



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

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

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

DAÑO NEURONAL EN ESQUIZOFRÉNICOS REFRACTARIOS EVALUADO POR ENOLASA NEUROESPECÍFICA, LIOPERÓXIDOS Y RESONANCIA MAGNÉTICA

Tesis

que para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)**

presenta

Virginia Medina Hernández

Comité tutelar

Dra. Sonia Luquín De Anda (Directora)

Dra. Alicia Navarro Ruiz

Dra. Julieta Ramos Loyo

Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez

Guadalajara, Jalisco

Julio de 2004

AGRADECIMIENTOS.

Este proyecto pudo realizarse gracias a la participación de las siguientes Instituciones:

Centro de investigación Biomédica de Occidente (CIBO) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Instituto de Neurociencias del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA) de la Universidad de Guadalajara.

Centro Comunitario de Salud Mental No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Departamento de Neurociencias del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara.

Radio Imágenes de Occidente (RIO), Dr. Ramón Morales.

Esta investigación fue patrocinada por el Fondo de Fomento a la Investigación (FOFOI) 2001/084.

Agradecimientos

Le doy las gracias de todo corazón a la Dra. Alicia Navarro Ruiz por haberme dado su apoyo, generosidad y conocimientos desde el primer momento; Ella fue el pilar sobre el cual se sostuvo hasta el final este trabajo.

Agradezco de manera especial a mi tutora la Dra. Sonia Luquín de Anda y al Dr. Joaquín García estrada por apoyarme y orientarme con su experiencia y conocimientos en este proyecto.

Agradezco sinceramente a mi asesora la Dra. Julieta Ramos Loyo, ya que por su gran conocimiento de la esquizofrenia pudo enseñarme el camino correcto por donde conducir esta investigación, siendo valiosísimas sus aportaciones desde el inicio a la culminación de este trabajo.

Agradezco con todo mi afecto al Dr. Luis Cerdán Sánchez, que siendo el Director del CCSM N°1 lugar donde trabajo, me dio todas las facilidades administrativas, creyó en mi y me ofreció bondadosamente su experiencia clínica para llevar a cabo esta Maestría.

Agradezco infinitamente al Dr. Oscar González Pérez, ya que además de compartir con nosotros sus alumnos, un espacio en el laboratorio compartió conmigo sus conocimientos en las diferentes disciplinas de las neurociencias sobre todo el apoyo tan grande en el análisis estadístico.

Agradezco al QFB. Armando López Álvarez, ya que de manera desinteresada y amistosa me apoyo con su experiencia y conocimiento en el manejo del radioinmunoanálisis.

Agradezco la amistad y apoyo que recibí de mis compañeros y amigos del laboratorio, de la maestría y del hospital: Angélica, Rocío, Martita, Adriana, Carlos, Víctor, Bertha, Griselda, Claudia, Cristina, Carolina, a Lulú, Julio, Juan Armando, Hilda, Lolita y Alicia. Muchas gracias a todos.

Dedico este trabajo con todo mi amor a mis hijos Nathalie y Víctor Hugo.
Les doy las gracias por existir, por ser mis pilares, mi motivación y compañía.

Les doy las gracias a mi Madre y Hermanos porque han creído en mi y siempre están conmigo apoyándome con su cariño

Agradezco a todos los pacientes que de manera anónima colaboraron gustosamente en la realización de esta investigación, convencidos y confiados en que algo de lo que se hizo, aportará un beneficio algún día a ellos y a sus familias.

GRACIAS

ABREVIATURAS

DSM1V	Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales de la asociación psiquiátrica americana
PAC-1	Curso de actualización continua en psiquiatría
CCSM N° 1	Centro comunitario de salud mental No. 1
IMSS	Instituto mexicano del seguro social
CIE-10	Manual diagnóstico y estadístico de las enf. Mentales de la organización mundial de la salud
EEG	Electroencefalograma
GABA	Ácido gamma amino butírico
ERO	Especies reactivas de oxígeno
O ₂	Anión superóxido
H ₂ O ₂	Peroxido de hidrogeno
OH•	Radical hidroxilo
O ₂	Oxígeno simple
ROOH	Hidroperoxido lípido
HOCL	Ácido hipocloroso
ONO ₂	Perinitrito
ROO•	Radical lípido peroxilo
RO•	Radical lípido alcóxil
NO•	Óxido nítrico
RS•	Radical thiyil
R3C•	Radical carbón
CC14•	Citocromo C 14
SOD	Superóxido dismutasa
GPX	Glutación peroxidasa
GST	Glutación transferasa
RSH-PX	Peroxidasa tilo-específica
MSR	Metionina sulfoxido reductasa
NADP+/NADPH	Fosfato dinucleótido de nicotinamida y adenina +/ Fosfato dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida
NAD+/NADH	Dinucleótido de nicotinamida y adenina +/ Dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido
Mg+	Magnesio

Abreviaturas

Mn+	Manganeso
Zn+	Zinc
ADN	Ácido desoxiribonucleico
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
A	Retinol
C	Ácido ascórbico
E	Alfa tocoferol
LCR	Líquido ceforraquídeo
ELISA	Ensayo de inmunoabsorbencia
ENE	Enolasa neuroespecífica
MDA	Malonaldehido
4HNE	4-hidroxinonenal
TAC	Tomografía axial computada
RMN	Resonancia magnética nuclear
FP2	Frontoparietal 2
F4	Frontal 4
F8	Frontal 8
T4	Temporal 4
HVA	Ácido homovanílico
D3, D4, D2	Receptores de dopamina
PANSS	Escala de síntomas positivos y negativos de esquizofrenia
BPRS	Escala breve de apreciación psiquiátrica
ELSA-ENE	Ensayo inmunoradiométrico
RIA	Radioinmunoensayo
ANDEVA	Análisis de varianza de una sola vía
RE	Refractarios
NR	No refractario.
CO	Control

RESUMEN

Existe un grupo de pacientes esquizofrénicos que no responden al tratamiento con antipsicóticos típicos, denominados neurolepto-refractarios (RE). Estos pacientes presentan un grave deterioro y alteraciones más acentuadas al nivel cognoscitivo, afectivo y mayores anomalías morfológico-cerebrales que aquellos que sí responden al tratamiento (NR). El objetivo de este trabajo fue explorar si los RE presentan mayor daño neuronal que los NR, mediante el uso de indicadores bioquímicos y análisis morfológico-cerebrales y su relación con la psicopatología.

Material y métodos. Se seleccionaron 3 grupos (n=13), 2 de esquizofrénicos paranoides (DSMIV) de la consulta externa: RE (criterios de refractariedad de Keefe), NR y otro de controles sanos, pareados por edad, lateralidad, sexo y escolaridad. Se evaluó la psicopatología por medio de BPRS y PANSS. Se cuantificaron los metabolitos de la lipoperoxidación malonaldehído (MDA) y 4-hidroxinonanal (4HNE) en suero por un método espectrofotométrico (lipid peroxidation assay kit) y se determinó el nivel sérico de enolasa neuroespecífica (ENE) con un método inmunoradiométrico (ELSA-NSE). El área de los lóbulos temporales se obtuvo a partir de cortes coronales mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los resultados se analizaron aplicando ANDEVAS, seguidos por las pruebas post-hoc de Scheffé y U de Mann Withney. Además, se realizaron análisis de regresión lineal entre psicopatología, área de los lóbulos temporales y parámetros bioquímicos.

Resultados. Los sujetos RE mostraron mayores puntajes en las escalas BPRS y PANSS que los NR, también presentaron mayores niveles de enolasa neuroespecífica y metabolitos de la lipoperoxidación. El área del lóbulo temporal superior y medial fueron significativamente menores en sujetos RE vs NR. Hubo una correlación inversa entre psicopatología y el área de los lóbulos temporales superior y medial derecho. Correlación positiva entre psicopatología y ENE y psicopatología y lipoperóxidos MDA y 4-HNE. No hubo correlación entre los hallazgos bioquímicos y morfológicos.

Conclusiones. Sí existe mayor daño neuronal en los sujetos esquizofrénicos refractarios que en no refractarios. El área disminuida del lóbulo temporal superior y medial derecho tiene relación con mayor gravedad de psicopatología tanto positiva como negativa. Sin embargo, no se observó una correlación entre el daño neuronal y el área de los lóbulos temporales.

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
Generalidades sobre esquizofrenia	3
Criterios diagnósticos de esquizofrenia	4
Histopatología y neurobioquímica	5
Peroxidación de lípidos de membrana celular	7
Defensa antioxidante	8
Esquizofrenia y radicales libres	11
Enolasa neuroespecífica ENE	12
ANORMALIDADES MORFOLÓGICO-CEREBRALES	14
Anormalidad del volumen cerebral en esquizofrenia	14
Estudios post-mortem	14
Imágenes de resonancia magnética nuclear en esquizofrenia	14
ESQUIZOFRENIA NEUROLEPTO-REFRACTARIA	17
TRATAMIENTO	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
HIPOTESIS	25
OBJETIVOS	26
DISEÑO EXPERIMENTAL	27
MÉTODOS	28
SUJETOS	28
MEDICAMENTOS	28

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	29
CRITERIOS DE NO-INCLUSIÓN	29
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	29
PROCEDIMIENTO	30
ESCALAS PSIQUIATRICAS	30
Escala BPRS	30
Escala PANSS	30
ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE DAÑO NEURONAL	31
Determinación de enolasa neuroespecífica mediante RIA	31
Análisis de peroxidación lipídica MDA y 4HNE	33
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	36
RESULTADOS	37
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN	37
ESCALAS PSIQUIATRICAS:	38
Resultados obtenidos en la escala BPRS	38
Resultados obtenidos en la escala PANSS	39
EVALUACIÓN DEL DAÑO NEURONAL POR:	42
Niveles séricos de enolasa neuroespecífica ENE	42
Metabolitos séricos de la lipoperoxidación MDA y 4-HNE	43
ALTERACIONES ANATÓMICAS POR RMN	44
Hemisferio cerebral derecho e izquierdo	44

Lóbulo temporal total	45
Lóbulo temporal superior	46
Lóbulo temporal medial	47
Lóbulo temporal inferior	49
CORRELACIONES ENTRE:	50
Psicopatología y enolasa	50
Psicopatología y lipoperóxidos MDA y 4HNE	50
Psicopatología y lóbulo temporal superior derecho	51
Lóbulo temporal superior izquierdo y enolasa	51
Psicopatología y lóbulo temporal medial derecho	52
RESUMEN	54
DISCUSIÓN	56
CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFÍA	64
ANEXOS	76

INTRODUCCIÓN.

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), genera un sufrimiento intenso que compromete la capacidad del individuo para racionalizar su propia existencia, su identidad, su posición en el tejido social y el libre albedrío para elegir (PAC-1, 1997)

Esta enfermedad es multicausal y afecta por igual 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, en esta tendencia están involucrados otros factores como la depresión, juventud y un buen nivel de desempeño previo al padecimiento.

La esquizofrenia representa la primera causa de ingreso en la mayoría de los hospitales psiquiátricos, hasta el año pasado fue la primera causa de ingreso en el CCSSM No. 1 IMSS. El advenimiento de los psicofármacos en 1952 ha permitido inhibir el deterioro de los pacientes con esquizofrenia, con ello también cambió en las últimas cuatro décadas, la actitud de la sociedad ante la enfermedad y el modelo de atención hospitalaria. Sin embargo, dos tercios de las personas que desarrollan esquizofrenia, necesitan acceder a los beneficios de la seguridad social (Andreasen, 2000), la mayoría de ellos rehúsan volver al trabajo, escuela y tienen poca interacción social.

El costo de la incapacidad adaptativa social y su ausencia como fuerza laboral provoca pérdidas económicas de gran magnitud, aparte de toda esta problemática existe un subgrupo de pacientes esquizofrénicos que no mejoran al recibir medicamentos, ellos son denominados esquizofrénicos refractarios a tratamiento (RE), su condición representa un problema mayor para sus familias, la sociedad y para los especialistas encargados de su manejo.

Existen muy pocos estudios realizados con este tipo de pacientes, entre las alteraciones reportadas en ellos, se encontraron puntajes más elevados en las

escalas de PANSS y BPRS que en sujetos NR, mayor alteración en funciones ejecutivas, déficit en el reconocimiento emocional, bajos niveles de HVA en suero, menores diámetros del lóbulo temporal derecho e izquierdo, alteraciones cualitativas en corteza frontal y temporal, alteraciones electroencefalográficas: bajo poder relativo (PR) alfa 2, bajo beta 1 y beta 2 en lóbulo temporal, pero alto poder absoluto (PA) y PR beta 2 en derivaciones occipitales y alta correlación intrahemisférica entre Fp2 y F4 y baja entre F8 y T4, en comparación con los sujetos NR y controles, los refractarios también mostraron un mayor índice anteroposterior beta1 y beta 2 que los controles.

Dentro del aspecto bioquímico, los radicales libres han sido estudiados en sujetos esquizofrénicos NR y se reportó un aumento del estrés oxidativo global, como consecuencia de la oxidación de lípidos de la membrana y falla en la defensa antioxidante. Otro hallazgo bioquímico indicativo de daño neuronal en diversas patologías neurológicas y en sujetos esquizofrénicos NR ha sido la cuantificación de enolasa neuroespecífica en LCR o suero, sin embargo esta no ha sido estudiada en sujetos RE, por lo que resulta de gran interés analizar estos indicadores bioquímicos específicos, en el grupo de pacientes RE, con la finalidad de buscar una posible correlación con alteraciones morfológicas y psicopatológicas.

Por lo anteriormente señalado, resulta necesario adquirir un mayor conocimiento sobre este sub-tipo de esquizofrenia RE, a fin de poder definir el tratamiento y aumentar su eficacia en estos pacientes. La comprensión de los factores que condicionan este tipo de variante permitirá su mejor diagnóstico y tratamiento, para beneficio directo de los enfermos y de la cascada de situaciones adversas que provoca un enfermo esquizofrénico fuera de control farmacológico.

GENERALIDADES SOBRE ESQUIZOFRENIA

A lo largo de la historia de esta enfermedad se han hecho innumerables descripciones, clasificaciones clínicas y estudios diversos, tratando de definir e identificar este grave padecimiento. Otros esfuerzos han sido orientados a buscar los factores condicionantes; biológicos, psicológicos y sociales. En psiquiatría se han logrado los mayores avances sobre investigación de la esquizofrenia, de lo que han resultado alternativas esperanzadoras para los pacientes y sus familias, así como para los especialistas de la salud mental, quienes ahora tienen una mayor posibilidad de intervenir exitosamente para atenuar las consecuencias individuales y sociales de este padecimiento.

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 (1856-1926) pudo constatar el gran deterioro de estos pacientes, quienes además presentaban alucinaciones y delirios. Eugene Bleuler (1857-1939) 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) Hubo otras aportaciones teóricas que enriquecieron y aclararon progresivamente estos criterios clínicos, como las de Meyer, Harry Stack Sullivan, Langfeldt y Kurt Schneider (Kaplan y col.1991).

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.

Crow en 1980, hizo la distinción de dos diferentes procesos psicopatológicos; los síntomas positivos y los negativos (Crow, 1985) Estos criterios han sido retomados por las nuevas clasificaciones, tanto la emitida por la OMSS (CIE-10, 1993) como la de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSMIV, 1995) Estos criterios son los que se encuentran vigentes hasta el momento.

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 estas (DSM IV, 1995)

Síntomas positivos: incluyen ideas delirantes, alucinaciones, pensamiento desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado, o comportamientos motores catatónicos.

Síntomas negativos: Se caracterizan principalmente por aplanamiento afectivo, alogia y abulia.

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 disfunción en 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.

En el curso del padecimiento se detectan tres fases sucesivas; prodrómica inicial, activa y aparición de los síntomas residuales, 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.

Existen varios subtipos de esquizofrenia, dependiendo de sus características clínicas: Tipo paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado y residual.

A la esquizofrenia pueden asociarse otros problemas como la agresividad, insomnio, fallas de atención, y cognitivas, desrealización, preocupaciones somáticas, y anormalidades 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.

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, también se cree actualmente que la etiopatogenia de la esquizofrenia es poligénica. Por lo tanto, solamente es posible afirmar que los estudios de la esquizofrenia han revelado la existencia de alteraciones anatómicas, neurocognitivas, neuroquímicas y neurofisiológicas.

HISTOPATOLOGÍA Y NEUROBIOQUÍMICA.

Estudios histopatológicos en tejido cerebral proveniente de sujetos esquizofrénicos han revelado disminución de la población neuronal, especialmente en corteza cinglada anterior, corteza prefrontal en áreas extensas de la formación hipocampal, particularmente de las células no-piramidales de tipo gabaérgicas (Benes y col. 1986,2000), consecuentemente 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 glucocorticoides, resultando 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 postmortem 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 excesiva actividad glutamatérgica podría resultar en efectos neurotóxicos especialmente en neuronas no piramidales de la zona CA2 del hipocampo, además también han sido identificados como altamente sensible 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). 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)

Peroxidación de lípidos de la membrana celular.

Los radicales libres son cualquier especie química que puede tener existencia independiente, que contiene un electrón no apareado en su última orbita (Delanty y Ditchter, 1998, Toyokuni, 1999), por lo tanto ellos 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)

En los radicales libres se incluyen especies reactivas no derivadas de oxígeno o derivadas de él, conocidas como especies reactivas de oxígeno (ERO), son radicales libres que se asocian con el átomo de oxígeno o sus equivalentes, entre los más importantes biológicamente están: Anión superóxido ($\cdot O_2^-$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo ($\cdot OH$) y oxígeno simple (1O_2), además hidroperóxido lipídico (ROOH), ácido hipocloroso (HOCL \cdot), peroxinitrito ($\cdot ONO_2$), radical lipídico peroxilo (ROO \cdot) y radical lípido alcóxil (RO). Los radicales asociados con los lípidos de la membrana son: el óxido nítrico (NO \cdot), radical tiol (RS) que tiene un electrón no apareado sobre el átomo sulfuro y radical carbón (R_3C) que, puede generarse durante el metabolismo de CCl₄ 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) ver Fig. 1

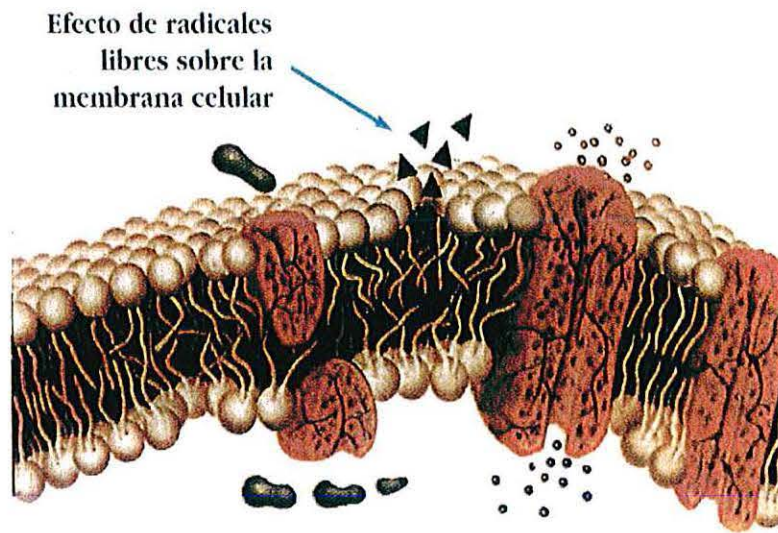


Fig. 1 Efecto de las especies reactivas de oxígeno sobre lípidos de membrana y proteínas.

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, radical que se forma por adición de un electrón extra sobre la molécula del oxígeno. Fue descubierta en fenómenos como mutación, carcinogénesis,

ateroesclerosis, 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:

- **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.
- **Proteínas unidas a metal como:** ferritina, ceruloplasmina, transferrina, que actúan como quelantes e inhiben la peroxidación de lípidos dependientes de hierro.
- **Metabolitos y cofactores como:** NADP⁺ /NADPH, NAD⁺ /NADH, ácido lipoico, ácido úrico, bilirrubina etc.
- **Componentes de la dieta como:** vitaminas A, C y E, y iones metales como: Mg²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺.
- **Otros antioxidantes** como la xantina oxidasa ha sido implicada en la formación del radical superóxido durante la isquemia reperfusión.

Las enzimas catalasa y superóxido dismutasa actúan en conjunto:

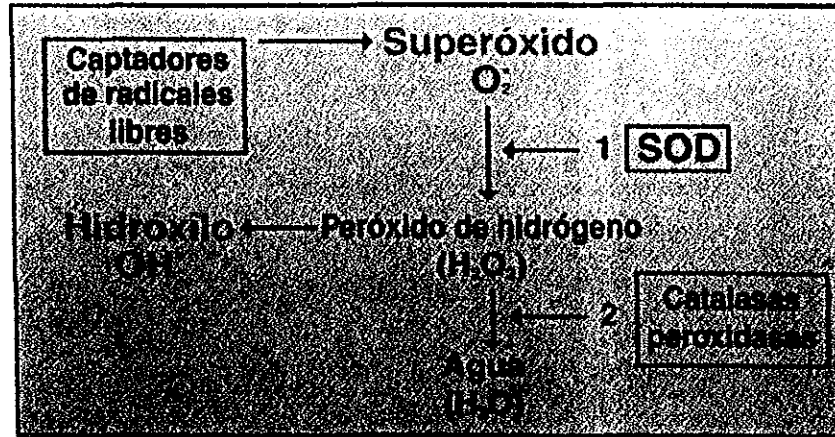


Fig. 2 Conversión de radicales libres a hidroxilo y agua, por acción de la superóxido dismutasa y catalasa.



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 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)

Esquizofrenia y radicales libres.

Estudios en pacientes esquizofrénicos han suministrado evidencias de una mayor concentración de ERO en neuronas del SNC que están involucrados en la fisiopatología de este padecimiento, al dañar los constituyentes celulares: Membranas, mitocondrias y DNA además de afectación a la defensa antioxidante (Mahadik y Mukherjee, 1996, Jeffrey y col. 1998, Ravinder y Jeffrey, 1997, Mahadik y col. 2001)

Investigaciones recientes han demostrado un aumento en el índice de peroxidación de lípidos séricos en pacientes esquizofrénicos crónicos, libres de medicación (Peet y col., 1997) 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, 1998)

En pacientes esquizofrénicos que no fumaban significativamente, 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 (Jeffrey y col.1998. Lo anterior sugiere fuertemente la existencia de daño oxidativo en la esquizofrenia, por deficiencia en los mecanismos antioxidantes (Jeffrey 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 en lípidos, asociados con una mayor severidad de síntomas negativos, y actividad disminuida de la Glutación peroxidasa en eritrocitos (Mahadik y col. 1998). Los signos descritos se han asociado con anormalidades morfológicas cerebrales como: agrandamiento de los ventrículos y aumento de las prominencias de surcos corticales (Buckman,1987).

Además, 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 circulación periférica, es una manifestación de daño cerebral en pacientes esquizofrénicos (Kramer y col. 1987, Mahadik y Mukjerjee 1996, Simonian y Coyle 1996). Mahadik sugiere que el daño oxidativo modifica el curso de la esquizofrenia y contribuye al deterioro y desarrollo del síndrome deficitario. Por lo tanto; es importante señalar que la suplementación con antioxidantes en los estadios iniciales de esta enfermedad (vitaminas C, E, β -caroteno y quinonas), podría atenuar el estrés oxidativo esperado, y el posible deterioro asociado a déficit neurológicos y conductuales (Jeffrey, 2000, Mahadik, 1996, Fenton y col. 2000).

Por otra parte, se desconoce si existe un mayor daño neuronal por estrés oxidativo en los pacientes esquizofrénicos refractarios al tratamiento farmacológico (RE), que en los pacientes esquizofrénicos que sí responden al tratamiento (NR).

Enolasa neuroespecífica (ENE)

Es una enzima glucolítica (2-fosfo-D-glicerato hidroxilasa) de la ruta anaeróbica (Ciclo de Krebs), convierte el 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato, se encuentra en altas concentraciones en las células nerviosas y neuroendocrinas y representa el 1.5% del total de las proteínas solubles cerebrales. En condiciones normales solo se detectan escasas cantidades de ella en fluidos biológicos, como el líquido cefalorraquídeo (LCR) de humanos (Vermuyten y col. 1990).

Está compuesta de subunidades reguladas alfa, beta y gamma, presentes en células y tejidos, existen 5 tipos de enolasa dimérica, en el sistema nervioso se ha demostrado la presencia de tres de estas isoenzimas; α - α , la α - γ y la γ - γ , esta última es la más ácida de todas.

Existen bajos niveles de ENE en suero y (LCR) de individuos sanos de 5-12 ng/ml y 2 ng/ml, respectivamente (Marangos, 1987) y en niños sanos de 1 mes a 13 años de edad la concentración en suero fue de 4.8 ng/ml (1.52 ± 1.01 ng/ml). En otros estudios con sujetos sanos la concentración sérica de ENE fue de 7.1 ± 3.6 μ g/l. Los sujetos de 21 a 84 años presentaron una elevación significativa, más notable en hombres que en mujeres (Nygaard, 1998).

Se asume que la enolasa solo se encuentra presente en el citoplasma celular (Marangos,1987) incluyendo soma, axón y dendritas, pero no en el núcleo, y se libera cuando suceden altas tasas de destrucción celular por lo que se incrementan sus niveles, por esta razón ha sido utilizada desde hace tiempo por distintos investigadores como un marcador de daño neuronal y su utilidad potencial y aplicación clínica han quedado plenamente demostradas.

La cuantificación de los niveles de esta enzima también se ha utilizado como marcador diferencial en tumores del SNC, neuroblastomas y carcinomas de células pequeñas del pulmón. En defectos del tubo neural se incrementan los niveles de ENE en suero materno y liquido amniótico y lo mismo sucede en lesiones traumáticas del cerebro.

Vermuyten en 1990, al utilizar el método inmunológico ELISA; encontró sensibilidad comparable con Radioinmunoensayo (Parma y col. 1981), este autor reportó los resultados de 1178 pacientes con trastornos neurológicos en los que estaban incluidos algunos con la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hemorragia meníngea, trombosis, síndrome de Guillan-Barre y esquizofrenia, en su estudio global detectó niveles significativamente aumentados de NSE en LCR, independiente del sexo y la edad, por otra parte; en estudios postmortem de esquizofrénicos se han encontrado niveles anormalmente elevados de ENE en la corteza sensorial, el tálamo y la corteza temporal superior, y niveles bajos en corteza límbica e hipocampo (Burbaeva y Zaiko, 1987)

En un estudio de 50 pacientes con trastornos neurológicos se detectaron valores altos de ENE en suero y LCR comparados con sujetos sanos, sin embargo no se encontraron niveles elevados de ENE en esquizofrénicos, al compararlos con sujetos sanos (Egan y col. 1992), adicionalmente otro estudio reportó bajos niveles de ENE en esquizofrénicos (Jankovic,1991).

Los hallazgos existentes son contradictorios, y hay que considerar diferentes factores que pudieran condicionar estos resultados opuestos.

ANORMALIDADES MORFOLÓGICAS CEREBRALES

Evidencia de anomalía en el volumen cerebral en esquizofrenia.

Pinel (1801) y Kretchmer (1925) se interesaron en estudiar la relación cráneo-cerebro en patologías mentales, ellos 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. 1991)

Estudios Postmortem.

Los estudios Neuroquímicos y celulares postmortem de mayor precisión con pacientes esquizofrénicos reportan anomalías en el área límbica, lóbulo temporal, incluyendo el complejo amígdala-hipocampo, giro parahipocámpal y aumento en el cuerno temporal de los ventrículos laterales (Benes, 1995, Bogerts y col., 1985 y 1993, Brown y 1986, Stevens, 1973). Muchos de estos hallazgos muestran lateralización cerebral izquierda, lo que ha permitido sugerir que la esquizofrenia resulta por una anomalía del desarrollo cerebral (Crow y col. 1989, Crow, 1990, 1997, 1998), también se reportaron cerebros pequeños (Brown y col. 1986), anomalías en giro cíngulo (Benes y Bird, 1987, Benes y col. 1992) y ganglios basales (Bogerts y col. 1985)

Imágenes de RMN en esquizofrenia.

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. En una revisión de 193 investigaciones de RMN, en el lapso 1988-2000 (Shenton y col. 2001) se enlistan el porcentaje de estudios, que reportan alteración en determinada estructura cerebral. Entre los hallazgos más consistentes están:

Ventrículos laterales alargados, 80% (Andreasen y col. 1990, 1994, Buchsbaum y col. 1997, Nieman y col. 2000) alargamiento del tercer ventrículo 73% (Becker y col. 1997, Lauriello y col. 1997, Mcneil y col. 2000), lóbulo temporal medial 74%, incluidos la amígdala, hipocampo, giro parahipocámpal (McNeil y col. 2000, Nieman y col. 2000, Stahl y col. 2000, Falkai y col. 1988, Bogerts y col. 1985), globo pálido (Selemon y col. 1995), región neocortical del giro temporal superior 100% (Gur y col. 2000, Shenton y col. 1992, Hajek y col. 1997) y la combinación de anomalías de la materia gris y blanca en el giro temporal superior 67% (Barta y col. 1997, Keshavan y col. 1998). Además se encontró moderada evidencia de anomalías en lóbulo frontal 59% (Gur y col. 2000, Stahl y col. 2000) particularmente sustancia gris prefrontal y región orbitofrontal. Moderada evidencia de anomalías en el lóbulo parietal 60% (Andreasen y col. 1994, Frederikse y col. 2000), particularmente en el lóbulo parietal inferior que incluye al giro supramarginal y giro angular.

También existe una evidencia creciente de anomalías subcorticales como: cavum septi pellucidi 92% (Nopoulos y col. 1996, 1997), ganglios basales 68% (Stahl y col. 2000, Keshavan y col. 1995, 1998) 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, Delissi y col. 1997)

Tabla. 1

El estudio del lóbulo temporal es críticamente importante ya que se encuentra altamente implicado en la neuropatología de la esquizofrenia, los síntomas alucinatorios y déficit cognitivos en esta, pueden estar asociados con

alteración en el procesamiento auditivo y del lenguaje por sus grandes interconexiones con regiones cerebrales asociativas y las encargadas de la recuperación de los procesos de memoria, incluyendo el lóbulo frontal (Fuster, 1989, Goldman-Rakic y col. 1984, Selemon y col. 1995)

Tabla 1. Investigaciones con RMN en sujetos esquizofrénicos en el periodo de 1988-2000. (porcentaje de investigaciones que reportan anomalía estructural)

ESTRUCTURA	ESTUDIOS(+) %	AUTORES
Ventriculos laterales	80%	Andreasen y col. 1990, 1994, Buchsbaum y col. 1997, Nieman y col. 2000
Tercer ventriculo	73%	Becker y col. 1997, Lauriello y col. 1997, Mcneil y col. 2000
Lob. Temp. medial	74%	McNeil y col. 2000, Niemann y col. 2000, Stahl y col. 2000, Falkai y col. 1988, Bogerts y col. 1985, Selemon y col. 1995
Giro temporal superior	100%	Gur y col. 2000, Shenton y col. 1992, Hajek y col. 1997
Giro temporal superior sustancia gris y blanca	67%	Barta y col. 1997, Keshavan y col. 1998
Lóbulo frontal	59%	Gur y col. 2000, Stahl y col. 2000
Lóbulo parietal	60%	Andreasen y col. 1994, Frederikse y col. 2000
Cavum septi pellucidi	92%	Nopoulos y col. 1996, 1997
Ganglios basales	68%	Stahl y col. 2000, Keshavan y col. 1995, 1998
Cuerpo caloso	63%	Narr y col. 2000
Tálamo	42%	Gur y col. 1998
Cerebelo	31%	Andreasen y col. 1994, Delissi y col. 1997

Hallazgos postmorten y de RMN también han suministrado evidencias de que, al menos una parte de estas alteraciones podría haberse originado por anomalías del neurodesarrollo (Akbarian y col. 1993, Benes, 1989, Heyman y Murray, 1992, Shenton y col. 1992, 1997, Weinberger 1986, 1987, Weinberger y col. 1996), tampoco 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 anormalidades cerebrales, posiblemente algunas de estas 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 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 anormalidades observadas en los circuitos de regiones cerebrales, que no necesariamente se encuentran cercanas a estas, pero que funcionalmente están interrelacionadas (Fuster, 1989, Goldman-Rakic y col. 1984, Selemon y col. 1995).

Shenton 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.

ESQUIZOFRENIA NEUROLEPTO-REFRACTARIA.

Los pacientes que la padecen pertenecen a un subtipo clínico y evolutivo, los primeros reportes fueron descritos por Kraepelin y Bleuler (Bleuler, 1986), ellos describieron que existía un 20-30% de estos pacientes, en los últimos 20 años se han realizado estudios de seguimiento y recuperación de los pacientes con esquizofrenia y se ha evidenciado que de esta subpoblación un 20-40% sigue una mala evolución (Harding, 1992).

El concepto riguroso de neurolepto-refractariedad, incluye criterios fenomenológicos, psicopatológicos, cuantitativos y evolutivos (Kane, 1988), sus características fundamentales son: Persistencia de los síntomas positivos de la enfermedad, síntomas negativos y síntomas cognitivo-afectivos. El tratamiento con neurolépticos típicos, como un gramo de clorpromazina durante 6 semanas, no

logra la remisión de los síntomas, y los criterios cuantitativos de mejoría varían entre 20-30% en las escalas de BPRS (Overall, 1962) y PANSS, (Kay, 1992).

Otros criterios de neurolepto-refractariedad son los emitidos por Keefe y col. (1990), quién los definió como la ausencia de mejoría después de 6 semanas de tratamiento con haloperidol (40 mg diarios), cambios menores al 20% en el BPRS y un puntaje no mayor de 2 en la escala clínica global (Brenner y Merlo 1995).

Existe una escala para medir por una parte; la respuesta a los neurolépticos, que va desde la remisión clínica, a la remisión parcial y por otra, el grado de refractariedad que puede ser desde la forma leve, moderada, o severa (Brenner y Merlo, 1995) ver anexo 4

Hay investigaciones encaminadas a averiguar en que momento es cuando se da esta mala respuesta a los neurolépticos y se ha determinado que pueden presentarse de manera temprana y otras de aparición tardía. Las formas tempranas se inician desde el primer brote de la enfermedad, y las tardías después de varios años, al parecer las primeras se relacionan con anomalías morfo-cerebrales severas ligadas al neurodesarrollo y las tardías están vinculadas a aspectos neurodegenerativos (Lieberman, 1999)

Se ha tratado de determinar cuáles son los factores asociados a la mala respuesta al tratamiento con neurolépticos, las evidencias indican que las formas tempranas posteriormente se asocian con una peor respuesta en el largo plazo, tanto en hombres como en mujeres y con una patología de mayor severidad (Meltzer y col. 1997).

Entre algunos factores se han identificado; el sexo masculino, el uso de antipsicóticos con anticolinérgicos, el inicio tardío del tratamiento, consumo de alcohol, tabaco, trastornos del movimiento previos al uso de neurolépticos y falta de adherencia al tratamiento (Van Kammen y col 1996), así como niveles bajos de ácido homovanílico (Mazure y col. 1991; Davison y col. 1991) y de dopamina en el estriado, en comparación con los enfermos respondedores (Abi-Dargham y col., 2000) y anomalías morfo-cerebrales (Zypursky y col., 1998)

En estudios recientes con sujetos refractarios (RE) se encontraron mayores puntuaciones de las escalas psicopatológicas, peor ejecución de la memoria

inmediata, alteración en funciones ejecutivas, peor ejecución en la memoria visual, memoria verbal, habilidad verbal y aprendizaje cuando fueron comparados con enfermos no refractarios (NR), (Cerdan 1999, Joober y col, 2002). La tomografía axial computarizada de cráneo de estos pacientes evidenció menores diámetros de los lóbulos temporales izquierdo y derecho en un 50% de los casos, así como alteraciones cualitativas de las áreas corticales frontales y temporales (Cerdan 1999).

Los electroencefalogramas de los sujetos RE mostraron: bajo poder relativo (PR) alfa 2, bajo beta 1 y beta 2 en lóbulo temporal, pero alto PA y PR beta 2 en derivaciones occipitales y alta correlación intrahemisférica entre Fp2 y F4 y baja entre F8 y T4, comparados con los sujetos NR y controles, también se observó un elevado índice anteroposterior beta1 y beta 2 (Ramos y col.2001), puede concluirse que los patrones EEG observados en los sujetos NR podrían estar asociados con una buena respuesta a neurolépticos, lo que no sucede en los pacientes RE.

Otra investigación relacionada con tareas de reconocimiento facial de las emociones en sujetos RE, evidencio dificultad en el reconocimiento emocional en estos pacientes (Ramos y col. 2001).

Tabla. 2 Evidencias encontradas en sujetos con esquizofrenia refractaria.

CLÍNICOS	Inicio antes de los 20 años Sexo masculino Inicio tardío del tratamiento Consumo de alcohol, tabaco	Meltzer y Col. 1997 Van Kammen y Col 1996
PSICOPATOLÓGICOS BPRS, PANSS	Elevados puntajes en escalas de PANSS y BPRS	Cerdán 1999
NEUROPSICOLÓGICOS Wisconsin TAREA DE RECONOCIMIENTO FACIAL	Alteración en las funciones ejecutivas. Déficit en reconocimiento emocional	Zec 1995, Harvey y Col.1991, Cerdan 1999 Joobar R y Col 2001 Ramos J y Col. 2001
BIOQUÍMICOS y METABÓLICOS	Bajos niveles de HVA en suero Bajos receptores de dopamina en el estriado	Mazure y Col. 1991, Bartlett 1998, Davison y Col. 1991 Zypursky y Col. 1998 Abi-Dargham y Col. 2000
MORFOLÓGICOS TAC	Menores diámetros del lóbulo temporal derecho e izquierdo, alteraciones cualitativas en corteza frontal y temporal.	Cerdán 1999 Zypursky y Col. 1998
ELECTROFISIOLÓGICOS	Bajo PR en alfa 2, bajo beta 1 y beta 2 en región temporal. Alto PA y PR de beta 2 en derivaciones occipitales. Alta correlación intrahemisférica entre fp2 y f4 y baja entre f8 y t4. Elevado índice anteroposterior beta 1 y beta 2.	(Ramos J. Y Col.2001).

En esta tabla se muestran los hallazgos de investigaciones en los sujetos RE, a nivel psicopatológico, estructural, bioquímico, electroencefalo gráfico y neuropsicológico.

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la esquizofrenia es principalmente farmacológico, con neurolepticos típicos y atípicos, la introducción de los neurolepticos 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, 1987)

Las fenotiacinas, butirofenonas y los tioxantenos son los grupos representativos de los neurolépticos típicos, conocidos por su capacidad de bloquear receptores dopaminérgicos principalmente D2 (Salin, 1987), e inducir efectos extrapiramidales, al actuar sobre la vía mesoestrial dorsal, (que se origina en la sustancia nigra y termina en el putamen y el caudado), en la vía mesoestrial ventral (originada en el área tegmental ventral A10 y *pars intermedia* de la *sustancia nigra* 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, el allocortex y el neocortex).

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, que pueden 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).

En años recientes han surgido los antipsicóticos atípicos son medicamentos que no producen síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia y discinesia 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.

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 postsináptico, disminuyendo la eficacia del bloqueo de esta vía.

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.

La clozapina produce principalmente leucopenia y agranulocitosis, sin embargo; es la droga de elección en pacientes esquizofrénicos refractarios al tratamiento, ya que las complicaciones hematológicas pueden detectarse tempranamente mediante un control hemático riguroso, lo que reduce el riesgo de muerte. La risperidona también causa efectos adversos, por su acción sobre el hipotálamo: Galactorrea, disfunción sexual y alteraciones sobre el ciclo menstrual (Calil, 2001)

En la actualidad los neurolépticos constituyen la primera elección para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia, pero producen efectos adversos acentuados sobre el movimiento, el afecto y la cognición, por otro lado; cada vez se utilizan más los antipsicóticos atípicos, por tener menos efectos secundarios y

Antecedentes

evidenciar gran mejoría sobre los síntomas positivos, negativos, afectivos y cognoscitivos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La esquizofrenia es una entidad psicopatológica de etiología multicausal, con diferentes subtipos clínicos y evolutivos que comparten síntomas positivos y negativos. En pacientes esquizofrénicos se han reportado fallas cognoscitivas y emocionales, alteraciones electroencefalográficas, disfunciones del flujo sanguíneo cerebral y anomalías morfológicas cerebrales, principalmente del lóbulo frontal, temporal, estructuras límbicas, ventrículos laterales y tercer ventrículo. También se han reportado alteraciones en la neurotransmisión, la neuromodulación y el estado de óxido-reducción, que en conjunto provocan daño neuronal.

El tratamiento para estos pacientes ha sido a base de neurolépticos típicos, sin embargo del 20-40%, de los pacientes son refractarios a este tratamiento, ellos presentan determinadas características que los diferencian de aquellos que sí responden al manejo con neurolépticos, entre ellas mayores alteraciones en los síntomas positivos y negativos, disfunciones cognitivas y emocionales más acentuadas, anomalías morfológicas cualitativas y cuantitativas más severas determinadas por TAC, sobre todo en lóbulo temporal, así como una diferente actividad eléctrica cerebral.

Por lo tanto, en este estudio nos hemos propuesto analizar si el daño neuronal es mayor en los pacientes esquizofrénicos refractarios, mediante el uso de indicadores psicopatológicos, bioquímicos tales como la identificación de los metabolitos de la lipoperoxidación de la membrana neuronal, la determinación de enolasa neuroespecífica en suero y morfológicos a través de la medición del área de los lóbulos temporales, ya que éstos se encuentran altamente implicados en la psicopatología de la esquizofrenia, y determinar si existe correlación entre estos parámetros.

HIPÓTESIS.

Existirá mayor daño neuronal en los pacientes neurolepto-refractarios que en los no refractarios y este daño podrá evidenciarse por mayores trastornos psicopatológicos, anormalidades bioquímicas y una mayor disminución del área de los lóbulos temporales.

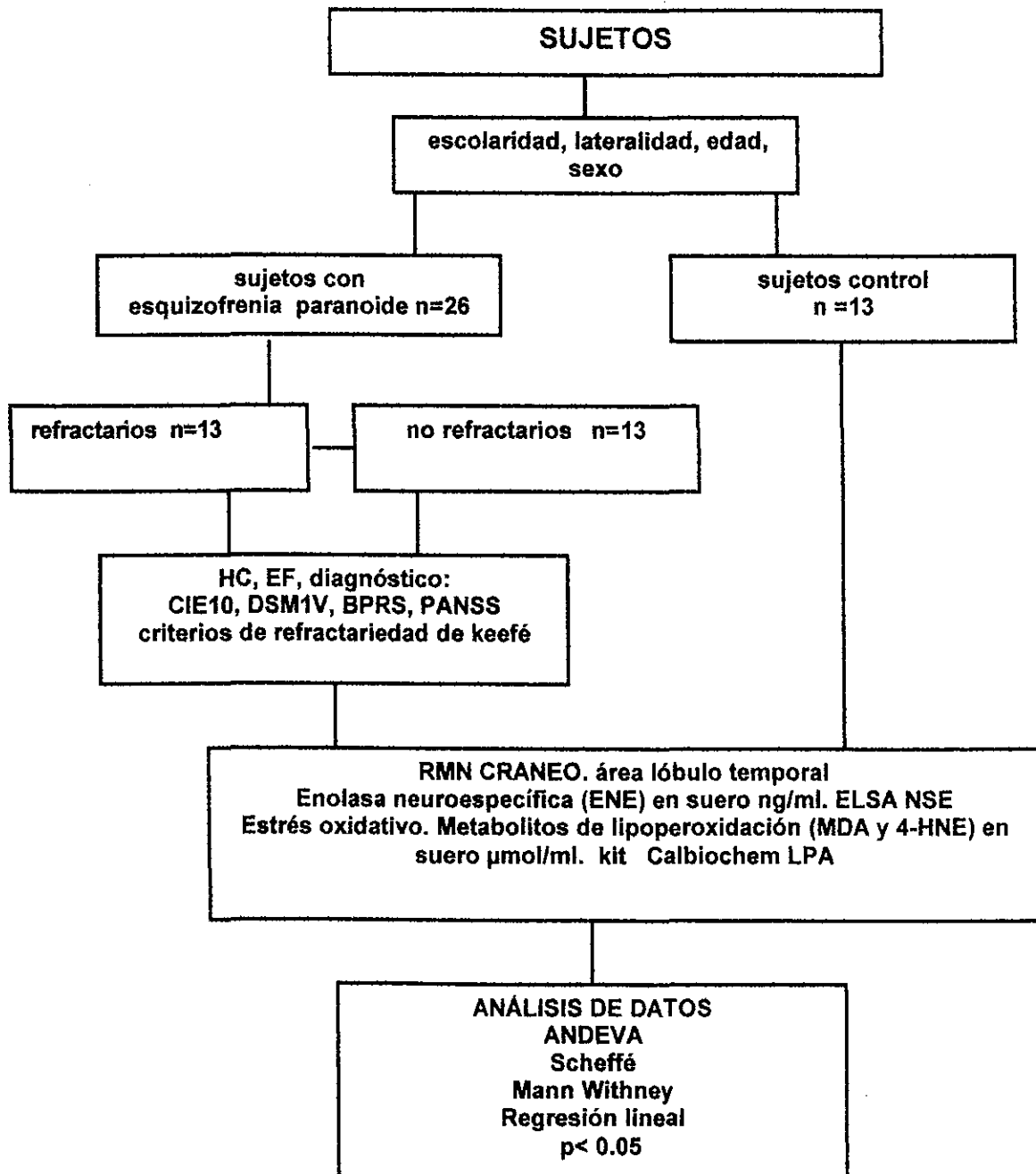
a) OBJETIVO GENERAL.

Determinar si existe un mayor daño cerebral en pacientes esquizofrénicos refractarios al tratamiento farmacológico, comparados con los no refractarios y controles sanos, mediante análisis con indicadores bioquímicos de daño neuronal y su asociación con alteraciones cerebrales morfológicas y el nivel de psicopatología

b) OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Evaluar las diferencias en el daño neuronal entre individuos controles y pacientes esquizofrénicos refractarios y no refractarios a neurolépticos, mediante la cuantificación de los niveles séricos de enolasa neuroespecífica
2. Determinar si existe mayor nivel de daño de la membrana neuronal mediante cuantificación sérica de productos de la lipoperoxidación (MDA y 4HNE), en refractarios en comparación con individuos controles y esquizofrénicos no refractarios.
3. Estimar si existen diferencias en la extensión del área de los lóbulos temporales entre los mismos grupos de individuos, mediante RMN.
4. Correlacionar el nivel de daño neuronal y las alteraciones psicopatológicas de los pacientes esquizofrénicos refractarios y no refractarios a neurolépticos.
5. Correlacionar el área de los lóbulos temporales con los parámetros bioquímicos indicativos de daño neuronal y las alteraciones psicopatológicas de los pacientes esquizofrénicos refractarios y no refractarios a neurolépticos.

DIAGRAMA EXPERIMENTAL



MÉTODO

Sujetos.

La muestra fue seleccionada de la consulta externa del Centro Comunitario de Salud Mental No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicado en Zapopan, Jalisco.

Se seleccionaron tres grupos de sujetos, el primero; pacientes con esquizofrenia tipo paranoide refractarios a tratamiento con fármacos típicos (n=13), evaluado con criterios del DSMIV, además se utilizaron criterios de refractariedad de Keefe (ausencia de mejoría después de 6 semanas con haloperidol a dosis de 40 mg diarios, cambios menores al 20% en BPRS y un puntaje no mayor de 2 en la escala clínica global. El segundo pacientes con esquizofrenia paranoide no refractarios al tratamiento con fármacos típicos (n=13). Un tercer grupo de sujetos controles sanos, (n=13). Todos los sujetos fueron del sexo masculino, diestros, con edades comprendidas entre los 20 y 45 años, escolaridad mínima de 9 años.

A todos se les realizó una historia clínica, se recolectó información sobre el inicio y los años de evolución del padecimiento, el número de días acumulados de hospitalización, número de hospitalizaciones, tratamientos farmacológicos recibidos a lo largo del padecimiento y tratamiento actual, hábitos de consumo de tabaco y alcohol, pre-existencia de enfermedades neurodegenerativas, traumáticas e infecciosas, tendencias heredo-familiares hacia los padecimientos psiquiátricos y la exploración física.

Medicamentos utilizados.

Un subgrupo de los pacientes RE estaban recibiendo; fármacos atípicos, típicos o un doble esquema (fármacos típicos y atípicos), mientras que el grupo de pacientes no refractarios, se manejaban solo con fármacos típicos (fenotiacinas y butirofenonas). Ver tabla 3.

Tabla 3. Fármacos administrados a ambos grupos

MEDICAMENTO	R (n=13)	NR (n=13)
Butirofenona	1	4
Fenotiacina	1	7
Risperidona	4	
Olanzapina	2	
Clozapina	1	
Olanzapina+Feno	2	
Risperidona+Fen	2	
Butirofenona+Feno		2

Algunos pacientes utilizaban más de un medicamento

Tabla No. 3 Se listan los fármacos más utilizados con pacientes RE: risperidona (4), olanzapina (2), fenotiacina (1), butirofenona (1), clozapina (1) y combinaciones (4). En los pacientes NR los más utilizados fueron las fenotiacinas (7), butirofenonas (4), y algunos pacientes recibieron más de un fármaco (2). Las dosis manejadas para sujetos RE fueron de 100-1200 mg de clorpromazina en 24 horas; mientras que para los sujetos NR fueron de 150-400 mg de clorpromazina en 24 horas.

Criterios de inclusión.

Pacientes con esquizofrenia refractaria a neurolépticos típicos, pacientes con esquizofrenia no refractarios a neurolépticos típicos e individuos sanos.

Criterios de no-inclusión.

Pacientes sometidos a terapia electroconvulsiva, seis meses previos al estudio.

Pacientes con enfermedades neurológicas, grave comorbilidad psiquiátrica, adicciones y carcinomas.

Criterios de exclusión.

Pacientes sin apego al protocolo.

PROCEDIMIENTO.

El diagnóstico de esquizofrenia se basó en los criterios clínicos del DSMIV (1995), CIE10 (1993) y criterios de neurolepto-resistencia (keefe 1990).

ESCALAS PSIQUIATRICAS.

Aplicación de la escala breve de apreciación psiquiátrica "Brief Psychiatric Rating Scale", BPRS. (Overall 1962)

Esta escala consta de 18 apartados, que califican sintomatología general, algunos síntomas afectivos, conductuales, positivos y negativos. El grado de severidad se califica desde el 1 (ausencia de síntomas) al 7(extremadamente grave). La mayor parte de los apartados evalúan el estado del paciente durante la entrevista, solo en los apartados 2, 10, 11, 12, 15 y 16, se refieren al estado del paciente en los últimos 3 días. Una calificación de 45 puntos o más indica proceso activo de la enfermedad.

Escala de síntomas negativos y positivos de Esquizofrenia PANSS. (Kay, 1987)

Es una escala que evalúa tanto síntomas negativos como positivos y sintomatología general. Consta de 30 reactivos y tres apartados. Una sub-escala de síntomas positivos y otra de síntomas negativos, ambas constan de 7 reactivos y otra subescala de psicopatología general, con 16 reactivos. La severidad es calificada del 1 (ausente) al 7 (extremadamente severa). 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. La calificación mínima será de 30 y la máxima de 210. La escala no cuenta con un punto de corte pero se considera que una calificación superior a 60 o más indica presencia de psicopatología que requiere atención.

ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE DAÑO NEURONAL.

Determinación de enolasa neuroespecífica (NSE) por el método de RIA (ELSA-NSE)

ELSA-NSE es un ensayo inmunoradiométrico de dobles anticuerpos para la determinación cuantitativa de ENE (antígeno) en suero humano, está basado en que la NSE presente en la muestra se liga al anticuerpo monoclonal no marcado anclado en la fase sólida (ELSA). La NSE libre y la unida se separan añadiendo un anticuerpo secundario marcado con Iodo¹²⁵, una vez completada la incubación se hace centrifugación y decantación para formar una pastilla que contiene la marca radioactiva, se elimina todo el líquido de los tubos y estos se hacen pasar a través de un contador de centelleo líquido que posee un detector para radioactividad del Iodo.

La secuencia simplificada del procedimiento se describe a continuación:

ENOLASA NEUROESPECIFICA ELSA/ENE.



Las moléculas de NSE presentes en los estándares o la muestra analizada forman un "Sandwich" entre los dos anticuerpos, de tal manera que se forma un complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo (sandwich iodinado), entonces el trazador no unido es fácilmente removido por una serie de lavados. Así, la marca radioactiva unida es detectada al leer los tubos, y esta es proporcional a la concentración de ENE que estaba presente en la muestra.

Procedimiento.

Se obtuvieron muestras de sangre de los controles y pacientes esquizofrénicos y se colocaron en tubos de ensayo con gel para separación de las muestras coaguladas. Se centrifugaron a 5,000 rpm durante 15 min y el suero se conservó a -80°C , hasta su uso.

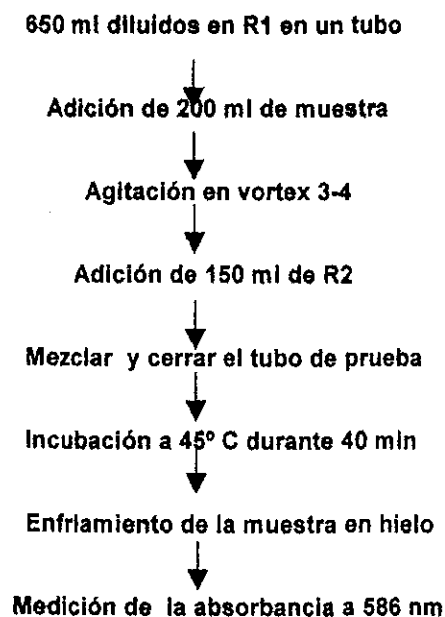
Se añadieron 300 μL del anticuerpo anti-ENE marcada con ^{125}I a los tubos, cuyas paredes tenían unido el anticuerpo anti-ENE no marcada. Mediante estándares con concentraciones conocidas de ENE (0, 4, 22, 47, 108, 240 ng/mL) se estableció la curva de calibración. Se incluyeron muestras de suero control de 4 y 10 ng/mL de ENE. El estándar "0", sin enolasa neuroespecífica, permitió calcular la unión inespecífica. Todas las muestras de suero se analizaron por duplicado.

Una vez adicionado el ac se agregaron a cada tubo 50 μL de la muestra de suero, se agitaron los tubos, se incubaron durante 3 h a temperatura ambiente y se lavaron 3 veces con 3 mL de tween-20 (9 mL en 3 L de agua destilada), mediante aspiración manual se vaciaron totalmente para cuantificar la radiactividad del ^{125}I , utilizando un contador gamma de centelleo líquido. Los datos resultantes correspondieron a CPM y después de transformarlos fueron expresados como ng de ENE/mL de suero.

Análisis de peroxidación lipídica sérica con el método "lipid peroxidation assay kit" cat. Calbiochem no. 437634.

Permite cuantificar los metabolitos de la lipoperoxidación de los ácidos grasos de la membrana celular; Malonaldehído (MDA) y 4-hidroxi-nonenal (4-HNE) por medio de un reactivo cromógeno "R1" (N-metil-2-fenilindol en acetronilo, a una concentración de 10.3 μ M), este reacciona con MDA, 4-HNE y 4-hidroxi-alquenos a 45 °C mediante la condensación de una molécula de cada uno de los metabolitos resultantes de la lipoperoxidación con 2 moléculas del "R1", confiriendo estabilidad al cromógeno que se detecta con 586 nm de absorbancia. Los valores resultantes de este ensayo permitirán analizar el grado de daño a la membrana neuronal.

**CUANTIFICACIÓN DE MDA Y 4-HNE
(Calbiochem lipid peroxidation assay kit cat. No. 437634).**



Procedimiento.

Sangre de sujetos controles y experimentales fue centrifugada a 5,000 rpm durante 15 min, el suero resultante fue alicuotado y se congeló a -80°C. En cada tubo de ensayo se depositaron 650 µL del cromógeno "R1", se añadieron 200 µL de suero y se agitaron en Vortex 3-4 seg, se añadieron 150 µL del "R2" (ácido metasulfónico 15.4 M), los tubos tapados se agitaron y se incubaron a 45 °C durante 40 min, se enfriaron las muestras sobre hielo, se centrifugaron a 15,000 rpm durante 10 min y se hizo lectura en un espectrofotómetro a 586 nm. Los datos fueron reportados como µM/mL.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Mediante éste método no invasivo es posible obtener una imagen global del cerebro, así como de sus estructuras internas, particularmente de las cavidades ventriculares, lóbulos frontales, complejo amígdala-hipocampo, en este caso se centró el estudio en el análisis visual y morfométrico de los lóbulos temporales.

Procedimiento.

Para la resonancia magnética nuclear (RMN) se utilizó un aparato SIEMENS de 0.2 Tesla y se realizó por un Neuro-radiólogo ajeno a la catalogación diagnóstica de los sujetos controles, pacientes no refractarios y refractarios.

Se efectuaron adquisiciones multiplanares a nivel del cráneo en secuencia T1, T2 y técnica de Flair, de los cuales 18 cortes son coronales, 18 axiales y 18 sagitales, de 5mm de grosor. Se seleccionaron las placas en cortes coronales para el análisis cuantitativo de la superficie de estas zonas, debido a que ésta permitió su mejor visualización en T2 (tiempo largo de relajación) en el cual la señal en la materia blanca es baja (obscura), la materia gris menos obscura y la señal en líquido cefalorraquídeo es alta (brillante) enfatizando los ventrículos, cisternas y espacio subaracnoideo.

Los cortes coronales seleccionados fueron entre 4 y 5 de acuerdo a variaciones individuales de los sujetos, teniendo como límite anterior el inicio de los

cuerpos mamilares y como límite posterior la cruz del fórnix. El procedimiento cuantitativo inició con la fotografía de las imágenes utilizando una cámara digital Sony 640480 y mediante el programa AutoCad 2000 se digitalizaron y almacenaron en una computadora Toshiba Microsoft Windows Me 4.90.3000 con procesador Intel Celeron de 128.0 MB de RAM.

Primero se hace un análisis visual y posteriormente se dibuja con líneas de colores distintos el contorno del lóbulo temporal superior, medio e inferior. Además cada corte cuenta con una escala en la superficie lateral izquierda de la RMN (derecha de la fig. 3) de la que se toman dos puntos de referencia en cada medida realizada, para poder trabajar a diferentes magnificaciones sin que esto afecte el resultado.

Se obtuvo el área promedio de cada estructura y los registros se realizaron por duplicado para expresar los resultados en mm^2 , como valores absolutos y relativos. El absoluto es el valor real de cada estructura expresada en mm^2 y el relativo, es el tamaño proporcional de cada estructura con relación al tamaño total del lóbulo temporal derecho o izquierdo del hemisferio correspondiente.

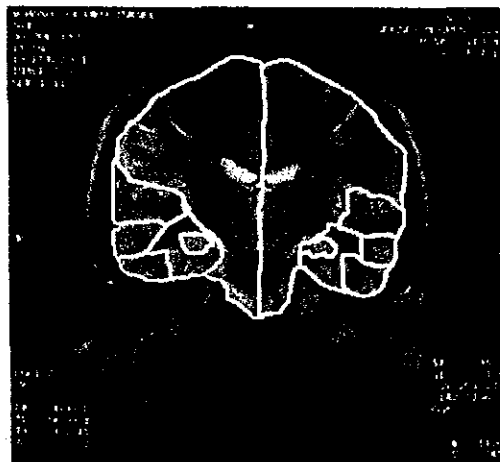


Fig. 3 Corte coronal del cerebro en T2, al nivel de la cruz del fórnix en una RMN. Se puede observar con líneas de color blanco el contorno de los hemisferios cerebrales, lóbulo temporal superior, lóbulo temporal medial, lóbulo temporal inferior y el complejo amígdala-hipocampo. A la derecha de la imagen se aprecia la escala en cm considerada en cada medida realizada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.

Para identificar las diferencias entre grupos: En el análisis de los niveles de ENE, MDA y 4HNE se aplicó la prueba estadística de Análisis de varianza de una sola vía (ANDEVA), seguida de pruebas "post hoc" de Scheffé. Para analizar los datos resultantes de la aplicación de las escalas psicopatológicas se aplicó la prueba de U de Mann Withney, y para el análisis de correlación entre psicopatología/ENE, psicopatología/MDA, 4HNE, psicopatología/RMN, enolasa/RMN, MDA y 4HNE/RMN, se hizo regresión lineal. Se estableció un nivel de confianza de $p < 0.05$ para definir como significativas las diferencias.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.

Este estudio se realizó con varones diestros, agrupados como controles (CO), no refractarios (NR) y refractarios al tratamiento (RE), cuyos criterios de análisis expresados como media y desviación estándar se muestran en la tabla 4. No hubo diferencias significativas en cuanto a edad, inicio de la enfermedad, número de hospitalizaciones, consumo de tabaco y antecedentes familiares de patología mental. Sin embargo, la escolaridad fue significativamente mayor en el grupo de sujetos CO, con relación a los grupos experimentales, $p < 0.0001$. El consumo de alcohol fue más elevado en el grupo CO (53.8%), en comparación con los NR (0%) y RE (7.6%). Un 61% de los CO estaban casados, mientras que sólo el 7.6% de NR y de RE permanecían casados.

Tabla. 4 Características demográficas de los individuos agrupados como: control (CO), no refractarios (NR) y refractarios (RE)

	CO		NR		RE	
	N= 13		N=13		N=13	
	<i>media</i>	<i>SD</i>	<i>media</i>	<i>SD</i>	<i>media</i>	<i>SD</i>
Edad	33.7	8.4	32.9	7.36	32.61	8.24
Escolaridad ^a	16.38	4.15	10.38	2.43	12.23	3.19
Inicio de enfermedad	0	0	19.3	3.7	22	5.43
*No. De hospitalizaciones		0	2.69	2.65	5.07	5.05
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Consumo de alcohol	7	53.8	0	0	1	7.6
Consumo de tabaco	2	15.3	2	15.3	3	23
Patología mental familiar	0	0	6	46.1	5	38.4
Estado civil (casados)	8	61.5	1	7.6	1	7.6

* Número de hospitalizaciones desde el inicio de la enfermedad.

^a Diferencia significativa entre CO y NR $p < 0.00001$ y entre CO y RE $p < 0.0001$; gl 12

RESULTADOS OBTENIDOS EN LA ESCALA BREVE DE APRECIACIÓN PSIQUIÁTRICA BPRS.

El puntaje fue significativamente mayor en el grupo de RE vs NR Mann Whitney $p < 0.002$, -indicativo de una psicopatología más severa en el grupo de sujetos RE. Fig. 4.

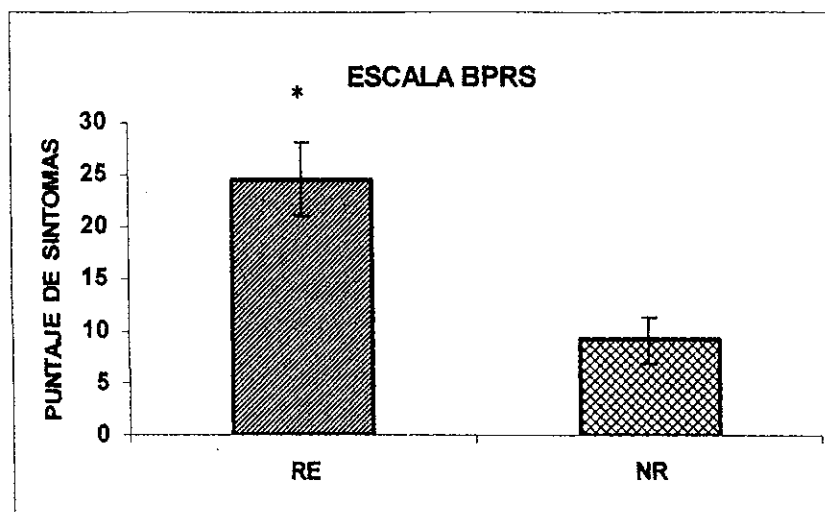


Fig 4. Se muestra el puntaje obtenido en sujetos RE y NR. Las barras representan la media \pm 1 e.e.m. * $p < 0.002$. El (*) indica diferencias significativas.

El grupo de RE, manifestó mayor severidad de su psicopatología que el NR, respecto a ansiedad $p < 0.03$, desorganización conceptual $p < 0.02$, tensión $p < 0.01$, conducta alucinatoria $p < 0.0001$, retardo motor $p < 0.05$ y contenido inusual del pensamiento $p < 0.002$.

RESULTADOS DE LOS PUNTAJES OBTENIDOS EN LA ESCALA DE PANSS.

En la subescala de síntomas positivos, los RE revelaron un mayor puntaje que los NR, $p < 0.01$, la puntuación de la subescala de síntomas negativos también fue significativamente mayor en este grupo, $p < 0.05$. El análisis de la psicopatología general no reveló diferencias significativas entre estos dos grupos ($P = 0.164$). El PANSS global (la sumatoria de las tres subescalas) también reveló diferencias significativas entre estos grupos de pacientes (RE y NR), $p < 0.05$. Fig. 5.

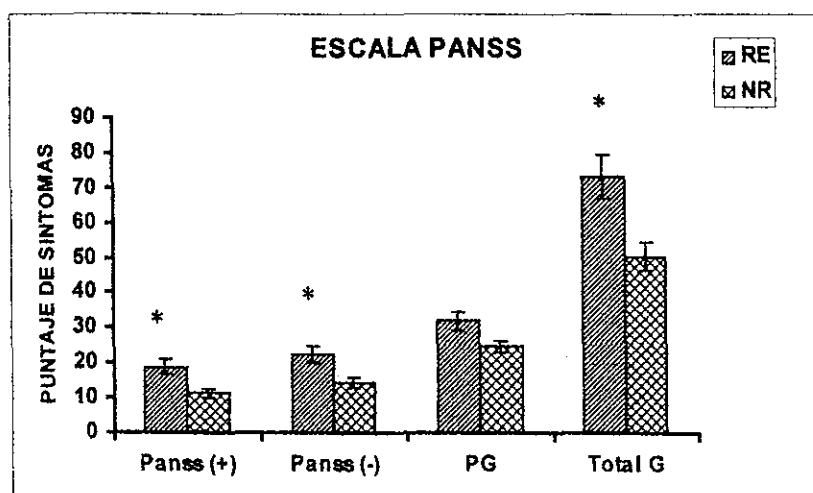


Fig 5. Se muestran los puntajes de la escala del PANSS. Subescala de síntomas positivos (Panss+) $*p < 0.01$, subescala de síntomas negativos (Panss-) $*p < 0.05$, subescala de psicopatología general (PG), y la sumatoria de las tres subescalas total global (Total G) $*p < 0.05$ de los pacientes RE y NR. Las barras representan la media \pm 1 e.e.m. El (*) indica diferencias significativas.

El análisis de la subescala de síntomas positivos mostró mayores valores en los sujetos RE comparados con los NR para: Delirios (P1, $p < 0.04$), desorganización conceptual (P2, $p < 0.04$) y conducta alucinatoria (P3, $p < 0.0001$) Fig. 6.

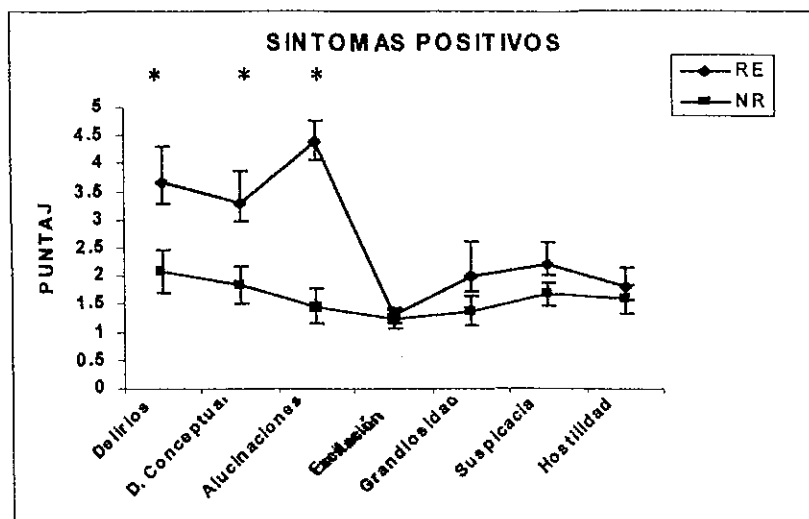


Fig. 6 Subescala positiva del PANSS entre el grupo de RE y NR. Resultaron diferencias significativas en los reactivos: Delirios (P1) * $p < 0.04$, desorganización conceptual (P2) * $p < 0.04$, y conducta alucinatoria (P3) * $p < 0.0001$. Las barras representan la media \pm 1 e.e.m. El (*) representa la diferencia significativa.

El análisis de los síntomas negativos reveló diferencias significativas entre los grupos RE y NR respecto a: retirada emocional (N2, $p < 0.04$), empatía limitada (N3, $p < 0.008$), dificultad para pensar en abstracto (N5, $p < 0.01$) y pensamiento estereotipado (N7, $p < 0.002$) Fig. 7.

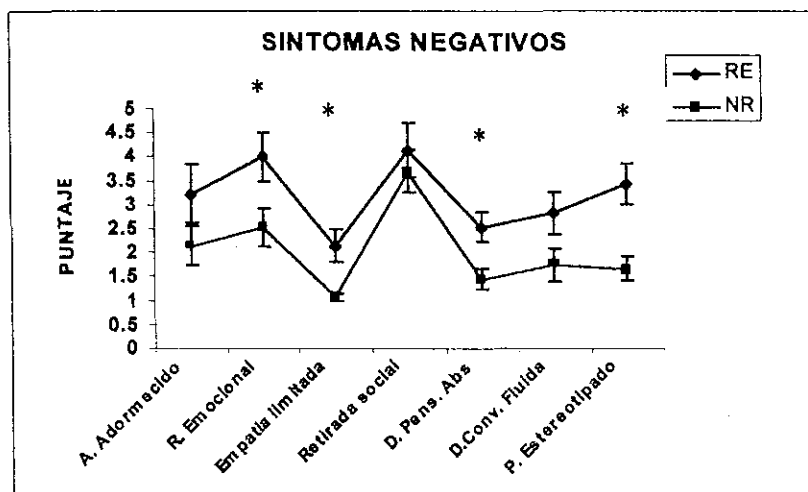


Fig. 7. Comparación de la subescala negativa del PANSS entre el grupo RE y NR. Resultó un aumento significativo para: Retirada emocional (N2) * $p < 0.04$, empatía limitada (N3) * $p < 0.008$, dificultad para pensar en abstracto (N5) * $p < 0.01$ y pensamiento estereotipado (N7) * $p < 0.002$. Las barras representan la media \pm 1 e.e.m. El (*) indica diferencias significativas.

En la psicopatología general los individuos RE mostraron un puntaje significativamente mayor que los NR para ansiedad (PG2, $p < 0.03$), tensión (PG4, $p < 0.02$), contenido inusual del pensamiento (PG9, $p < 0.003$), falta de juicio y discernimiento (PG12, $p < 0.03$) Fig. 8.

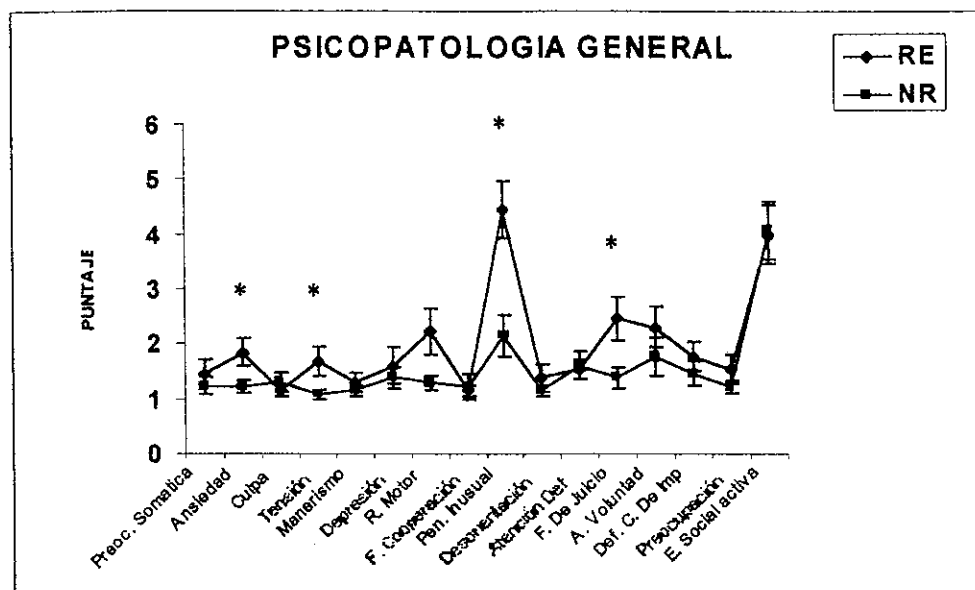


Fig.8 Sub-escala de psicopatología general del PANSS, se aprecia elevación significativa de ansiedad (PG2) $*p < 0.03$, tensión (PG4) $*p < 0.02$, contenido inusual del pensamiento (PG9) $*p < 0.003$ y falta de juicio y discernimiento (PG12) $*p < 0.03$ Las barras representan la media ± 1 e.e.m. El (*) indica diferencias significativas.

EVALUACIÓN DEL DAÑO NEURONAL POR:

NIVELES SÉRICOS DE ENOLASA NEUROESPECÍFICA (ENE).

Los niveles séricos de ENE de los tres grupos de estudio fueron expresados en ng/ml. El grupo de RE mostró niveles significativamente más elevados de esta enzima, comparado con los obtenidos por el grupo de CO y de NR. ANDEVA-Scheffé ($F(2,37)=3.4$ $p<0.04$) Fig. 9.

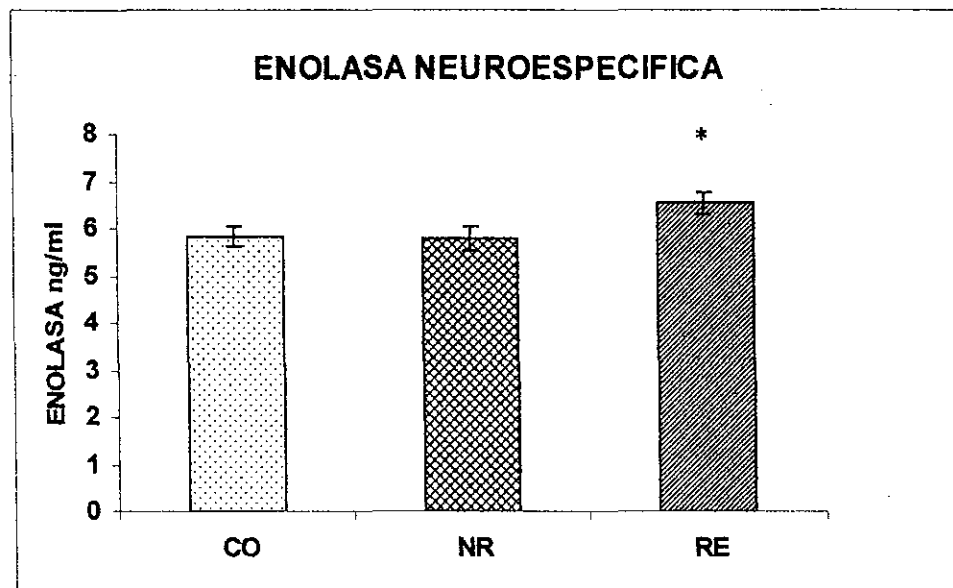


Fig. 9. Niveles séricos de ENE (ng/ml) en grupo control (CO), pacientes refractarios a tratamiento (RE) y pacientes no-refractarios (NR). Los niveles más elevados se encontraron en las muestras de pacientes RE * $p<0.04$, comparados con los NR y CO. Cada barra representa la media \pm 1 e.e.m.

METABOLITOS SÉRICOS DE LA LIPOPEROXIDACIÓN (MDA Y 4-HNE).

La concentración de los productos metabólicos de la lipoperoxidación, MDA y 4HNE son expresada en $\mu\text{M}/\text{mL}$ y mostraron la mayor concentración en las muestras de los pacientes RE, en comparación con los grupos CO y NR ($F(2,35) = 5.60$ $p < 0.008$) Fig.10.

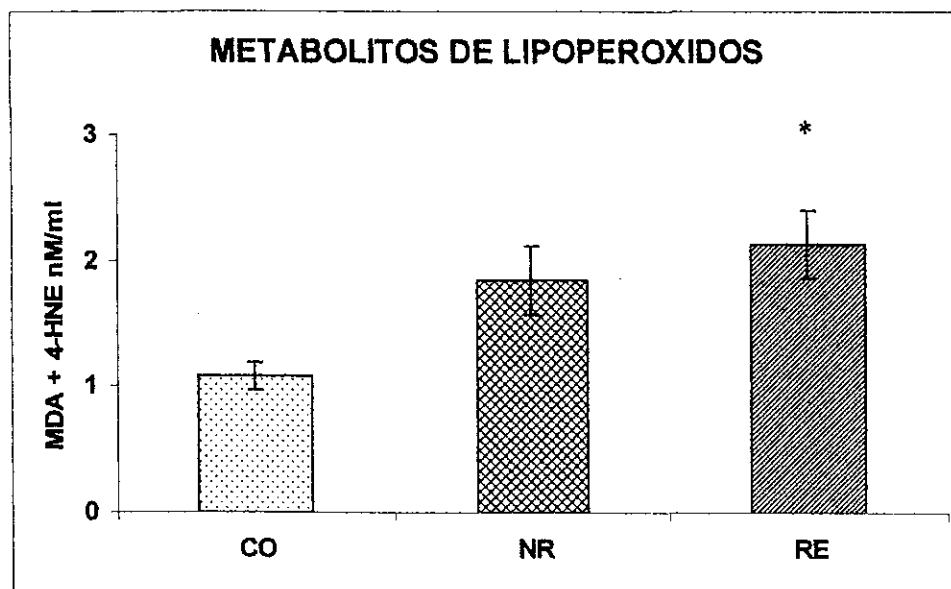


Fig. 10. Niveles séricos de MDA y 4HNE $\mu\text{M}/\text{mL}$ cuantificados en las muestras de individuos repartidos en los grupos CO, NR y RE. Los niveles mayores correspondieron a RE $p < 0.008$. Con las barras se indica la media \pm error estándar.

ALTERACIONES ANATÓMICAS EVIDENCIADAS POR RMN.

Hemisferio cerebral derecho e izquierdo (Valor absoluto)

El área del hemisferio derecho (HD) de los pacientes RE resultó significativamente menor que el de los pacientes NR y los individuos CO. ANOVA-Scheffé. ($F(2,35)=5.53$ $p<0.008$), lo mismo sucedió con el área del hemisferio izquierdo (HI), que también fue significativamente menor en los sujetos RE, comparados con los pacientes NR y los CO ($F(2,35)=4.98$, $p<0.013$) Fig.11.

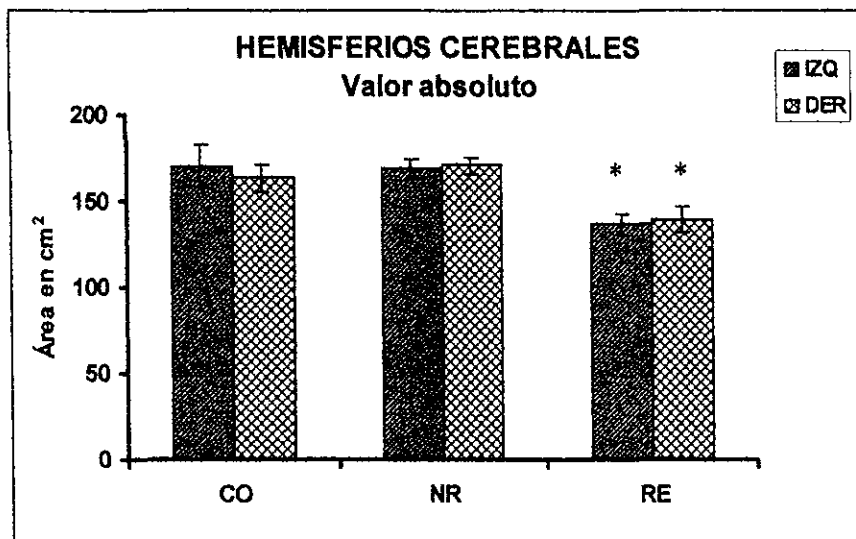


Fig.11 En los sujetos RE el área de los hemisferios derecho * $p<0.008$ e izquierdo * $p<0.013$ fue significativamente menor que la de los pacientes NR y los sujetos CO. Cada barra representa la Media \pm e.e.m. (*) diferencia estadísticamente significativa.

Lóbulo temporal total (Valor absoluto)

El área total de los lóbulos; temporal derecho ($F(2,35)=9.54$ $p<0.001$) e izquierdo ($F(2,35)=7.73$ $p<0.002$) fue significativamente menor en el grupo de sujetos RE. Fig.12.

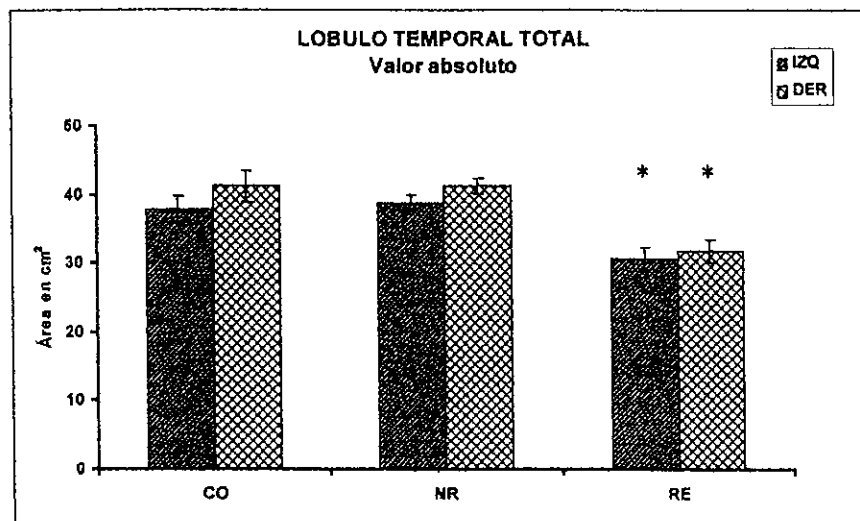


Fig. 12 Se muestra el valor absoluto del lóbulo temporal derecho e izquierdo. El grupo de sujetos RE reveló la menor área del lóbulo temporal derecho $*p<0.001$ e izquierdo $p<0.002$ (*) significativamente menor que los valores obtenidos de NR y CO. Media ± 1 e.e.m.

Lóbulo temporal total (Valor relativo)

No hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados en el valor relativo del área del lóbulo temporal total derecho ($F(2,35)=2.066$ $p=0.143$), ni en el lóbulo temporal izquierdo ($F(2,35)=0.381$ $p=0.686$)

Lóbulo temporal superior (Valor absoluto)

El lóbulo temporal derecho e izquierdo fueron significativamente menores en el grupo de RE comparados con los NR y CO ($F(2,35)=6.00$ $p<0.006$) y ($F(2,35)=6.02$ $p<0.006$), respectivamente. Fig.13

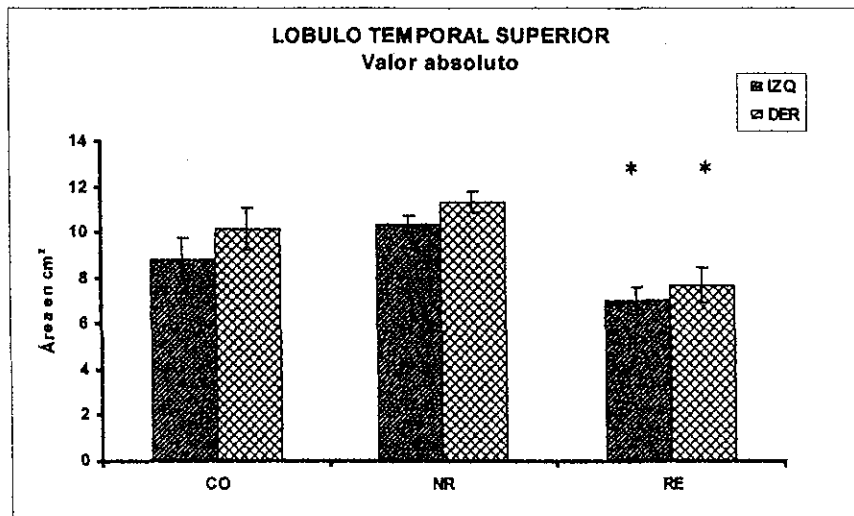


Fig. 13. Se muestra el área del lóbulo temporal superior derecho e izquierdo en los tres grupos estudiados (CO, NR, RE). El área del grupo RE resulto significativamente menor $*p<0.006$. Cada barra representa Media \pm 1 e.e.m. (*) diferencia estadísticamente significativa.

Lóbulo temporal superior (valor relativo- Hemisferios)

El lóbulo temporal superior derecho en su valor relativo al hemisferio derecho, no muestra diferencias significativas entre los tres grupos de estudio ($F(2,35)=2.86$ $p=0.071$), tampoco hubo diferencias significativas en el lóbulo temporal superior izquierdo ($F(2,35)=1.70$ $p=0.197$)

Lóbulo temporal superior (valor relativo -temporal total)

No se observaron diferencias significativas en valor relativo del lóbulo temporal superior derecho e izquierdo, entre los tres grupos ($F(2,35)=3.00$ $p=0.063$) y ($F(2,35)=1.79$ $p=0.183$) respectivamente.

Lóbulo temporal medial (Valor absoluto)

El área del lóbulo temporal medial derecho e izquierdo, en su valor absoluto, mostraron diferencias significativas en el grupo de RE con respecto al NR y CO. ($F(2,35)=11.06$ $p<0.0001$) al igual que en el temporal izquierdo ($F(2,35)=7.28$ $p<0.002$) Fig. 14.

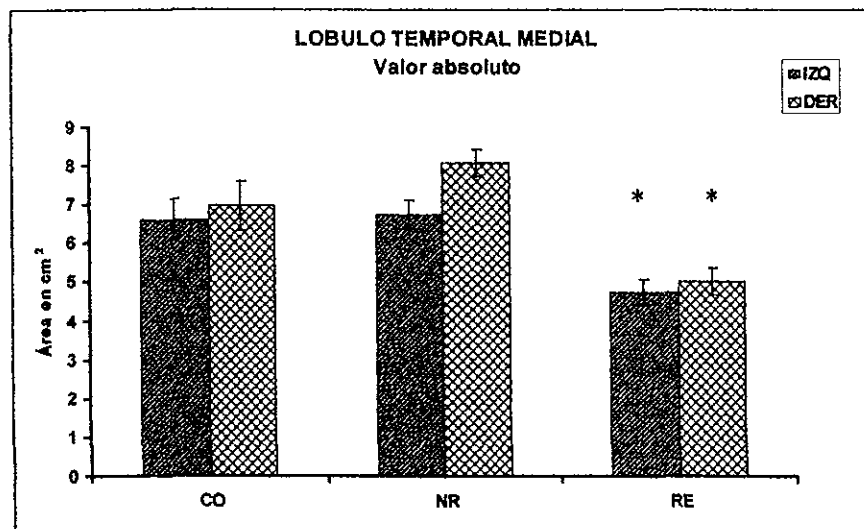


Fig. 14. Esta figura muestra el valor absoluto del lóbulo temporal medial derecho e izquierdo de RE, NR y CO. El área de RE es significativamente menor tanto el derecho $*p<0.0001$, como el izquierdo $*p<0.002$ con respecto a NR y CO. Las barras representan la media ± 1 e.e.m. (*) Diferencia estadísticamente significativa.

Lóbulo temporal medial (Valor relativo a Hemisferios)

El área del lóbulo temporal medial derecho, en su valor relativo al hemisferio derecho, mostró diferencias significativas entre RE y NR ($F(2,35)=3.38$ $p<0.04$), no así el lóbulo temporal medial izquierdo en donde no hubo diferencias significativas. Fig. 15.

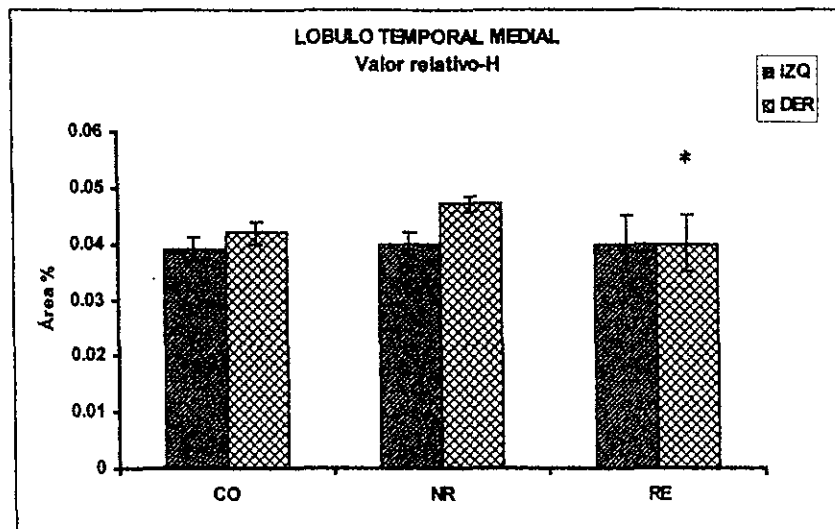


Fig.15. El valor relativo del lóbulo temporal medial derecho es significativamente menor en los sujetos RE $*p<0.04$, con relación a NR. Las barras representan la media \pm 1 e.e.m. (*) Diferencia estadísticamente significativa.

Lóbulo temporal medial (Valor relativo a Temporal total)

El lóbulo temporal medial derecho, en su valor relativo al lóbulo temporal total, evidenció diferencias significativas entre el grupo RE y NR ($F(2,35)=4.55$ $p<0.01$), sin embargo el lóbulo temporal medial izquierdo en los tres grupos no mostró diferencias significativas en su tamaño ($F(2,35)=0.630$ $p=.539$) Fig.16.

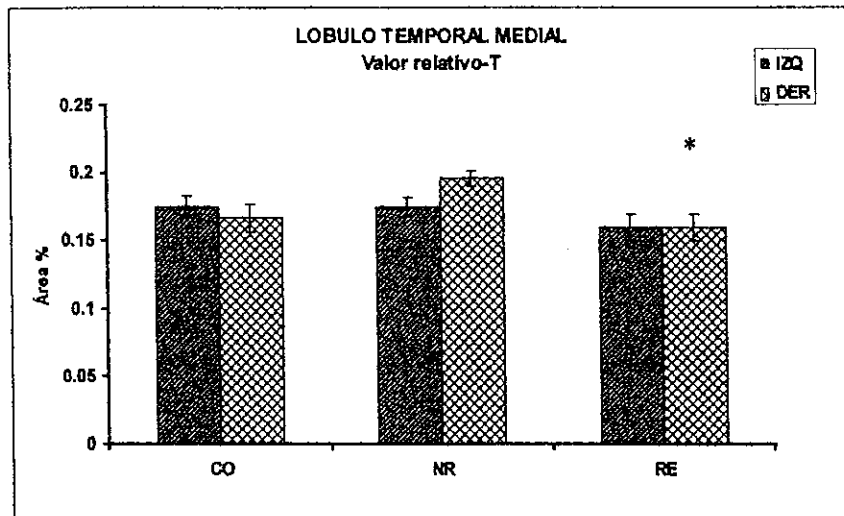


Fig. 16. El lóbulo temporal medial derecho en su valor relativo al temporal total es significativamente menor en los sujetos RE * $p < 0.01$ con relación a los NR. Las barras representan la media \pm 1 e.e.m. (*) Diferencia estadísticamente significativa.

Lóbulo Temporal Inferior.

(Valor absoluto, valor relativo al hemisferio, valor relativo al temporal total)

El área del lóbulo temporal inferior, en su valor absoluto tanto derecho como izquierdo, no presentó diferencias significativas entre los tres grupos. Lo mismo sucedió con relación a su valor relativo al lóbulo temporal total, tanto en el derecho como en el izquierdo y al valor relativo al área de los hemisferios, donde no se encontraron diferencias significativas. Anexo 4.

CORRELACIONES ENTRE PSICOPATOLOGÍA, DAÑO NEURONAL Y ALTERACIONES ANATÓMICAS.

Se hicieron regresiones lineales para correlacionar variables psicopatológicas, bioquímicas y anatómicas cerebrales. Es importante señalar que ambos grupos experimentales contaron con 13 sujetos enfermos para cada categoría y 13 controles, sin embargo las correlaciones solamente se realizaron con 9 sujetos por grupo, esta fue la muestra final después de haberse presentado problemas técnicos, de cooperación de los pacientes, o por abandono del estudio. Solo se analizaron aquellos pacientes de los que se obtuvieron registros de todas las variables que inicialmente nos propusimos investigar.

Para simplificar el análisis de este apartado solo se reportan los hallazgos significativos.

Correlación PANSS y ENE.

Resultó una correlación positiva entre los niveles séricos de ENE de sujetos RE con el puntaje resultante en valoración de la dificultad para una conversación fluida (N6), de la subescala de síntomas negativos del PANSS ($r = 0.7944$, $p < 0.01$) Tabla 4.

Correlación PANSS y MDA y 4-HNE.

La correlación también fue positiva entre los niveles de metabolitos de la lipoperoxidación de los sujetos RE y los delirios (P1) de la subescala de síntomas positivos ($r=0.7206$ $p<0.02$) y con retirada emocional (N2) de la subescala de síntomas negativos ($r=0.7764$ $p<0.01$) Tabla 5.

CORRELACIÓN ENTRE PANSS / ENE y MDA, 4HNE

ENOLASA	N6	DIFICULTAD PARA UNA CONVERSACIÓN FLUIDA	P =0.01 r=0.7944
LIOPERÓXIDOS MDA Y 4HNE	P1	DELIRIOS	P=0.02 r=0.7206
LIOPERÓXIDOS MDA Y 4HNE	N2	RETIRADA EMOCIONAL	P=0.01 r=0.7764

Tabla 5. En esta tabla se aprecian valores significativos en sujetos RE, al correlacionar ENE con la dificultad para una conversación fluida (N6), y metabolitos de lipoperoxidación MDA Y 4HNE con delirios (P1) y retirada emocional (N2). Regresión lineal.

Correlación entre psicopatología/lóbulo temporal superior derecho (valor relativo al hemisferio)

Se encontró correlación negativa del área del lóbulo temporal superior derecho y algunos reactivos de la subescala positiva del PANSS: Delirios (P1) ($r=0.5648$ $p<0.01$), desorganización conceptual (P2) ($r=0.6272$ $p<0.005$) y conducta alucinatoria (P3) ($r=0.7103$ $p<0.001$) de la escala negativa: Pensamiento estereotipado (N7) ($r=0.7788$ $p<0.001$) y de psicopatología general: Contenido inusual del pensamiento (PG9) ($r=0.7303$ $p<0.006$) Tabla 6.

Correlación entre lóbulo temporal superior izquierdo y enolasa.

En sujetos NR se encontró una correlación positiva, entre el valor absoluto del área del lóbulo temporal superior izquierdo y los niveles séricos de ENE ($r=0.7839$ $p<0.01$)

Correlación entre el área del lóbulo temporal superior derecho (valor relativo al hemisferio) y psicopatología.

P1 DELIRIOS	$r = -0.5648$ $p = 0.01$
P2 DESORGANIZACION CONCEPTUAL	$r = -0.6272$ $p = 0.005$
P3 CONDUCTA ALUCINATORIA	$r = -0.7103$ $p = 0.001$
N7 PENSAMIENTO ESTEREOTIPADO	$r = -0.7788$ $p = 0.001$
PG9 CONTENIDO INUSUAL DEL PENSAMIENTO	$r = -0.7303$ $p = 0.006$

Tabla.6 En esta tabla se muestra un concentrado de las correlaciones significativas del área del lóbulo temporal superior derecho y algunos reactivos de las subescalas del PANSS: Psicopatología positiva, (P1, P2, P3), negativa: (N7) y psicopatología general (PG9). A menor tamaño del lóbulo temporal superior derecho mayor grado de psicopatología.

Correlación entre psicopatología y lóbulo temporal medial (valor relativo al hemisferio derecho)

En los sujetos RE se encontró una correlación negativa entre el área del lóbulo temporal medial derecha y la psicopatología negativa: Pensamiento estereotipado (N7) ($r = .5610$ $p < 0.015$)

RESUMEN DE CORRELACIONES

A mayor puntaje en psicopatología (P1, N2, N6) en los sujetos RE, mayores niveles de ENE y metabolitos de lipoperoxidación.

La disminución en el área del lóbulo temporal superior derecho en los RE, presenta una fuerte correlación con:

- a) Síntomas positivos (delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria)
- b) Síntomas negativos (pensamiento estereotipado)
- c) Psicopatología general (contenido inusual del pensamiento).

El área del lóbulo temporal medial derecho fue significativamente menor en los sujetos RE y se correlacionó con el pensamiento estereotipado.

RESUMEN DE RESULTADOS.

La psicopatología de los pacientes RE evaluada a través del BPRS y del PANSS, fue más severa que en los NR, lo que refleja mayor gravedad en ellos, se obtuvieron elevaciones significativas en los reactivos, ansiedad, tensión, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, retardo motor y contenido inusual del pensamiento en el BPRS y estas elevaciones se corresponden con algunas de la escala del PANSS, donde también se obtuvo puntaje más elevado en delirios (P1), desorganización conceptual (P2), conducta alucinatoria (P3), retirada emocional (N2), empatía limitada (N3), dificultad para pensar en abstracto (N5), pensamiento estereotipado (N7) y ansiedad (PG2), tensión (PG4), contenido inusual del pensamiento (PG9) y falta de juicio y discernimiento (PG12)

Los niveles de enolasa neuroespecífica y de los productos de la lipoperoxidación MDA y 4HNE se encontraron significativamente aumentados en el suero de los pacientes RE, lo cual refleja mayor daño neuronal. En los sujetos RE se identificó una relación directa entre; mayor severidad de la psicopatología (P1, N2, N6) y el incremento en la concentración de ENE y MLO.

Los valores absolutos del área correspondiente a cada hemisferio cerebral, superficie total de cada lóbulo temporal y de los lóbulos temporales superior y medial derecho e izquierdo, se encontraron significativamente reducidos en los sujetos RE. En cuanto al valor relativo del lóbulo temporal medial derecho, fue significativamente menor en los sujetos RE en comparación con los NR y CO. Estos hallazgos son indicativos de una atrofia global, más acentuada en los enfermos RE, manifestada por el tamaño reducido de los lóbulos temporales superiores derecho e izquierdo y los lóbulos mediales derechos.

La disminución del área en el lóbulo temporal superior de los pacientes refractarios, presentó una correlación con:

- a) Síntomas positivos (Delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria)
- b) Síntomas negativos (Pensamiento estereotipado)
- c) Psicopatología general (Contenido inusual del pensamiento).

El área del lóbulo temporal medial derecho fue significativamente menor en los sujetos refractarios, ello correlaciona con la permanencia de pensamiento estereotipado (N7) del PANSS.

DISCUSIÓN.

En esta investigación se demuestra que el daño neuronal en los pacientes con esquizofrenia RE es mayor que en los NR. En esta población de RE se evidencia mayor severidad psicopatológica, incremento en el grado de lipoperoxidación en la membrana neuronal y elevados niveles de enolasa neuroespecífica, así como una disminución acentuada en el área de ambos lóbulos temporales.

Análisis de la Psicopatología.

En este estudio los RE mostraron mayor grado de psicopatología al ser evaluados con las escalas de BPRS y PANSS en comparación con los NR. Estos resultados son similares a los observados por otros autores (Kane y col.1988, Keefe y col.1990, Brenner y Merlo 1995, Cerdán 1999) lo que indica mayor gravedad de la psicopatología en los RE. Esta mayor gravedad de la psicopatología, se manifestó tanto en los síntomas positivos como en los negativos y en algunos reactivos de la subescala de psicopatología general. Dentro de la psicopatología positiva, los RE mostraron puntajes más elevados que los NR en: delirios, desorganización conceptual y conducta alucinatoria. Dichos síntomas reflejan el mal funcionamiento del lóbulo temporal superior y medial de los sujetos con esquizofrenia (Shenton y col. 2001) pero que en los RE podría estar sucediendo de manera más intensa y con pobre respuesta a la administración de medicamentos antipsicóticos. Con respecto a los síntomas negativos: la retirada emocional, empatía limitada, dificultad para pensar en abstracto y el pensamiento estereotipado, se encontraron con puntajes mas elevados en los RE al compararlos con los NR. Existen reportes de que los síntomas negativos a nivel clínico son consecuencia del mal funcionamiento del lóbulo temporal medial, superior y áreas prefrontales en sujetos NR (Shenton y col. 2001) sin embargo, al estar presentes con mayor severidad en los RE, podrían indicar que existe un peor funcionamiento de estas áreas y un mayor grado de deterioro en ellos.

Dentro de la psicopatología general, los RE presentaron puntajes más elevados en la ansiedad, tensión, contenido inusual del pensamiento y falta de juicio y discernimiento al compararlos con los NR. Consideramos que estas manifestaciones son parte de la patología misma, puesto que están presentes en los NR pero en menor intensidad, por otro lado la ansiedad y la tensión pueden verse incrementados como efecto secundario de los medicamentos neurolépticos, ya que estos actúan sobre el sistema reticular activador ascendente, produciendo ansiedad, fallas en la atención y en el estado de alerta (Calil, 2001). Por otra parte, el mayor grado de eventos adversos al que están sometidos los RE, también podría ser otro factor que incidiera en la manifestación elevada de ansiedad y tensión en ellos.

En esta investigación el manejo farmacológico de los RE fue con neurolépticos típicos y antipsicóticos atípicos. 7 RE recibieron atípicos, 2 recibieron típicos y 4 fueron manejados con la combinación de ambos; sin embargo en todos ellos tanto la psicopatología positiva como negativa persistió de manera significativa en comparación con los NR. Esta pobre respuesta a los psicofármacos, podría reflejar de manera indirecta que en estos sujetos existe un daño más severo en los lóbulos temporales, encargados del procesamiento auditivo, del pensamiento y de la modulación afectiva (Gloor 1986). De hecho, nosotros encontramos en estos pacientes menor área en los lóbulos temporales medial y superior.

ANÁLISIS DE LA LIPOROXIDACIÓN

Los metabolitos de la lipoperoxidación malondialdehído (MDA) y 4-hidroxi-nonenal (4HNE) se encontraron significativamente más elevados en los sujetos RE, comparados con los NR y CO, esto podría reflejar que existe mayor grado de estrés oxidativo en los sujetos RE. Estos hallazgos no han sido reportados con anterioridad en la literatura internacional; sin embargo investigaciones previas en esquizofrenia han encontrado aumento en la oxidación de los lípidos de membrana en esquizofrenia crónica (Cadet y Lohr 1987), en un primer episodio y en el

trastorno esquizofreniforme (Mahadik y Mukherjee, 1996, Jeffrey y col. 1998). También se ha documentado que en la esquizofrenia existe una falla en los mecanismos antioxidantes desde el primer episodio (Mahadik y Mukherjee, 1996).

Hay investigaciones que evidencian como, la composición de la dieta, el tabaco, el alcohol, el género (masculino o femenino) y la administración de fenotiacinas pueden tener una influencia indirecta sobre la lipoperoxidación (Morrow y col.1995) y la composición de los ácidos grasos de la membrana del eritrocito (Hibbeln y col. 2003). En este estudio, la dieta no fue una variable controlada, ya que los tres grupos continuaron con su dieta habitual. El hábito de tabaco fue similar en los tres grupos y el consumo social de alcohol, fue mayor en los sujetos CO. Consideramos que estos elementos no incidieron de manera importante en los resultados que reflejan lipoperoxidación, ya que hay investigaciones realizadas en pacientes esquizofrénicos crónicos que no han recibido tratamiento con antipsicóticos (Peet y col.1997) y aquellos que han sufrido su primer brote (Ravinder y col. 2003), en donde se ha encontrado un incremento en el estrés oxidativo y falla en los mecanismos antioxidantes endógenos como un fenómeno inherente a la esquizofrenia y no sólo como un fenómeno oxidativo secundario.

El haber encontrado en RE, niveles séricos elevados de los metabolitos de la lipoperoxidación (MDA y 4HNE) en comparación con los NR y CO, nos hace pensar como consecuencia que en los RE, podría haber cambios más acentuados en el contenido de ácidos grasos de la membrana sináptica y por ende alteraciones en su funcionamiento y en el micro-ambiente y por lo tanto, se produzcan modificaciones en la unión de una amplia gama de receptores a neurotransmisores colinérgicos, dopaminérgicos y gabaérgicos (Fenton y col. 2000). Estos eventos posiblemente, sean una de las causas de que los RE presenten mayor deterioro y escasa respuesta a los medicamentos antipsicóticos.

Otro hallazgo importante en esta investigación fue la correlación positiva entre los niveles elevados de los metabolitos de la lipoperoxidación (MDA y 4-HNE) y el puntaje para delirios y retirada emocional. Estos datos podrían reflejar que

existe mayor grado de estrés oxidativo en los RE en regiones temporal medial y superior, ya que se ha demostrado que estas son áreas que participan en forma importante en el procesamiento de las emociones y el pensamiento (Shirakawa y col. 2001). De esta manera, se podría inferir que en los pacientes observados existe un aumento de la actividad temporal, en donde están sucediendo fenómenos excitotóxicos más intensos que en los NR, que conducen a lesión oxidativa, desestructuración de la membrana celular y falla en la modulación de neurotransmisores (Fenton y col. 2000).

Finalmente, podemos afirmar que en los sujetos RE los niveles de lipoperoxidación son más acentuados que en los NR y que la dieta, el tabaco y el alcohol, en esta muestra no impactaron los resultados. Constituyendo la elevación de MDA y 4-HNE un indicador de daño neuronal que acompaña a los sujetos RE.

ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE NEURODEGENERACIÓN

En este estudio, los valores séricos de ENE se encontraron significativamente más elevados en los RE con respecto a NR y CO. La presencia de niveles elevados de esta proteína en RE podría reflejar la existencia de mayor daño neuronal en ellos. Sin embargo, el hecho de haber encontrado elevación sérica de ENE en RE, no sólo sugeriría que estamos ante la presencia de un proceso neurodegenerativo activo, sino además también podría ser el reflejo de que en RE, se encuentran afectados otros mecanismos energéticos adicionales a los que no están sometidos los NR, como son una alteración en el metabolismo neuronal, recambio y falla en la integridad de la membrana neuronal (Marangos, 1987).

Otros autores también han reportado, niveles elevados de ENE en LCR en una tercera parte de una población de esquizofrénicos (Vermuyten y col. 1990), sin embargo estos hallazgos no han podido ser replicados en otras investigaciones. También se ha reportado, niveles bajos de esta enzima en un primer brote y en esquizofrénicos no medicados (Egan y col. 1992). La no-reproducibilidad, así como los niveles bajos de esta enzima reportados por otros autores, posiblemente se

deban al hecho de que sus muestras fueron heterogéneas, ya que incluyen individuos con diferentes subtipos de esquizofrenia, de diferentes sexos y con edades muy distintas a las de sus controles. Otro factor podría ser la poca actividad degenerativa al momento de la toma de la muestra y la baja sensibilidad del método utilizado para la determinación de ENE.

Otro hallazgo importante en esta investigación fue encontrar una correlación positiva entre los niveles elevados de ENE en RE y elevado puntaje en la dificultad para una conversación fluida; estos resultados podrían sugerir que en estos pacientes en el área temporal superior izquierda encargada del procesamiento del lenguaje (Shenton y col. 2001) está ocurriendo un proceso intenso de falla en los mecanismos de fluidez de membrana, secundario a fenómenos excitotóxicos y de oxidación, lo que impediría de alguna manera que se lleve a cabo un adecuado procesamiento del lenguaje.

A pesar de que en la esquizofrenia hay mayores evidencias, de que se trata de un proceso, en donde hay una disminución en la densidad neuronal, como consecuencia de un neurodesarrollo deficiente (Weinberger, 1987) por lo tanto se tendrían niveles bajos de ENE (Egan y col. 1992), no se puede excluir de manera definitiva que ocurra un proceso degenerativo, ya que en otras patologías crónicas degenerativas, como en los estadios tempranos de la enfermedad de Alzheimer, se han encontrado niveles de ENE arriba de lo normal (Royds y Col. 1983). Sin embargo, este proceso de neurodegeneración en RE, podría estar ocurriendo de una manera paulatina, sin que se pueda predecir el momento en que la ENE se encuentra más elevada en los fluidos orgánicos, como sucede en la isquemia cerebral, donde sus niveles más altos se encuentran antes de las 48 horas de haber iniciado el proceso isquémico (Missler y col. 1997).

Finalmente, podemos decir que la ENE presente en el suero de sujetos RE, sugiere mayor daño neuronal en ellos y la elevada presencia de esta ENE puede ser utilizado como un indicador más que acompaña a la refractariedad en este subgrupo de pacientes.

ANÁLISIS MORFOLÓGICO.

En esta investigación al hacer un análisis de las imágenes realizadas con resonancia magnética nuclear (RMN) se encontró una disminución del área de los hemisferios cerebrales, del lóbulo temporal total, del lóbulo temporal superior derecho e izquierdo y del lóbulo temporal medial en RE comparados con NR y CO.

La búsqueda de anomalías morfológicas se focalizó en los lóbulos temporales, ya que existe una investigación previa realizada con TAC, donde se documentan mayores alteraciones cualitativas y disminución en los diámetros temporales y frontales en los sujetos RE (Cerdán, 1999).

Investigaciones previas en NR han reportado alteraciones como: pérdida o inversión de la asimetría normal, disminución del volumen del giro temporal superior, disminución del volumen del lóbulo temporal medial, y disminución de la amígdala y del hipocampo, además de alteración en el planum temporal (Batha y col. 1997, Shenton y col. 2001).

En esta investigación los RE, mostraron una disminución significativa en las áreas temporales en comparación con los NR. La importancia de estas alteraciones es grande si consideramos que en la esquizofrenia se manifiestan delirios, alucinaciones, fallas cognoscitivas, afectivas y de memoria, funciones que tienen que ver con alteración de estas estructuras (Gloor 1986). Kraepelin creía que los delirios y alucinaciones resultaban de anomalías en el lóbulo temporal, creencia que fue confirmada en investigaciones posteriores. Además, se ha demostrado que la severidad de las alucinaciones se correlaciona con la disminución en el volumen del giro temporal superior y del planum temporal (Shirakawa y col. 2001).

En esta investigación se encontró una correlación negativa entre el área disminuida del lóbulo temporal superior derecho con elevados puntajes en la psicopatología positiva (delirios, alucinaciones y desorganización conceptual), también una correlación negativa entre el área disminuida del lóbulo temporal medial con elevados puntajes en síntomas negativos (pensamiento estereotipado).

Se ha descrito que los síntomas alucinatorios y déficits cognitivos están asociados a un disturbio en el procesamiento auditivo y del lenguaje, funciones localizadas específicamente en el giro temporal superior, planum temporal, giro de Heschl y lóbulo temporal medial (Shenton y col. 2001). La disminución del volumen del giro temporal superior se ha correlacionado con la disminución de receptores 5HT₂, ya que dichos receptores juegan un papel importante en la modulación de la percepción, cognición y emoción (Shirakawa y col. 2001). La evidente correlación entre las alteraciones anatómicas del lóbulo temporal y la psicopatología nos brindan una mayor evidencia de que en RE podría existir mayor daño cerebral.

Finalmente, nuestros resultados sugieren que los RE presentan mayor daño neuronal, asociado a mayores alteraciones neuroanatómicas y a mayor severidad en la psicopatología. Estas evidencias nos plantean la certeza de un sub-grupo diferente de esquizofrenia, donde la posibilidad de estar ante un proceso neurodegenerativo es alta y esto se refleja al nivel clínico con deficiente desempeño personal y social, mayor número de recaídas y falta de respuesta a tratamiento con neurolépticos típicos y atípicos que lleva a un cambio continuo de esquemas farmacológicos a diferencia de los NR generando un gran impacto en los costos a nivel institucional y familiar.

Por lo tanto, consideramos que es necesario detectar de manera temprana los pacientes RE y prevenir su mala evolución. Considerar la utilización de antioxidantes, ya que demostramos la elevada oxidación que existe en ellos y tratar de utilizar en lo posible antipsicóticos atípicos conocidos también como antipsicóticos de nueva generación además de toda una serie de medidas que nos eviten su deterioro cognoscitivo, emocional y social.

Todavía existen muchas dudas y preguntas, acerca de si hay o no neurodegeneración o si lo que esta ocurriendo es un proceso de apoptosis temprana. Es necesario desarrollar nuevas investigaciones al nivel bioquímico, inmunológico e histológico ya que en sujetos RE no existen reportes al respecto.

CONCLUSIONES

1. Los niveles séricos aumentados de ENE y productos de la peroxidación lipídica revelaron un mayor daño neuronal en los pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento farmacológico (RE).
2. El mayor daño neuronal de los pacientes RE estuvo asociado con una mayor severidad de la psicopatología y con una disminución del área del lóbulo temporal superior y medial derecho.
3. Los resultados obtenidos brindan elementos adicionales que pueden coadyuvar al diagnóstico de refractariedad. Estos hallazgos nos dan la posibilidad de dar un giro a los esquemas farmacológicos tradicionales en el manejo de la esquizofrenia e iniciar otros que prevengan el daño celular presente en los esquizofrénicos, como puede ser el uso adicional con antioxidantes.

BIBLIOGRAFÍA.

Abi-Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil R., Kegeles, L., Weiss, R., Cooper, T., Mann, J., Van Heertum, R., Gorman, J., Laruelle. (2000) Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 8104-8109.

Akbarian, S., Vinuela, A., Kim, J. (1993). Distorted distribution of nicotinamide adenine dinucleotide phosphodiaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry*. 50, 178-187.

Altshuler, L., Bartzokis, G., Grieder, T. (1998). Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity (letter). *Arch. Gen. Psychiatry*. 55, 663-664.

Andreasen, N., Nasrallah, H., Dunn, V. (1986). Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 43, 136-144.

Andreasen, N.C., Ehrhardt, J.C., Swayze, V.V. (1990). Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch. Gen. Psychiatry* 47, 35-44.

Andreasen, N., Flashman, L., Flaum, M. (1994). Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Jama*. 272, 1763-1769.

Andreasen, N.C. (2000) .The fundamental questions. *Brain Res. Rev.* 31, 106-112.

Angrist, B., & Schulz, Ch. (1990). The neuroleptic nonresponsive patient: characterization and treatment. *American Psychiatric Press*. Washington D.C.163.

Annett, M. (1970). A classification of hand preference by association analysis. *Br. J. Psychol.* 61, 303-321.

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

Asociación Psiquiátrica Mexicana. (1997). PAC-1. Esquizofrenia. *Programa de Actualización Continua*. Intersistemas (Eds). (p. 7-13).

Barta, P.E., Pearlson, G.D., Powers, R.E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 147, 1457-1462.

Barta, P.E., Pearlson, G.D., Brill, L.B. (1997). Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am. J. Psychiatry.* 154, 661-667.

Bartlett, E., Brodie, J., Simkowitz, P., Schlösser, R., Dewey, S., Lindenmayer, J. (1998). Effect of haloperidol challenge on regional brain metabolism in neuroleptic-responsive and nonresponsive schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry.* 155, 337-343.

Becker, T., Elmer, K., Schneider, F. (1997). Confirmation of reduced temporal limbic structure volume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 74, 1278.

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

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

Benes, F.M. (1989). Myelination of corticalhippocampal relays during late adolescence. *Schizophr. Bull.* 15, 585-593.

Benes, F., Sorensen, I., Bird, E. (1991). Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr. Bull,* 17, 597-608.

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

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

Benes, F.M. (2000). Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 31(2-3) 251:26

Bleuler, E. (1986). Demencia precoz. El grupo de las esquizofrenias. Bleuler E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenia's, Nit Universe Press, New York. (Translated by Zinkin, 1950) 1911, *Br. J. Psychiatry,* 149, 661-2.

Bogerts, B. (1984). Neuropathology of schizophrenias. *Fortschr. Neurol. Psychiatry* 52, 428-437.

Bogerts, B., Meertz, E., 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.

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

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

Brenner, H.D., & Merlo, M.C. (1995). Definition of therapy resistant schizophrenia and its assessment. *European Psychiatry*, 10 (1), 11-18.

Brown, R., Colter, N., Corsellis, J. (1986). Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder, *Arch. Gen. Psychiatry*, 43, 36-42.

Buchsbaum, M.S., & Haier, R.J. (1987). Functional and anatomical brain imaging impact on schizophrenia research. *Schizophr. Bull*, 13(1), 115-131.

Buchsbaum, M., Yang, S., Hazlett, E. (1997). Ventricular volume and asymmetry in schizotypal personality disorder and schizophrenia assessed with magnetic resonance imaging. *Schizophr. Res.* 27, 45-53.

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

Burbaeva, G. S., 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. Nevropatol. Psikhiatr. Im S S Korsakova*. 87(1): 104-9.

Buttke, T., & Sandstrom, P. (1994) Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunology Today*, 15, 7-10

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

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

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

Cerdan, L. (1999). Características morfológicas y funcionales cerebrales de pacientes esquizofrénicos resistentes a neurolépticos. Tesis de grado de Maestría en ciencias del comportamiento (neurociencias). CUCBA, Universidad de Guadalajara.

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

Copolov, D., Velakoulis, D., McGorry, P. (2000). Neurobiological findings in early phase schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 31, 157-165.

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

Crow, T.J. (1985). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br. J. Psychiatry,* 137, 383-386.

Crow, T. J., Ball, J., 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. Psychiatry,* 46, 1145-1150.

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

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

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

Davison, M., Kahn R., Knott, P., Kaminsky, R., Cooper, M., DuMont, K., Apter, S., Dasvis, K. (1991). Effects of neuroleptic treatment on symptoms os schizophrenia and plasma homovanilico acid concentrations. *Arch. Gen. Psychiatry.* 48, 910-913.

Delisi, L., Sakuma, M., Tew, W. (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 74, 129-140.

- Delanty, N., & Dichter, M. (1998). Oxidative injury in the nervous system. *Act. Neurol. Scand.* 3, 145-153.
- Duncan, M.E., McAleese, S. M., Booth, N. A., Melvin, W. T., Fothergill, J. E. (1992). A simple enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the neuron-specific ν isozyme of human enolasa (NSE) using monoclonal antibodies raised against synthetic peptides corresponding to isozyme sequence differences. *J. Immunol. Methods*, 151, 227-236.
- Duvall E., & Wyllie, A. (1986). *Immunol.Today*, 7, 115-119.
- Egan, M. F., El-Mallakh, R. S., Suddath, R. L., Lohr, J. B., Bracha, H. S., & Wyatt, R. J. (1992). Cerebrospinal fluid and serum levels of neuron-specific enolasa in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 43:187-195.
- Falkai, P., Bogerts, B., Rozumek, M. (1988). Limbic pathology in schizophrenia: The entorhinal region a morphometric study. *Biol. Psychiatry*, 24, 515-521.
- Fenton, W., Hibbeln, J., Knable, M. (2000). Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 47(1), 8-21.
- Frederikse, M., Lu, A., Aylward, E. (2000). Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 157, 422-427.
- Fuster, J.M. (1989). The prefrontal cortex. Raven Press, New York. Galaburda A., Geschwind N (1980). The human language areas and cerebral asymmetries. *Rev. Med.* 100, 119-128.
- Gloor, P. (1986). The role of the limbic system in perception, memory, and affect. In: Livingston, B.D.K. (ed.). *The limbic System*. Raven Press, New York.
- Goldman-Rakic, P.S., Selemon, L.D., Schwartz, M.L. (1984). Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience*, 12, 719-743.
- Goldman, P.S. (1991). Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. The relevance of working memory. Ed Carroll, B.,J., & Barret, J.E. *Psychopathology and the brain*. (pp 1-24). Ed. Raven Press. Nueva York.
- Gonzalez, O., Gonzalez, R., Huerta, M., Luquín, S., Pinedo, U., Sánchez, E., Navarro, A., García, J. (2002). Beneficial effects of α -lipoic acid plus vitamin E on neurological deficit, reactive gliosis and neuronal remodeling in the penumbra of the ishemic rat brain. *Neuroscience Letters* 321, 100-104.

- Gur, R., Maany, V., Mozley, P. (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 155, 1711-1717.
- Gur, R.E., Turetsky, B.I., Cowell, P.E. (2000). Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57, 769-775.
- Haddad, J. (. 1998). Lipoperoxidation as a measure of free radical injury in otitis media. *Laryngoscope*, 108, 524-530.
- Hajek, M., Huonker, R., Boehle, C. (1997). Abnormalities of auditory evoked magnetic fields and structural changes in the left hemisphere of male schizophrenics a magnetoencephalographic-magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry*, 42, 609-616.
- Harding, C., Zubin, J., Strauss, S. (1992). Chronicity in schizophrenia revisited Ed. *Br. J. Psychiatry* 161, 13-17.
- Harvey, C., Curson, D., Pantelis, C., Taylor, J., Barnes, T. (1991). Four behavioral syndromes of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 168, 562-570.
- Harvey, P. D., Putnam, K. M., Davidson, M., Kahn, R. S., Powchik, P., McQueeney, R., Keefe, R. S., Davis, K. L. (1991). Brief neuroleptic discontinuation and clinical symptoms in Kraepelinian and non-kraepelinian chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 38, 285-292.
- Haug, J. (1962). Neuroencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatry Neurol.* 165, 11-104.
- Heunks, L., Dekhuijzen, P. (2000). Respiratory muscle function and free radicals: from cell ton COPD. *Thorax.* 55: 704-706.
- Heyman, I., & Murray, R. (1992). Schizophrenia and neurodevelopment. R:R: Coll. *Physicians Lond.* 26, 143-146.
- Hibbeln, J. R., Makino, K. K., Martin, C. E., Dickerson, F., Boronow, J., Fenton, W.S. (2003). Smoking, gender and dietary influences on erythrocyte essential fatty acid composition among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Biol. Psychiatry*. 53, 431-441.
- Jacobi, W., Winkler, H. (1928). Encephalographische studien an schizophrenen. *Arch. Psychiatry*, 84, 208-226.
- Jakob, H., & Beckman, H. (1989). Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics. *J. RR. Soc. Med.*, 82, 466-469.

Jankovic, B. D., Djordjijevic, D. (1991). Differential appearance of autoantibodies to human brain S100 protein, neuron specific enolasa and myelin basic protein in psychiatric patients. *Int. J. Neurosci.* 60 (1-2): 119-27.

Jeffrey, K.Y., Ravinder, R., Van Kammen, D.P. (1998). Reduced level of plasma antioxidant uric acid. *Schizophrenia*, 80, 1 29-30.

Jeffrey, K.Y., Ravinder, D.R., Van Kammen, D.P. (1999). Human plasma glutathione peroxidasa and symptom severity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 45, 1512-1515.

Jeffrey, K.Y., Ravinder, D.R., Pettegrew, J.W., Van Kammen, D.P. (2000). Membrane deficits in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 47, S1 p-58.

Jeffrey, K.Y., Ravinder, D.R., Van Kammen, D.P. (2000). Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 97, 137-151.

John, R., Prichep, L., Kenneth, R., Francis, G., Cancro, R., Easton, P., Esverdlof. (1994). Quantitative electrophysiological characteristics and subtyping of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 36, 801-826.

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

Joober, R., Rouleau, G., Lal, S., Dixon, M., O'Driscoll, G., Palmour, R., Annable, L., Bloom, D., Lalonde, P., Labelle, A., Benkelfat, C. (2002). Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs., nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophr. Res.* 53, 229-238.

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

Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A-double blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 789-796.

Kay, S., Opler, L., Fiszbein, A. (1992). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Manual Toronto. Multi-Health systems Inc.

Keefe, R., Mohns, R., Silverman, J. (1990). Characteristics of kraepelinian schizophrenia and their relation to premorbid social functioning. In: Angrist, B.O. & Schult, C.H. (Eds). *The neuroleptic nonresponsive patients: characterization and treatment*. Washington, D.C. American psychiatric Press.

Keshavan, M. S., Bagwell, W. W., Haas, G. L. (1995). Does Caudate volume increase during follow up in first-episode psychosis?. *Schizophr. Res.* 15, 87.

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

Kramer, K., Voss, H-P., Grimberger, J. A., Timmerman, H., 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.

Lauriello, J., Hoff, A., Wieneke, M. (1997). Similar extent of brain dysmorphology in severely ill women and men with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 154, 189-825.

Lieberman, J., Duncan, G., Sheitman, B. (1999). An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 29, 250-26.

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

Mahadik, S., & Mukherjee, S. (1996). Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophr. Res.* 19, 1-17.

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

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

Mahadik, S., Evans, D., Lal, H. (2001). Oxidative stress and role of antioxidant and essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biol. psychiatry*, 25, 463-493.

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., Schulze, K. (1999). The role de caspases in development immunity and apoptotic signal. Transducción: Lesson from knockout mice. *Immunity*, 10, 620-639.n

- Maxwell, S. (1995). Prospects for the use of antioxidants therapies. *Drugs*, 49, 345-361.
- Mazure, CM., Nelson JC., Jatlow, Pl., Bowers, MB. (1991). Plasma free homovanilic acid (HVA) as a predictor of clinical response in acute psychosis. *Biol. Psychiatry*, 30, 475-482.
- McNeil, T., CantorGraae, E., Weinberger, D. (2000). Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 57, 203-212.
- Meltzer, H. Y., Rabinowitz, J. W., Lwewe, M. A., Cola, P. A., Ranjan, R., Finfling, R. L., Thompson, P. A. (1997). Age at onset and gender of schizophrenia patients in relation to neuroleptic resistance. *Am. J. Psychiatry*, 154 (4) 475-481
- Missler, U., Wiesmann, M., Friedrich, C., Kaps, M. (1997). S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*, 28 (10) 1956-1960.
- Morrow, J., Frei, B., Longmire, A., Gaziano, J., Lynch, S., Shyr, Y. (1995.) Strauss W.E., Oates, J.A., Roberts, L.J. Increased in circulating products of lipid peroxidation (f2-isoprostanes) in smokers: smoking as a cause of oxidative damage. *N. Engl. J. Med.* 332, 1198-1203.
- Narr, K., Thompson, P., Sharma, T. (2000). Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. *Cereb. Cortex*, 10, 40-49.
- Niemann, K., Hammers, A., Coenen, V. (2000). Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode and normal control subjects. *Psychiatry Res.* 99, 93-110.
- Nieuwenstein, M., Alemán, A., Han, H. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *J. Psychiatry Res.* 35, 119-125.
- Nopoulos, P., Swayze, V., Andreasen, N. (1996). Pattern of brain morphology in patients with schizophrenia and large cavum septi pellucidi. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc.* 8, 147-152.
- Nopoulos, P., Swayze, V., Flaum, M. (1997). Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry* 1996, 41, 1102-1108.

- Nygaard, O., Langbakk, B., 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.
- Omori, M., Koshino, Y., Murata, T., Nishio, M., Sakamoto, K., Oiré, T., Isaki, K. (1995). Quantitative in never treated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*, 38, 305-309.
- Organización Mundial de la Salud (OMSS) (1993). *Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales (CIE-10)*. Descripciones Clínicas y pautas para el tratamiento, Esquizofrenia Meditor Ed. 91-105.
- Overall, J.E. (1962). Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10, 799.
- Parma, A. M, Marangos, P. J, Goodwin, F. K. (1981). A more sensitive radioimmunoassay for neuron-specific enolasa suitable for cerebrospinal fluid determinations. *J. neurochemistry*, 36 (3) 10993-10996.
- Pearlson, G.D., Barta, P.A., Schrami, F.V. (1991). Brain size in schizophrenia (letter). *Arch. Gen. Psychiatry*, 48, 181-182.
- Peet, M., Zhi, J.Z., Selvam, K., Ramchand, C. (1997). Plasma TBARS levels in unmedicated chronic schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 24, 1-2, 66.
- Ramos, J., Cerdán, L., Guevara, M., Amezcua, C., Sanz, A. (2001). Abnormal EEG patterns in treatment-resistant schizophrenic patients. *Intern. J. Neuroscience*, 109, 47-59.
- Ramos, J., Cerdan, L., Guevara, M., Amezcua, C. (2001). Alteraciones en la atención y en el reconocimiento de emociones faciales en esquizofrénicos refractarios y no refractarios al tratamiento, evaluados a través de un paradigma odd-ball. *Rev. Neurol.* 33 (11) 1027-1032.
- Ravinder, R., & Jeffrey, K. Yao. (1997). Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Schizophr. Res.* 24, 1-2.
- Ravinder, R., Matcheri, K., Jeffrey, K. Y. (2003). Reduced plasma antioxidants in first episode patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 62 (3) 205-212.
- Roth, R.H., Tam, S.Y., Ida, Y., Yang, J.X., Dutch, A.Y. (1988). Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 537, 138-147.

Royds, J.A., Davis-Jones, G.B., Lewtas, N. A., Timperlay, W. R., Taylor, C. (1983). Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J. N. N. Psychiatry*, 46, 1031- 1036.

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

Selemon, L., Rajkowska, G., 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. Psychiatry*, 52, 805-818.

Shenton, M., Kikinis, R., Jolesz, A. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N. Engl. J. Med.* 327, 604-612.

Shenton, M.E., Wible, C.G., McCarley, R.W. (1997). A review of magnetic resonance imaging studies of brain abnormalities in schizophrenia. En: Krishnan, K., & Doraiswamy, P. (Eds). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. Marcel Dekker, Inc, (pp 297-380). New York.

Shenton, ME., Dickey, CC., Frumin M., McCarley, RW. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.

Simonian, NA. & Coyle JT. (1996). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Pharmacol. Toxicol.* 36:82-106.

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

Shirakawa, O., Kitamura, N., Lin, K., Hashimoto, T., Maeda, K. (2001). Abnormal neurochemical asymmetry in the temporal lobe of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 25, 867-877.

Smith, R., Calderon, M., Ravichandran, G. (1984). Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res.* 12, 137-147.

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. Psychiatry*, 29, 177-189.

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

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

Van Kamen, D. P., Kelley, M. E., Yao, J. K., Gilberston, M. W., Gurklis, J. A., Inosaka, T., Saito, H., Peters, J. L., Sato, M. (1996). Predicting haloperidol treatment response in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res.* 64, 47-58.

Vermuyten, K., Lowenthal, A., 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. Acta*, 187, 69-78.

Weinberger, D.R. (1986). The pathogenesis: a neurodevelopmental theory. En: Nasrallah, H.A., & Weinberger, D.R (Eds). *Handbook of schizophrenia: The neuropathology of schizophrenia, vol. 1.* (pp 397-406). Elsevier Science Publischers, New York.

Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44, 660-669.

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

Weinberger, D., Mattay, V., Callicott, J. (1996). fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroimage*, 4, s118-s126.

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

Zec, R. F. (1995). Neuropsychology of schizophrenia according to Kraepelin: disorders of volition and executive functioning. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 245, 216-223.

Zipursky, R. B., Lambe, E. K., Kapur, D. (1998). Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis (see comments). *Sch. Gen. Psychiatry*, 55, 540-546.

Zipursky, R. b., ZhangWong, J., Lambe, E. K. (1998). MRI correlates of treatment response in first episode psychosis. *Schizophr. Res.* 30, 81-90.

ANEXO 1

ESCALA DE APRECIACIÓN PSIQUIÁTRICA BREVE BPRS

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	Susplicacia	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:

- 1- Ausente
- 2- Mínimo
- 3- Leve
- 4- Moderado
- 5- Moderadamente grave

Puntuación total:

- 6- Grave
- 7- Extremadamente grave

Anexo 2

ESCALA DE SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS PANSS

1º.	SUBESCALA POSITIVA							
P1	Delirios	1	2	3	4	5	6	7
P2	Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
P3	Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5	6	7
P4	Excitación	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
P6	Susplicacia/ Persecución	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
2º.	SUBESCALA NEGATIVA							
N1	Afecto adormecido	1	2	3	4	5	6	7
N2	Retirada emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3	Disminución de la empatía	1	2	3	4	5	6	7
N4	Retirada social apática pasiva	1	2	3	4	5	6	7
N5	Dificultad para pensar en abstracto	1	2	3	4	5	6	7
N6	Dificultad para conversación fluida	1	2	3	4	5	6	7
N7	Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7

3°.	SUBESCALA SICOPATOLOGÍA GENERAL								
pg1	Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7	
pg2	Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7	
Pg3	Sentimientos de culpabilidad	1	2	3	4	5	6	7	
Pg4	Tensión	1	2	3	4	5	6	7	
Pg5	Manierismo y actitud postural	1	2	3	4	5	6	7	
Pg6	Depresión	1	2	3	4	5	6	7	
Pg7	Retraso motor	1	2	3	4	5	6	7	
Pg8	Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7	
Pg9	Contenido de pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7	
Pg10	Desorientación	1	2	3	4	5	6	7	
Pg11	Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7	
Pg12	Falta de juicio y discernimiento	1	2	3	4	5	6	7	
Pg13	Alteración de la voluntad	1	2	3	4	5	6	7	
Pg14	Deficiente control de impulsos	1	2	3	4	5	6	7	
Pg15	Preocupación	1	2	3	4	5	6	7	
Pg16	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 3

PRUEBA DE ANNETT

Acápites	Contenido de la tarea	Método de aplicación								
		Cuestionario			Mímica			Objeto real		
		D	I	C	D	I	C	D	I	C
1	Escribir con lápiz									
2	Lanzar pelotas									
3	Empuñar raqueta									
4	Encender fósforo									
5	Empuñar un martillo									
6	Cepillarse los dientes									
7	Cortar con tijera									
8	Enhebrar aguja									
9	Empuñar escoba									
10	Empuñar pala									
11	Repartir naipes									
12	Desenroscar tapa de un frasco									

ANEXO 4

ESCALA DE REFRACTARIEDAD (Brener y col. 1990)

NIVEL 1: Remisión clínica.

Se obtiene una respuesta rápida y substancial a la medicación neuroléptica sin embargo, el paciente puede manifestar algunas tendencias anhedónicas y otros síntomas negativos. La ICG es normal, algunos de los reactivos que miden psicoticidad del BPRS con puntuación igual o menor que 2. El funcionamiento del sujeto es adecuado.

NIVEL 2: Remisión parcial.

Se obtiene una rápida reducción de los síntomas esquizofrénicos, con prevalencia de síntomas psicóticos residuales. La ICG es igual a dos, ninguno de los reactivos de psicoticidad es de mayor de 3. El paciente funciona con supervisión ocasional en áreas sociales y vocacionales.

NIVEL 3: Resistencia leve

Existe una lenta e incompleta reducción de síntomas positivos y necesitan supervisión ocasional. Los puntajes ICG de 4. Dos de los reactivos de psicoticidad negativos, con efectos adversos en dos o más áreas de ajuste individual o social, requiriendo supervisión ocasional. La ICGI es de tres, no más de un reactivo de psicoticidad, igual o mayor de 4.

NIVEL 4: Resistencia moderada.

Se presentan reducción en algunos síntomas, pero persisten varios que inciden adversamente en cuatro o más áreas del funcionamiento. Se requiere que el individuo sea supervisado. Una puntuación de 45 en la versión del BPRS de 18 reactivos.

NIVEL 5: Resistencia severa.

Existe una reducción de síntomas, pero la prevalencia de otros afecta seis o más áreas del funcionamiento social e individual, que hacen que el paciente requiera frecuente supervisión. La ICG es igual a 5. Puntaje en los reactivos de psicoticidad de 5 en al menos 3 de los reactivos, en el BPRS puntaje total de 50.

NIVEL 6: Moderadamente refractario.

Leve o ausencia de reducción de síntomas y persistencia de síntomas positivos y negativos que marcadamente alteran el funcionamiento de todas las áreas de ajuste personal y social.

En la escala de ICG calificación de seis. Al menos un reactivo de psicoticidad del BPRS, igual a seis, o dos reactivos iguales a cinco. La puntuación global del BPRS es de un mínimo de 50.

NIVEL 7: Severamente refractario.

No existe reducción de los síntomas con alta prevalencia de síntomas positivos y negativos; con trastornos de conducta, disruptivos y peligrosos. Todas las áreas de ajuste social se encuentran severamente alteradas y hacen que el sujeto requiera una supervisión constante. El CGI es igual a 7, al menos uno de los reactivos del BPRS es igual a 7: el puntaje del BPRS es de un mínimo de 50.

ANEXO 5

ESTRUCTURAS CEREBRALES DE LOS TRES GRUPOS.
TABLAS ESTADÍSTICAS ANDEVA

ESTRUCTURA/ DERECHO	F (2-35)	P	ESTRUCTURA/ IZQUIERDO	F (2- 35)	P
HD	5.531	.008	HI	4.928	.013
TTVAD	9.544	.001	TTVAI	7.737	.002
TTVRD	2.066	.143	TTVRI	.381	.686
TSVAD	6.002	.006	TSVAI	6.022	.006
TSVRTD	3.009	.063	TSVRTI	1.792	.183
TSVRHD	2.862	.071	TSVRHI	1.709	.197
TMVAD	11.066	.000	TMVAI	7.286	.002
TMVRTD	4.551	.018	TMVRTI	.630	.539
TMVRHD	3.383	.048	TMVRHI	.540	.588
TIVAD	.534	.591	TIVAI	.650	.529
TIVRTD	2.052	.145	TIVRTI	2.065	.143
TIVRHD	.948	.398	TIVRHI	1.390	.263

ESTRUCTURAS DERECHAS HD. Hemisferio derecho,TTVAD temporal total valor absoluto derecho, TTVRDTemporal total valor relativo derecho, TSVAD temporal superior valor absoluto derecho, TSVRTD temporal superior valor relativo al temporal derecho, TSVRHD temporal superior valor relativo al hemisferio derecho, TMVAD temporal medial valor absoluto derecho, TMVRTD Temporal medial valor relativo al temporal derecho, TMVRHD temporal medial valor relativo al hemisferio derecho, TIVAD temporal inferior valor absoluto derecho, TIVRTD temporal inferior valor relativo al temporal derecho, TIVRHD temporal inferior valor relativo al hemisferio derecho.

ESTRUCTURAS IZQUIERDAS. Son las mismas siglas sola la terminación es una (I).

ESTRUCTURAS CEREBRALES

Post-hoc Scheffé

ESTRUCTURA	GRUPO	P	ESTRUCTURA	GRUPO	P
HD	No R: R	.014	HI	C: No R	.031
				No R: R	.048
TTVAD	C: R	.003	TTVAI	C: R	.011
	No R: R	.003		No R: R	.005
TSVAD	No R: R	.008	TSVAI	No R: R	.006
TMVAD	C: R	.019	TMVAI	C: R	.012
	No R: R	.000		No R: R	.008
TMVRTD	No R: R	.022	TMVRTI	————	————
TMVRHD	No R: R	.046	TMVRHI	————	————

* Solo se incluyeron los valores significativos de la ANOVA

SECUENCIA DE TABLAS Y FIGURAS

Fig. 1	Efecto de los radicales libres sobre membrana	Pág. 8
Fig. 2	Conversión de radicales libres	Pág. 10
Fig. 3	Corte coronal al nivel de los temporales (RMN)	Pág. 35
Fig. 4	Escala breve de apreciación psiquiátrica	Pág. 38
Fig. 5	Escala PANSS (síntomas positivos)	Pág. 39
Fig. 6	Escala PANSS síntomas positivos (reactivos)	Pág. 40
Fig. 7	Escala PANSS síntomas negativos (reactivos)	Pág. 40
Fig. 8	Escala PANSS psicopatología global (reactivos)	Pág. 41
Fig. 9	Enolasa neuroespecífica	Pág. 42
Fig. 10	Metabolitos de lipoperoxidación	Pág. 43
Fig. 11	Hemisferios cerebrales	Pág. 44
Fig. 12	Lóbulo temporal total	Pág. 45
Fig. 13	Lóbulo temporal superior	Pág. 46
Fig. 14	Lóbulo temporal medial (absoluto)	Pág. 47
Fig. 15	Lóbulo temporal medial (relativo- H)	Pág. 48
Fig. 16	Lóbulo temporal medial (relativo- T)	Pág. 49
Tabla 1	Investigaciones con Resonancia Magnética Nuclear	Pág. 16
Tabla 2	Factores asociados a refractariedad	Pág. 20
Tabla 3	Medicamentos utilizados	Pág. 29

Tabla 4	Características demográficas de la población	Pág. 37
Tabla 5	Correlación PANSS/ENE y MDA, 4HNE	Pág.51
Tabla 6	Correlación entre psicopatología/LTSD	Pág. 52