expresión del factor 2 de crecimiento (Maragnoli y col., 2004).

En un estudio comparativo con ratas a las que se les administra haloperidol y olanzapina, se encontró mayor rompimiento de ADN celular, niveles más elevados de lipoperóxidos del cerebro en el grupo tratado con haloperidol que en el grupo tratado con olanzapina. Indicando que la olanzapina previene la neuropatología celular (Mahadik y col., 2000).

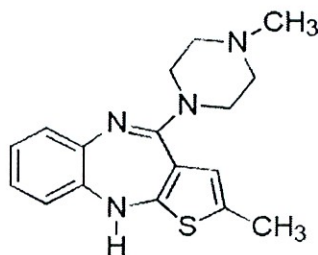
Lieberman y col. (2005) evalúan el efecto del haloperidol y olanzapina sobre la morfología cerebral en un primer episodio de psicosis y encuentran reducción de la materia gris en los pacientes tratados con haloperidol, lo que no fue observado en los pacientes tratados con olanzapina. Debido probablemente a que la olanzapina frena el proceso de deterioro cerebral de la esquizofrenia, por sus efectos sobre la neuroplasticidad, incluyendo remodelación sináptica y neurogénesis (Konradi y Heckers, 2001), al parecer la olanzapina es un antipsicótico atípico que posee ventajas sobre otros antipsicóticos típicos y atípicos para el manejo de la

esquizofrenia, mejora el desempeño cognitivo y evita el deterioro de los pacientes que sufren esquizofrenia.

En el siguiente tema se describen de manera más extensa las características de la olanzapina para ampliar el panorama sobre su funcionamiento al ser aplicada en pacientes con esquizofrenia.

2.14 OLANZAPINA

La Olanzapina es un antipsicótico de la clase de tionoibenzodiazepina, su estructura química es 2-metil-4-metil-1-piperazinilo-10-*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina. Su fórmula molecular es: C₁₇ H₂₀ N₄ S (Lund y Perry, 2001).



Se absorbe desde el tracto gastrointestinal y la concentración máxima en el plasma es 6 h después de la administración oral. El 93% se liga a proteínas plasmáticas a la albúmina y glicoproteína α -1 ácido. Se elimina por orina y sus principales metabolitos son 10-N glucoronido y N-desmetil aunque otros metabolitos también han sido identificados.

Tiene una vida media de 30 h y en fumadores es de 26 h. El aclaramiento plasmático es de 12-47 l/h. La glucoronidación directa y la enzima P450 (CYP) son las mayores vías de eliminación (iso-enzimas principales CYP1A2 y CYP2D6 (Lund y Perry, 2001).

Presentación oral

Su apariencia física es amarillo cristalino sólido, insoluble en agua, presentación comercial oral de 2.5, 5, 7.5 y 10 mg. Las tabletas tienen una cubierta protectora y no deben ser seccionadas (Lund y Perry 2001).

Presentación intramuscular

La olanzapina I.M. está indicada para el control rápido de la agitación en pacientes con esquizofrenia y episodios maníacos, cuando no es adecuado el tratamiento oral.

Una dosis de 5 mg de olanzapina IM en polvo para solución inyectable produjo una concentración plasmática máxima (Cmax) 5 veces mayor que la observada con la misma dosis de olanzapina administrada vía oral la Cmax es lograda entre 15 a 45 min en comparación con la administración oral de 5 a 8 h.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg en una sola inyección IM, una segunda inyección de 5 a 10 mg puede ser utilizada 2 horas después de la primera si no cede la agitación. La dosis máxima recomendada incluyendo la oral es de 20 mg y no más de 3 inyecciones en 24 h. No debe administrarse vía intravenosa ni por vía subcutánea. (San Molina y Arranz, 2004).

La dosis recomendada en ancianos, mujeres, pacientes sin hábito al tabaco y pacientes con alteración en la función renal o hepática debe ser inferior.

La olanzapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas (infarto agudo de miocardio, isquemia, insuficiencia cardíaca o anomalías en la conducción). Así mismo, en condiciones de predisposición del paciente a la hipotensión y concomitante con otras medicaciones que potencien los efectos ortostáticos (San Molina y Arranz, 2004).

La olanzapina muestra una mayor afinidad a los receptores de serotonina 5TH2 que a los receptores de dopamina D2. Estudios electroencefalográficos mostraron que la olanzapina reducía de forma selectiva la actividad de la neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (A10), a la vez que mostró escaso efecto en las vías estriadas (A9) relacionadas con la función motora (Rahola, 2004).

La olanzapina muestra afinidad por receptores de dopamina D1, D2, D3, D4 y D5, de serotonina 5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6, también por receptores muscarínicos M1 y M5, α 1-adrenérgicos y receptores de histamina.

El antagonismo D2 es fundamental para el efecto antipsicótico. La afinidad^a por receptores D2 es relativamente baja, si la comparamos con los APS clásicos, por lo cual no produce incremento de receptores en el estriado, lo que se considera la causa de la disquinesia tardía. En estudios pre-clínicos también indican que la olanzapina no produce hipersensibilidad de los receptores D2, posiblemente debido a la ocupación de los 5HT2, factor que actuaría como modulador (Kusumi y col., 2000).

La olanzapina tiene una velocidad de disociación intermedia y la ocupación de receptores D2 a dosis de 10 a 20 mg/ día es del 65 al 80% y a dosis de 30 mg /día ocuparía el 80%. La clozapina es el más rápido y el haloperidol el menos disociable.

Receptores D3. Pertenecen a la familia D2 y están localizados en áreas límbicas extraestriatales, especialmente en el núcleo acumbens y en la corteza, zonas relacionados con los síntomas negativos de la esquizofrenia, y el polimorfismo de estos receptores podría estar involucrado en la vulnerabilidad a la esquizofrenia (Schwartz y col., 2000), su antagonismo se relaciona con un efecto desinhibidor que correspondería a un incremento de la actividad psicomotora (Clifford y Waddington, 1998).

Receptores D4. Están localizados en las neuronas piramidales de la corteza límbica e intervienen en la liberación de la dopamina por estas neuronas. El número y sensibilidad de estos receptores están incrementados en la esquizofrenia. Según algunos autores el bloqueo D4 facilitaría o complementaria el bloqueo D2 (Ceci y col., 1999), mientras que otros no lo consideran así (Kapur y Seeman, 2001).

Receptores D1/D5. El antagonismo D1 tendría una función complementaria al antagonismo D2 y posiblemente otra función directa relacionada con la mejoría de las funciones cognitivas (Sawaguchi y Goldman-Rakic, 1994). El receptor D5 modularía la liberación de acetilcolina en el hipocampo, lo que podría explicar el efecto del bloqueo de estos receptores sobre los aspectos cognoscitivos (Hersi y col.,

^a **afinidad.** La afinidad viene modulada por su capacidad y velocidad de unión con el receptor y la rapidez con la que se disocia.

2000). La estimulación de estos receptores disminuye las concentraciones extracelulares de glutamato y de GABA en la corteza pre-frontal medial (Abekawa y col., 2000) por lo que los antagonistas de este receptor podrían corregir el déficit de ambos neurotransmisores existente en la esquizofrenia.

Receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. El antagonismo de estos receptores y su equilibrio con el antagonismo con D₂ es la base de la hipótesis del mecanismo de atipicidad propuesto por Meltzer (Meltzer y col., 1989). La olanzapina tiene afinidad para estos receptores, estando localizados en las dendritas apicales de las células piramidales del córtex frontal y al ser antagonizados o al disminuir su sensibilidad mejorarían los aspectos cognoscitivos (Willins y col., 1997). Por otra parte el antagonismo de estos receptores se asocia con la eficacia sobre síntomas afectivos y cognoscitivos de la esquizofrenia (Kasper y col., 1999). El antagonismo de estos receptores aumenta el recambio de histamina (Morisset y col., 1999).

Receptores 5-HT_{2C}. Según algunos autores el antagonismo 5-HT_{2C} contrarrestaría algunas de las acciones del antagonismo 5HT_{2A}, ya que los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C} ejercen efecto opuesto sobre la liberación de dopamina estriatal (estimulante-inhibidor). El antagonismo de la olanzapina sobre estos receptores disminuye la hipolocomoción, disminuye la hipofagia e incrementa el sueño de ondas lentas.

Receptores 5-HT₆. Se encuentran localizado en los ganglios basales, corteza e hipocampo y podría regular la liberación de la acetilcolina. La olanzapina es un potente antagonista de 5HT₆ (Bymaster y Falcone, 2001), incrementa la liberación de acetilcolina y contrarrestan la acción anticolinérgica, esta acción liberadora podría explicar, por lo menos en parte la acción beneficiosa de los antagonistas de estos receptores sobre los procesos cognoscitivos (Roth y col., 1999).

Receptores Colinérgicos muscarínicos. La olanzapina es un antagonista de receptores muscarínicos m₁ y m₂; la importancia del antagonismo de M₂ central radica en que estos receptores modulan el recambio de dopamina en el estriado y disminuyen la afinidad de los receptores D₂ en esta zona y aumentan la liberación de acetilcolina en la corteza pre-frontal medial.

Receptores noradrenérgicos. El bloqueo por la olanzapina de los receptores α_1 resulta en la hipotensión ortostática. Sin embargo, este antagonismo podría participar en el efecto antipsicótico, ya que produce un aumento en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, especialmente en la parte cortical (Marcus y col., 2000). También el bloqueo de α_1 por la olanzapina aumentan la actividad de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus (Ohashi y col., 2000).

Receptores histaminérgicos H1. La olanzapina es un antagonista H1 in vitro e in vivo y también antagonista débil H3, por lo que su efecto sedativo no es tan acentuado.

Seguridad y tolerabilidad

La olanzapina produce baja distonia, parkinsonismo y acatisia al ser comparado con haloperidol y risperidona. (Tran y col., 1997); leve disminución de la presión sanguínea en reposo, disminución de la frecuencia cardíaca, ganancia de peso, hiperglucemia, elevación transitoria de las enzimas hepáticas y un pequeño aumento en las concentraciones de la prolactina.

Eventos adversos observados durante el tratamiento intramuscular: Mareos, somnolencia, astenia, hipotensión, hipotensión postural, bradicardia, temblor, ansiedad, insomnio y agitación.

Interacción con otros fármacos

El metabolito mayor de la olanzapina se forma por glucoronidación lo cual es un sitio poco deseable para interacciones competitivas. El metabolismo de la olanzapina esta mediado a través de iso-enzimas CYP2D6 y CYP1A2. La primera iso-enzima parece tener una menor vía metabólica y la escasa metabolización no muestra aclaración de la olanzapina. También la co-administración de inhibidores de CYP1A2 como la fluvoxamina podría llevar a significativas interacciones. También ha mostrado interacción con la carbamacepina. La administración concurrente aumenta el despeje de la olanzapina hasta en un 50%, vía de estas dos iso-enzimas. (Lund y Perry, 2001)

2.15 RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO CON RELACIÓN AL GÉNERO

Existen datos controversiales respecto a la respuesta que pueden tener los hombres y mujeres frente a un tratamiento con antipsicóticos. Algunos estudios indican que en las mujeres hay una mejor respuesta a antipsicóticos convencionales como la clorpromazina y el haloperidol (Goldberg y col., 1966; Murray y Van, 1998). Otros estudios comparativos indican que las mujeres responden de manera más favorable a la terapia con olanzapina y haloperidol que los hombres (Goldstein y col., 2002) y una mejor respuesta al tratamiento en mujeres durante la fase del ciclo menstrual cuando los estrógenos se encuentran mas elevados, ya que los estrógenos elevan la actividad del sistema dopaminérgico y serotoninérgico (Morissette y Di Paolo, 1993; Van de Kar y col., 2002).

Consideraciones terapéuticas

Otros factores en la farmacocinética de los antipsicóticos son los factores genéticos, estatura, peso, edad, índice de masa corporal, condiciones co-mórbidas (como el fumar, disminuye hasta un 40% los niveles plasmáticos debido a inducción de las enzimas hepáticas) (Carrillo y col., 2003) y la dieta pueden contribuir a diferencias en la respuesta y dosis requeridas de medicamentos. En las mujeres el vaciamiento gástrico es más lento que en el hombre y las drogas son absorbidas más fácilmente; los niveles plasmáticos son más elevados en las mujeres que en los hombres (Pollock, 1997). Estas diferencias en los niveles plasmáticos son más evidentes con clozapina y olanzapina por lo que las mujeres requieren dosis menores (Kelly y col., 1999; Lane y col., 1999). El flujo sanguíneo cerebral es más prominente en mujeres que en hombres y hay una mayor resorción del antipsicótico en mujeres por la mayor cantidad de grasa corporal. El excesivo tejido adiposo puede llevar a la acumulación de la droga, las mujeres adultas generalmente tienen un promedio adiposo de 33% comparado con el 20% en hombres. Debido a que los antipsicóticos tienen una elevada afinidad lipídica, la droga puede ser lentamente eliminada protegiendo así a las mujeres ante los olvidos del medicamento, sobre todo con las inyecciones de depósito (Seeman, 2004).

Las mujeres tienen más probabilidad de utilizar antidepresivos y estabilizadores del humor, que pueden interactuar con el metabolismo de los antipsicóticos, que potencialmente llevan a un aumento de los niveles plasmáticos de antipsicóticos, en cambio, los antiepilépticos pueden disminuir los niveles plasmáticos de antipsicóticos (Yukawa y col., 2003; Linnet y Olesen, 2002; Balant-Gorgia, 1999).

Las mujeres tienen mayor riesgo de eventos adversos con la terapia antipsicótica de 1.5 a 1.7 veces más que los hombres (Rademaker, 2001). La incidencia y severidad de los efectos indeseables depende de los niveles plasmáticos de la droga, y los factores que afecten las concentraciones séricas pueden contribuir a elevar el riesgo de disquinesia tardía (Casey, 1991) ya que son las mujeres las más afectadas por los antipsicóticos convencionales (Casey, 1991; Yassa y Jeste, 1992). Los nuevos antipsicóticos son más heterogéneos en los sitios que afectan y esto se asocia con su farmacocinética única y diferente.

Tratamiento con antipsicóticos en la mujer con esquizofrenia

Estudios con antipsicóticos típicos ponen en evidencia de la baja fertilidad en las mujeres con esquizofrenia (Haukka y col., 2003). Esta infertilidad es inducida secundariamente por la elevación de los niveles de prolactina (Currier y Simpson, 1998). Sin embargo el cambio a antipsicóticos atípicos los cuales tienen acción menos intensa sobre la dopamina, algunas veces puede resultar en embarazo no planeado (Neumann y col., 2001; Tenyi y col., 2002; Lindamer y col., 2003). De ahí la importancia de proveer una adecuada información y educación a las mujeres con esquizofrenia.

Anticoncepción

El uso de anticonceptivos en la mujer con esquizofrenia no ha sido bien descrito. Sin embargo los antipsicóticos atípicos no interactúan con los anticonceptivos, pero las mujeres con esquizofrenia con frecuencia utilizan antidepresivos y estabilizadores del humor que podrían disminuir la eficacia de los anticonceptivos. Por lo que se hace necesario antes de prescribir antipsicóticos tener

en cuenta todos estos factores para los reajustes adecuados de las dosis de medicamentos (Lindamer y col., 2003).

Embarazo

Generalmente todos los antipsicóticos atraviesan la barrera placentaria. La monoterapia con las dosis menores efectivas es generalmente la mejor estrategia. Si es posible se puede suspender el tratamiento durante el primer trimestre del embarazo, ya que la mayor vulnerabilidad del feto es entre la 6 y 10 semana de gestación (Seeman, 2004). Las fenotiacinas de baja potencia pueden aumentar las anomalías congénitas durante el primer trimestre del embarazo. Se ha encontrado elevado riesgo de parto prematuro, muerte infantil, bajo peso al nacer y talla pequeña para la edad gestacional. Las mujeres que experimentan recaída durante la gestación son las más proclives a tener complicaciones en el alumbramiento, además de otros factores como el fumar, paridad, educación materna y estado marital (Nilsson y col., 2002).

La mayoría de los estudios de antipsicóticos y embarazo son llevados a cabo con la olanzapina. En un estudio, el aborto espontáneo ocurrió en el 13% de mujeres embarazadas quienes la utilizaban, nacidos muertos en un 5% y parto prematuro 5% (Goldstein y col., 2000). Las malformaciones mayores no han sido asociadas con el uso de olanzapina, en contraste, el uso de clozapina posee un potencial riesgo de convulsiones en el infante y ha sido relacionado con un elevado riesgo de malformaciones (Yogev y col., 2002). Se dispone de pocos datos con relación al aripiprazol, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Todos ellos no han sido asociados con malformaciones. La potencia elevada de los antipsicóticos convencionales confiere un bajo riesgo de anomalías congénitas, pero las disquinesias han sido reportadas en los recién nacidos. La ganancia de peso, la deficiencia de folatos y el excesivo aumento de peso contribuyen al riesgo de diabetes gestacional.

Lactancia

Todos los antipsicóticos se excretan por la leche, pero pocos estudios de largo tiempo se encuentran disponibles. Los infantes que son alimentados por madres que consumen clozapina han desarrollado sedación excesiva y agranulocitosis (Dev y

Krupp, 1995). La excreción de quetiapina y risperidona por la leche es baja y no han sido reportados eventos adversos.

Debe ser valorado el riesgo-beneficio del uso de antipsicóticos durante el embarazo y lactancia. Debe recibir una atención puntual de la exposición, dosis, tiempo de uso de los medicamentos y susceptibilidad fetal. El riesgo de una recaída psicótica puede ser peor para la madre y el hijo que el riesgo de usar antipsicóticos, ya que estos generalmente son interrumpidos en el embarazo y posparto.

2.16 VITAMINA E (Tocoferol)

La vitamina (VE) es un componente esencial de la dieta de todos los mamíferos, se encuentra presente de manera abundante en el germen de trigo y los aceites de girasol, cártamo, maíz y soya. Sin embargo, el cocimiento casero, la congelación profunda y el procesamiento comercial de alimentos la destruyen rápidamente.

En estado natural existen 8 variedades de VE: tocoferoles y los tocotrienoles, ambos designados como α , β , γ y δ , de acuerdo al número de posición de los grupos metilo en su anillo cromanol; todos ellos son isoprenoides sustituidos de 6-hidroxicromanos a tocoles. No obstante, el α -tocoferol es la forma más abundante en la naturaleza, con mejor absorción en el tracto gastrointestinal y mayor actividad biológica en los tejidos humanos. Es tal el significado biológico del α -tocoferol que diversos autores la denominan genéricamente como vitamina E (Mayes, 1994; Thomas, 2000; Blatt y col., 2001).

El cerebro parece ser el órgano con la mayor capacidad de retención y almacenamiento del α -tocoferol (Blatt y col., 2001). A nivel intracelular, la VE se localiza principalmente en las membranas mitocondriales, del retículo endoplásmico y plasmáticas de todas las células (Thomas, 2000; Blatt y col., 2001). Debido a que su actividad antioxidante es independiente de enzimas, la VE constituye la primera línea de defensa contra la lipoperoxidación de los ácidos grasos membranales y el daño al ADN (Murphy y col., 1992), por lo que protege a las diferentes estructuras celulares del ataque de los ERO.

Su propiedad antioxidante reside en la capacidad de transferir un H⁺ fenólico a un radical peroxilo libre de un ácido graso poliinsaturado peroxidado; sin embargo, después de realizar sus funciones debe ser reemplazada totalmente (Mayes, 1994). Un mecanismo alternativo de acción, aunque todavía no bien estudiado, son los incrementos de las concentraciones intracelulares de las enzimas SOD y GPX, observados después de la aplicación de la VE; sin embargo, la magnitud de este evento no es tan considerable cuando se compara con la observada con otros antioxidantes (Horákavá y col., 1991). Asimismo la administración de VE reduce los niveles de lipoperoxidación, reduce las concentraciones de M-alondialdehído y la actividad mitocondrial, considerados fuentes importantes de radicales oxidantes (Sorrenti y col., 1994; Villalobos y col., 1994).

En estudios con esquizofrénicos se ha demostrado falla en la defensa antioxidante y reducción en el contenido de AGPI de las membranas celulares por el incremento en la peroxidación. La administración de antioxidantes previene estos cambios y mejora la psicopatología (Mahadik y col. 1996, 1997).

La potencia de la vitamina E es mantenida por la vitamina C, por lo que podría ser utilizada de manera conjunta y aportar mayor beneficio, ya que los niveles plasmáticos de estas vitaminas se han encontrado bajos en pacientes esquizofrénicos (Liday y col., 1995; Mc Creadie y col., 1995).

Diversos estudios han encontrado claros efectos benéficos al administrar la vitamina E a dosis de 800 a 1600 UI y prevenir el curso y deterioro de la enfermedad, cuando se administra en estadios tempranos.

2.17 ÁCIDOS GRASOS POLI-INSATURADOS (Omega-3 y Omega-6)

Los ácidos grasos esenciales poli-insaturados son derivados de algunos vegetales y del pescado, la mayor parte se consumen en la dieta, predominan en la membrana neuronal y de acuerdo a su doble ligadura pueden ser de dos tipos: ω -3 (eicosapentaenoico EPA (20:5n-3) y docosahexaenoico DHA (22:6n-3)) y ω -6 (ácido araquidónico AA (20:4n-6)). El AA y el DHA constituyen el 25% del peso del cerebro y su recambio es muy rápido.

En los vegetales y tejidos de animales terrestres se encuentran niveles elevados de AA y pueden generarse a partir del ácido linolénico (el precursor más abundante). El DHA se obtiene principalmente del pescado y vegetales (Simopoulos, 1991) o derivado de su precursor inmediato EPA (Anderson y col., 1990; Connor y col., 1993).

En la dieta americana los niveles de DHA se encuentran disminuidos y los de AA se encuentran elevados (Mahadik y col., 1999a).

Metabolismo y absorción

Los ácidos grasos libres de la dieta, se absorben por completo, se ligan a las proteínas séricas en un 99%, posterior a esto se intercambian de la sangre al cerebro, se disocian e incorporan. (Banks y col., 1997).

Los niveles de ω -3 en los tejidos reflejan la ingesta de la dieta. Estudios con suplementos de EPA y DHA, presentan elevación significativa de n-3 y disminución de n-6, en plasma, plaquetas, fracciones lipídicas, y membranas de eritrocitos con 2 a 3 meses de consumo (Vidgren y col., 1997; Prisco y col., 1996). En otros estudios de suplementos a largo plazo, los niveles de los ésteres de colesterol reflejan la ingesta de 1 a 2 semanas, en los eritrocitos entre 1 y 2 meses y en el tejido adiposo posterior a años de consumo (Katan y col., 1997). El EPA, DHA, AA y DPA, regresan a niveles pre-tratamiento 4 meses posteriores a la suplementación (Arvindakshan y col., 2003).

El Departamento de Salud y Servicios Humanos en 1997, recomendó, que la ingesta de DHA y EPA no exceda de 3 gramos por día. En diversas investigaciones se ha tratado de establecer las dosis adecuadas para sujetos normales y para sujetos con esquizofrenia.

En pacientes con esquizofrenia se encuentran disminuidos los AA y los DHA y son destruidos principalmente por óxido-radicales (Mahadik y col. 1999^a; Fenton y col., 2000). En estudios epidemiológicos se ha observado que en pacientes esquizofrénicos que tienen ingesta elevada de pescado y vegetales, tienen mejor pronóstico (Christensen y Christensen, 1988).

La suplementación con ácido dihomo- γ -linolénico (DGLA 20:3n-6), ha tenido resultados controversiales. En algunos estudios se reporta mejoría en la disquinesia tardía (Vaddadi, 1996), en la memoria y cognitiva (Vaddadi, 1996), en otros no se ha observado ningún cambio (Wolkin y col., 1986). En cambio, la mayoría encontrada en los estudios publicados donde se administra ω -3, los resultados son positivos: disminución de recaídas (Rudin y col., 1981), mejoría de los síntomas del PANSS - síntomas negativos- (Mellor y col., 1995, 1996; Peet y col., 1996; Peet, 1998), mejoría de los síntomas residuales y cognitivos (Vaddadi, 1996; Shah y col., 1998; Fenton y col., 2001). También se ha observado mejoría de los síntomas del PANSS y aumento del AA en células rojas, al adicionar 2 gr de EPA al tratamiento con clozapina (Peet y col., 2002). La dosis de 3 gr de EPA, resulto eficaz y bien tolerada en la reducción de sub-escala positiva y negativa y en la disquinesia tardía en esquizofrénicos crónicos (Emsley y col., 2002).

En todos los estudios donde se utilizan suplementos, los niveles de EPA y DHA en la membrana del eritrocito han tenido una correlación inversa con la severidad de la psicopatología: aumento de EPA y DHA con reducción de la psicopatología (Fenton y col., 2001).

Otras ventajas del consumo del aceite de pescado se reflejan al disminuir la agregación plaquetaria, prolonga el tiempo de coagulación, disminuye el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, disminuye el riesgo del primer infarto y reduce los triglicéridos en el plasma de pacientes con severa hipertrigliceridemia.

Entre los metabolitos de los fosfolípidos, bajos niveles de PGE1 y elevados de PGE2 han sido encontrados en pacientes con esquizofrenia (Horrobin y col., 1978) y al administrar PGE1 intravenoso resulta una mejoría de la psicopatología de algunos pacientes (Kaiya y col., 1985).

2.18 COMBINACIÓN DE VITAMINA E Y OMEGA-3

Investigaciones han demostrado que la administración de antioxidantes por si misma es capaz de frenar la lesión oxidativa de los ácidos grasos esenciales (fosfolípidos) DHA y EPA y restaurar la membrana celular. Así el uso combinado de antioxidantes y EPA y DHA, puede ser útil para un tratamiento óptimo de la lesión

celular oxidativa. En un estudio donde utilizan terapia combinada con vitamina E y EPA y DHA, encontraron reducción significativa de la psicopatología del BPRS y reducción de la psicopatología positiva y negativa del PANSS y elevación de la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia, evaluado por QOL (Arvindakshan y col., 2003).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Diversas investigaciones han reportado diferencias sexuales en la esquizofrenia tanto en su presentación clínica, como en su curso y la respuesta al tratamiento. Las mujeres son favorecidas con un inicio más tardío, mejor evolución y mejor respuesta a menores dosis de antipsicóticos típicos. Todo esto podría ser consecuencia de la acción neuro-protectora, la modulación en la neurotransmisión y la acción antioxidante de los estrógenos en el cerebro femenino, que condiciona que la esquizofrenia se comporte de manera diferente en ellas.

Por otra parte, se ha demostrado que en la esquizofrenia en general, ocurre un elevado estrés oxidativo y una deficiencia en los fosfolípidos (FL) de la membrana celular, que correlacionan con la presencia y gravedad de determinado tipo de psicopatología. Sin embargo, no se sabe si existe una diferente respuesta oxidativa y diferentes índices de FL de la membrana, entre hombres y mujeres, que pudieran contribuir a un mayor daño de los constituyentes celulares de ciertas estructuras cerebrales, lo cual podría traducirse posteriormente, en diferentes manifestaciones psicopatológicas, con repercusiones distintas en el curso de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento con antipsicóticos.

En cuanto al tratamiento farmacológico, actualmente el abordaje de primera línea para la esquizofrenia en general, se realiza con antipsicóticos atípicos. Entre ellos, la olanzapina (OLZ) tiene un mejor efecto sobre los síntomas negativos, así como menores efectos secundarios. Se ha demostrado en estudios preclínicos y cultivos celulares que tiene un efecto neuroprotector, al estimular la neurogénesis en regiones subventriculares e hipocampo. En sujetos con esquizofrenia, disminuyen los síntomas negativos, positivos y la agresividad, además parece inducir una mejoría en las funciones cognitivas, la actividad psicomotora y los síntomas afectivos. Sin embargo, se dispone de pocos datos sobre el abordaje farmacológico de las mujeres con esquizofrenia, ya que sólo hay dos estudios con OLZ que reportan una mejor respuesta en la sintomatología en ellas al compararla con los hombres.

Asimismo, se ha demostrado de manera consistente la ventaja de adicionar la vitamina E (VE) y el Omega-3 (O) al tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos en el manejo de la esquizofrenia en general, ya que frena la lesión oxidativa y restaura los fosfolípidos (FL) de las membranas celulares,

además de inducir la remisión de algunos síntomas positivos, negativos y la mejoría cognitiva de los sujetos con esquizofrenia. A pesar de estos avances nada se ha investigado acerca de la diferente respuesta que pueden tener hombres y mujeres a la administración de las terapias combinadas de OLZ con VE y O3.

Todos estos antecedentes ponen en evidencia el poco interés que se dio hasta hace poco tiempo sobre diferentes aspectos de la enfermedad en la mujer esquizofrénica y las diferencias entre el sexo femenino y masculino en la respuesta a los distintos tratamientos con psicofármacos.

Motivados por estos antecedentes, en este estudio nos propusimos analizar las diferencias sexuales en la esquizofrenia considerando distintos aspectos. Para ello, se realizaron dos experimentos:

En el primer experimento, se pretendió investigar si existen diferencias sexuales en la psicopatología, la concentración de lipoperóxidos -malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (4HNE)- y en los niveles de FL de la membrana -ácido araquidónico (ARA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA)- en pacientes con esquizofrenia de corta evolución, a su ingreso en etapa aguda.

En un segundo experimento se investigaron las diferencias sexuales en pacientes con esquizofrenia en la respuesta al tratamiento con OLZ y al tratamiento combinado de OLZ+O3+VE.

PRIMER EXPERIMENTO

Diferencias sexuales en sujetos con esquizofrenia de corta evolución en fase aguda.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la presencia de diferencias sexuales en el tipo y severidad de la psicopatología, los niveles de lipoperoxidación y de FL de membrana (ARA, EPA y DHA) en pacientes con esquizofrenia de corta evolución, en etapa aguda.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Evaluar las diferencias entre hombres y mujeres con esquizofrenia en el grado y tipo de psicopatología.
- 2) Analizar las diferencias sexuales en la concentración de los metabolitos de la lipoperoxidación (MDA y 4-HNE) y de FL de las membranas de los eritrocitos (ARA, EPA y DHA) en sujetos con esquizofrenia y controles sanos.

HIPOTESIS

Habrá menor severidad de los síntomas positivos y negativos, menores niveles de lipoperoxidación y mayores niveles de fosfolípidos de membrana en mujeres que en hombres con esquizofrenia. Los pacientes con esquizofrenia mostrarán mayores niveles de lipoperoxidación y menores niveles de fosfolípidos de membrana en comparación con los sujetos control.

VARIABLES

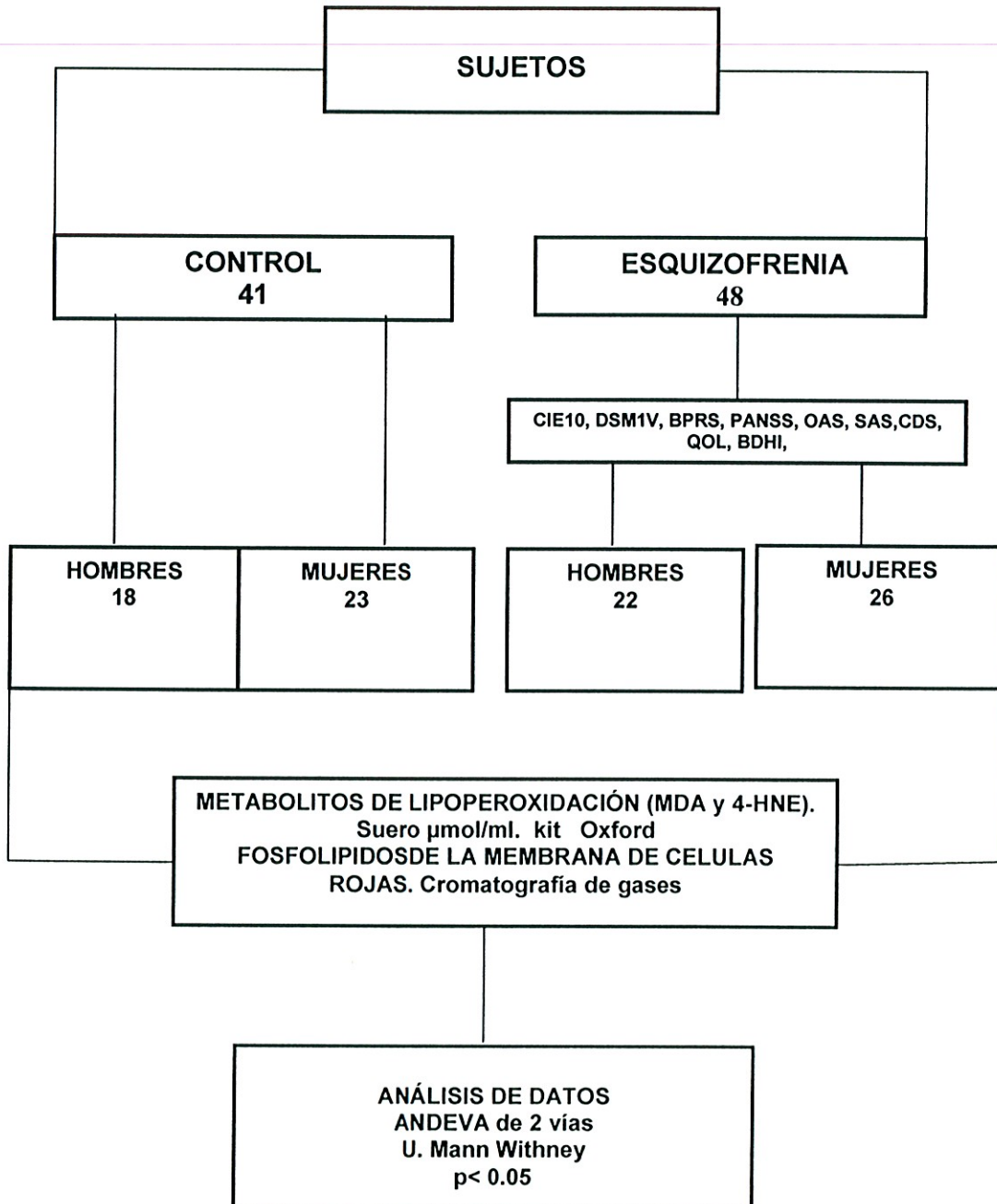
Independientes

- Sexo
- Esquizofrenia

Dependientes

- Puntaje de las escalas psicopatología (BPRS y PANSS)
- Niveles de metabolitos de lipoperoxidación (MDA y 4HNE)
- Niveles de ácidos grasos (ARA, EPA y DHA)

Diseño experimental 1.



METODOLOGIA

Sujetos

Fueron seleccionados los pacientes con esquizofrenia de corta evolución, que ingresaron en fase psicótica aguda al Centro Comunitario de Salud Mental No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ubicado en Zapopan, Jalisco. Participaron en la muestra final 48 pacientes con esquizofrenia paranoide (22 hombres y 26 mujeres) y 41 controles (18 hombres y 23 mujeres).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con esquizofrenia de 6 meses a 4 años de evolución de la enfermedad, entre 18 y 45 años de edad, en el caso de las mujeres, sin haber tenido síntomas de menopausia. Todos ellos fueron evaluados con los criterios de esquizofrenia paranoide del DSMIV. Los sujetos controles sanos, fueron seleccionados considerando la edad y sexo de los pacientes.

CRITERIOS DE NO-INCLUSIÓN.

No se incluyeron mujeres con síntomas menopaúsicos o embarazo ni pacientes que hubieran sido sometidos a terapia electro-convulsiva seis meses previos al estudio, que presentaran enfermedades neurológicas y crónico-degenerativas, grave comorbilidad psiquiátrica, adicciones, carcinomas, diabetes o infecciones. No se incluyeron tampoco, sujetos que fumaran más de 3 cigarros en 24 horas o que consumieran más de 3 copas de alcohol por semana.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluyeron los sujetos en los presentaron problemas en la recolección, transporte o procesamiento de sus muestras sanguíneas y aquellos pacientes con niveles por arriba de los rangos de normalidad del colesterol, triglicéridos y glucosa.

PROCEDIMIENTO

A todos los sujetos que ingresaron al estudio, se les hizo una evaluación clínica y exámenes de laboratorio. A los pacientes esquizofrénicos se les aplicaron escalas para evaluar la severidad de la psicopatología. Se tomaron muestras sanguíneas a todos los sujetos controles y pacientes para determinar

los niveles de metabolitos de lipoperoxidación (MDA y 4HNE) y los niveles de ácidos grasos (ARA, EPA y DHA).

a) EVALUACION CLINICA. Dentro de la evaluación clínica se elaboró una cuidadosa historia clínica, exploración física; se investigaron los hábitos de consumo de tabaco y alcohol y la pre-existencia de enfermedades neurodegenerativas, metabólicas, traumáticas e infecciosas y tendencias heredo-familiares hacia los padecimientos psiquiátricos. En la exploración física, se descartaron patologías e indicadores de mal funcionamiento metabólico (peso, talla, índice de masa corporal (IMC, circunferencia abdominal). En los esquizofrénicos se recabó información sobre el inicio y los años de evolución del padecimiento, el número de hospitalizaciones, tratamientos farmacológicos recibidos a lo largo del padecimiento y tratamiento actual. (Anexo 2).

Se tomaron en cuenta los principios éticos y lineamientos de la Declaración de Helsinki y las normas éticas de la Secretaria de Salud. Se contó con la autorización del comité de ética del Centro Comunitario de Salud Mental No. 1 (IMSS), del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara y con el consentimiento informado de todos los pacientes y sujetos control (Anexo 1).

b) LABORATORIO. Al ingresar, a todos los sujetos se les practicaron los exámenes de rutina, para la evaluación del estado de salud en general, BH (biometría hemática), examen general de orina (EGO), niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol (HDL y LDL).

c) Determinación de niveles de metabolitos de lipoperoxidación y ácidos grasos. La determinación en suero de los niveles de lipoperoxidación fueron evaluados a través de la cuantificación de los metabolitos: malondialdehido (MDA) y 4-hidroxi-alquenos (4-HAE). Se determinaron los niveles de fosfolípidos de la membrana de los eritrocitos: ácido araquidónico (AA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA). (Anexo 3).

ANÁLISIS LIPOPEROXIDACION EN SUERO.

MÉTODO: "Colorimetric Assay for LIPID PEROXIDATION"

Product No. FR 12

Oxford Biomedical Research

Los ácidos grasos polinsaturados al ser oxidados generan productos de la lipoperoxidación: malondialdehído (MDA) y 4-hidroxiálquenos. Mediciones de malondialdehído y 4-hidroxiálquenos se utilizan como indicador de peroxidación lipídica. Con este método se determina, Malondialdehído solo (en ácido hidroclicóricó) o MDA en combinación con 4-hidroxiálquenos (en ácido metansulfónico).

Principios del procedimiento.

Este ensayo se basa en la reacción del reactivo cromógeno N-metil-2-fenilindol (R1) con MDA y 4-hidroxiálqueno a 45°C. Una molécula de MDA o 4-hidroxiálqueno reacciona con dos moléculas del reactivo R1 para llevar a un cromóforo estable con una absorbancia máxima a 586 nm.

Reactivos.

1. Reactivo R1 N-metil-2-fenilindol en acetronilo, 3X 18 ml
2. Reactivo R2 Ácido metansulfónico (MSA), 1x 16.5 ml
3. MDA Estándar 1, 1, 3,3- tetrametoxipropano (TMOP) en un tris-HCL,
1x 1 ml
4. Diluyente Hierro férrico en metanol, 1 x 30 ml

Materiales requeridos.

- Espectrofotómetro (absorbancia 586 nm) de 0-2 unidades de absorbancia
- Cubetas espectrofotométricas con 1 cm. de longitud óptica.
- Baño María (mantener a $45 \pm 1C^{\circ}$)
- Tubos y tapones compatibles con acetronilo, metanol y HCL 37%
- Hidroxitolueno butilado (BH)
- Acetronilo
- Micro centrífuga
- Tubos de micro centrífuga (polipropileno) resistentes al ácido y acetronilo

Preparación de los reactivos.

- R1. Una parte de diluyente 1:3 reactivo
- 6 ml de R1 x 18 ml de reactivo (no dejar la botella destapada)

- HCL 37%. 12 N ácido

Ensayo para MDA y HAE

Preparación de los estándares.

Se preparan en triplicado (en tubo de vidrio o tubos de polipropileno para micro-centrífugas).

Procedimiento.

La sangre de los sujetos se centrifugó a 2500 rpm durante 10 min., a 5°C, el suero resultante fue colocado en alícuotas y congelado a -80°C. En cada tubo de ensayo se depositaron 200 µL de suero, se agregaron 650 µL del reactivo "R1" diluido y se agitó suavemente en vortex 3-4 seg. Se agregaron 150 µL del reactivo "R2", se mezclaron y taparon los tubos, se incubaron a 45° C durante 60 min., se enfriaron las muestras sobre el hielo, se centrifugaron a 15,000g por 10 minutos y se obtuvo un sobrenadante claro. Se transfirió el sobrenadante a una cubeta y se hizo la lectura en un espectrofotómetro a 586 nm de absorbancia. Los datos se reportaron como µM/ml.

ANÁLISIS DE ÁCIDOS GRASOS.

Se tomaron las muestras de sangre de pacientes esquizofrénicos y controles sanos. Se extrajeron 6 ml de sangre venosa con aguja vacutainer 0.8 x 38 Mm., fueron colocados en un tubo conteniendo EDTA (ácido tetra-acético de ethylendiamina) al 15% y se centrifugó a 2000g a 5° C x 10 minutos; se separó el plasma del paquete globular y se lavó 3 veces con 5 volúmenes de solución de cloruro de sodio al 0.9%. Los primeros lavados se realizaron con centrifugación a 650 g x 5 min., el último se realizó a 1500 g x min. (cada vez se homogenizó el paquete globular). Se almacenó en crío viales a -70°C para posteriormente ser metilados. (Folch y col. 1956; Ways y col. 1964; Morrison y Smith 1964; Kang y Wang, 2005).

METILACIÓN.

Después de realizar pruebas piloto con otros métodos (Folch y col. 1956; Ways y col. 1964; Morrison y Smith 1964), se procedió a hacer la extracción, purificación y análisis de los lípidos de los eritrocitos siguiendo el método

simplificado de Kang y Wang (2005), ya que se trata de un método sencillo, rápido y sensible.

Procedimiento.

Se descongeló la sangre a temperatura ambiente durante 90 minutos. A 200 µl de células rojas se agregaron 1 ml de hexano y un 1 ml de BF₃/MeOH al 14% (boro trifloro metanol), se agitó y tapó el tubo. Después se cubrió con nitrógeno líquido hasta congelar, posteriormente la mezcla se calentó a 100° C por 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se destaparon los tubos y se agregó 1 ml de agua, se centrifugó por 3 minutos, se separó la capa superior de hexano donde se encuentran contenidos los metilésteres y se colocó en un crío-vial. Se sumergió nuevamente en nitrógeno líquido y refrigeró a -70° C. Posteriormente, los metil ésteres de ácidos grasos fueron analizados por cromatografía de gases (CG).

Cromatografía de gases.

Los ácidos grasos fueron separados y cuantificados utilizando un Cromatógrafo de gases (CG), HP 6890 (Palo Alto Ca.) provisto de un automuestreador e inyector automático HP 6890 Series con detector de ionización de flama (FID). Para la separación de los ácidos grasos se utilizó una columna capilar HP-23 cis/trans FAME de 60 m x 0.25 mm id x 0.25 µm de espesor de película (FT). Los flujos de aire e hidrógeno fueron de 400 ml/ min., y 40 ml/ min., respectivamente. Fue utilizado el helio como gas acarreador, con un flujo de 1.8 ml/ min. El volumen de inyección fue de 0.5 µL en modo "splitless" manteniendo el tiempo de purga 1 min. La temperatura del horno fue programada de 150 a 190 °C, con incrementos de 20 °C/min., manteniendo 15 min., después se rampeó hasta 200 °C incrementando 3 °C/min. manteniendo durante 20 min. La temperatura del inyector fue de 250 °C y la del detector 275 °C. Los tiempos de retención y áreas de los picos, fueron computados automáticamente por la estación de trabajo ChemStation Rev. A.09.03 (Agilent Technologies). Los metil ésteres de ácidos grasos (FAMES) de interés fueron identificados por comparación de los tiempos de retención con los de una mezcla de referencia elaborada con estándares puros SIGMA-ALDRICH de pureza ≥ 95%.

Para su cuantificación, los ácidos grasos fueron expresados como % del área total de los picos identificados, a partir del reporte de integración cromatográfico.

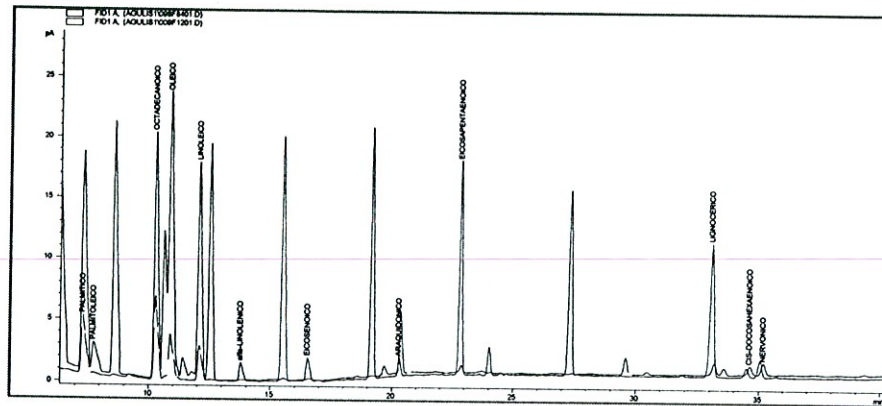


Fig. 1. Cromatograma obtenido de los ácidos grasos de la membrana del

b) ESCALAS PSIQUIÁTRICAS.

La escala breve de apreciación psiquiátrica, "*Brief Psychiatric Rating Scale*", BPRS (Overall, 1962) fue aplicada a los pacientes esquizofrénicos al ingresar al hospital en fase psicótica aguda. En esta escala se hace referencia al estado del paciente en los últimos 3 días, en cuanto a la sintomatología general, algunos síntomas afectivos, conductuales, positivos y negativos; consta de 18 reactivos a los cuales se les otorga una calificación del 1 al 7 dependiendo de la severidad del síntoma. (Anexo 4).

La escala de síntomas positivos y negativos". "*Positive and Negative Syndrome Scale*", PANSS (Kay, 1987), fue aplicada a los pacientes a su ingreso al hospital. La información que se obtiene corresponde a la última semana y las fuentes derivan de la entrevista clínica, de los familiares o personas encargadas de cuidar al paciente. Esta escala consta de tres sub-escalas: Síntomas positivos, síntomas negativos y psicopatología general y la severidad de cada síntoma reportado, se califica del 1 (ausente) al 7 (extremadamente severa). (Anexo 5).

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.

Para identificar las diferencias sexuales en las escalas psicopatológicas se aplicaron las pruebas no paramétricas de U de Mann Withney. En el análisis de las concentraciones de los metabolitos de la lipoperoxidación (MDA y 4HNE) y de los fosfolípidos de membrana (ARA, EPA y DHA) se realizaron análisis de varianza para grupos independientes de dos vías, donde A=grupos: Control-Esquizofrenia y

B= Sexos: Hombres-mujeres. Se estableció un nivel de confianza de $p < 0.05$ para definir como significativas las diferencias.

RESULTADOS.

Características sociodemográficas.

En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas de los controles y esquizofrénicos que participaron en el estudio.

No hubo diferencias en la edad entre grupos de controles y esquizofrénicos, pero sí entre la edad de hombres y mujeres esquizofrénicos, con mayor edad para las mujeres; esta diferencia también se aprecia entre los controles. En cuanto a la escolaridad, hubo diferencias entre grupos control y esquizofrénicos con mayor escolaridad para los controles.

Tabla 1.
Características demográficas de los sujetos de estudio

VARIABLES	CONTROLES n= 41				ESQUIZOFRENICOS n= 48			
	HOMBRES n=18		MUJERES N=23		HOMBRES n=22		MUJERES n=26	
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS
Edad *	29.78	4.89	34*	8.53	28.36	7.18	35.4*	9.5
Escolaridad **	15.17*	4.62	16.73*	3.94	11.31	3.9	11.2	3.6
Años de evolución	-	-	-	-	2	.90	1.8	1.1
N° de hospitalizaciones	-	-	-	-	1.59	.79	1.5	1.0
	n	%	n	%	n	%	n	%
Estado civil/casado	9	50	11	48	7	32	16	59
Consumo de tabaco (1-3 cigarros al día)	4	22	4	17	3	14	4	15
Consumo de alcohol (1-3 copas x semana)	16	89	14	61	6	23	1	4
Patología mental familiar	-	-	-	-	12	55	12	44

* hombres vs mujeres: esquizofrénicos ($p < 0.005$) y controles ($p < .05$) por medio de prueba T.

** controles vs con esquizofrenia: hombres ($p < .008$) y mujeres vs con esquizofrenia ($p < .001$). Prueba T

Escala breve de apreciación psiquiátrica (BPRS).

El puntaje total de la escala de psicopatología del BPRS, no mostró diferencias significativas entre hombres y mujeres con esquizofrenia. (Fig.1)

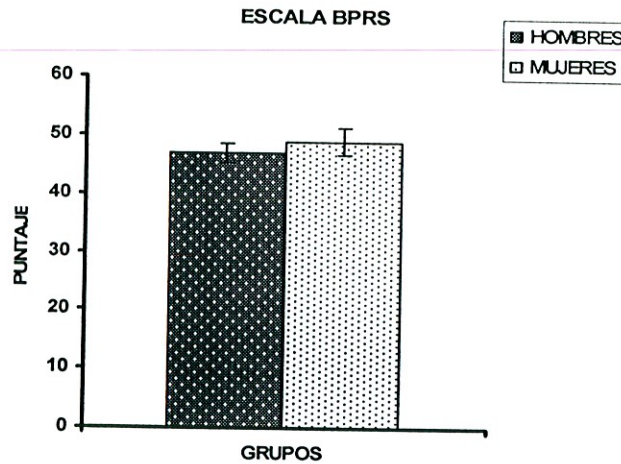


Fig. 1. Escala de BPRS, en hombres y mujeres con esquizofrenia. Se muestra la media ± 1 e.e.m.

Análisis por síntomas.

Los resultados obtenidos por reactivo, hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres, con mayores puntajes en el reactivo de grandiosidad en hombres que en mujeres ($p < .025$) y mayores puntajes para el reactivo de desorientación en mujeres comparativamente con los hombres ($p < .045$). (Fig. 2).

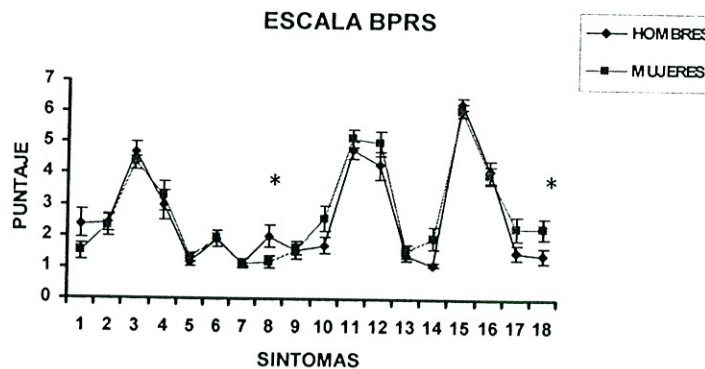


Fig. 2. Escala de BPRS, en hombres y mujeres con esquizofrenia. Quejas somáticas (1), ansiedad (2), aislamiento emocional (3), desorganización conceptual (4), sentimientos de culpa (5), tensión (6), postura y manierismo (7), grandiosidad (8), humor depresivo (9), hostilidad (10), suspicacia (11), conducta alucinatoria (12), retardo motor (13), falta de cooperación (14), contenido inusual del pensamiento (15), aplanamiento afectivo (16), excitación (17), desorientación (18). Se muestra la media ± 1 e.e.m.

Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS).

Subescala de síntomas positivos .

En el puntaje total de la subescala de síntomas positivos, no hubo diferencias entre hombres y mujeres, ni en el análisis por reactivos. (Fig. 3).

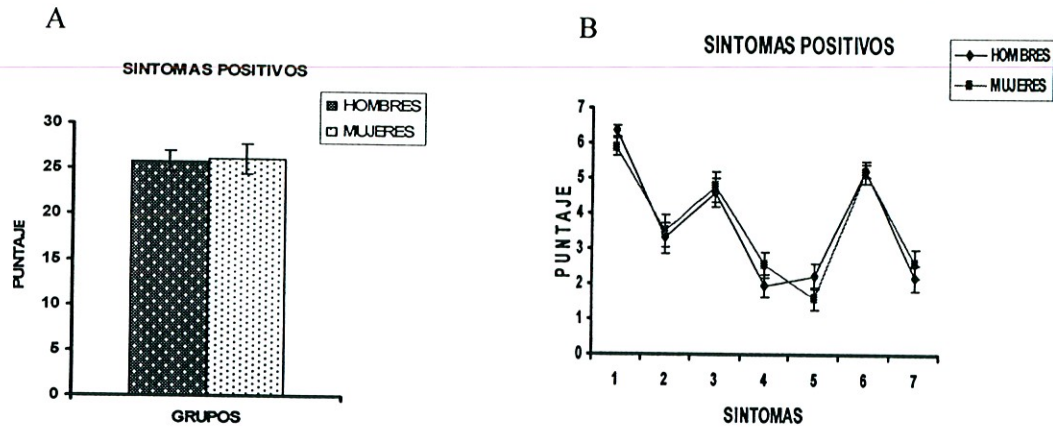


Fig. 3 A y B. Sub-escala de síntomas positivos del PANSS, en hombres y mujeres con esquizofrenia. Delirios (1), desorganización conceptual (2), conducta alucinatoria (3), excitación (4) grandiosidad (5), suspicacia (6), hostilidad (7). Se muestra la media \pm 1 e.e.m.

Subescala de síntomas negativos.

En el puntaje total de la subescala de síntomas negativos, no hubo diferencias entre hombres y mujeres, pero en el análisis por reactivos se observó mayor puntaje en el reactivo de retirada emocional (1) en hombres respecto a las mujeres ($p < .022$). (Fig. 4 A y B).

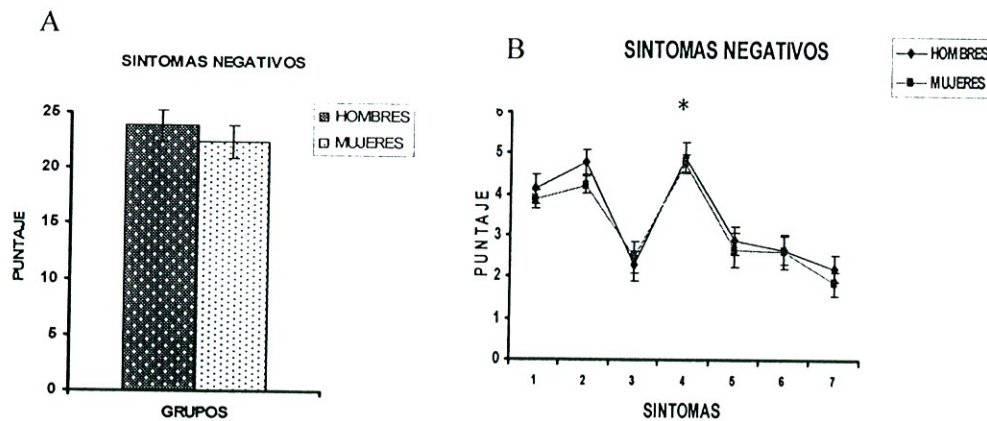


Fig. 4 A y B. Sub-escala de síntomas negativos del PANSS, entre hombres y mujeres con esquizofrenia. Afecto adormecido (1), retirada emocional (2), disminución de la empatía (3), retirada social apática pasiva (4), dificultad para pensar en abstracto (5), dificultad para conversación fluida (6), pensamiento estereotipado (7). Se muestran las medias \pm 1 e.e.m.

Psicopatología general.

En el puntaje global de la sub-escala de la psicopatología general, no hubo diferencias. En el análisis de reactivos, se observó mayor tendencia en hombres que en mujeres en el reactivo de preocupación somática (1). (Fig. 5A y B).

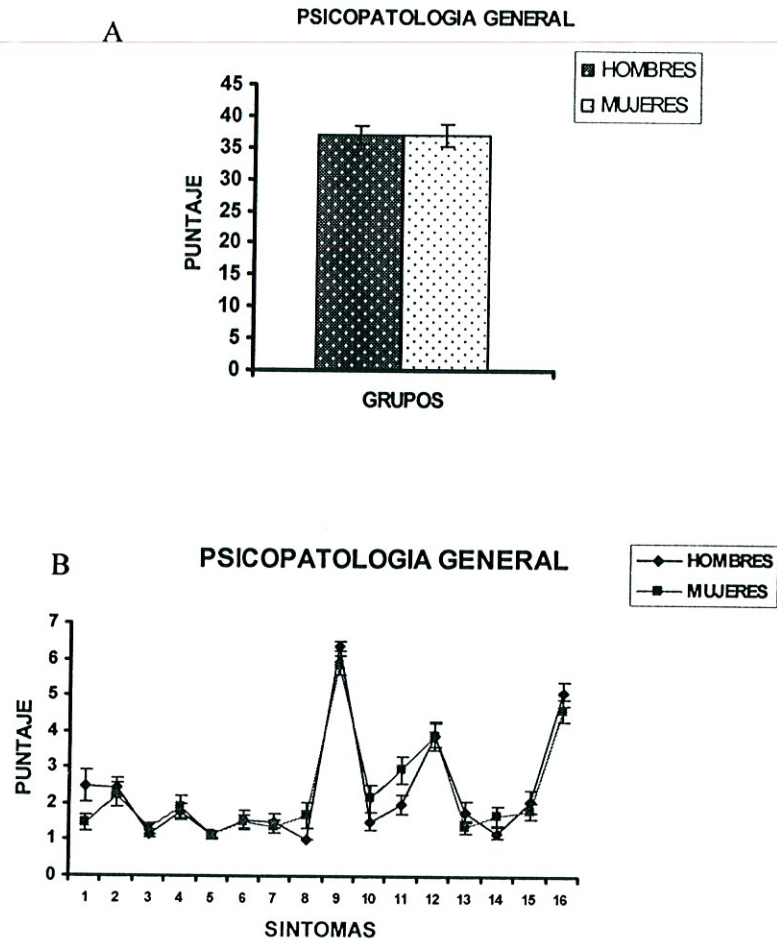


Fig. 5A y B. Sub-escala de psicopatología general del PANSS, aplicada a hombres y mujeres con esquizofrenia. Preocupación somática (1), ansiedad (2), sentimientos de culpa (3), tensión (4), Manierismo y actitud postural (5), Depresión (6), retraso motor (7), falta de cooperación (8), contenido inusual del pensamiento (9), desorientación (10), atención deficiente (11), falta de juicio y discernimiento (12), alteración de la voluntad (13), deficiente control de impulsos (14), preocupación (15), evitación social activa (16). Se indica la media \pm 1 e.e.m

Concentración de metabolitos de lipoperoxidación.

Malondialdehido (MDA) y 4- hidroxí-nonenal (4HNE).

Los productos de la lipoperoxidación, MDA y 4HNE mostraron una mayor concentración en el grupo de los esquizofrénicos respecto al grupo de los controles ($F(1,82)=8.53, p<.005$). Por otra parte, hubo una mayor concentración

de lipoperóxidos en los hombres de ambos grupos que en las mujeres ($F(1,82)=21.88, p<.001$). (fig. 6).

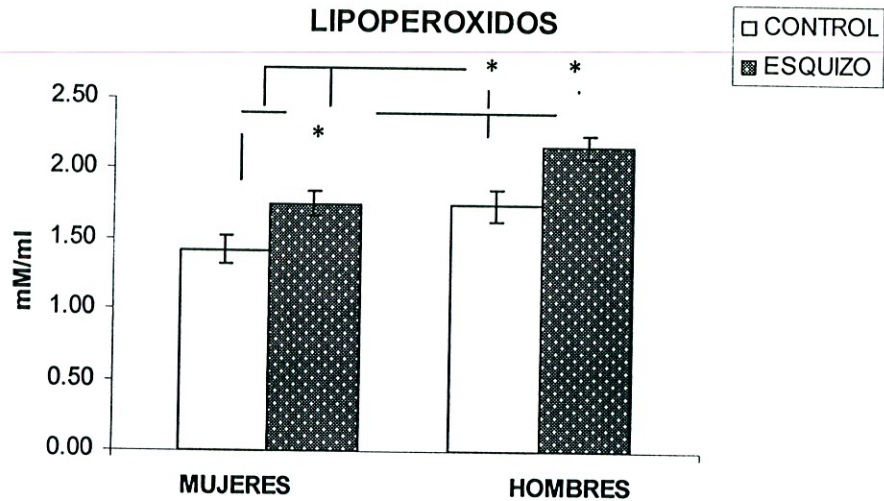


Fig. 6. En esta figura se muestran los niveles de lipoperóxidos expresados en μM , del suero de sujetos control y con esquizofrenia. Las barras representan la media $\pm 1\text{e.e.m}$

Ácidos grasos

a) Ácido araquidónico (AA).

No hubo diferencias en las concentraciones de ácido araquidónico entre controles y los pacientes esquizofrénicos, ni entre hombres y mujeres. (Fig.7).

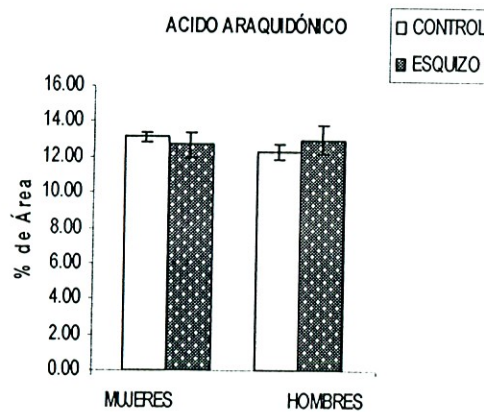


Fig 7. En esta figura se muestran las concentraciones de ácido araquidónico mujeres y hombres control y esquizofrénicos. Se muestran las medias $\pm \text{e.e.m}$.

b) Ácido eicosapentaenoico (EPA).

Se obtuvieron menores concentraciones del ácido eicosapentaenoico en los esquizofrénicos respecto a los controles ($F(1,82)= 20.92, p<.001$). (fig.8).

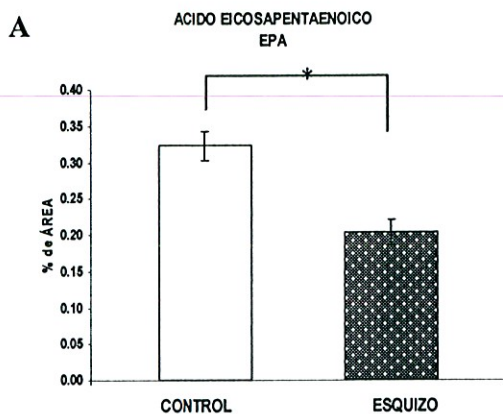


Fig. 8. En esta figura se muestran las concentraciones de ácido eicosapentaenoico en controles y esquizofrénicos. Las barras representan la media \pm 1 e.e

c) Ácido docosahexaenoico (DHA).

No hubo diferencias en las concentraciones de ácido docosahexaenoico entre los controles y esquizofrénicos, ni entre hombres y mujeres. (Fig.9).

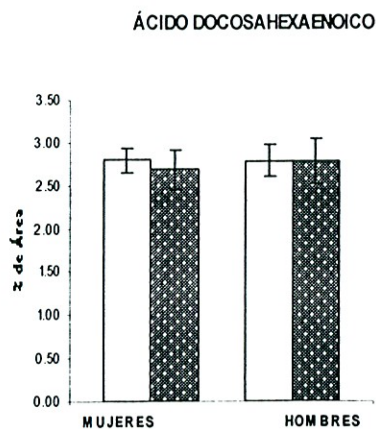


Fig 9. En esta figura se muestran las concentraciones de ácido docosahexaenoico en mujeres y hombres control y esquizofrénicos. Se muestran las medias \pm e.e.m.

RESUMEN DE RESULTADOS

En resumen podemos decir que en relación a la psicopatología, no se encontraron diferencias entre hombres y mujeres en los puntajes globales de BPRS y PANSS. En el análisis por reactivos, se encontraron mayores puntajes de los reactivos de grandiosidad y retirada emocional en hombres y desorientación en mujeres.

Hubo mayor concentración de lipoperóxidos en suero de los esquizofrénicos comparativamente con los controles y mayor concentración en hombres que en mujeres. En cuanto a los fosfolípidos de membrana, no se encontraron diferencias del ARA y DHA entre controles y esquizofrénicos ni entre hombres y mujeres.

Hubo menor concentración del EPA en el grupo de esquizofrénicos que en el grupo de controles, independientemente del sexo.

DISCUSIÓN

En esta investigación, se encontraron pocas diferencias en la psicopatología entre hombres y mujeres con esquizofrenia de corta evolución en etapa aguda. Los sujetos esquizofrénicos presentaron mayores concentraciones de los niveles de metabolitos de lipoperoxidación que los sujetos control y en los hombres más que en las mujeres. Hubo menores concentraciones de EPA en los esquizofrénicos que en los controles independientemente del sexo.

Psicopatología.

En esta investigación, se encontraron pocas diferencias en la psicopatología entre hombres y mujeres con esquizofrenia de corta evolución en etapa aguda. Los puntajes globales del BPRS y del PANSS fueron iguales para ambos sexos, los síntomas positivos, negativos y síntomas generales se presentaron con la misma severidad. A diferencia de estos hallazgos, Szymansky (1993) encontró mayor presencia de síntomas positivos en hombres que en mujeres en un primer brote de esquizofrenia. Por otro lado, Lieberman (1993), encontró mayor presencia de síntomas negativos en los hombres que en las mujeres con esquizofrenia de inicio.

En cuanto al análisis por síntomas, se encontraron muy pocas diferencias entre hombres y mujeres. En los hombres se encontraron mayores puntajes en el reactivo de grandiosidad (síntoma positivo) y retirada emocional (síntoma negativo), mientras que en las mujeres la desorientación y la atención deficiente fueron los síntomas que mostraron mayor puntaje que en los hombres. A diferencia de nuestros hallazgos, Häffner (2002) encontró un aumento en el reactivo de "preocupación", sólo en las mujeres, pero refiere que este síntoma es más inherente al sexo femenino que a la esquizofrenia. En las mujeres de este estudio, la atención deficiente y la desorientación podrían ser consideradas como parte de la desorganización presente en el estado agudo.

En conclusión, podemos decir que existe un nivel semejante de severidad de la psicopatología de hombres y mujeres con esquizofrenia de corta evolución, con ligeras diferencias.

Metabolitos de lipoperoxidación.

En esta investigación, hubo mayor concentración de metabolitos de lipoperoxidación en suero de los esquizofrénicos en comparación con los controles y mayor concentración en hombres que en mujeres. Por otra parte, es importante señalar que se respetó la dieta de los sujetos del estudio, el consumo de tabaco fue igual en los controles y esquizofrénicos, estas condiciones colocan a controles y esquizofrénicos en situaciones de lipoperoxidación similares, excepto por el hecho de que más hombres control son consumidores sociales de alcohol, comparativamente con los otros grupos de estudio, agregando en ellos una situación más que podría condicionar mayor estrés oxidativo, que en el resto de los sujetos.

Otras investigaciones han reportado aumento de lipoperoxidación en esquizofrenia de inicio (Cadet y Lohr 1997, Mahadik, 1998). Sin embargo, no se han abordado las diferencias sexuales en la presentación de la lipoperoxidación. En esta investigación, a pesar de que los sujetos control y esquizofrénicos se encuentran bajo factores pro-oxidantes semejantes, es en los hombres control y sobre todo en los esquizofrénicos, donde se presentaron los mayores niveles de lipoperoxidación al compararlos con las mujeres control y esquizofrénicas. Esta mayor lipoperoxidación en hombres, podría ser consecuencia, en parte, del estilo de vida y la exposición a mayores índices de estrés. Se ha reportado que los hombres sanos tienen hábitos alimenticios diferentes a las mujeres, con una mayor preferencia por alimentos abundantes en proteínas animales, grasas saturadas e hidratos de carbono (Abel & Moqueen, 1994). En sujetos con esquizofrenia se ha reportado que consumen dietas hipercalóricas y con predominio de grasas saturadas (Christensen & Christensen 1988), lo que puede condicionar mayores grados de lipoperoxidación de los componentes celulares y aumentar la posibilidad de mayor daño. Los menores niveles de lipoperoxidación encontrados en las mujeres control y esquizofrénicas en comparación con los hombres, pudieran ser el resultado del diferente estilo de vida, los hábitos alimenticios y de la acción neuro-protectora y antioxidante de los estrógenos (Kölsch y col. 2001). En este sentido, cabe mencionar que, la menor concentración de metabolitos en las mujeres se presentaron a pesar de que ellas tenían mayor edad que los hombres y se ha descrito que la edad es una variable relacionada con los niveles de lipoperoxidación ().

En conclusión, el saber que en los sujetos con esquizofrenia de corta evolución, ocurren mayores grados de lipoperoxidación que en sujetos normales y que son en los hombres comparativamente a las mujeres quienes tienen mayores grados de lipoperoxidación, sugieren la necesidad de tomar decisiones encaminadas a prevenir el daño celular oxidativo, con mayor apremio en el caso de los hombres. Esto se puede lograr a través de cambios de hábitos alimenticios, ejercicio físico y adición de antioxidantes a la dieta diaria.

Fosfolípidos de membrana.

En esta investigación, no se encontraron diferencias en las concentraciones de los ácidos grasos de membrana ARA y DHA en sujetos control y con esquizofrenia, ni entre hombres y mujeres. Sin embargo, el EPA se encontró disminuido de manera significativa en el grupo de esquizofrénicos respecto al grupo de los controles independientemente del sexo. A diferencia de nuestros hallazgos, otras investigaciones han reportado disminución EPA, pero también del ARA y DHA en esquizofrénicos (Peet y col. 1995, Glen y col. 1994). En esta investigación en los esquizofrénicos, además de presentarse una baja importante en la concentración de EPA, también se presentaron elevados niveles de lipoperoxidación, lo que podría sugerir que en los sujetos esquizofrénicos a diferencia de los controles, se encuentran actuando más factores que condicionan un mayor daño celular oxidativo (Peet y col 1993), además de una dieta deficiente de ácidos grasos esenciales (Christensen & Christensen 1988), aumento de la fosfolipasa A2 (Gattaz y col. 1990; Ross, 1997) y la falla en la incorporación de ácidos grasos esenciales, como consecuencia de la deficiencia de la lipoproteína lipasa (Sparkes y col., 1987, Horrobin, 1997).

Otro punto a discutir de nuestros resultados, es que las mujeres esquizofrénicas, tuvieron una menor deficiencia de EPA que los hombres con esquizofrenia. Diversos estudios han evidenciado que en las mujeres los ácidos grasos son sintetizados e incorporados más rápidamente y tienen mayor resistencia a la depleción que en los hombres, así como una mayor resistencia a daños neuronales (Huang y col. 1990; Horrobin y col. 1998). Se sabe que estos efectos son dependientes de los niveles de estrógenos, de tal suerte que, alrededor de la menopausia disminuye el efecto protector de los estrógenos sobre

los fosfolípidos de membrana y, es en esta etapa la mayor probabilidad de presentación de esquizofrenia de inicio tardío en el sexo femenino (Häfner, 2002).

Finalmente, podemos decir que la baja de ácido eicosapentaenoico EPA, en los sujetos esquizofrénicos conduce a una inapropiada neurotransmisión con graves repercusiones a nivel cognitivo (Aïds y col. 2003) y conductual (Zimmer y col. 2002; Kodas y col. 2004).

Conclusión. Nuestros resultados indican que en hombres y mujeres con esquizofrenia de corta evolución, se presenta igual severidad psicopatológica pero con algunas diferencias de acuerdo al sexo. Los esquizofrénicos presentan mayores niveles de lipoperoxidación en que los controles y los hombres que las mujeres. La concentración de EPA se encuentra reducida en los esquizofrénicos en comparación a los controles. Todo esto sugiere que en los esquizofrénicos y en los hombres en general, está ocurriendo mayor daño celular oxidativo y que en los hombres con esquizofrenia se podría traducir con el tiempo, en mayor gravedad de la psicopatología y mayor deterioro que en las mujeres esquizofrénicas. Esto, a pesar de que se trata de esquizofrenia de corta evolución y de que los hombres son más jóvenes que las mujeres. Es necesario llevar a cabo más investigación en las mujeres, ya que se dispone de poca información. Los resultados del presente estudio y de otros antecedentes en la literatura indican que la esquizofrenia se presenta de manera diferencial en hombres y mujeres y que uno de los factores más importantes que pueden estar generando estas diferencias son las hormonas sexuales. Por otra parte, otro factor contribuyente se refiere a los hábitos alimenticios y de vida en general, por lo que se hace necesario la modificación de hábitos nutricionales, cambio de estilo de vida y la utilización de agentes farmacológicos con el fin de disminuir el daño celular oxidativo en estos pacientes.

SEGUNDO EXPERIMENTO. Efecto del tratamiento con olanzapina y antioxidantes en hombres y mujeres con esquizofrenia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Hasta el momento, el efecto diferencial de diversos tratamientos psicofarmacológicos de acuerdo al sexo de los pacientes ha sido poco estudiado, sin embargo, cada vez cobra mayor interés. En este sentido, la mayor parte de estos estudios, han sido realizados con antipsicóticos típicos. En cuanto a la acción sexualmente dimórfica de los antipsicóticos atípicos, se han estudiado aspectos clínicos y cognitivos con risperidona y olanzapina. No existen estudios relacionados con diferencias sexuales en la respuesta a terapias combinadas de antioxidantes como el omega3 y la vitaminaE, adicionadas al tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos en pacientes con esquizofrenia. Dado que en el experimento 1 encontramos diferencias sexuales en las concentraciones de los metabolitos de lipoperoxidación y de ácidos grasos, es posible que existan diferencias sexuales en estos parámetros bajo el tratamiento combinado mencionado anteriormente (omega3 y la vitaminaE mas olanzapina).

Por tal motivo, en este segundo experimento nos planteamos las siguientes preguntas:

1. ¿Será mejor la respuesta a terapias combinadas de OLZ y antioxidantes respecto a la monoterapia con OLZ reflejada en la psicopatología, los niveles de metabolitos de lipoperoxidación y de fosfolípidos de la membrana (ARA, EPA y DHA)?
2. ¿Existirán diferencias entre hombres y mujeres con esquizofrenia en la respuesta al manejo farmacológico con monoterapia de OLZ y terapias combinadas?

OBJETIVO GENERAL

Determinar las diferencias al tratamiento con monoterapia de OLZ y con terapias combinadas de OLZ+O+VE entre hombres y mujeres con esquizofrenia de corta evolución, en la psicopatología, niveles de lipoperoxidación y FL de membrana (ARA, EPA y DHA).

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Analizar las diferencias en la psicopatología, las concentraciones de metabolitos de la lipoperoxidación (MDA y 4HNE) y los fosfolípidos (ARA, EPA y DHA), posteriores a la administración de terapias combinadas de OLZ+O3+VE en relación a la terapia única con OLZ.
2. Analizar las diferencias de género en la respuesta a ambos tratamientos único y combinado en la psicopatología, las concentraciones de metabolitos de la lipoperoxidación (MDA y 4HNE) y los fosfolípidos (ARA, EPA y DHA) en pacientes con esquizofrenia.

HIPOTESIS

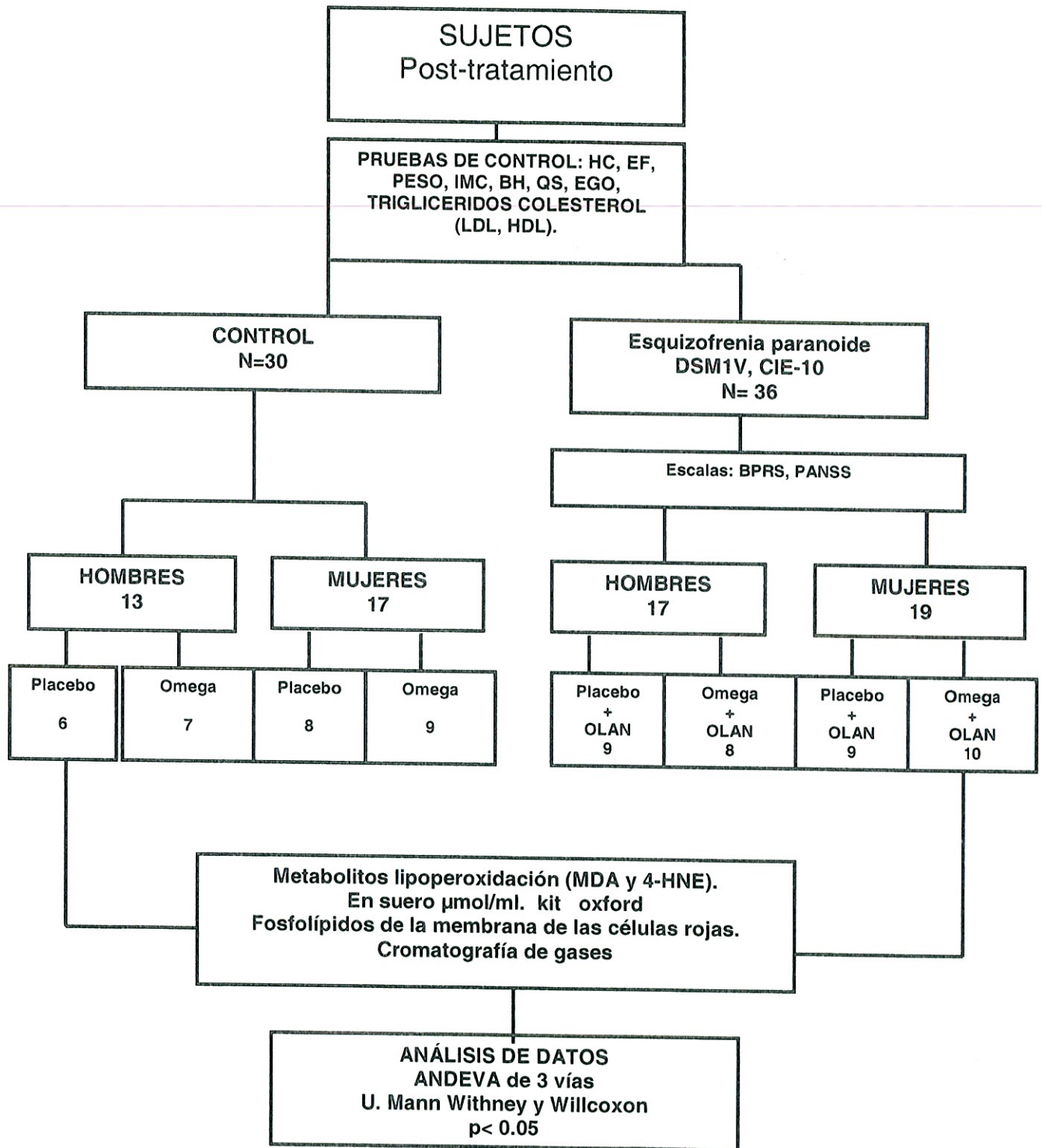
1. Habrá mejor respuesta con la administración de terapias combinadas de OLZ+O+VE en comparación a la monoterapia de OLZ en hombres y mujeres esquizofrénicos en la psicopatología, menores concentraciones de metabolitos de lipoperoxidación y mayor recuperación de los fosfolípidos de membrana.
2. Habrá mejor respuesta en las mujeres que en los hombres esquizofrénicos en la psicopatología, menores concentraciones de metabolitos de lipoperoxidación y mayor recuperación de los fosfolípidos de membrana posterior a la administración de monoterapia de OLZ y terapias combinadas de OLZ+O+VE.

VARIABLES.

Independientes:

- Sexo
- Esquizofrenia

Diseño experimental



- Tratamientos: OLZ y OLZ+O+VE

Dependientes

- Puntaje de las escalas psicopatología (BPRS y PANSS)
- Niveles de metabolitos de lipoperoxidación (MDA y 4HNE)
- Niveles de ácidos grasos (ARA, EPA y DHA)

METODOLOGIA

Sujetos.

Fueron seleccionados los sujetos con esquizofrenia de corta evolución, que ingresaron en fase psicótica aguda al Centro Comunitario de Salud Mental No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ubicado en Zapopan, Jalisco.

Los sujetos con esquizofrenia que ingresaron a la segunda etapa del estudio fueron 36 (17 hombres y 19 mujeres) y los sujetos control 30 (13 hombres y 17 mujeres). Del primer experimento al segundo salieron del estudio, 7 hombres esquizofrénicos: 4 por mala respuesta a la olanzapina y 3 porque decidieron no continuar; 8 mujeres esquizofrénicas salieron del estudio: 1 por embarazo, 5 por mala respuesta a la olanzapina y 2 porque decidieron ya no continuar. En cuanto a los sujetos control, 8 hombres y 9 mujeres abandonaron el estudio por razones diversas.

Los criterios de inclusión fueron los mismos que en el experimento 1. Se excluyeron aquellos sujetos con mala respuesta a la olanzapina, embarazo, mal apego al tratamiento y abandono de estudio.

PROCEDIMIENTO.

La evaluación de los pacientes se hizo en 4 etapas o fases: fase inicial aguda, fase de remisión, fase de estabilización y fase de cierre.

La fase aguda al ingresar al hospital (1er día); la fase de remisión se consideró al salir de alta del hospital (14° al 21° día); la fase de estabilización se evaluó en la consulta externa (30 y 60 días) y por último; la fase de cierre fue al dar de alta al paciente (90 días).

Evaluación del paciente.

En las 4 fases se evaluaron a los pacientes en los aspectos clínicos (exploración física, peso, IMC, circunferencia abdominal), se hizo el ajuste de los medicamentos y la aplicación de las escalas (BPRS, PANSS). (Anexo 2).

Los exámenes de laboratorio (BH, EGO, glucosa, triglicéridos y colesterol HDL y LDL) se tomaron en la fase de inicio del estudio con el objeto de excluir a los sujetos que se encontraran por arriba de los límites normales.

El análisis de metabolitos malondialdehido (MDA), 4-hidroxiácidos (4-HAE) en suero y los fosfolípidos de la membrana de los eritrocitos (AA, EPA Y DHA) se determinaron en la fase inicial y final del estudio.(Anexo 3).

Tratamientos Farmacológicos.

Los medicamentos se administraron desde el primer día de ingreso al hospital hasta la fase de cierre del estudio.

Todos los sujetos con esquizofrenia (hombres y mujeres) recibieron OLZ. Tanto a los esquizofrénicos como a los controles se les asignó de manera aleatoria al tratamiento con placebo (PL) o con omega y vitamina E (O+VE). [Tabla 1].

Tabla 1.
SUJETOS CONTROL Y ESQUIZOFRÉNICOS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO

	Control N= 30		Esquizofrénicos N=36	
	H	M	H	M
	12	17	17	19
Placebo	6	8	9	9
Omega3	7	9	8	10

En esta tabla se muestran a los sujetos hombres (H) y mujeres (M), que terminaron el estudio.

Las dosis de OLZ asignadas se movieron en un rango entre los 5-20 mg por día, el primer día la administración fue intramuscular y/o vía oral y a partir del segundo día vía oral. Los sujetos que no respondieron a la dosis máxima (20 mg) durante una semana, fueron dados de baja y se les cambió de antipsicótico. El

clonacepam fue la benzodiazepina que se utilizó como hipnótico y ansiolítico entre 1-2 mg en 24 horas.

El Omega-3, fue administrado a dosis de 2 g al día, y la vitamina E a dosis de 1200 mg al día. El placebo se administró en cápsulas de polietilen-glicol de 500 y 400 mg. Las cápsulas de omega3, vitamina E y Placebo fueron fabricadas expreso para el estudio por el laboratorio Gelpharma. (Tabla 2).

Tabla 2. MEDICAMENTO	INTRA - 1° día/ 24 h	HOSPITAL 2° - 21 día	EXTRA-HOSPITAL 22° - 90 día
OLANZAPINA	5-20 mg I.M. o VO	10-20 mg V.O	5-20 mg V.o
CLONACEPAM	1-2 mg V.O.	1-2 mg V.O.	1-2 mg V.O.
VITAMINA E	1200 mg	1200 mg	1200 mg
PLACEBO	1200 mg	1200 mg	1200 mg
OMEGA-3	2g	2g	2g
PLACEBO	2g	2g	2g

ANÁLISIS BIOQUÍMICOS.

El análisis de metabolitos malondialdehido (MDA), 4-hidroxi-alquenos (4-HAE) en suero y los fosfolípidos de la membrana de los eritrocitos (AA, EPA Y DHA) se determinaron en la fase inicial y final del estudio.(Anexo 3).

Los análisis bioquímicos y cromatográficos, fueron realizados con la colaboración del personal y en los laboratorios y de la Unidad Mario Molina del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ) del CONACYT.

Metabolitos de Lipoperoxidación.

Para la determinación de los metabolitos de la lipoperoxidación (MDA y 4HNE) en suero, se utilizó un método colorimétrico de *Oxford Biomedical Research*, método: "Colorimetric Assay for Lipid Peroxidation", *Product No. FR 12*. El método fue descrito en el primer experimento.

Análisis de ácidos grasos.

Se determinaron los fosfolípidos de membrana de los eritrocitos, de esquizofrénicos y controles (AA, EPA y DHA), se hizo el lavado y metilación siguiendo los métodos recomendados por: Folch y col. (1956), Ways y col. (1964), Morrison y Smith (1964). Para la extracción, se utilizó el método simplificado de Kang y Wang (2005), ya que se trata de un método sencillo, rápido y sensible, con el que se obtuvo buena recuperación. Para su cuantificación, los ácidos grasos fueron expresados como % del área total de los picos identificados, a partir del reporte de integración cromatográfico. Los métodos se describen de manera detallada en el primer experimento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.

Para el análisis de la psicopatología entre hombres y mujeres, se realizaron pruebas no paramétricas de U de Mann Withney y para analizar las diferencias en la psicopatología pre-post se aplicaron pruebas de Wilcoxon. Para identificar las diferencias entre hombres y mujeres en las concentraciones de MDA y 4HNE y fosfolípidos de membrana (ARA, EPA y DHA) se realizaron ANDEVA de 3 vías de diseño mixto con los valores de las diferencias Post-PreT (A= grupos CO, EZ), B= Sexo; hombres, mujeres y C= Tratamientos: PL, O+VE). Se estableció un nivel de confianza de $p < 0.05$ para definir como significativas las diferencias.

RESULTADOS.

Características sociodemográficas de los sujetos

En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas de los sujetos controles y esquizofrénicos que participaron en el estudio.

No hubo diferencias en la edad entre controles y pacientes, pero sí entre sexos. Las mujeres controles y esquizofrénicas presentaron mayor edad que los hombres. En cuanto a la escolaridad, hubo diferencias significativas entre los grupos control y los esquizofrénicos, con mayor escolaridad en los controles.

Tabla 1.
Características demográficas de los sujetos de estudio

VARIABLES	CONTROLES n= 30				ESQUIZOFRENICOS n= 36			
	HOMBRES n=13		MUJERES N=17		HOMBRES n=17		MUJERES n=19	
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS
Edad *	30	4.74	36.23*	10.29	27.64	7.68	36*	9.55
Escolaridad **	16.07*	4.42	16.82*	4.18	11.35	3.56	11.31	3.31
Años de evolución	-	-	-	-	2.08	0.91	1.80	1.11
N° de hospitalizaciones	-	-	-	-	1.64	0.86	1.63	1.16
	n	%	n	%	n	%	n	%
Estado civil/casado	6	46	9	53	6	35	11	58
Consumo de tabaco (1-3 cigarros al día)	4	33	4	24	2	12	2	11
Consumo social de alcohol (1-3 copas x semana)	12	92	12	71	4	24	1	5
Patología mental familiar	-	-	-	-	9	53	10	53

* hombres vs mujeres: con esquizofrenia ($p < 0.006$), control ($p < 0.037$) (Prueba T).

* controles vs esquizofrénicos: hombres ($p < .004$) y mujeres ($p < .0001$).

PSICOPATOLOGÍA

Escala breve de apreciación psiquiátrica (BPRS).

Hubo una reducción significativa del puntaje global del BPRS del pre-tratamiento al post-tratamiento con ambos esquemas farmacológicos ($p < .001$). Fig. 1 A y B. No hubo diferencias entre los sexos.

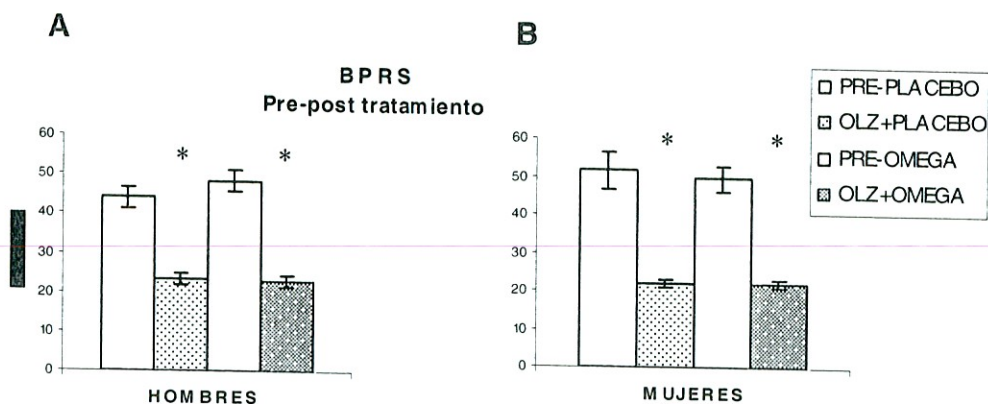


Fig. 1 A y B. Se muestra el puntaje obtenido en el BPRS global de hombres y mujeres con esquizofrenia, previo al tratamiento y posterior a la administración de OLZ+PL y OLZ+O+VE. Las barras representan la media \pm 1 e.e.m.

BPRS. Análisis por síntomas

Posteriormente a ambos tratamientos (OLZ+PL y OLZ+O+VE), se obtuvo una mejoría significativa en los pacientes masculinos en los siguientes síntomas: aislamiento emocional (3), suspicacia (11), conducta alucinatoria (12), contenido inusual del pensamiento (15). El aplanamiento afectivo (16) mejoró con OLZ+PL (Fig. 2). [Tabla 2].

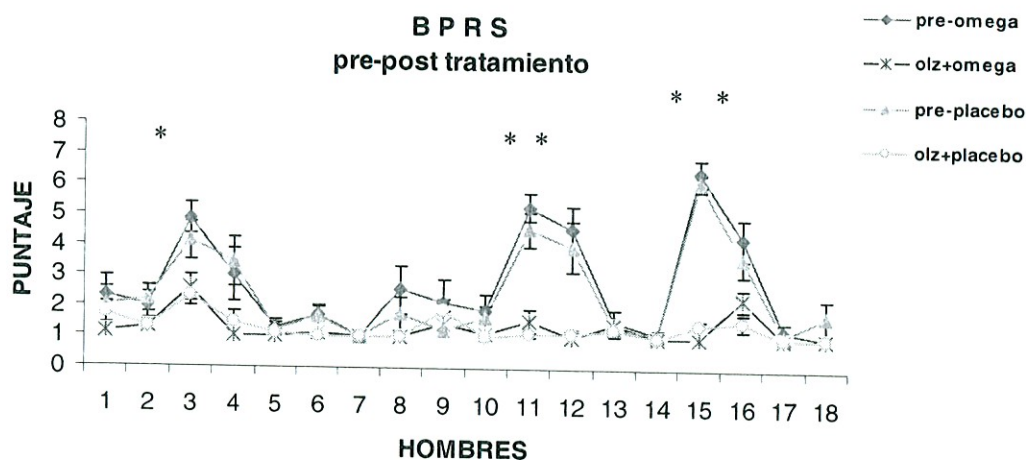


Fig. 2. Se muestra el puntaje obtenido en cada reactivo del BPRS, en el pre- y post-tratamiento de hombres esquizofrénicos. Quejas somáticas (1), ansiedad (2), aislamiento emocional (3), desorganización conceptual (4), sentimientos de culpa (5), tensión (6), postura y manierismo (7), grandiosidad (8), humor depresivo (9), hostilidad (10), suspicacia (11), conducta alucinatoria(12), retardo motor (13), falta de cooperación (14), contenido inusual del pensamiento (15), aplanamiento afectivo (16), excitación (17) y desorientación (18). Se muestra la media \pm 1 e.e.m.

En las mujeres se observó una mejoría significativa para ambos tratamientos en los siguientes síntomas: aislamiento emocional (3), desorganización conceptual (4), suspicacia (11), conducta alucinatoria (12), contenido inusual del pensamiento (15) y aplanamiento afectivo (16). Se encontró mayor disminución de la desorientación (18) en mujeres tratadas con OLZ+O+VE. [Tabla 2]. (Fig. 3).

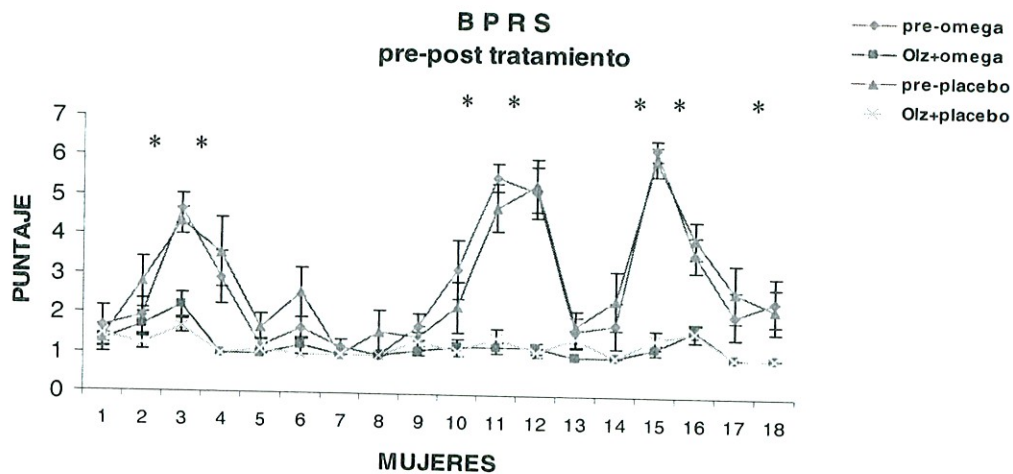


Fig. 3. Se muestra el puntaje obtenido en cada reactivo del BPRS, en el pre- y post- tratamiento de mujeres esquizofrénicas. Quejas somáticas (1), ansiedad (2), aislamiento emocional (3), desorganización conceptual (4), sentimientos de culpa (5), tensión (6), postura y manierismo (7), grandiosidad (8), humor depresivo (9), hostilidad (10), suspicacia (11), conducta alucinatoria(12), retardo motor (13), falta de cooperación (14), contenido inusual del pensamiento (15), aplanamiento afectivo (16), excitación (17) y desorientación (18). Se muestra la media \pm 1 e.e.m.

Escala del PANSS.

Hubo una reducción significativa del puntaje global de la psicopatología positiva, negativa y general, del pre- al post-tratamiento con OLZ+PL y OLZ+O+VE. No hubo diferencias entre los sexos, ni entre los tratamientos con placebo y/o omega.

Subescala de síntomas positivos. Reducción significativa en hombres y mujeres tratados con OLZ+PL ($p < .008$) y hombres y mujeres tratados con OLZ+O+VE ($p < .012$ y $p < .005$). (Fig. 4).

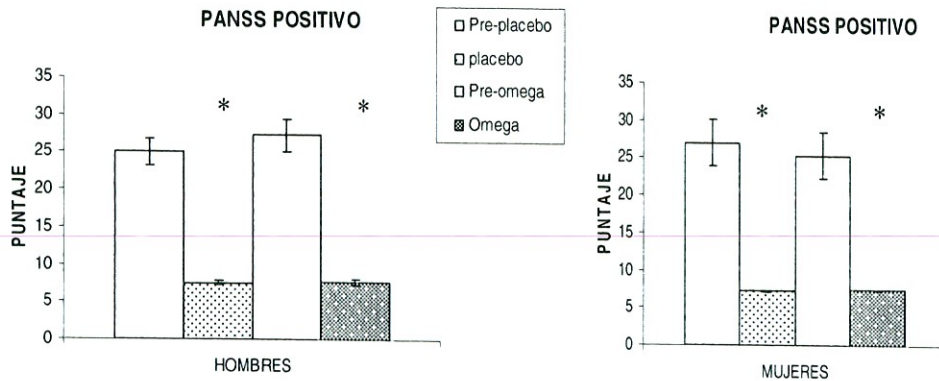


Fig. 4. Psicopatología positiva del PANSS en hombres y mujeres pre y post tratamiento con OIZ+PL y OLZ+O+VE. Las barras muestran la media \pm 1 e.e.m.

Subescala de síntomas negativos. Hubo una reducción significativa en hombres y mujeres tratados con OLZ+PL ($p < .021$, $p < .008$) y hombres y mujeres tratados con OLZ+O+VE ($p < .012$ y $p < .005$). (fig. 5).

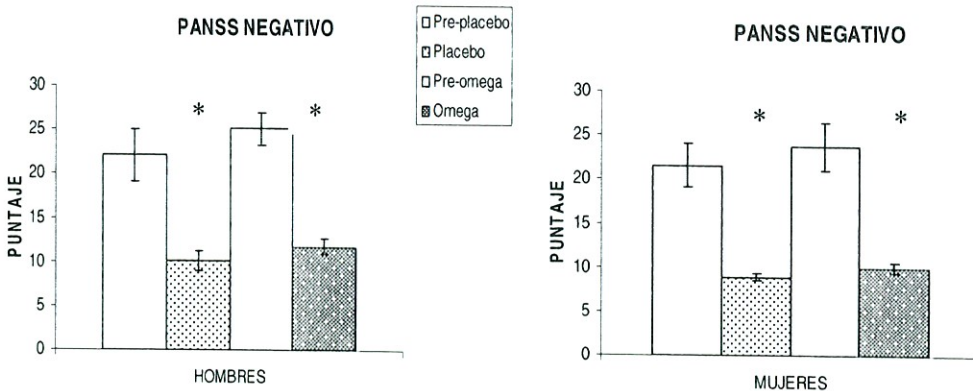


Fig5. La figura muestra la psicopatología negativa del PANSS de hombres y mujeres pre y post tratamiento con OLZ+PL y OLZ+O+VE. Las barras muestran la media \pm 1 e.e.m.

Subescala de psicopatología general. Se observó una reducción significativa en hombres y mujeres tratados con OLZ+PL ($p < .011$ y $p < .008$) y hombres y mujeres tratados con OLZ+O+VE ($p < .012$ y $p < .005$). (Fig. 6).

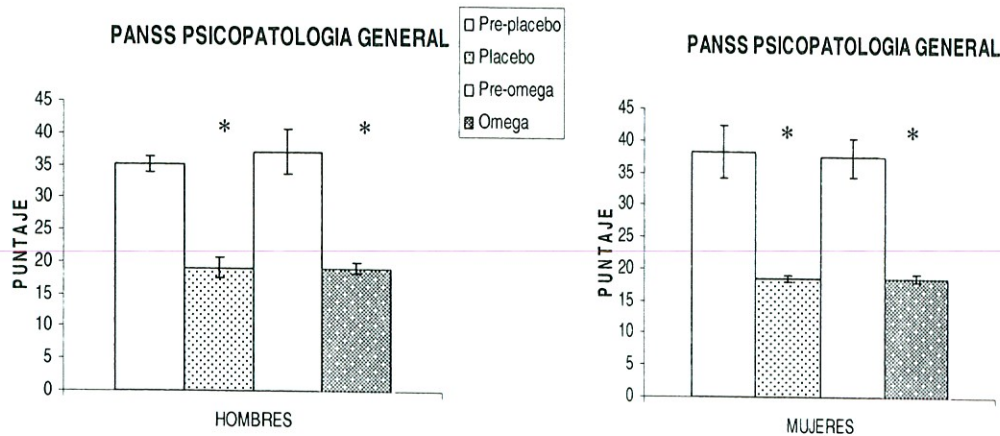


Fig. 6. La figura muestra la psicopatología general del PANSS de hombres y mujeres pre y post tratamiento con OLZ+PL y OLZ+O+VE. Las barras muestran la media \pm 1 e.e.m.

Análisis por síntomas.

Subescala de síntomas positivos.

Se obtuvo una mejoría significativa para ambos tratamientos (OLZ+PL y OLZ+O+VE) en ambos sexos en los siguientes síntomas: delirios (1), desorganización conceptual (2), conducta alucinatoria (3) y suspicacia (6). En hombres bajo OLZ+PL disminuyó la hostilidad (7) y en las mujeres con OLZ+O+VE [Tabla. 3]. Otros síntomas como la excitación (4) mostró mayor disminución en el grupo de mujeres tratadas con OLZ+O+VE (Fig. 7 A y B). (Tabla 3).

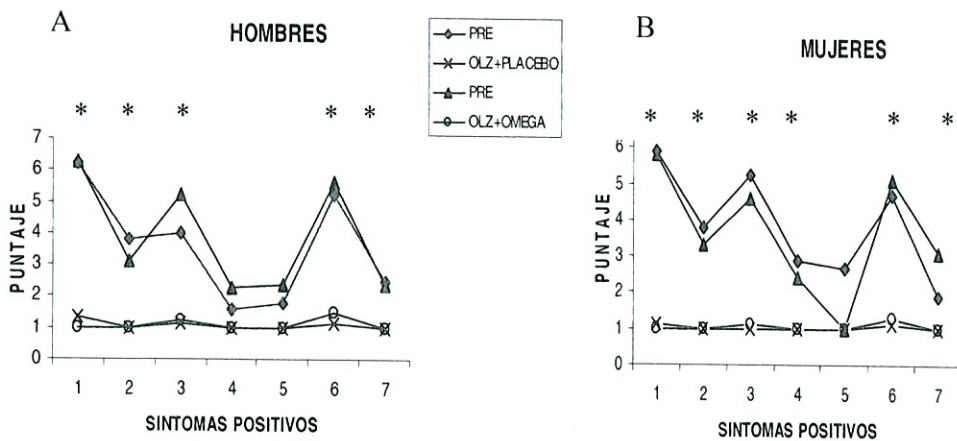


Fig. 7A y B. Puntajes pre y post-tratamiento en la subescala de síntomas positivos del PANSS, en hombres y mujeres: delirios (1), desorganización conceptual (2), conducta alucinatoria (3), excitación (4), grandiosidad (5), suspicacia (6), hostilidad (7). Medias y errores estándar.

Subescala de síntomas negativos del PANSS

Se obtuvo mejoría significativa con ambos tratamientos (OLZ+PL y OLZ+O+VE) en hombres en los siguientes síntomas: retirada emocional (2), retirada social apática pasiva (4) y dificultad para pensar en abstracto (5). Otros síntomas como disminución de la empatía (3) y dificultad para conversar (6) mejoró con OLZ+PL. El afecto adormecido (1) con OLZ+O+VE. En las mujeres, los síntomas que mejoraron con ambos tratamientos fueron el afecto adormecido (1), retirada emocional (2) y retirada social apática pasiva (4). La disminución de la empatía (3), dificultad para pensar en abstracto (5) y dificultad para una conversación fluida (6) fue mayor en el grupo de mujeres tratadas con OLZ+O+VE. [Tabla. 4]. (Fig. 8A y B).

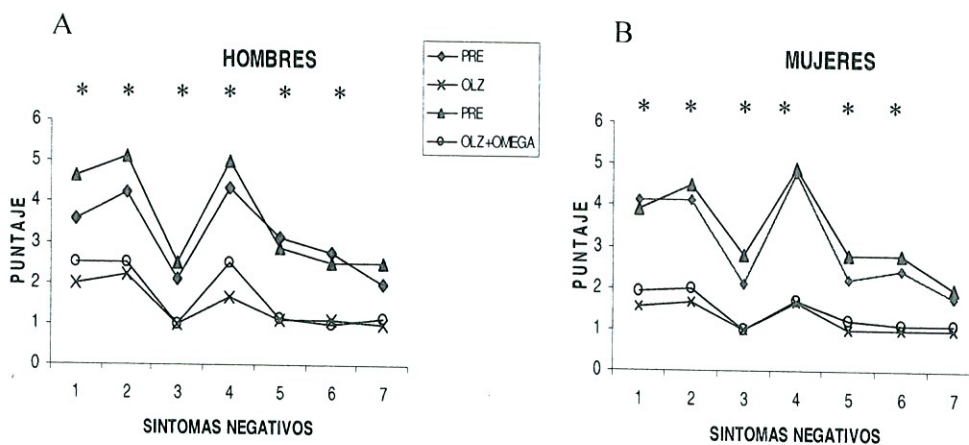


Fig. 8 A y B. Las figuras muestran la sub-escala de síntomas negativos del PANSS, en hombres y mujeres pre y post-tratamiento. Afecto adormecido (1), retirada emocional (2), disminución de la empatía (3), retirada social apática pasiva (4) dificultades para pensar en abstracto (5), dificultad para una conversación fluida (6), pensamiento estereotipado (7). Medias y errores estándar.

Subescala de Psicopatología general del PANSS

Se obtuvo mejoría significativa con ambos tratamientos en hombres y mujeres de los siguientes síntomas: Contenido inusual del pensamiento (9), falta de juicio y discernimiento (12), evitación social activa (16). Otros síntomas como ansiedad (2) y la atención deficiente (11), mejoraron principalmente en los hombres con OLZ+PL. Otro síntoma que mostró mejoría en las mujeres que recibieron OLZ+O+VE fue la atención deficiente (11). [Tabla. 5] (Fig. 9A y B).

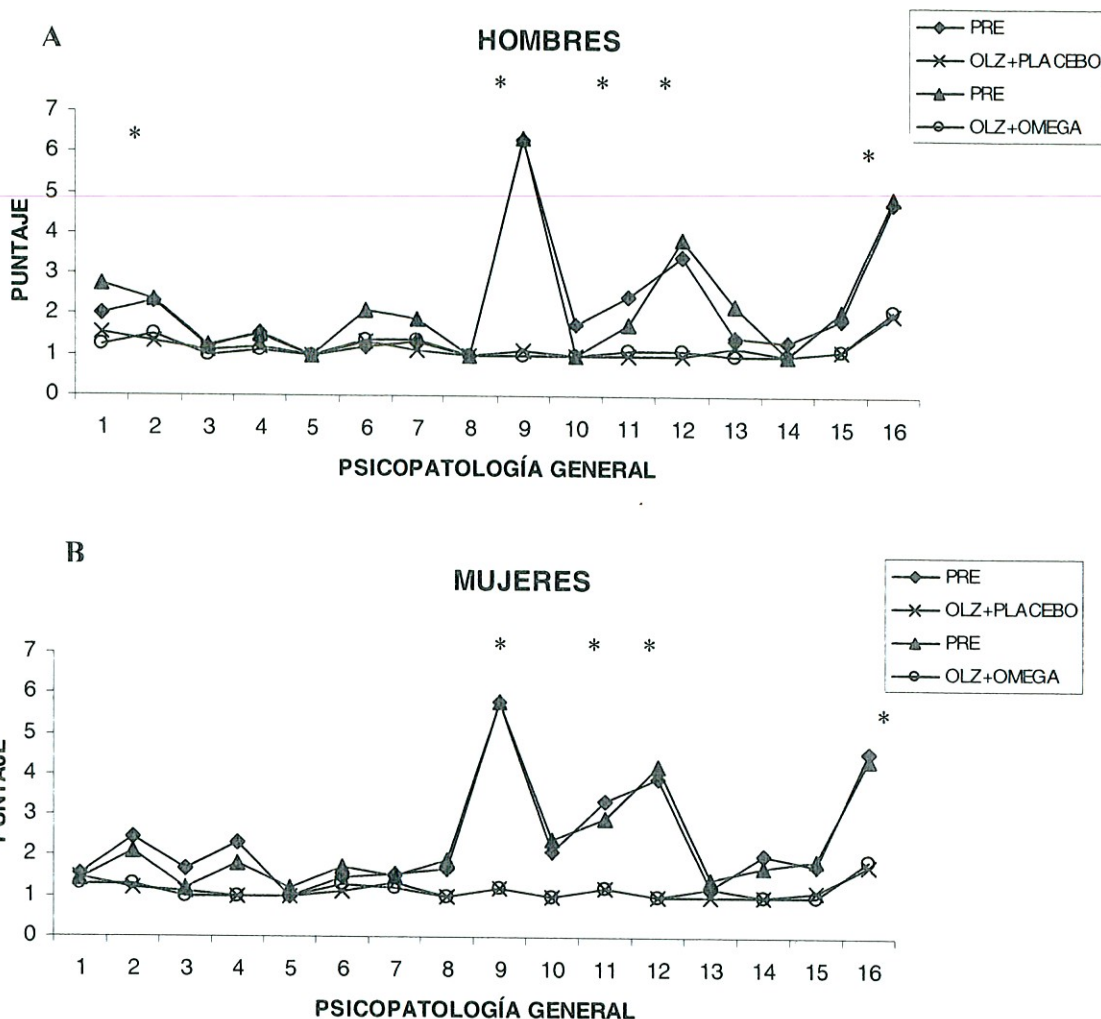


Fig. 9 A y B. Puntajes de la subescala de psicopatología general del PANSS, en hombres y mujeres pre y post-tratamiento. Preocupación somática (1), ansiedad (2), sentimientos de culpa (3), tensión (4), Manierismo y actitud postural (5), Depresión (6), retraso motor (7), falta de cooperación (8), contenido inusual del pensamiento (9), desorientación (10), atención deficiente (11), falta de juicio y discernimiento (12), alteración de la voluntad (13), deficiente control de impulsos (14), preocupación (15), evitación social activa (16). Se muestran las medias de cada uno de los síntomas.

Metabolitos de Lipoperoxidación.

No hubo diferencias significativas en los análisis de las diferencias Post-PreT en los metabolitos (MDA y 4HNE) entre grupos, sexos ni tratamientos. Sin embargo, se observó una tendencia a que las concentraciones de metabolitos disminuyeran en todos los grupos. (Fig. 10).

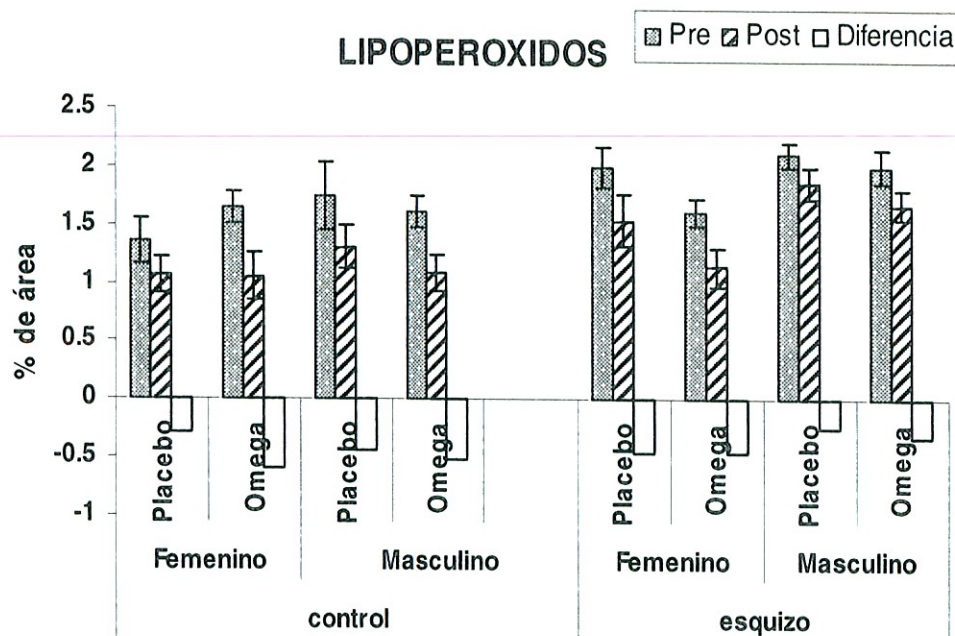


Fig. 10. Esta figura, muestra los niveles de lipoperoxidos en mujeres y hombres control y esquizofrénicos, previo y posterior al tratamiento con OLZ+PL y OLZ+O+VE. Las barras representan la media \pm 1e.e.m.

FOSFOLÍPIDOS

a) Ácido araquidónico (AA).

En el análisis de diferencia (Post-Pre) hubo un diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos ($F(1,52)=4.884$ $p= .032$), con una reducción del ARA en los sujetos tratados con O+VE. (Fig. 12).

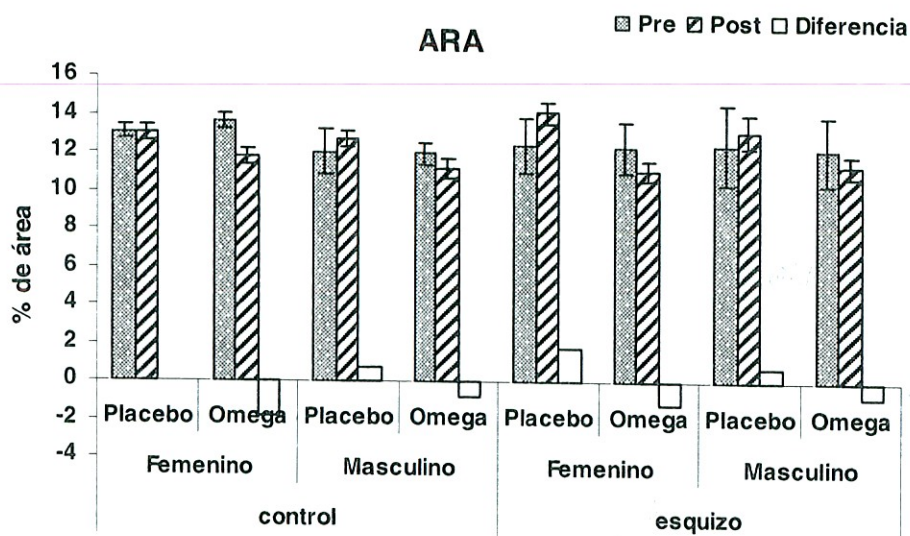


Fig. 12. Niveles de ácido araquidónico en mujeres y hombres control y esquizofrénicos, previo y posterior al tratamiento con olanzapina+placebo y olanzapina+omega3+vitamina E. Las 2 primeras barras representan la media \pm 1e.e.m y la tercera la diferencia Post menos Pre-tratamiento.

b) Ácido eicosapentaenoico (EPA).

Las concentraciones de EPA se incrementaron del pre al post-tratamiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas (Post- PreT) entre grupos, indicando un aumento mayor en el grupo de esquizofrénicos ($F(1,52)= 12.30$ $p<.001$) que en los controles. Igualmente, se encontraron diferencias significativas entre tratamientos, siendo mayor el incremento en los sujetos tratados con O+VE ($F(1, 52)=39.36$ $p<.001$). No hubo diferencias significativas con relación al sexo, ni en las interacciones. (Fig. 13).

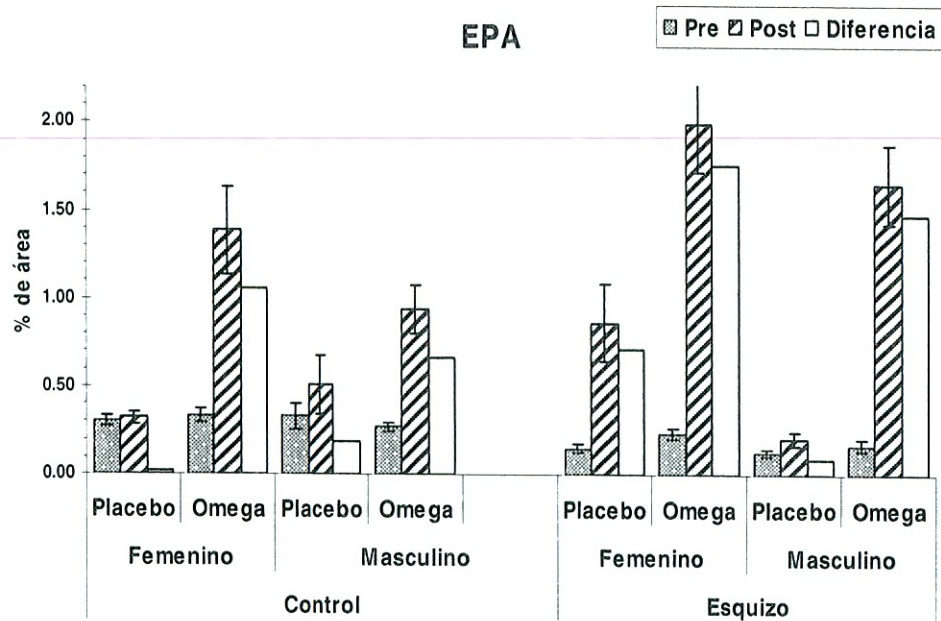


Fig. 13. La figura muestra los niveles de ácido eicosapentaenoico en mujeres y hombres control y esquizofrénicos, previos y posteriores al tratamiento con olanzapina+placebo y olanzapina+omega3+vitamina E. Las 2 primeras barras representan la media \pm 1e.e.m y la tercera la diferencia Post menos Pre-tratamiento.

C) Ácido docosahexaenoico (DHA).

Se encontró un incremento de DHA en el post-tratamiento (Post-PreT) mayor en los pacientes con esquizofrenia que en los controles ($F(1,52)= 4.80, p<.033$). El incremento fue mayor en los sujetos tratados con O+VE ($F(1,52)= 10.49, p<.002$) que con placebo. No hubo diferencias significativas con relación al sexo. (Fig. 14).

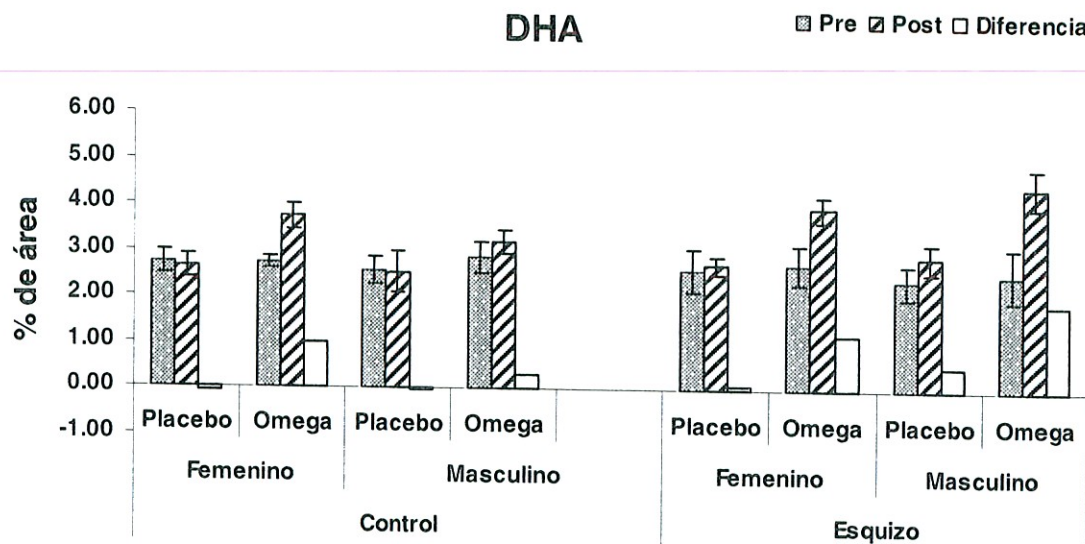


Fig. 14. Esta figura, muestra los niveles de ácido docosahexaenoico en mujeres y hombres, control y esquizofrénicos, previo y posterior al tratamiento con olanzapina+placebo y olanzapina+omega3+vitamina E. Las 2 primeras barras representan la media \pm 1e.e.m y la tercera la diferencia Post menos Pre-tratamiento.

RESUMEN DE RESULTADOS.

Se observó una disminución de la psicopatología en hombres y mujeres con esquizofrenia de corta evolución al ser tratados con los dos esquemas farmacológicos (OLZ+PL y OLZ+O+VE).

Los análisis diferencia Post- PreT no mostraron diferencias entre grupos, sexo, ni tratamientos en las concentraciones de los metabolitos de lipoperoxidación.

Los niveles de ARA mostraron una disminución mayor (Post-PreT) en los sujetos que fueron tratados O+VE, mientras que los de EPA y DHA mostraron el patrón contrario, aumentando en los sujetos sometidos a O+VE.

DISCUSION DEL 2º EXPERIMENTO

Hubo una reducción significativa de la psicopatología en todos los sujetos con esquizofrenia posterior al tratamiento con monoterapia de olanzapina y con la terapia combinada de omega3 y vitamina E. Por otra parte, no hubo reducción significativa en la concentración de los metabolitos de la lipoperoxidación posterior a la administración de monoterapia y terapias combinadas en los controles y esquizofrénicos. Además hubo una reducción del ARA en todos los sujetos que fueron tratados con OLZ+O+VE. Por otro lado, las concentraciones de EPA y DHA aumentaron en esquizofrénicos en comparación con los controles. El aumento de EPA y DHA se presentó en los sujetos que recibieron tratamiento con O+VE y OLZ+O+VE. No hubo diferencias entre hombres y mujeres en la psicopatología ni en ninguno de los parámetros bioquímicos evaluados, metabolitos de lipoperoxidación y ácidos grasos en la membrana de los eritrocitos.

Psicopatología.

En estudios comparativos de haloperidol-olanzapina han reportado mayor remisión de la psicopatología en las mujeres comparadas con los hombres (Lieberman y col 2005). En nuestro estudio no ocurrió así. El grado de psicopatología que presentaron los pacientes antes de iniciar tratamiento farmacológico fue igual en hombres y mujeres. Posterior a la administración de terapia con OLZ y OLZ+O+VE, la remisión de la psicopatología fue significativa con ambos tratamientos y en ambos sexos. Es posible que en los primeros años del trastorno esquizofrénico la psicopatología aguda sea similar en hombres y mujeres y las diferencias entre sexos sean más sutiles, sin embargo al cronificarse la enfermedad las diferencias entre hombres y mujeres se hagan más evidentes. Por otra parte, el que no existieran diferencias entre los dos esquemas farmacológicos nos orienta a pensar que la remisión en la psicopatología es consecuencia de la administración de la olanzapina. En otras investigaciones se ha observado una remisión de la psicopatología en sujetos con esquizofrenia de corta evolución tratados con omega3, sin terapia antipsicótica adjunta (Puri y col. 1998; Peet y col. 2001), mientras que en otros

estudios no se ha observado ningún cambio (Fenton y col. 2001). Estas diferencias en los resultados de las investigaciones podrían estar relacionadas con los efectos de los neurolépticos y la dosis de EPA utilizadas. En esta investigación utilizamos 2 g/día de EPA (omega3), basados en el estudio previo de Peet y col. (2002), donde se establece 2g de EPA, como la dosis óptima para lograr el aumento del EPA en la membrana del eritrocito y cambios a nivel de la psicopatología. Investigaciones diversas han administrado el EPA a diferentes intervalos de tiempo y se pueden apreciar los mayores beneficios a los 6 meses de su administración (Puri y Richardson, 1998).

En cuanto al análisis de la psicopatología por síntomas, no se observaron diferencias específicas en los hombres y mujeres como consecuencia de cualquiera de los dos tratamientos. Las diferencias en la remisión de algunos síntomas con uno u otro tratamiento fueron poco consistentes, por lo que no es posible deducir algún beneficio específico con OLZ o con OLZ+O+VE.

En conclusión, consideramos que la remisión de la psicopatología esquizofrénica, con los dos tipos de tratamiento tiene que ver solo con el efecto de la olanzapina. Es posible que con mayor tiempo de administración de omega3 y antioxidantes sea posible observar un efecto positivo en la remisión de la psicopatología.

Metabolitos de Lipoperoxidación.

En esta investigación no hubo diferencias significativas en la concentración de los metabolitos de la lipoperoxidación entre controles y esquizofrénicos, ni entre hombres y mujeres posterior al tratamiento con OLZ+PL y OLZ+O+VE en esquizofrénicos y PL y O+VE en los controles. A pesar de que los niveles basales de lipoperoxidos en los hombres control y hombres esquizofrénicos fueron los más altos, posterior al tratamiento en todos los sujetos hubo una tendencia a la disminución sin llegar a ser significativa. Estos hallazgos podrían ser el resultado probablemente de una dosis insuficiente del antioxidante (1,200mg/día) para que pudiera ser evidente un beneficio en los sujetos que recibieron VE comparativamente con los que

recibieron PL, ya que en este estudio el resultado fue igual para los controles y los esquizofrénicos.

FOSFOLÍPIDOS DE MEMBRANA.

Ácido araquidónico. (ARA).

En esta investigación se observó una disminución del ácido araquidónico (ARA) en todos los sujetos que recibieron O+VE. No hubo diferencias entre los hombres y las mujeres, ni entre controles y esquizofrénicos. Hay estudios que han descrito una disminución de ARA posterior a la administración de EPA (omega3) y como consecuencia la modificación del índice ARA/EPA (Pett y col. 2002) situación que no es conveniente. Se ha descrito que las dosis altas de EPA (4g), podrían desplazar al ARA de la membrana (segundo mensajero en el cerebro) (Peet y col. 1994). En este estudio se utilizaron 2 g/día de omega3, esta dosis es la sugerida por Pett y col. (2002) como óptima para no desplazar el ARA de la membrana celular. Sin embargo en esta investigación, fue evidente la disminución de ARA posterior a la administración de O+VE. Es probable que la dosis requerida por nuestros sujetos de estudio no sea 2g/día sino menor. No existen estudios de la población latina o mexicana que nos sugiera la dosis óptima a utilizar. Por otra parte, nos queda claro en el caso de los sujetos con esquizofrenia la depleción de ARA posiblemente no se debió al efecto de la OLZ ya que la baja de ARA fue igual en los controles que recibieron O+VE.

Ácido eicosapentaenoico (EPA).

Las concentraciones de ácido eicosapentaenoico (EPA) en la etapa basal, se encontraban disminuidas de manera significativa en los sujetos esquizofrénicos comparativamente con los controles. En el post-tratamiento, dichas concentraciones se elevaron de manera significativa en los sujetos control que recibieron O+VE y en los esquizofrénicos que recibieron OLZ+O+VE el incremento fue mucho mayor. No hubo diferencias sexuales en dicho aumento. Es probable que el mayor aumento del EPA en los sujetos con esquizofrenia comparativamente con los controles se deba además al efecto antioxidante de la olanzapina (Mahadik y col., 2000) ya que el EPA

también aumento de manera significativa en el grupo de mujeres que recibieron OLZ+PL. Se ha documentado que la suplementación de EPA (Omega3) eleva las concentraciones de los omega3 en las membranas de los eritrocitos y plaquetas desde la cuarta semana a dos meses de su administración a las dosis apropiadas (Vidgren y col. 1997; Katan y col. 1997). En conclusión, en nuestro estudio en todos los sujetos pudo observarse de manera contundente el aumento de EPA, sin embargo cabe la posibilidad de que la OLZ también haya contribuido a este aumento. Sería necesario a futuro revalorar las dosis apropiadas de Omega3 en Mexicanos.

Ácido docosahexaenoico (DHA).

Las concentraciones de DHA se elevaron de manera significativa en los sujetos esquizofrénicos en comparación con los controles después del tratamiento con OLZ+O+VE. No hubo diferencias sexuales en esta elevación. En los sujetos control y esquizofrénicos que recibieron PL no hubo ningún cambio en el DHA. Al igual que en nuestros resultados en diversos estudios se documenta la elevación de DHA en sujetos con esquizofrenia posterior a la administración de omega3 (Fenton y col.,2001). A pesar que los valores iniciales de DHA fueron los mismos para controles y esquizofrénicos, es en los esquizofrénicos donde ocurre mayor recuperación. Es posible que se deba a un efecto sumatorio de la OLZ y del omega3, al igual que lo sucedido con el EPA.

En conclusión en este estudio queda en evidencia la recuperación del DHA y EPA en la membrana de los eritrocitos posterior a la suplementación con O+VE. Cabe la posibilidad de que la olanzapina al ser administrada en los sujetos esquizofrénicos también puede participar en la recuperación de EPA y DHA.

CONCLUSION

En sujetos con esquizofrenia de corta evolución. No hubo diferencias sexuales en la severidad de los síntomas en hombres y mujeres en etapa aguda con esquizofrenia de corta evolución. El EPA en hombres y mujeres se encuentra reducido y en hombres niveles elevados de lipoperoxidación. Posterior al tratamiento fueron evidentes la recuperación del EPA del DHA, y la disminución de los niveles ARA. Por otra parte, también se observó que la olanzapina tiene efectos antioxidantes y efecto sobre ARA y EPA. Además es importante resaltar que la mayor parte de los efectos del tratamiento no fueron específicos de acuerdo al género, ya que hombres y mujeres se vieron beneficiados. Es posible que las pocas diferencias observadas puedan deberse a que la esquizofrenia en estos sujetos es de corta evolución. Por otra parte, la reducción de la psicopatología, podría atribuirse a la olanzapina más que al tratamiento con omega3, ya que la mejoría se observó en los sujetos al recibir cualquiera de los tratamientos administrados (olanzapina+placebo y olanzapina+ omega3+ vitamina E). Se requieren de estudios con mayor tiempo de seguimiento, con la administración del omega+vitamina E como terapia conjunta con antipsicóticos o como monoterapia, para que puedan ser observados además de los cambios a nivel bioquímico, cambios a nivel psicopatológico.

BIBLIOGRAFÍA.

- Abekawa, T., Ohmori, T., Ito, K. y Koyama, T. (2000). D1 dopamine receptor activation reduces extracellular glutamate and GABA concentration in the medial prefrontal cortex. *Br. Res. USA*, 867(1-2), 250-4.
- Addington, D., Addington, J. y Schissel, B. (1990). *Schizoph.r Res. USA* 3, 247-251.
- Aïds, S., Vancassel, S., Poumés-Ballihaut, C., Chalon, S., Guesnet, P. y Lavielle, M. (2003). Effect of a diet induced (n-3) polyunsaturated fatty acid depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus. *J. Lip. Res. USA*, 44, 1545-1551.
- Alessandri, J.M., Guesnet, P., Vancassel, S., Astorgb, P., Denis, I., Langelier, B., Sabah, A., Poumès-Ballihaut, C., Champeil-Potokar, G. y Lavielle, M. (2004). Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod. Nutr. Dev. USA*, 44, 509-538.
- Alexander, R.C., Mukherjee, S., Richter, J. y Kaufmann, C.A. (1994). Minor physical anomalies in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 182(11), 639-644.
- Ananth, H., Popescu, I., Critchley, H. D., Phil, D., Good, C. D., Rad, F., Frackowiak, R. S. J. y Dolan, R. J. (2002). Cortical and Subcortical Gray Matter Abnormalities in Schizophrenia Determined Through Structural Magnetic Resonance Imaging With Optimized Volumetric Voxel-Based Morphometry. *Am. J. Psych.* 159, 1497-1505.
- Anderson, G.J., Connor, W.E. y Corliss, J.D. (1990). Docosahexaenoic acid is the preferred dietary n-3 fatty acid for the development of the brain and retina. *Pediatr. Res.* 27, 89-97.
- Andreasen, N., Flashman, L., Flaum, M. (1994). Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Jama.* 272, 1763-1769.
- Andreasen, N., Nasrallah, H., Dunn, V. (1986). Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psych.* 43, 136-144.
- Andreasen, N.C., Swayze, V.W II., Flaum, M., Yates W.R., Arndt, S. y McChesney, C. (1990). Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Arch. Gen. Psych.* 47(11),1008-1015.

Angermeyer, M.C., Kuhn, L. y Goldstein, J.M. (1990). Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. *Schizophr. Bull.* 16(2), 293-307.
Antalis, C., Stevens, L., Campbell, M., Pazdro, R., Ericson, K.,

Arvindakshan, M., Ghate, M., Ranjekar, P.K., Evans, D.R. y Mahadik, S.P. (2003). Supplementation with a combination of w-3 fatty acids and antioxidants improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 62(3), 195-204.

Asociación Psiquiátrica Americana. (1995). DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson, S.A (Eds.), *Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos*, (pp. 279-296).

Atalay, F., Atalay, H. (2005). Gender Differences in Patients With Schizophrenia in Terms of Sociodemographic and Clinical Characteristics. *Reprinted from the German Journal of Psychiatry*.

Bagary, S.M., Symms, R.M., Barker, J.G., Mutsatsa, H.S., Joyce, M.E. y Ron, A.M. (2003). Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Arch. Gen. Psych.* 60, 779-788.

Balant-Gorgia, A.E., Gex-Fabry, M., Genet, C. y Balant, L.P. (1999). Therapeutic drug monitoring of risperidone using a new, rapid HPLC method: reappraisal of interindividual variability factors. *Ther. Drug Mon.* 21(1), 105-115.

Barshtein, G., Ponizovsky, A. M., Nechamkin, Y., Ritsner, M., Yedgar, S. Y. Bergelson, L. D. (2004). Aggregability of red blood cells of schizophrenia patients with negative syndrome is selectively enhanced. *Schizophr. Bull.* 30(4), 913.

Benes, F., Davidson, J. y Bird, E. (1986). Quantitative cytoarchitectural studies of cerebral cortex of schizophrenics. *Arch. Gen. Psych.* 43, 31-35

Benes, F., Vincent, S. y Alsterberg, G. (1992). Increased GABA a receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *J. Neurosci.* 12, 924-929.

Benes, F.M. (1995). Is there a neuroanatomic basis for schizophrenia? An old question revisited. *Neurosci.* ,1, 104-115.

Benes, F.M. (2000). Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Br. Res. Rev.* 31(2-3,) 251-260.

Benes, F.M. y Bird, E.D. (1987). An analysis of the arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psych.* 44, 608-616.

Ben, S.D., Zuk, R., Gazawi, H., and Ljubuncic, P. (2004). Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition: implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Bioch. Pharm. USA* 67(10) 1965-1974.

Best, C.A., Cluette-Brown, J.E., Teruya, M., Teruya, A. y Laposata, M. (2003). Red blood cell fatty acid ethyl esters: a significant component of fatty acid ethyl esters in the blood. *J. Lip. Res.* 44, 612-620.

Bieleski, B.H.J., Arudi, R.L. y Sutherland, M.W. (1983) A study of reactivity of HO₂/O[•] with unsaturated fatty acids. *J. Bio. Chem.* 258, 4759-4761.

Bird, R.P., Silas, S., Hung, O., Hadley, M. y Draper, H.H. (1983). Determination of malonaldehyde in biological materials by high pressure liquid chromatography. *Anal Biochem.* 120, 240-244.

Blatt, D.H., Leonard, S.W. y Traber, M.G. (2001). Vitamin E kinetics and the function of tocopherol regulatory proteins. *Nutr.* 17(19), 799-805.

Bleuler, E. (1986). Dementia Praecox or the Group of Schizophrenia's, Nit Universe Press, New York. *Br. J. Psych.* 149, 661-2.

Bogerts, B. (1993). Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr. Bull*, 19, 233- 259

Bogerts, B., Falkai, P. y Greve, B. (1993a). The neuropathology of schizophrenia: past and present. *J. Hirnforsch*, 34, 193-205.

Bogerts, B., Meertz, E. y Schonfeldtbausch, R. (1985). Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42, 784-791.

Brenner, R.R. (1981) Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog. Lip. Res.* 20, 41-48.

Brunet-Goueta, E. y Decetyb, J. (2006). Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. *Psych. Res.: Neuroim.* 148, 75-92.

Bryant, N. L., Buchanan, R. W., Vldar, K., Breier, A., Rothman, M. (1999). Gender Differences in Temporal Lobe Structures.

Bucher, H., Rampini, S., James, R.W. (1997). Marked changes of lipid levels during puberty in a patient with lipoprotein lipase deficiency. *Eur. J. Pediatr.* 156, 121-125.

Buckman, T.D., Kling, A.S., Eiduson, S., Sutphin, M.S. y Steinberg, A. (1987). Glutathione peroxidasa and CT scan abnormalities in schizophrenia. *Biol. Psych.* 22, 1349-1456.

Bullmore, E., Brammer, M., Harvey, I., Murray, R. y Ron, M. (1995). Cerebral hemispheric asymmetry revisited: effects of handedness, gender and schizophrenia measured by radius of gyration in magnetic resonance images. *Psychol. Med.* 25(2), 349-363.

Burbaeva, G.S. y Zaiko, S.D., (1987). Concentration of neuron and non-neuron-specific enolase isoenzymes in different structures of the brains of mentally healthy subjects and schizophrenic patients. *Zh. Neuropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* 87(1), 104-9.

Burk, R.F. y Ludden, T.M. (1989). Exhaled alkanes as indices of in vivo lipid peroxidation. *Biochem.Pharmacol.* 38, 1029-1032.

Buttke, T. y Sandstrom, P. (1994). Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immun. Tod.* 15, 7-10.

Bymaster, F.P. y Falcone, J.F. (2000). Decreased binding affinity of olanzapina and clozapine for human muscarinic receptors in intact clonal cells in physiological medium. *Eur. J. Pharmacol.* 390(3), 245-8.

Carpenter, W. T., Heinrichs, D. W., & Wagman, A. M. I. (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. *American Journal of Psychiatry,* 145, 578-583.

Cadet, L.J. y Lohr, J.B. (1997). Free radicals and the developmental pathophysiology of schizophrenic burnout. *Integr. Psych.* 5, 40-48.

Calil, H.S. (2001). Antipsicóticos atípicos. En J. Téllez y M. López (Eds.), *Aspectos neurocognitivos de la esquizofrenia.* Edit. Nuevo Milenio. (pp. 287-302). Bogotá.

Carrillo, J.A., Herraiz, A.G., Ramos, S.I., Gervasini, G., Vizcaino, S. y Benitez, J. (2003). Role of the smoking-induced cytochrome (CYP)1A2 and polymorphic CY2D6 in steady-state concentrations of olanzapine. *J Clin Psychopharm.* 23(2),119-127.

Casanova, M.F., Stevens, I.R. y Kleinman, J.E. (1992). The neuropathology of schizophrenia. Old and new findings. Lindenmayer JP, Kay SR (Eds.). *New biological vistas on schizophrenia.* Edit. Brunner Mazel. (pp 82-109). Nueva York.

Casey, D. (1991). Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr. Res.* 4(2),109-120.

Castle, D.J. y Murray, R.M. (1993). The epidemiology of late onset schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 19, 691-700.

Ceci, A., Brambilla, A. y Duranti P. (1999). Effect of antipsychotic drugs and selective dopaminergic antagonist on dopamine-induced facilitatory activity in prelimbic cortical pyramidal neurons. An in vitro study. *Neurosci.* 93(1), 107-15.

Chalon, S., Vancassel, S., Zimmer, L., Guilloteau, D. y Durand, G. (2001). Polysaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission: *Lip.* 36, 937-944.

Chan, P. (2001). Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain *J. Cereb. Bl. Fl. Metab.* 21, 2-14.

Chance, A.S., Esiri, M. M. y Crow, J.T. (2002). Amygdala volume in schizophrenia: post-mortem study and review of magnetic resonance imaging findings. *Brit. J. Psich.* 180, 331-338.

Chandrabose, K.A., Cuatrecasas, P., Pottathil, R. y Lang, D.J. (1981). Interferon-resistant cell line lacks cyclooxygenase activity. *Sci.* 212, 329-331.

Chattopadhyay, S. (2004). Estrogen and schizophrenia: Any Link?. *The Internet Journal of Mental Health.* 2(1).

Christensen, O. y Christensen, E. (1988). Fat consumption and schizophrenia. *Act. Psychiatr. Scand.* 78, 587-591.

Clifford, J.J. y Waddington, J.L. (1998). Heterogeneity of behavioral profile between three new putative selective D3 dopamine receptor antagonists using an ethologically based approach. *Psychopharm.* 136, 284-90.

Condray, R., Glasgow, A.G. (2003) The relationship between membrane pathology and language disorder in schizophrenia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 69 (pp 449-460).

Conti, A., Rogers, J. Verdejo, P., Harding, C.R. y Rawlings, A.V. (1996). Seasonal influences on stratum corneum ceramide fatty acids and the influence of topical essential fatty acids. *Int. J. Cosm. Sci.* 18, 1-12.

Coyle, J., y Puttfarcken, P. (1993). Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Sci.* 262, 689-695.

Crawford, M.A. (1992). The role of dietary fats in biology: their place in the evolution of the human brain. *Nutr. Rev.* 50, 3-11.

Crow, T.J. (1990b) Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia. *Schizophr. Bul.* 16, 433-443.

Crow, T.J. (1997). Temporolimbic or transcallosal connections: Where is the primary lesion in schizophrenia and what is its nature?. *Schizophr. Bull.* 23, 521-523.

Crow, T.J. (1998). Schizophrenia as a tanscallosal misconnection syndrome. *Schizophr. Res.* 30, 111-114.

Crow, T.J., Ball, J. y Bloom, S. (1989). Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of disease. *Arch. Gen. Psych.* 46, 1145-1150.

Cundy, K.C., Kohen, R., Ames B.N. (1988). Determination of 8-hydroxyguanosine in human urine: a possible assay for in vivo oxidative DNA damage. *Bas. Life Sci.* 49, 479-482.

Cunnane, S.C (1996). Recent studies on the syntesis, beta-oxidation, and deficiency of linoleato and alpha-linoleato: are essential fatty acids more aptly named dispensable or conditionally dispensable fatty acids. *Can. J. Psysiol. Pharmacol.* 74, 629-639.

Currier, G.W. y Simpson, G.M. (1998). Antipsychotic medications and fertility. *Psychiatr Serv.* 49(2),175-176.

Danielsson, K., Flyckt, L., Edman, G. (2001). Sex differences in schizophrenia as seen in the Rorschach test. *Nord. J. Psychiatry.* 55(2), 137-142.

Davi, G, Falco, A. y Patrono, F. (2004). Determinants of F2-isoprostane biosynthesis and inhibition in man. *Chem. Phys. Lip.* 128, 149–163.

De Kock, M., Lottering, M.L., Grobler, C.J.S., Viljoen, T.C., Le Roux, M. y Seegers, J.C. (1996). The induction of apoptosis in human cervical carcinoma (HeLa) cells by gamma-linolenic acid. *Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids.* 55, 403-411.

De la Presa, S., Owens y Innis, S. N. (1999). Docosahexaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and a-linolenic acid deficient diet in formula-fed piglets. *J. Nutr.* 129, 2088-2099.

De Leon, J., Diaz, F. J., Josiassen, R. C. y Simpson, J. M. (2004). Possible individual and gender differences in the small increases in plasma prolactin levels seen during clozapine treatment. *Eur. Arch. Psychi. Clin. Neurosci.* 254, 318–325.

Delanty, N. y Dichter, M. (1998). Oxidative injury in the nervous system. *Act. Neurol. Scand.* 3, 145-153.

Dev, V.J, Krupp, P. (1995). Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother.* 6,197-208.

Dickson, R.A. y Hogg, L. (1998). Pregnancy of a patient treated with clozapine. *Psychiatr Serv.* 49(8), 1081-1083.

Draper, H.H., Squires, E.J., Mahmooch, H., Wu, J., Agarwal, S. y Hadley, M.A. (1993). Comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic. Biol. Med.* 15, 353-363.

Du Bois, T., Deng, Ch. y Huang, X. (2005). Membrane phospholipid composition, alterations in neurotransmitter systems and schizophrenia. *Progr. Neuropsychoph. Biol. Psych.* 29, 878 – 888.

Duvall, E. y Wyllie, A. (1986). *Immun. Today*, 7, 115-119.

Egan, M.F., El-Mallakh, R.S., Suddath, R.L., Lohr, J.B., Bracha, H.S., y Wyatt, R.J. (1992). Cerebrospinal fluid and serum levels of neuron-specific enolasa in patients with schizophrenia. *Psych. Res.* 43, 187-195.

Emsley, R., Myburgh, C., Oosthuizen, P. y Van Rensburg, S.J. (2002). Randomized, placebo-controlled study of ethynyl-eicosapentanoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am. J. Psych.* 159, 1596-1598.

Esterbauer, H., McBrien, D.C.H. y Slater, T.F., (1982). Free radicals, lipid peroxidation and cancer. *Lon. Acad. Press.* 101-128.

Esterbauer, H., Zollner, H. y Schaur, R.L. (1988). Hydroxyalkenyls: Cytotoxic products of lipid peroxidation. *Sci. Biochem.* 1, 311-317.

Fendri, C., Mechri, A., Khiari, G., Othman, A., Kerkeni, A. y Gaha, L. (2006). Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la schizophrénie : revue de la literatura. *L'Encéphale.* 32(2), 244-252.

Fenton, W., Hibbeln, J. y Knable, M. (2000). Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment schizophrenia. *Biol. Psych.* 47(1), 8-21.

Fenton, W.S., Dickerson, F., Hibbeln, J.R. y Knable, M. (2001). A placebo-controlled trial of omega-3 acid (ethyl eicosapentanoenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am. J. psych.* 158, 2071-2074.

Ferrali, M., Fulceri, R., Benedetti, A. y Comporti, M.(1980). Effects of carbonyl (4-hydroxyalkenyls) originating from the peroxidation of liver microsomal lipids on various microsomal enzyme activities of liver. *Res Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 30, 99-112.

Filbey, F., Toulopoulou, T., Morris, R., McDonald, C. (2008). Selective attention deficits reflect increased genetic vulnerability to schizophrenia. *Schizophr. Res.*

Folch, J.M., Lees, M. y Stanley, S.G. (1957). A Simple method for the isolation and purification of total lipids fro animal tissues. *J Biol Chem.* 226(1), 497-509.

Frederikse, M., Lu, A. y Aylward, E. (2000). Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *Am. J. Psych.* 157, 422-427.

Fukuzako, H., Fukuzako, T., Hashiguchi, T., Kodama, S. (1999). Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naive schizophrenic patients. *Am. J. Psych.* 156 (8), 1205.

Galou, G., Tuelland, A., Legras, B., Maugendre, D., Alanic, H. y Cloarec, L.(1993). Plasma malondialdehyde in type 1 y 2 diabetic patients. *Clin. Chim. Act.* 214, 227-234.

Goldberg, S.C., Schooler, N.R., Davidson, E.M. y Kayce, M.M. (1966). Sex and race differences in response to drug treatment among schizophrenia. *Psychopharm.* 9(1), 31-47.

Goldman, P.S. (1991). Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. The relevance of working memory. Carroll, B.J. y Barret, J.E. (Eds). *Psychopathology and the brain.* (pp 1-24). Ed. Raven Press. Nueva York.

Goldstein, D.J., Corbin, L.A. y Fung, M.C. (2000). Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharm.* 20(4), 399-403.

Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Goodman, J. M., Koren, D. (1998). Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia. *Am. J. Psych.* 155 (10), 1358.

Golstein, J.M. y Linnk, B.G. (1988). Gender and the expression of schizophrenia. *J Psych. Res.* 22(2), 141-155.

Golstein, J.M., Cohen, L.S., Horton, N.J., Lee, H., Andersen, S., Tohen, M., Crawford, A. y Tollefson, G. (2002). Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol. *Psych. Res.* 110(1), 27-37.

Goodfriend, T.L. y Ellilt, M.E. (1995). Fatty acids in cell signalling. *Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids.* 52, 75-211.

Gruzelier, J. H., Wilson, L., Liddiard, D., Peters, E. y Pusavat, L. (1999). Cognitive asymmetry patterns in schizophrenia: active and withdrawn syndromes and sex differences as moderators. *Schizophr. Bull.* 25(2), 349-362.

Gur, R.E., Turetsky, B.I. y Cowell, P.E. (2000). Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch. Gen. Psych.* 57, 769-775.

Haag, M. (2003).. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psych.* 48(3), 195-203.
Haas, G.L., Sweeney, J.A., Hein, D.A., Goldman, D. y Deck, M. (1991). Gender differences in schizophrenia (abstract). *Schizophr. Res.* 4 (3), 277.

Haddad, J. (1998). Lipoperoxidation as a measure of free radical injury in otitis media. *Laryngosc.* 108, 524-530.

Hafner H. Schizophrenia: do men and women suffer from the same disease? . (2002).*Rev. Psiq. Clín.* 29 (6):267-292

Hallivell, B. (1992). Reactive oxygen species and the central nervous system. *J. Neurochem.* 59, 1609-1623.

Haug, J. (1962). Neuroencephalographic studies in mental disease. *Act. Psych. Neurol.* 165, 11-104.

Haukka, J., Suvisaari, J. y Lonnqvist, J. (2003). Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. *Am J Psych.* 160(3), 460-463.

Heinrichs, D.W., Hanlon, T.E. y Carpenter, W.T. (1984). The Quality of Life Scale: An instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull.* 10, 388-399.

Herken, H., Uz, E., Ozyurt, H., Soğut, S., Virit, O. Y Akyol, O. (2001). Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol. Psych.* 6, 66-73.

Hersi, A.I., Kitaichi, K. y Srivastava, L.K. (2000). Dopamine D-5 receptor modulates hippocampal acetylcholine release. *Br. Res Mol.* 76(2), 336-40.

Heunks, L. y Dekhuijzen, P. (2000). Respiratory muscle function and free radicals: from cell to COPD. *Thorax.* 55, 704-706.

Hoff, A.L., Weineke, M., Faustman, W.O., Horon, R., Sakuma, M. y Balnkfeld, H. (1998). Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients. *Am J Psych.* 155, 1437-1439.

Hoff, A.L., Wieneke, M. y Horon, R. (1997). Estrogen levels relate to neurophysiological function in female schizophrenics. *Schizophr. Res.* 24, 107.

Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., Mackay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am. J. Psych.* 162, 2233-2245.

Horáková, L., Uraz, V., Ondrejicková, O., Lokovic, L. y Juránek, I. (1991). Effect of stabadine on brain lipid peroxidation induced by incomplete ischemia and subsequent reperfusion. *Biomed. Biochim. Act.* 50(8), 1019-101925.

Horrobin, D.F. (1981). Loss of delta-6-desaturase activity as a key factor in aging. *Med. Hypoth.* 7, 1211-1220.

Horrobin, D.F. (1990a). Gamma linolenic acid: an intermediate in essential fatty acid metabolism with potential as an ethical pharmaceutical and as a food. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1, 1-41.

Horrobin, D.F. (1992a). Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Prog. Lip. Res.* 31, 162-194.

Horrobin, D.F. (1997). Overview: The role of brain lipid metabolism in schizophrenia. *Prostaglandins, Leukotrienes, Essent. Fatty Acids.* 57, 208.

Horrobin, D.F. (1998). The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 30, 193-208.

Horrobin, D.F. y Bennet, C.N. (1999). New gene targets related to schizophrenia and other psychiatric disorders: enzymes, binding proteins and transport proteins involved in phospholipid and fatty acid metabolism. *Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids.* 60(3), 141-67.

Horrobin, D.F., Ally, A.I., Kamali, R.A., Karmazin, M., Manku, M.S. y Morgan, R.O. (1978). Prostaglandins and schizophrenia: further discussion of the evidence. *Psychol. Med.* 8, 43-48.

Horrobin, D.F., Glen, A.I.M. y Hudson, C.J. (1995). Possible relevance of phospholipid abnormalities and genetic interactions in psychiatric disorders: the relationship between dyslexia and schizophrenia. *Med. Hypoth.* 45, 605-613.

Horrobin, D.F., Glen, A.I.M., Cantrill, R.C. (1997). Clozapine: elevation of membrane unsaturated lipid levels as a new mechanism of action. *Schizophr. Res.* 24, 214.

Horrobin, D.F. (1998). The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 30:193-208.

Howdeshell, L.K (2002). A Model of the Development of the Brain as a Construct of the Thyroid System. *Envir. Healt. Persp.* 110(3), 337-348.

Huang, Y.S., Horrobin, D.F. (1987). Sex differences in n-3 and n-6 fatty acid metabolism in EFA-depleted rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 185. 291-296.

Huang, Y.S., Horrobin, D.F., Watanabe, Y., Bartlett, M.E. y Simmons, V.A. (1990). Effects of dietary linoleic acid on growth and liver phospholipid fatty acid composition in intact and gonadectomised rats. *Biochem. Arch.* 6, 47-54.

Huang, Z.H., Bates, E.J. y Ferrante, J.V. (1997). Inhibition of stimulus-induced endothelial cell intercellular adhesion molecule-1, E-selectin and vascular cellular

adhesion molecule-1 expression by arachidonic acid its hydroxyl and hydroperoxy derivatives. *Circ. Res.* 80, 149-158.

Huber, T.J.(2005). Schizophrenia; Estrogen may have neuroprotective effect on men, as well as women. *Lif. Sci. We. USA*, 1598.

Jacobi, W., Winkler, H. (1928). Encephalographische studien an schizophrener. *Arch. Psychiatry*, 84, 208-226.

Jeding, I., Evans, P.J., Akanmu, D., Dexter, D., Spencer, J.D., Aruoma, O.I., Jenner, P. y Halliwell, B. (1995). Characterization of the potential antioxidant and pro-oxidant actions of some neuroleptic drugs. *Biochem. Pharmacol.* 49, 359-365.

Johnstone, E.C., Crow, T.J., Frith, C.D. (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2, 924-926.

Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., Marmot, M. (1994). Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*. 344, 1398-1402.

Kaiya, H., Takei, A. y Morita, K. (1985). Clinical and Pharmacological Studies in Psychiatric Disorders. Burrows and T.R. Norma (Eds). *Prostaglandin E1 treatment of schizophrenia: a second trial.* (pp. 202-210). G.G: John Libbey, London.

Kang, J.X. y Wang, J. (2005). A simplified method for analysis of polyunsaturated fatty acids. *BMC Biochem.* 1-4.

Kaplan, H., Sadock, B. y Grebb, J. (1991). Synopsis of Psychiatry. Behavioral sciences clinical psychiatry. Cap 13. *Schizophrenia.* Wilkins & Wilkins (Eds). (pp. 462).

Kapur, S. y Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotic? A new hypothesis. *Am. J. Psych.* 158, 360-9.

Kasper, S., Tauscher, J. y Kufferle, B. (1999). Dopamine and serotonin receptors in schizophrenia: results of imaging studies and implications for pharmacotherapy in schizophrenia. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* 249(S4), 83-9.

Kaufmann, W.E., Worley, P.F., Bremer, M. y Isakson, P. (1996). Cox-2 a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 2317-2321.

Kaufmann, W.E., Yamagata, K., Andreasson, K.I. y Worley, P.F. (1994). Rapid response genes as markers of cellular signalling during cortical histogenesis: their potential in understanding mental retardation. *Int. J. Dev. Neurosci.* 12, 263-271.

Kautiainen, A., Vaca, C.E. y Granath, F.(1991). Studies on the relationship between hemoglobin and DNA adducts of malondialdehyde and their stability in vivo. *Carcinog.* 14, 705-708.

Kay, S.R. y Sevy, S. (1990) Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 16, 537-545.

Kay, S.R., Opler, L.A. y Fiszbein, A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261-276.

Keefe, R.S.E., Young, C.A., Rock, S.L., Purdon, S.E., Gold, J.M. y Breir, A. (2006). One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 8, 11-15.

Kelly, D., Conley, R.R. y Tamminga, C.A. (1999). Differential olanzapine plasma concentrations by sex in a fixed-dose study. *Schizophr Res.* 40(2), 101-104.

Kemether, E. M., Buchbaum, M. S., Byne, W., Hazlett, E. A., Haznedar, M., Brickman, A. M., Platholi, J. y Bloom, R. (2003). Magnetic Resonance Imaging of mediodorsal, pulvinar and centromedian nuclei of the thalamus in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psych.* 60, 983-991.

Kemether, E. M., Buchbaum, M. S., Byne, W., Hazlett, E. A., Haznedar, M., Brickman, A. M., Platholi, J. y Bloom, R. (2003). Magnetic Resonance Imaging of mediodorsal, pulvinar and centromedian nuclei of the thalamus in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psych.* 60, 983-991.

Keshavan, M.S., Haas, G.L. y Kanhn, C.E. (1998). Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible?. *J. Psych. Res.* 32, 161-167.

Keshavan, M.S., Stanley, J.A. y Pettegrew, J.W. (2000). Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings. Part II. *Biolog. Psych.* 48, 369-380.

Kivits, G.A.A., Ganguli, M.A.C.R. y Christ, E.J. (1981). The composition of alkanes in exhaled air of rats as a result of lipid peroxidation in vivo. Effects of dietary fatty acids, citamin E and selenium. *Biochim. Biophys. Act.* 665, 559-570.

Kiyoto Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Lee, Ch-U., Ciszewski, A. A., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F. A. y McCarley, R. W. (2003). Progressive Decrease of Left Superior Temporal Gyrus Gray Matter Volume in Patients With First-Episode Schizophrenia. *Am. J. Psych.* 160, 156-164.

Kneepkens, C.M., Lepage, G. y Roy, C.C. (1994). The potential of the hydrocarbon breath test as a measure of lipid peroxidation. *Free Radic. Biol. Med.* 17, 127-160.

Knutson, M.D. y Viteri, F.E. (1996). Concentration breath samples using liquid nitrogen: A reliable method for de simultaneous determination of ethano and pentane. *Anal. Biochem.* 242, 129-135.

Ko, Y. H., Joe, S. H., Cho, W., Park, J. H., Lee, J. J., Jung, I. K., Kim, L., y Kim, S. H. (2006). Estrogen, Cognitive Function and Negative Symptoms in Female Schizophrenia. *Neuropsychobio.* 53, 169-175.

Kodama, M., Fujioka, T. y Duman, R.S. (2004). Chronic Olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hipocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psych.* 56, 579-580.

Kodas, E., Galineau, L., Bodart, S., Vancassel, S., Guilloteau, D., Besnard, J.C. y Chalon, S. (2004). Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polynsaturated fatty acids in the rat. *J. Neurochem.* 89, 695-702.

Koletzko, B. (1992). Fats for brains. *Eur. J. Clin Nutr.* 46, S51-S62.

Konradi, C. y Heckers, S. (2001). Antipsychotic drugs and neuroplasticity insights into treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol Psych.* 50, 729-742.

Kopola, L., Clark, C. y Hurwitz, T.A. (1989). Sex differences in olfactory function in schizophrenia. *Am J Psych.* 146, 1320-1322.

Kovaleva, E.S., Orlov, O.N., Tsutsulkovskaia, M.I. y Vladimirova, T.V.(1989). Lipid peroxidation inpatients with schizophrenia. *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Imeri Kossakova.* 89, 108-110.

Kramer, K., Voss, H.P., Grimberger, J.A., Timmerman, H. y Basr, A. (1987). The effects of ischemia and recirculation, hypoxia and recovery on antioxidant factors and b-adrenoreceptor density: is the damage in erythrocytes a reflection of brain damage caused by complete cerebral ischemia and by hypoxia? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 149, 568-575.

Kubicki, M., mccarley, R. W. Y Shenton, M. E.(2005). Evidence for white matter abnormalities in schizophrenia. *Curr. Opin. Psych.* 18, 121-134.

Kusumi, I., Takahashi, Y. y Suzuki, K. (2000). Differential effects of subchronic treatments with atypical antipsychotic drugs on dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptors in the rats brain. *J. Neural transm.* 107(3), 295-302.

Labelle, A., Light, M. y Dunbar, F. (2001). Risperidone treatment of outpatients with schizophrenia: no evidence of sex differences in treatment response. *Can J Psych.* 46(6), 534-541.

Lane, H.Y., Chang, Y.C., Chang, W.H., Lin, S.K., Tseng, Y.T. y Jann, M.W. (1999). Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psych.* 60(1), 36-40.

Levine, J., Stahl, Z., Sela, B.A., Ruderman, V. y Belmaker, R. (2002). Elevated homocysteina levels in young male patients with schizophrenia. *Am. J. Psych.* 159, 1790-1792.

Lewine, R. (2004). At Issue: Sex and Gender in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 30(4), 755.

Lewine, R.R., Walker, E.F., Shurett, R., Caudle, J. y Haden, C. (1996). Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenic patients. *Am J Psych.* 153(9), 1178-1184.

Lewis, D. A. y Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu. Rev. Neurosci.* 25, 409-32.

Liday, L.A., Pippenger, C.E., Howard, A.A. y Lieberman, J.A. (1995). Free radical scavenging enzyme activity and related trace metals in clozapine-induced agranulocytosis. A pilot study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 15, 353-360

Lieberman, J., Jody, D., Geisler, S., Alvir, J., Loebel, A., Szymanski, S., Woerner, M., & Borenstein, M. (1993). Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50, 369-376.

Lindamer, L.A., Buse, D.C., Auslander, L., Unutzer, J., Bartels, S.J. y Jeste, D.V. (2003). A comparison of gynecological variables and service use among older women with and without schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 54(6), 902-904.

Lindenmayer, J.P., Brown, E., Bakjer, R.W., Shao, L., Schuh, L.M. y Stauffer, V.L. (2002). Validation of a Mania-Like Symptom Subscale for Positive and Negative Syndrome Scale. Reunion del European College of Neuropsychopharmacology. Barcelona.

Linnet, K. y Olesen, O.V. (2002). Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients: influence of carbamazepine comedication. *Ther Drug Monit.* 24(4), 512-517.

López, C., Agudelo, A., Gómez, J., Ruiz-Linares, A. y Ospina, J. (2001). Aspectos genéticos. J. Téllez & A López (Eds.) *Aspectos neurocognitivos de la esquizofrenia*. Edit. Nuevo Milenio, (pp. 287-302). Bogotá.

Lovell, M.A., Ehmann, W.D., Butler, S.M. y Markesbery, W.R. (1995). Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurol.* 45, 1594-1601.

Lucas, A., Morley, R., Cole, T.J., Lister, G. y Leeson-Payne, C. (1992). Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet.* 339, 261-264.

Lund, B.C. y Perry P.J. (2001). Olanzapine: an atypical antipsychotic for schizophrenia. *Exp. op. pharmacother.* (2), 305-323.

Mahadik, S.P., Scheffer, R. (1996). Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia. *Prostaglandins leukotriens essent fatty acids*, 55, 45-54.

Mahadik, S., Evans, D. y Lal, H. (2001). Oxidative stress and role of antioxidant and ω -3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Progr Neuropsychoph. Biol. Psych.* 25, 463-493.

Mahadik, S., Mukherjee, S., Scheffer, R., Corrente, E. y Mahadik, J. (1998). Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis. *Biol. Psych.* 43, 674-679.

Mahadik, S.P. y Evans, D. (1997). Essential fatty acids in the treatment of schizophrenia. *Drugs of Today*, 33(1), 5-17.

Mahadik, S.P. y Mukherjee, S. (1996a). Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophr. Res.* 19, 1-18.

Mahadik, S., & Scheffer, R. (1996). Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia. *Prostaglandins leukotriens essent fatty acids*, 55:45-54.

Mahadik, S.P., Mulchandani, M., Hegde, M.V. y Ranjekar, P.K. (1999a). Phospholipid Spectrum Psychiatric Disorders. D. Horrobin, AL. Glen and M. Peet (Eds). *Cultural and socioeconomic differences in dietary intake of essential fatty acids and antioxidants: Effects on outcome.* (pp 167-179), *Marius Press*, Carnforth, UK.

Mahadik, S.P., Sitasawad, V., Mulchandani, M. (1999b). Phospholipid spectrum psychiatric disorders. D. Horrobin, AL. Glen and M. Peet (Eds) *Membrane peroxidation and the neuropathology of schizophrenia.* (pp 99-111), *Marius Press*, Carnforth, UK.

Mahadik, S.P., Terry, A., Hill, W.D., Evans, D.R. y Rausch, L.J. (2000). Neuroprotective actions of olanzapine in rat: mechanism. *Biol Psych.* 47, 1-173.

Makrides, M., Neumann, M., Simmer, K., Pater, J. y Gibson, R. (1995). Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet.* 345, 1463-1468.

Maragnoli, M.E., Fumagalli, F., Gennarelli, M., Racagni, G. y Riva, M.A.(2004). Fluoxetine and olanzapine have synergistic effects in the modulation of fibroblast growth factor 2 expression within the rat brain. *Biol Psych.* 55, 1095-1102.

Marangos, P. (1987). Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Ann. Rev. Neurosc.* 10, 269-95

Marek, L., Wesselborg, S. y Schulze, K. (1999). The role de caspases in development immunity and apoptotic signal. Transducción: Lesson from knockout mice. *Immun.* 10, 620-639.

Marra, C.A., De Alaniz, M.J. (1989). Influence of testosterona administration on the biosíntesis of unsaturated fatty acids in maled and female rats. *Lip.* 24, 1014-1019.

Mathews, C.K., Van Holde, K.E., Ahern, K.G (2002). *Lípidos, membranas y transporte celular*. Ed. Pearson educación S.A, Madrid. Cap. 10, (pp.353-363).

Maxwell, S. (1995). Prospects for the use of antioxidants therapies. *Drugs*, 49, 345-361.

Mayes, P.A. (1994). Bioquímica de Harper Murray, Mayes, Granner y Rodwell (eds). *Estructura y función de las vitaminas liposolubles*. Manual Moderno. (pp.701-713). México DF.

McCreadie, R.G. (1997). The Nithsdale schizophrenia surveys. Breast-feeding and schizophrenia: preliminary results and hypotheses. *Br. J. Psych.* 170, 334-337.

McCreadie, R.G., MacDonald, E., Wiles, D., Campbell, G. y Paterson, J.R. (1995). The nithsdale schizophrenia surveys XIV: Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia and in normal subjets. *Br. J. Psich.* 167,610-617.

Mcewen, B. S. (1980). Gonadal Steroids and Brain Development. *Biol. Repr.* 22, 43-48.

McGahon, B., Clements, M.P. y Lynch, M.A. (1997).The ability of aged rats to sustain long term potentiation is restored when the age-related decrease in membrane arachidonic acid concentration is reverses. *Neurosci.* 81, 9-16.

McGrath, J., Murray, R. (1995). Schizophrenia. Hirsch, S.R. Weinberger. Dr (Eds). *Risk factors for schizophrenia: from conception to birth*. Blackwell. (pp. 187-205). Oxford.

McNeil, T., CantorGraae, E. y Weinberger, D. (2000). Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am. J. Psych,* 57, 203-212.

McNeil, T.F., Cantor-Graae, E., Nordstrom, L.G. y Rosenlund, T. (1993). Head circumference in preschizophrenic and control neonates. *Br. J. Psychiatry* 162, 517-523.

-
- Mead, J.F., Alfili-Slater, R.B., Howton, D.R. y Popjak, G. (1986). *Lipids: Chemistry, Biochemistry, and nutrition*. Plenum Press. New York.
- Medina, H.V., Ramos, L.J., Luquin, D.A.S., Cerdán, S.L.F., Garcia, E.J. y Navarro, R.A. (2007). Increased lipid peroxidation and neuron specific enolase in treatment refractory schizophrenics. *J. Psych. Res.* 41, 652-658.
- Mellor, J.E., Laugharne, J.D. y Peet, M. (1995). Schizophrenic symptoms and dietary intake of n-3 fatty acids. *Schizophr. Res.* 18, 85-86.
- Meltzer, H.Y., Matsubara, S. y Lee, J.C. (1989). Classification of typical and atypical antipsychotic drug on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther.* 251, 238-46.
- Menon, V., Anagnoson, R. T., Glover, G. H. Y Pfefferbaum, A. (2001). Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence for Disrupted Basal Ganglia Function in Schizophrenia. *Am. J. Psych.* 158, 646-649.
- Merkel, M., Eckel, R. y Goldberg, I. (2002). Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J. Lip. Res.* (43), 1997-2006.
- Michel, T. M., Thome, J., Martin, D., Nara, K., Zwerina, S., Tatschner, T., Weijers, H. G. Y Koutsillieri, E. (2004). Cu, Zn- and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. *J. Neu. Transm.* 111, 1191-1201.
- Michelle S. Friedman, M. S., Bruder, G. E., Nestor, P. G., Stuart, B. K., Amador, X. F. y Gorman, J. M. (2001). Perceptual asymmetries in schizophrenia: subtype differences in left hemisphere dominance for dichotic fused words. *Am. J. Psych.* 158, 1437-1440.
- Mills, D.E. (1991). Dietary omega 3 and omega 6 fatty acids and cardiovascular responses to pressor and depressor stimuli. *World Rev. Nutr Diet.* 66, 349-357.
- Montoya, A., Lepage, M. Y Malla, A..(2005). Disfunción estructural del lóbulo temporal en pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia. *Sal. Men.* 28, (2), 33-39.
- Morisset, S., Sahn, U.G. y Traiffort, E. (1999). Atypical neuroleptics enhance histamine turnover in brain via 5-hidroxy-tryptamine 2A receptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther.* 288, 590-6.
- Morita, S., Snider, M.T. y Inada, Y. (1986). Increased N-pentane excretion in humans: a consequence of pulmonary oxygen exposure. *Anesth.* 64, 730-733.
- Morrison, W.R. y Smith, L.L.M. (1964). Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride-methanol. *J. lip. res.* 5, 600-608.

Morrow, J.D., Awad, J.A., Boss, H.J., Blair, I.A. y Roberts, L.J. II. (1992). Non-cyclo-oxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89, 10721-10725.

Morrow, J.D., Awad, J.A., Kato, T., Takahashi, K., Badr, K.F. y Roberts, L.J., II.(1992). Formation of novel Non-cyclo-oxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) in carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J. Clin. Invest* 90, 2505-2507.

Morrow, J.D., Frei, B., Longmire, A.W., Gaziano, J.M., Lynch, S.N., Shyr, Y., Strauss, W.E., Oates, J.A. y Roberts, L.J,II. (1995). Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers: smoking as a cause of oxidative damage. *N. Engl. J. Med.* 332, 1198-1203.

Morrow, J.D., Hill, K.E., Burk, R.F., Nammour, T.M., Badr, K.F. y Roberts, L.J. II. (1990). A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclo-oxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 87, 9383-9387.

Mowry, B. J., Holmans, P. A., Pulver, A. E., Gejman, P. V., Riley, B., Williams, N. M., Laurent, C., Schwab, S. G., Wildenauer, D. B., Bauche´, S., Owen7, M. J., Wormley, B., Sanders, A. M., Nestadt, G., Liang, K. Y., Duan, J.,Ribble, R., Norton, N., Soubigou, S., Maier, W., Ewen-White, K. R., deMarchi, N., Carpenter, B., Walsh, D., Williams, H., Jay, M., Albus, M., Nertney, D. A., Papadimitriou, G., O'Neill, A., O'Donovan, M. C., Deleuze, J-F., Lerer, F. B., Dikeos, D., Kendler, K. S., Mallet, J., Silverman, J. M., Crowe, R. R. y Levinson, D.F. (2004). Multicenter linkage study of schizophrenia loci on chromosome 22q. *Mol. Psych.* 9, 784-795.

Murphy, M.E., Scholich, H., Sies, H. (1992). Protection by glutathione and other thiol compounds against the loss of protein thiols and tocopherol homologs during microsomal lipid peroxidation. *Eur. J. Bioch.* 210(1), 139-146.

Murray, G.K., Jones, P.K., Moilanen, K., Veijola, J., Miettunen, J., Cannon, T.D. y Isohanni, M. (2006). Infant motor development and adult cognitive functions in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 81, 65- 74.

Murray, R.M. y Van, O. J. (1998). Predictors of outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharm.*18(2:1), 2-4.

Nakamura, K., Kawasaki, Y., Suzuki, M., Hagino, H., Kurokawa, K., Takahashi, T., Niu, L., Matsui, M., Seto, H. y Kurachi, M. (2004). Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional magnetic resonance imaging to distinguish between schizophrenic patients and normal subjects. *Schizophr. Bull.* 30(2), 393.

Nakamura, K., Kawasaki, Y., Suzuki, M., Hagino, H., Kurokawa, K., Takahashi, T., Niu, L., Matsui, M., Seto, H. y Kurachi, M. (2004). Multiple structural brain

measures obtained by three-dimensional magnetic resonance imaging to distinguish between schizophrenic patients and normal subjects. *Schizophr. Bull.* 30(2), 393.

Nanji, A.A., Khawaja, S., Tahan, S.R., Hossein, S.M.(1994). Plasma levels of a novel noncyclooxygenase-derived prostanoid (8-isoprostane) correlate with severity of liver injury in experimental alcoholic liver disease. *J. Pharma. Exp. Ther.* 269, 1280-1285.

Narr, K., Thompson, P., Sharma, T. (2000). Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. *Cereb. Cortex*, 10, 40-49.

Negre-Aminou, P., Nemenoff, R.A., Word, M.R., Houssaye, B.A. y Pfenninger, K.H. (1996). Characterization of phospholipase A2 activity enriched in the nerve growth cone. *J. Neurochem.* 67, 2599-2608.

Neumann, N.U. y Frasc, K. (2001). Olanzapine and pregnancy. 2 case reports. *Nervenarzt.* 72(11), 876-878.

Neuroprotection-implications for negative symptoms in schizophrenia. *Psychoneuroendocr.* (28), 83-96.

Niemann, K., Hammers, A. y Coenen, V. (2000). Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode and normal control subjects. *Psych. Res.* 99, 93-110.

Nieuwenstein, M., Alemán, A. y Han, H. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *J. Psych. Res.* 35, 119-125.

Nilsson, E., Lichtenstein, P., Cnattingius, S., Murray, R.M. y Hultman, C.M.(2002). Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophr Res.* 58(2-3), 221-229.

Niznikiewicz, M., Donnino, R., McCarley, W. R., Nestor, G. P., V. Iosifescu, D., O'Donnell, B., Levitt, J. y Shenton, E. M. (2000). Abnormal Angular Gyrus Asymmetry in Schizophrenia. *Am. J. Psych.* 157, 428-437.

Nojonen, M., Sanfilippo, M., Samanich, K., Ryer H, B., Wolkin, A., Duncan, E., Retrosen, J. (1993). Elevated PLA2 activity in schizophrenics and other psychiatric patients. *Biol. Psych.* 34, 641-649.

Nopoulos, P., Swayze, V. y Andreasen, N. (1996). Pattern of brain morphology in patients with schizophrenia and large cavum septi pellucidi. *J. Neuropsych. Clin. Neurosc.* 8, 147-152.

-
- Nopoulos, P., Swayze, V. y Flaum, M. (1997). Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol. Psych.* 1996, 41, 1102-1108.
- Nuñez, M., Peinado O.J., Vilaro, S. y Llobera, M. (1995). Lipoprotein lipasa activity in developing rat brain areas. *Biol. Neonate.* 68. 119-127.
- Nygaard, O., Langbakk, B. y Rommer, B. (1998). Neuron-specific enolasa concentrations in serum and cerebrospinal fluid in patients with no previous history of neurological disorder. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 58(3), 183-6.
- O'Brien, J.S. y Sampson, E.L. (1965). Lipid composition of the normal brain. Gray matter, white matter, and myelin. *J. Lip. Res.* 5, 537-544.
- O'Callaghan, E., Sham, P., Takei, N., Glover, G. y Murray, R.M. (1991b). Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet.* 337, 1248-1250.
- O'Carroll (2000). Cognitive impairment. Schiziphr. Of Patients With Schizophrenia: A Volumetric MRI Study. *Am. J. Psych.* 156, 603-609.
- Ohashi, K., Hamamura, T. y Lee, Y. (2000). Clozapine and olanzapine induced Fos expression in the medial prefrontal cortex is mediated by beta-adrenoceptores. *Neuropsych.-pharma.* 23(2), 162-9.
- Olesen, K. M., Jessen, H. M., Auger, C. J. Y Auger, A. P. (2005). Dopaminergic activation of estrogen receptors in neonatal brain alters progesterin receptor expression and juvenile social play behavior. *Endocr.*
- Onitsuka, T., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Kasai, K., Toner, S. K., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F. A., McCarley, R. W.(2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an mri study. *Am. J. Psych.* 161, 1603-161.
- Onitsuka, T., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Kasai, K., Toner, S. K., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F. A., McCarley, R. W.(2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an mri study. *Am. J. Psych.* 161, 1603-161.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (1993). Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales (CIE-10). *Descripciones Clínicas y pautas para el tratamiento, Esquizofrenia.* Meditor Ed. (pp. 91-105).
- Orsel, S., Akdemir, A. y Dag, I. (2004). The sensitivity of quality-of-life scale WHOQOL-100 to psychopathological measures in schizophrenia. *Compr. Psych.* 45(1), 57-61.

-
- Othmen, L.B., Mechri, A., Fendri, C., Bost, M., Chazot, G., Gaha, L. y Kerkeni, A. (2008). Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Progr. Neuropsychopharm. Bio. Psych.* 32(1), 155-159.
- Overall, J.E. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psych. Rep.* 10, 799-812. paranoid schizophrenia patients. *Progr. Neuropsychopharm. Biol. Psych.*
- Parma, A.M., Marangos, P.J. y Goodwin, F.K. (1981). A more sensitive radioimmunoassay for neuron-specific enolase suitable for cerebrospinal fluid determinations. *J. Neuroch.* 36(3), 10993-10996.
- Pearlson, G.D., Barta, P.A., Schrami, F.V. (1996). Brain size in schizophrenia (letter). *Arch. Gen. Psychiatry*, 48, 181-182.
- Peet, M. (1998). Maximum electroretinogram response to light is reduced in schizophrenic patients. *Wint. Schizophr. Workshop. Davos.* 8-13.
- Peet, M. (2002). Essential fatty acids: theoretical aspects and treatment implications for schizophrenia and depression. *Advan. Psych. Treat.* 8, 223-229.
- Peet, M., Horrobin, D.F., y E-E Multicentre Study Group (2002). *J. Psych. Res.* 36, 1, 7-18.
- Peet, M., Laugharne, J., Mellor, J.E. y Ramchand, C.N. (1996). Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 55, 119-122.
- Peet, M., Laugharne, J.D., Horrobin, D.F. y Reynolds, G.P. (1994). Arachidonic acid: a common link in the biology of schizophrenia?. *Arch. Gen. Psych.* 51, 665-666.
- Peet, M., Poole, J. y Laugharne, J. (1997b). Infant feeding and the development of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 24, 255.
- Peet, M., Zhi, J.Z., Selvam, K. y Ramchand, C. (1997). Plasma TBARS levels in unmedicated chronic schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 24, 1-2, 66.
- Pettegrew, J.W., Keshavan, M.S. y Minchew, N.J. (1993). ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy: neurodevelopment and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 19, 35-53.
- Pettegrew, J.W., Keshavan, M.S. y Panchalingam, K. (1991). Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenic. *Arch. Gen Psych.* 48, 563-568.

Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O. Y Lieberman, J. (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am. J. Psych.* 160, 815-824.

Piomelli, D., Pilon C., Giros, B., Sokoloff, P., Martres, M.P. y Schwartz, J.C. (1991). Dpañime activation of the arachidonic acid cascade as basis for D1/D2 receptor synergism. *Nat.* 353, 164-167.

Pollock, B.G. (1997). Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharm. Bull.* 33(2), 235-241.

Poltarak, M., Fry, M.A. y Wright, R. (1996). Increases neuronal cell adhesion molecule in the CSF of pateitns with mood disorder. *J. Neurochem.* 66, 1532-1538.

Prior, WA., Bermúdez, E., Cueto., Squadrito, GL. (1996). Detection of aldehidyes in bronchoalveolar lavage of rats exposed to ozone. *Fund. Appl. Toxicol.* 34, 148-156col.

Puts, D. A., Jordan, C. L. Y Breedlove S. M. (2006). Defending the brain from strogen. *Nat. Neurosci.* 9(2), 155-156.

Quesada, I., Fuentes, E., Viso-León, M. C., Soria, B., Ripoll, C. Y Nadal, A. (2001). Low doses of the endocrine disruptor Bisphenol-A and the native hormone 17 β -estradiol rapidly activate the transcription factor CRE. *FASEB J.*

Quesada, I., Fuentes, E., Viso-León, M. C., Soria, B., Ripoll, C. Y Nadal, A. (2001). Low doses of the endocrine disruptor Bisphenol-A and the native hormone 17 β -estradiol rapidly activate the transcription factor CRE. *FASEB J.*

Qur, R. E. Y Chin, S. (1999). Laterality in functional brain imaging studies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(1).

Qur, R. E. Y Chin, S. (1999). Laterality in functional brain imaging studies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(1).

Rademaker, M. (2001). Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2(6), 349-351.

Ragland, J.D., Gur, R.E., Klimas, B.C., McGrady, N. y Gur, R.C. (1999). Neuropsychological laterality indices of schizophrenia: interactions with gender. *Schizophr Bull.* 25(1), 79-89.

Rahola, J.G. (2004). Farmacología de la olanzapina: Más allá de la ficha técnica. *Act. Esp. Psiq.* 32, 3-11.

Ramchand, C.N. y Peet, M. (1998). A new genetic abnormality in the region of the phospholipase A2 gene in schizophrenic patients. *Win. Schizophr. Workshop. Davos.* 8-13.

Rao, M.L. y Kolsch, H. (2003). Effects of estrogen on brain development and
Ravinder, R., Matcheri, K. y Yao, J.K. (2003). Reduced plasma antioxidants in first
episode patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 62(3), 205-212.

Richardson, A.J. (1994). Dyslexia, handedness and syndromes of psychosis-
proneness. *Int. J. Psychophys.* 18, 251-263.

Richardson, M. A., Read, L. L., Taylor, C. C. L., Reilly, M. A., Chao, H. M., Guynn,
R. W., Suckow, R. F. Y Clelland, J. D. (2005). Evidence for a Tetrahydrobiopterin
Deficit in Schizophrenia. *Neuropsychobio.* 52, 190-201.

Rieder, R.O. y Nichols, P.L. (1979). The offspring of schizophrenics . Hiperactivity
and neurological softsigns. *Arch. Gen. Psych.* 36, 665-674.

Roberts, L.J. II. y Fessel, J.P. (2004).The biochemistry of the isoprostane,
neuroprostane and isofuran pathways of lipid peroxidation. *Chem. Phys. Lip.* 128,
173-186.

Roberts, L.J.II., Moore, K.P., Zackert, W.E., Oates, J.A. y Morrow, J.D.(1996).
Identification of the major urinary metabolite of the F2-isoprostane 8-iso-
prostaglandin F2a in humans. *J. Biol. Chem.* 20617-20620.

Rordorf, G., Uemura, Y. y Bonventre, J.V. (1991). Characterization of fosfolipasa
A2 (PLA2) activity in gerbil brain: enhanced activities of cytosolic, mitochondrial,
and microsomal forms alter ischemia and reperfusion. *J. Neurosci.* 1, 1829-1836.

Ross, B.M., Turenne, S. y Mosezynska, A. (1999). Differential alteration of
phospholipase A2 activities in brains of patients with schizophrenia. *Br. Res.* 821,
407-413.

Ross, M.A, Glen, A.I.M. (b.232). Breath alkanes in schizophrenia. *Highl. Psych.*
Res. Foun. Craig Dunain Hospital. Uk.

Roth, B., Buckley, P.F. y Schulz, S.C. (1999). Schizophrenia in a molecular age
(review of Psychiatry). Tamminga C.A. (eds). Molecular biology and antipsychotic
medications. *Am. Psych. Press.* Washington. (pp. 141-68).

Roth, R.H., Tam, S.Y., Ida, Y., Yang, J.X. y Dutch, A.Y. (1988). Stress and the
mesocorticolimbic dopamine systems. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 537, 138-147.

Salín, R.J. (1997). *Bases bioquímicas y farmacológicas de la neuropsiquiatría* Ed.
Mc Grow-Hill. (pp.158-164).

Salokangas, R.K., Honkonen, T., Stengard, E. y Koivisto, A.M. (2002). Symptom
dimensions and their association with outcome and treatment setting in long-term
schizophrenia. Results of the DSP project. *Nord J Psych.* 56(5), 319-327.

San Molina, L. y Arranz, M.B. (2004). Olanzapina intramuscular. *Act. esp. psiq.* 32, 38-49.

Sanz de la Torre, J. C., Barrios, M. Y Junqué, C. (2005). Frontal lobe alterations in schizophrenia: Neuroimaging and neuropsychological findings. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* 255, 236-244.

Sawaguchi, T. y Goldman-Rakic, P.S. (1994). The role of D1-dopamine receptors in working memory: local actions of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkey performing an oculomotor delayed-response task. *J. Neurophysiol.* 71, 515-28.

Scheffer, R.D., Bradley, J. y Mahalik, S.P. (1999). Elevated lipid peroxidation and phospholipase A2: Possible mechanism of the lower cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenia. *Biol. Psych.* 43, 101.

Schwartz, J.C., Díaz, J., Pilon, C. y Sokoloff, P. (2000). Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Br. Res. Rev.* 31(2-3), 277-87.

Segal M. et al.(2006). Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia patients, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (article in Press).

Seeman, M. V. (1997). Psychopathology in women and men: Focus on female hormones. *Am. J. Psych.* 154(12), 1641.

Seeman, M.V. (2004). Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am. J. Psych.* 161(8), 1324-1333.

Segal, M., Avital, A., Berstein, S., Derevenski, A., Sandbank, S. y Weizman, A. (2006). Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male.

Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Goodman, J.M., Koren, D., Turner, W.M. y Faraone, S.V. (1997). Sex differences in olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: Relationship to attention and verbal ability. *Bio. Psych.* 42, 104-115.

Selemon, L., Rajkowska, G. y Goldman-Rakic, P. (1995). Abnormally high neural density in the schizophrenic cortex: A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch. Gen. Psych.*, 52, 805-818.

Sham, P.C., O'Callaghan, E., Takei, N., Murray, G.K., Hare, E.H. y Murray, R.M. (1992). Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960, *Br. J. Psych.* 160, 461-466.

Shenton, E.M., Dickey, C.C., Frumin, M. y McCarley, W.R. (2001). A Review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 49, 1-52.

Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M. y McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 49, 1-52.

Szymanski, S., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D., Loebel, A., Geisler, S., Chakos, M., Koreen, A., Jody, D., Kane, J., Woerner, M., & Cooper, T. (1995). Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 152, 698–703

Simonian, N.A. y Coyle, J.T. (1996). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Pharmacol. Toxicol.* 36, 82-106.

Simopoulos, A.P. (1991). Omega-3 fatty acids in health and disease, and in growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.* 54, 538-463.

Sinclair, H.M. (1956). Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera. *Lancet.* 1, 381-383.

Snitz, B. E., macdonald III, A. Cohen, J. D., Cho, R. Y., Becker, T. Y Carter, C. S. (2005). Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: Functional activity in a medication-naïve state and effects of a short-term atypical antipsychotic treatment. *Am. J. Psych.* 162, 12.

Sorrenti, V., Di Giacomo, C., Renis, M., Russo, A., La Delfa, C., Peres-Polo, J.R. y Vanella, A. (1999). Lipid peroxidation and survival in rats following cerebral post-ischemic reperfusion: Effect of drugs with different molecular mechanism. *Drugs Exp. Clin. Res.* 20(5), 185-189.

Sparkes, R.S., Zollman, S. y Klisak, I. (1987). Human genes involved in lipolysis of plasma lipoproteins: mapping of loci for lipoprotein lipase to 8p22 and hepatic lipase to 15q21 *Genom.* 1, 138-143.

Springfield, J.R. y Levitt, M.D. (1994). Pitfalls in the use of breath pentane measurements to assess lipid peroxidation. *J. Lip. Res.* 35, 1497-1504.

Stadtman, E. y Levine, R. (2000). Protein oxidation. *Ann. NY. Acad. Sci.* 899 (191), 208.

Stahl, W. (2000). Lipid oxidation and antioxidants. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 3, 121-126.

Stevens, J.R. (1973). An anatomy of schizophrenia?. *Arch. Gen. Psych.* 29, 177-189.

Stevens, L.J., Zentall, S.S., Abate, M.L., Kuczek, T. y Burgess, J.R. (1996). Omega-3 fatty acids in boys with behaviour, learning and health problems. *Physiol. Behav.* 59, 915-920.

Stordy, B.J. (1995). Benefit of docohexaenoic acid supplements to dark adaptation in dyslexics. *Lancet.* 346-385.

Strassnig, M., Brar, J. y Ganguli, R. (2005). Dietary fatty acid and antioxidant intake in community-dwelling patients suffering from schizophrenia. *Schizophr. Res.* 76, 343- 351

Susser, E.S. y Lin, S.P. (1992). Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch. Gen. Psych.* 49, 983-988.

Szymanski, S., Lieberman, J.A. y Alvir, J.M. (1995). Gender differences in onset of illness, treatment response, cause and biologic indexes in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psych.* 152(5), 698-703.

Taborda, R.L. (2001). Aspectos neurocognitivos de la esquizofrenia. J. Téllez Y M. López (Eds.). *Antipsicóticos típicos*. Edit. Nuevo Milenio, (pp. 273-286). Bogotá.

Takahashi, R., Ito, H. y Horrobin, D.F. (1991). Fatty acid composition of serum phospholipids in an elderly institutionalized Japanese population. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. Tokyo.* 37, 401-409.

Tenyi, T., Trixler, M. y Keresztes, Z. (2002). Quetiapine and pregnancy. *Am J Psych.* 159(4), 674.

Thomas, M.J. (2000). The role of free radicals and antioxidants. *Nut.* 16(7), 716-718.

Thompson, G.A. (1992). The Regulation of membrane lipid metabolism. CRC. Boca Rarton, FL.

Toyokuni, S. (1999). Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol. Int.* 42, 91-102.

Tran, P.V., Dellva, M.A., Tollefson, G.D., Beasley, C.M.J.R., Potvin, J.H. y Kiesler, G.M. (1997). Extapiramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psycvhoparm.* 58(5), 205-211.

Tsapakis, E. M. Y Travis, M. J. (2005). *Pocket Reference to Schizophrenia (Handbook, Schizophrenia)*. London. Current Medicine Group Ltd.

Usall, J. (2003). Diferencias de género en la esquizofrenia. *Rev. Psiq. Fac. Med. Barna.* 30(5), 276-287.

Vaddadi, K.S. (1996). Dyskinesias and their treatment with EFAs. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 55, 89-94.

Van der Vliet, A. y Bast, A. (1992). Effect of oxidative stress on receptors and signal transmission. *Chem. Biol. Interact.* 85, 95-116.

Van Kammen, D.P., Poltorak, M. y Kelly, M.E. (1997). CFS neuronal cell adhesion molecule (N-CAM) in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 24, 68.

Vermuyten, K., Lowenthal, A. y Karcher, D. (1990). Detection of neuron-specific enolasa concentrations in cerebrospinal fluid from patients with neurological disorder by means of a sensitive enzyme immunoassay. *Clin. Chem. Act.*, 187,

Vilaro, S., Camps, L., Reina, M., Perez-Clausell, J., Llobera, M. y Olivecrona, T. (1990) Localización de lipoprotein lipasa to discrete areas of the guinea pig brain. *Br. Res.* 506, 249-253.

Villalobos, M.A., De la Cruz, J.P., Carrasco, T., Smith-Agreda, J.M. y Sánchez de la Cuesta, F. (1994). Effects of alpha-tocopherol on lipid peroxidation and mitochondrial reduction of tetraphenyl tetrazolium in the rat brain. *Br. Res. Bull*, 33(3), 313-318.

Wang, L., Hosakere, M., Trein, J.C.L., Miller, A., Tilak Ratnanather, J., Barch, D.M., Thompson, P.A., Qiu, A., Gado, H. M., Miller, I. M. y Csernansky, G. J. (2007). Abnormalities of cingulate gyrus neuroanatomy in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 93, 66-78.

Wang, X., Dykens, J. A., Perez, E., Liu, R., Yang, S., Covey, D. F. y Simpkins, J. W. (2006). Neuroprotective effects of 17 β -estradiol and nonfeminizing estrogens against H₂O₂ toxicity in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Mol. Pharmacol.* 70, 395-404.

Ward, P., Sutherland, J., Glen, E., Glen, A.I.M. y Horrobin, D.F. (1997a). Skin flushing in response to graded doses of topical niacin: a new test which distinguishes schizophrenics from controls. *Schizophr. Res.* 24, 70.

Watson, C. S., Alyea, R. A., Hawkins, B. E., Thomas, L. M., Cunningham, K. A., y Jakubas, A. A. (2006). Estradiol effects on the dopamine transporter – protein levels, subcellular location, and function. *J. Mol. Sign.*, 1(5), 1-14.

Ways, P. y Hanahan, D.J. (1964). Characterization and quantification of red cell lipids in normal man. *J. Lip. Res.* 5, 318-328.

Weinberger, D., Mattay, V. y Callicott, J. (1996). fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroim.* 4, 118-126.

Weinberger, D., y Berman, K., (1991). Functional localization in the brain in schizophrenia. *Rev. Psychic. APP. USA*, 10, 24.

Weinberger, D.R. (1995b). Schizophrenia: from neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*. 346, 552-557.

Wied, D. (1992). New biological vistas on schizophrenia. Lindenmayer, J.P., & Kay, S.R. (Eds). *Gamma type endorphins and schizophrenia*. (pp. 207-221). Edit Brunner Mazel. N.Y.

Willins, D.L., Deutch, A.Y. y Roth, B.L. (1997). Serotonin 5-HT_{2A} receptors are expressed on pyramidal cells and interneurons in the rat cortex. *Synapse*. 27, 79-82.

Ximenes da Silva, A., Lavialle, F., Gendrot, G., Guesnet, P., Alessandri, J.M. y Lavialle, M. (2002). Glucosa transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Neurochem*. 81, 1328-1337.

Y. Burgess J.(2006). Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 75, (pp. 299-308).

Yacubian, J., De Castro, C., Ometto, M., Barbosa, E., De Camargo, C., Tavares, H., Cerri, G. y Gattaz, W. (2002). ³¹P-spectroscopy of frontal lobe in schizophrenia: alterations in phospholipid and high-energy phosphate metabolism. *Schizophr. Res*. 58, 117- 122.

Yang, Z.X., Long, T.Y., Yuan, C.L., Ying, W.G., Xu, Q., Shen, Y., and Feng, Z.D. (2006). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr. Res. USA*, 81(2), 291-300.

Yao, J. K., Leonard, S. Y Reddy, R. D. (2004). Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 30(4), 923.

Yao, J. K., Leonard, S. Y Reddy, R. D. (2004). Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 30(4), 923.

Yao, J.K., Reddy, R.D. y Van Kammen, D.P. (1998). Reduced level of plasma antioxidant uric acid. *Schizophr*. 80, 29-30.

Yao, J.K., Reddy, R.D., Pettegrew, J.W. y Van Kammen, D.P. (2000). Membrane deficits in schizophrenia. *Biol. Psych*., 47, 1- 58.

Yassa, R. y Jeste, D. (1992). Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull*. 18(4), 701-715.

Yogev, Y., Ben-Haroush, A. y Kaplan, B. (2002). Maternal clozapine treatment and decreased fetal heart rate variability. *Int J Obstet Gynaecol*. 79(3), 259-260.

Yoshiro, O., Tomoyoki, S. y Kenji, O. (2001). A Review of MRI studies of progressive brain changes in schizophrenia. *J. Med. Dent. Sci.* 48, 61-67.

Yudofsky, S.C., Silver, J.M., Jackson, W., Endicott, J. y Williams, D. (1986). The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am. J. Psych.* 143, 35-39

Yukawa, E., Ichimaru, R., Maki, T.(2003). Interindividual variation of serum haloperidol concentrations in Japanese patients—clinical considerations on steady-state serum level-dose ratios. *J. Clin. Pharm. Ther.* 28(2), 97-101.

Zhang, X. Tan, Y., Cao, L., Wu, G., Xu, Q., Shen, Y. y Zhou, D. (2006). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr. Res.* 81(2-3), 291-300.

Zimmer, L., Vancassel, S., Cantagrel, S., Breton, P., Delamanche, S., Guilloteau, D., Durand, G. y Chalon, S. (2002).The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 75, 662-667.

Zwart, L.L., Merman, J.H., Commandeur, J.N.M. y Vermeulen, N.P.E. (1999). Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *F. Rad. Biol. Med.* 26.

ANEXO 1.

INFORMACION PARA EL FAMILIAR DEL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO. TITULO DEL PROTOCOLO.

“EFECTOS DIFERENCIALES DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE ANTIPSICOTICOS ATIPICOS, VITAMINA E Y OMEGA-3 EN MUJERES Y HOMBRES ESQUIZOFRENICOS”

REGISTRO DEL PROTOCOLO. 03-262-0002

MEDICO DEL ESTUDIO. Dra. Virginia Medina Hernández.

¿Cual es el propósito del estudio?

Se trata de un estudio realizado en el CCSM y la Universidad de Guadalajara, en 120 pacientes con esquizofrenia. El propósito del estudio evaluar los beneficios a corto y mediano plazo al recibir un tratamiento con Olanzapina adicionado con vitamina E y Omega 3.

¿Porqué fui invitado por mi medico a participar en el estudio?

Porque su medico determino que su caso puede ser manejado con Olanzapina que son medicamentos que están incluidos en el cuadro básico de IMSS. Su participación es este estudio es voluntaria.

¿Cual será la duración del estudio?

La duración del estudio será de 3 meses

¿Quién patrocina el estudio?

El estudio es patrocinado por la Universidad de Guadalajara y el CONACYT

¿Quién pagará el estudio?

Mientras participe en el estudio se le proporcionara el medicamento sin costo

¿Qué tendré que hacer si decido participar en el estudio?

Firmar el consentimiento, proporcionar información para la realización de la historia clínica, se le realizaran exámenes de laboratorio tanto de sangre como de orina para evaluar su estado de salud previa y durante la evolución del tratamiento. Se administrara Olanzapina y puede ser adicionado de manera aleatoria Vitamina E y omega-3, durante un periodo de 12 semanas. La dosis apropiada será asignada por el medico y será incrementada o disminuida durante el estudio de acuerdo a su necesidad. Usted podrá recibir otros medicamentos para el tratamiento de la esquizofrenia indicados por su medico y que se encuentran dentro del cuadro básico. Al salir del Hospital deberá acudir cuando sea citado para valorar su evolución.

¿Cuales son los riesgos potenciales y molestias de participar en este estudio?

Olanzapina. En algunos pacientes aumento de peso, somnolencia, hipotensión, incremento de los niveles de glucosa y diabetes.

Eventualmente este medicamento puede provocar aumento de la prolactina, galactorrea, amenorrea, ginecomastia y disminución de la libido y podría llegar a producir reacciones alérgicas leves, serias o poner en peligro la vida.

¿Que beneficios obtendré de mi participación en el estudio?

Recibirá los beneficios directos sobre su salud, pero es posible también que en el futuro los resultados de este estudio beneficien a otros pacientes con esquizofrenia.

¿Recibiré alguna remuneración por participar en el estudio?

Usted no recibirá remuneración económica alguna por participar, pero recibirá la medicación sin costo alguno mientras permanezca en el estudio.

¿Que sucede si decido dejar de participar en el estudio?

Su decisión de retirarse es absolutamente voluntaria y no afectara la relación con su medico, pero esta decisión debe ser informada de inmediato.

¿Puedo ser retirado del estudio?

Puede ser retirado del estudio si su medico determina que su condición mejorara con otro tratamiento, si falla en seguir las instrucciones del estudio, si presenta efectos secundarios inesperados o serios.

Existen tratamientos alternativos que su medico puede utilizar para tratar su condición.

¿Se dará a conocer a otros mi participación en el estudio?

Los datos personales y su expediente clínico serán manejados de manera confidencial y de manera anónima por el personal e Instituciones involucradas en el estudio.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Guadalajara, Jal. A _____ del 2006.
Por medio de la presente autorizo que mi (parentesco) _____ Nombre completo _____

Participo en el estudio titulado: "EFECTOS DIFERENCIALES DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE ANTIPSICOTICOS, VITAMINA E Y OMEGA-3 EN MUJERES Y HOMBRES ESQUIZOFRENICOS". Registrado ante comité local de investigación con N° 03-262-0002. Cuyo objetivo es evaluar los beneficios a corto y mediano plazo al recibir tratamiento con Olanzapina adicionado con Vitamina E y Omega -3.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en permitir que a mi paciente, se administre el medicamento Olanzapina u (medicamentos en cuadro básico) que podrá ser adicionado con vitamina E y Omega-3 (fuera de cuadro básico). Se lleve registro desde que ingresa hasta que sea dado de alta del estudio y que se le practiquen exámenes de laboratorio además de acudir cuando sea citado para valorar su evolución.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para su tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le platee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con el estudio o con su tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi representado (a) del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se identificará a mi representado (a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y firma del Padre, Madre, Tutor o Representante legal

Nombre, matricula y firma del Investigador principal

Nombre firma y parentesco Testigo

Nombre firma y parentesco Testigo

**ANEXO 2
HOJA CONCENTRADO DE DATOS**

1.-FICHA CLÍNICA

Clave del paciente _____ No. de paciente _____ Fecha
 Ingreso _____ Expediente. _____
 Nombre. _____ Edad. _____ Sexo. _____ Escolaridad. _____ Ocupación. _____
 Edo. Civil _____ Dirección _____ Teléfono. _____

2.- HISTORIA CLÍNICA.

Edad de inicio de la enfermedad. _____ Años de evolución. _____ Año del 1° internamiento _____ No. de internamientos _____

Antecedentes de patología mental familiar _____ Antecedentes diabetes _____ Antecedentes de hiperlipidemias. _____

Antecedentes Ginecológicos. G _____ P _____ A _____ C _____ MENARCA _____
 FUM _____ ANTICONCEPTIVOS _____
 Tabaco _____ Alcohol _____

PARAMETROS EVALUADOS	INGRESO HOSPITAL	EGRESO HOSPITAL	1° CONSULTA EXTERNS	2° CONSULTA EXTERNA	3° CONSULTA EXTERNA (ULTIMA)
CIRCUN. ABDOMINAL					
ESTATURA					
PESO					
IMC					
BH					
GLUCOSA					
GENERAL DE ORINA					
TRIGLICERIDOS					
COLESTEROL TOTAL					

ETAPAS DE ABORDAJE DEL PACIENTE

1° FASE INGRESO AL HOSPITAL	2° FASE ALTA DE HOSPITAL	3° FASE CONSULTA EXTERNA		4° FASE ULTIMA EVALUACION
1° DIA	14° - 21° DIA	1° CONSULTA CONTROL (30 DIAS)	2° CONSULTA CONTROL (60 DIAS)	3° CONSULTA CONTROL (90 DIAS)
A) EVALUACION CLINICA B) EXPLORACION FISICA - PESO - IMC - CIRC. ABDOMINAL C) ESCALAS - BPRS - PANSS - OAS - SAS D) LABORATORIO ORINA. EGO SANGRE. BH, GLUCOSA, TRICLIGERIDOS COLESTEROL: HDL, LDL MALONDIALDEHIDO (MDA) 4-HIDROXINONENAL (4-HNE) LIPIDOS DE RBC	A) EVALUACION CLINICA B) EXPLORACION FISICA - PESO - IMC - CIRC. ABDOMINAL C) ESCALAS - BPRS - PANSS - OAS - SAS - CDS - QLS - BDHI D) LABORATORIO *** NO SE REALIZARAN DURANTE ESTE PERIODO DE TIEMPO	1) EVALUACION CLINICA MENSUAL B) EXPLORACION FISICA - PESO - IMC - CIRC. ABDOMINAL C) ESCALAS - BPRS - PANSS - OAS - SAS - CDS - QLS - BDHI D) LABORATORIO *** NO SE REALIZARAN DURANTE ESTE PERIODO DE TIEMPO	1) EVALUACION CLINICA EVALUACION MENSUAL B) EXPLORACION FISICA - PESO - IMC - CIRC. ABDOMINAL C) ESCALAS - BPRS - PANSS - OAS - SAS - CDS - QLS - BDHI D) LABORATORIO *** NO SE REALIZARAN DURANTE ESTE PERIODO DE TIEMPO	1) EVALUACION CLINICA FINAL B) EXPLORACION FISICA - PESO - IMC - CIRC. ABDOMINAL C) ESCALAS - BPRS - PANSS - OAS - SAS - CDS - QLS - BDHI D) LABORATORIO ORINA. EGO SANGRE. BH, GLUCOSA, TRICLIGERIDOS: COLESTEROL: HDL, LDL MALONDIALDEHIDO (MDA) 4-HIDROXINONENAL (4-HNE) LIPIDOS DE RB

ANEXO. 4

ESCALA BREVE DE APRECIACIÓN PSIQUIÁTRICA BPRS

(Brief Psychiatric Rating Scale) BPRS

Evalúa días previos a la entrevista y momento actual

1	Quejas somáticas	1	2	3	4	5	6	7
2	Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
3	Aislamiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
4	Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
5	Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
6	Tensión	1	2	3	4	5	6	7
7	Postura y manierismo	1	2	3	4	5	6	7
8	Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
9	Humor depresivo	1	2	3	4	5	6	7
10	Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
11	Suspiciacia	1	2	3	4	5	6	7
12	Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5	6	7
13	Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7
14	Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7
15	Contenido inusual del pensamiento	1	2	3	4	5	6	7
16	Aplanamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
17	Excitación	1	2	3	4	5	6	7
18	Desorientación	1	2	3	4	5	6	7

Clave de calificación:

Puntuación total. ____

- | | |
|------------------------|-------------------------|
| 1. Ausente | 6. Grave |
| 2. Mínimo | 7. Extremadamente grave |
| 3. Leve | |
| 4. Moderado | |
| 5. Moderadamente Grave | |

ANEXO 5.

**ESCALA PARA SINDROME POSITIVO Y NEGATIVO DE LA
ESQUIZOFRENIA
(Positive and Negative Syndrome Scale) PANSS**

Subescala positiva	PANSS-P						
1. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
3. Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5	6	7
4. Excitación	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
6. Susplicacia/Persecución	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
Subescala Negativa	PANSS-N						
1. Afecto adormecido	1	2	3	4	5	6	7
2. Retirada emocional	1	2	3	4	5	6	7
3. Disminución de la empatía	1	2	3	4	5	6	7
4. Retirada social apática pasiva	1	2	3	4	5	6	7
5. Dificultad para pensar en abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6. Dificultad para dificultad fluida	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Escala Compuesta (positivo y negativo)	PANSS-C						
Subescala Psicopatología General	PANSS-PG						
1. Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
2. Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
3. Sentimientos de culpabilidad	1	2	3	4	5	6	7
4. Tensión	1	2	3	4	5	6	7
5. Manierismo y actitud postural	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7. Retraso motor	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7
9. Contenido de pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
10. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
11. Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
12. Falta de juicio y discernimiento	1	2	3	4	5	6	7
13. Alteración de la voluntad	1	2	3	4	5	6	7
14. Deficiente control de impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15. Preocupación	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7

Clave de calificación

Puntuación total:

1. Ausente
2. Mínimo
3. Leve
4. Moderado
5. Moderadamente grave
6. Grave
7. Extremo

ANEXO. TABLAS DE PSICOPATOLOGIA

Tabla 2. BPRS PRE-POST TRATAMIENTO HOMBRES Y MUJERES				
Wilcoxon				
BPRS Síntomas	Hom Plac	Hom Omega	Muj Plac	Muj Omega
1 Quejas Somáticas				
2 Ansiedad				
3 Aislamiento Emocional	.023	.025	.007	.011
4 Desorg. Conceptual			.042	.026
5 Culpa				
6 Tensión				
7 Postura y Manierismos				
8 Grandiosidad				
9 Depresión				
10 Hostilidad				
11 Suspiciacia	.011	.016	.007	.005
12 Alucinaciones	.027	.026	.011	.010
13 Retardo Motor				
14 Falta de Cooperación				
15 Pensamiento inusual	.006	.014	.007	.005
16 Aplanamiento afectivo	.034		.020	.006
17 Excitación				
18 Desorientación				.041

Tabla2. Se muestran las diferencias significativas del pre-post tratamiento de los síntomas reportados por el BPRS de los grupos de hombres y mujeres tratados con OLZ+PL y OLZ+O+VE.

Tabla 3. PANSS POSITIVO PRE-POST TRATAMIENTO HOMBRES Y MUJERES				
Wilcoxon				
PANSS Síntomas Positivos	Hom Plac	Hom Omega	Muj Plac	Muj Omega
1 Delirios	.006	.010	.007	.005
2 Desorg. Concep	.026	.039	.041	.027
3 Conducta alucinada	.027	.011	.010	.017
4 Excitación			.039	
5 Grandiosidad				
6 Suspiciacia/persec.	.007	.010	.007	.006
7 Hostilidad	.041			.027

Tabla3. Se muestran las diferencias significativas del pre-post tratamiento de los síntomas positivos del PANSS de los grupos de hombres y mujeres tratados con OLZ+PL y OLZ+O+VE.

Tabla 4. PANSS NEGATIVO PRE-POST TRATAMIENTO HOMBRES Y MUJERES. (Wilcoxon)				
PANSS Síntomas Negativos	Hom Plac	Hom Omega	Muj Plac	Muj Omega
1 Afecto adormecido		.020	.007	.005
2 Retirada emocional	.025	.017	.007	.007
3 Disminución de empatía	.039			.026
4 Retirada social apática	.033	.029	.011	.005
5 Dificultad pensar	.027	.035		.040
6 Dificultad conversar	.024			.046
7 Pensamiento estereotipado				

Tabla4. Se muestran las diferencias significativas del pre-post tratamiento de los síntomas negativos del PANSS de los grupos de hombres y mujeres tratados con olanzapina+placebo y olanzapina+omega3+vitaminaE.

Tabla 5. PANSS PSICOPATOLOGIA GENERAL PRE-POST TRATAMIENTO HOMBRES Y MUJERES (Wilcoxon)				
PANSS Psicop. Gen.	Hom Plac	Hom Omega	Muj Plac	Muj Omega
1 Preocupación somática				
2 Ansiedad	.041			
3 Culpa				
4 Tensión				
5 Manierismo y Postura				
6 Depresión				
7 Retardo Motor				
8 Falta de cooperación				
9 Pensamientos inusuales	.006	.010	.007	.007
10 Desorientación				
11 Atención deficiente	.027		.039	.019
12 Falta de juicio	.011	.017	.017	.011
13 Alteración de voluntad				
14 Deficiente control de im.				
15 Preocupación				
16 Evitación social activa	.031	.018	.023	.013

Tabla5. Se muestran las diferencias significativas del pre-post tratamiento de la psicopatología general del PANSS de los grupos de hombres y mujeres tratados con OLZ+PL y OLZ+O+VE.



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

COMITÉ DE ÉTICA

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA AL PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN

Efectos diferenciales del tratamiento con antipsicóticos atípicos, vitamina-E en
mujeres y hombres esquizofrénicos.

CON NÚMERO DE REGISTRO ET072008-57

RESPONSABLE Dra. Julieta Ramos Loyo

NOMBRE DEL ALUMNO Virginia Medina Hernández

APROBADO SIN MODIFICACIONES

RECHAZADO

SUGERENCIAS:

RECHAZADO DEBIDO A: _____

En caso de haber sido evaluado con sugerencias, se requiere someter a re-evaluación el proyecto de investigación, en primera instancia, al comité tutelar y posteriormente al Comité de Ética en un lapso máximo de 2 semanas a partir de esta fecha.

Se emite el presente DICTAMEN el día 16 de Julio
de 2008, firmando los integrantes del Comité de Ética
del Instituto de Neurociencias.

Presidente


Dr. Alfredo Feria Velasco


Secretaria

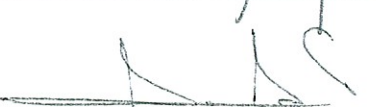
Dra. Marisela Hernández González

Vocales:


Dr. Jacinto Bañuelos Pineda


Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez


Dr. Andrés A. González Garrido


Dr. Jorge Juárez González

Ccp. Comité Tutelar correspondiente.