

Avances en la investigación de la esquizofrenia

Rodrigo Garnica-Portillo*

Resumen

Se revisan los progresos hechos en la investigación de la esquizofrenia en los últimos años. Tres fueron los campos más notables para este trabajo: 1 Los estudios genéticos y dentro de ellos el importantísimo hallazgo del enlace génico con el locus del cromosoma 6pter-p22 que ha significado un enorme avance en la localización del gen responsable de la transmisión hereditaria de la enfermedad; 2 Los estudios de neuroimagen, reportando los primeros resultados de nuestros propios estudios que señalan un tamaño cerebral menor en estos enfermos y 3 Los nuevos medicamentos para su tratamiento y sus menores efectos colaterales, sobre todo a largo plazo.

Palabras clave: Esquizofrenia, avances, genética, neuroimagen, medicamentos

Summary

The recent advances in the investigation of schizophrenia were reviewed. Three major fields are considered relevant: 1 Genetic studies with the remarkable finding of the 6pter-p22 chromosome linkage study, which will lead to better understanding about inheritance of disease in the future; 2 The new x-ray techniques, including our own investigations showing smaller brain size in our patients; and 3 The prominent new antipsychotic drugs, as effective as the older drugs but with fewer side effects.

Key words: Schizophrenia, Advances, Genetic, X-ray, antipsychotics

Introducción

Los trabajos que se ocupan de la investigación en la esquizofrenia son muy numerosos en la actualidad y muestran el gran interés que ha despertado en el medio psiquiátrico el estudio de esta enfermedad. La esquizofrenia representa el tema central de las psicosis endógenas y su modelo más conspicuo. Sus peculiaridades han permitido comprender muchos de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad mental y también la forma correcta de combatirla.

La discusión clásica sobre el origen psicológico o biológico de la esquizofrenia ha cedido su lugar en el presente a un concepto integral que propone las raíces anatomofuncionales en equilibrada responsabilidad con los mecanismos psicosociales. En el presente trabajo nos ocuparemos de algunas investigaciones notables de los últimos años sobre este padecimiento aceptando de entrada que acabaremos sólo unos cuantos tópicos. Queremos, sobre todo, apoyarnos en las reflexiones que nos han provocado el tema como producto de nuestras experiencias en la División de Psiquiatría del Insti-

* Jefe de la Clínica de Esquizofrenia Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS

Correspondencia y solicitudes de sobreiros: nsurgentes S.L. No. 3877 Col. La Fama C.P. 14269 México, D.F. Tel: 606-3822 ext. 1037. Fax: 606-2282

tuto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. Nuestra atención se ha centrado recientemente en los estudios radiológicos realizados en el servicio, a los cuales hemos de referirnos en detalle más adelante.

Los puntos sobresalientes que marcan de cierta manera el futuro de las investigaciones que han de conducir al conocimiento del origen y mejor tratamiento de la esquizofrenia son, en nuestra opinión los siguientes: 1. Los estudios *genéticos*, cuyo interés principal consiste en demostrar la existencia de uno o varios genes responsables de la aparición del padecimiento y la manera en la que puede llevarse a cabo su transmisión. 2. Los estudios radiológicos, incluidos aquellos realizados en nuestro hospital, que nos han orientado hacia la idea de que el paciente esquizofrénico podría tener diferencias cerebrales macroscópicas notables en comparación con las personas sanas. 3. Los nuevos medicamentos, los cuales ofrecen no solamente los mejores resultados para los enfermos sino que han venido a proponer nuevas explicaciones sobre la etiopatogenia del padecimiento.

1. Los estudios genéticos

El primer estudio sobre el papel de la herencia en la psicosis fue realizado por Diem en 1905; sin embargo, fue hasta 1916 cuando Rüdín, en Alemania, llevó a cabo un estudio genético de corte mendeliano sobre la "demencia precoz", como seguía llamándose entonces a la esquizofrenia.¹ Algunos años después, Kallman desarrolló el trabajo más amplio conocido hasta entonces sobre los elementos genéticos de este padecimiento. Ni entonces ni ahora puede asegurarse que el problema ha quedado solucionado, pero estos estudios crearon las bases que han hecho sospechar, razonablemente, el riesgo de transmisión de la esquizofrenia entre más cercana resulta la consanguineidad con el paciente.²

Los hallazgos de Kallman fueron aceptados unánimemente dentro del campo de la psiquiatría desde los años treinta del presente siglo en que se inició su realización hasta los sesentas en que fueron revisados y criticados a la luz de una metodología más precisa. Se consideró que sus cifras

eran artificialmente elevadas y debían reducirse a la mitad aproximadamente. Sin embargo, su afirmación acerca del riesgo de la consanguineidad para sufrir el padecimiento quedó, desde entonces, firmemente establecida.³

La existencia de los gemelos idénticos o monocigotos (GM) en la especie humana es un experimento natural que ha contribuido de manera importante al estudio de las enfermedades hereditarias. Por ese motivo, los genetistas dan gran importancia a los estudios que se realizan en ellos. De acuerdo a esos estudios, se acepta hoy un riesgo cercano al 50% en el co-gemelo del paciente esquizofrénico para sufrir de la misma enfermedad⁴ (Cuadro I).

ANO	AUTOR	% CONCORDANCIA GM
1928	Luxemburger	58
1958 - 1961	Slatery y Cowie	58 - 69
1969	Pollin	13.8
1972	Gottesmany Shields	46

GM= Gemelos Monocigotos
Tomado de: Garrica PR.⁴

De acuerdo con los estudios de agregación familiar y de adopción,⁵ además de los mencionados en GM, los autores han ido confirmando la herencia en la esquizofrenia, si bien se ignora todavía la manera en que se llevaría a cabo. Se ha sugerido una transmisión autosómica dominante con un gen de baja penetrancia y también que podría ser de tipo poligénica y multifactorial, toda vez que ni siquiera en los estudios de GM se alcanza un 100 por ciento de coincidencia diagnóstica.⁶

Cuando a los médicos se nos interroga acerca de los riesgos de sufrir la enfermedad por el parentesco con el esquizofrénico encontramos dificultades para dar una respuesta suficientemente precisa. De acuerdo a Fostery Murray⁷ la situación actual podríamos resumirla como aparece en el cuadro II.

En este cuadro puede apreciarse que el riesgo de sufrir la enfermedad ofrece un gradiente de disminución desde la mayor cercanía familiar hasta la cifra esperada para la población general.

Cuadro II. Riesgos de sufrir esquizofrenia de acuerdo con la cercanía consanguínea con un enfermo

PARENTESCO	RIESGO %
GM	46
GD	14
El padre o la madre	14
Hermano o hermana	
Si no hay padres esq.	9.6
Si hay padres esq.	16.5
Hijos padre o madre esq.	12.8
Hijos de ambos padres esq.	46.3
Tíos o tías	2.4
Sobrinos o sobrinas	3.0
Nietos	3.7
Esposo (No genéticamente relacionado)	2.3
Población general	1.0

GM= Gemelos Monocigotos; GD= Gemelos Dicigotos.
Modificado de Foster and Murray.⁷

Cariotipo y genética molecular. En el año de 1988, Basset *et al*⁸ realizaron un hallazgo que causó gran impacto entre los estudiosos de este campo. En un paciente esquizofrénico encontró una alteración cromosómica mediante el estudio del cariotipo con microscopio de luz. El dato se repitió en otros dos miembros de la familia, uno de los cuales sufría de la enfermedad también (tío del probando) y el otro no (la madre). En ambos pacientes y el familiar sano se diagnosticó una trisomía parcial de la región q11-q13 del cromosoma 5. Otro autor,⁹ realizando estudios en Islandia e Inglaterra, refirió en el mismo año la existencia de lo que supuso un evidente enlace genético de esquizofrenia a dos loci denominados D5S39 y D5S76 en la parte proximal del brazo largo del cromosoma 5, ya que el hallazgo se hizo en múltiples casos de familiares de esquizofrénicos. Ambos estudios parecieron involucrar de una manera definitiva al cromosoma 5, como el sitio donde podía alojarse el gen responsable de la herencia en la enfermedad. Sin embargo, han aparecido opiniones contrarias, como la de Kennedy *et al*¹⁰ quien refirió la imposibilidad de encontrar enlace genético en el cromosoma 5 para la esquizofrenia en un amplio estudio hecho en Suecia. Incluso, el autor asevera haber encontrado evidencias claras en contra de tal posibilidad y consideró irrelevantes los hallazgos positivos de los autores anteriores, toda vez que consideró que ambos fueron poco cuidadosos en la selección clínica de los probandos. Otros autores han opinado en forma similar a partir de sus propias experiencias."¹¹

La impresión de la comunidad científica en la actualidad acerca del tema podría resumirse en la posición expuesta por un grupo de expertos de la Sociedad Norteamericana de Psiquiatría Biológica y de la Asociación Psiquiátrica Americana, que estableció lo siguiente en una reunión habida en 1990: "Los resultados conflictivos que se han obtenido en los estudios de enlace genético en pacientes psiquiátricos debe volvernos extremadamente cuidadosos al interpretar este tipo de estudios en las enfermedades psiquiátricas. Se han hecho progresos en los estudios de genes que regulan la función de receptores implicados en la patogénesis de los padecimientos psiquiátricos. En algunos casos, la regulación génica puede ser tejido dependiente, como se ha sugerido en el caso de los receptores D2 de la dopamina".¹²

Esta opinión que involucra a los estudios de enlace genético con las técnicas de ADN recombinante, enzimas de restricción y experimentos de clonación, obliga a tener paciencia en esta búsqueda del gen responsable de esta patología. Algunas de estas investigaciones son las siguientes:

- Identificación de un pequeño fragmento de cadena de reacción polimerasa en la región 5' del gen DRD4 de la dopamina (DA) en humanos.¹³ Este pequeño fragmento se ha identificado en el cromosoma 11, loci p15.5 y corresponde al fragmento llamado Sma 1 de una enzima de restricción para la proteína G del receptor D4. Este receptor tiene la importancia de que el nuevo antipsicótico clozapina muestra una afinidad 10 veces mayor por él que por los otros receptores dopaminérgicos.

- Polimorfismo "microsatélite" de las bandas q11.2-q13.3 del cromosoma 5, propuesto por Sherrington *et al* en 1993.¹⁴ A partir de sus resultados, el autor supone una asociación entre la atrofia muscular espinal y un subtipo de esquizofrenia al que se denominó SCZD1 (schizophrenia disorder 1). Refiere haber encontrado diez "microsatélites" a los que, además, secuenció con fragmentos polimórficos de longitud restringida (FPLR) pertenecientes al cromosoma 5 asociados con esta patología.

- Polimorfismo en la secuencia de las bases para la codificación de la proteína G del receptor D4 en humanos.¹⁵ Los autores refieren, cuando menos, tres secuencias diferentes de las bases que codifican la estructura del receptor D4 y de la DA.

- Asociación entre el gen de la enzima desaminasa del porfobilinógeno y la esquizofrenia." Los autores encontraron una asociación significativa en el locus polimorfo del gen de la desaminasa del porfobilinógeno, denominado *ApaL1* y la esquizofrenia. Proponen que la presencia de este alelo es un marcador biológico de la predisposición a la enfermedad.

- Resultado negativo en la búsqueda de ligamento con el FPLR del gen transportador de la DA en 9 familias de esquizofrénicos en un estudio de clonación.¹⁷ La involucración del neurotransmisor DA en la fisiopatología de la esquizofrenia ha sido aceptada desde hace muchos años, por lo que este tipo de resultados, aun siendo negativos, despiertan un gran interés.

- Resultado negativo en la búsqueda de ligamento entre el gen del receptor D1 de la DA y la esquizofrenia llevado a cabo, también, en varias familias.¹⁸

- Resultado negativo para ligamento génico con un FPLR del gen de la enzima tirosina hidroxilasa y la esquizofrenia.¹⁹ Esta enzima es el elemento limitante en la síntesis de DA, de allí la importancia del estudio.

- Resultado negativo también para el ligamento genico en un gene de la región pseudoautosómica del final telomérico del cromosoma sexual.²⁰ Este estudio se hizo debido a los receptores insistentes de la coincidencia mayor de la enfermedad entre GM del mismo sexo sobre los GM de sexo diferente.²¹

- Resultado altamente positivo en la búsqueda de susceptibilidad de un locus del cromosoma 6 (6pter-p22) en un estudio de ligamento génico.²² Esta investigación merece mención aparte porque representa el hallazgo de una fuerte evidencia de que existe una susceptibilidad en el locus anotado para involucrar al cromosoma 6 en este problema. Se trata de un estudio muy amplio abarcando a 186 familias, 992 sujetos probandos y 1271 evaluaciones psiquiátricas; 567 sujetos fueron calificados como afectados, con 487 DNAs disponibles y se contó con las ventajas de haberse hecho en un grupo racial, étnico y geográfico muy uniforme. Este estudio binacional, llevado a cabo en Irlanda por investigadores del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos y de las Universidades de Richmond, Va. y otros centros de estudio, ha abierto la posibilidad de que esté muy cerca ya de reconocer el sitio del genoma

humano en donde podría ubicarse el gen responsable de la transmisión hereditaria de la enfermedad y quizá de su relación fisiopatológica en la producción de sus síntomas.

2. Los estudios radiológicos

Desde la introducción de la Tomografía Computada (TC) en el estudio de la esquizofrenia en 1976²³ se ha realizado un gran número de investigaciones con las nuevas técnicas radiológicas en el cráneo de los *pacientes*.²⁴ De acuerdo a los informes de la literatura internacional, los hallazgos más consistentes serían los siguientes:

- 1) Aumento del tamaño ventricular, especialmente a expensas del tejido cerebral periventricular, produciéndose una alteración en la relación entre esta área y la cerebral, es decir, un aumento del llamado índice ventrículo-cerebral (IVC), que se obtiene dividiendo la primera entre la segunda.^{25,26}
- 2) Crecimiento exclusivo del tercer ventrículo.²⁷⁻²⁹
- 3) Aumento de tamaño de la cisura de Silvio y de los surcos en todas las áreas, interpretado como signo de "atrofia cerebral".³⁰⁻³³ En los estudios lineales, aumento del Índice de Evans (IE), interpretado, así mismo, como una retracción del tejido cerebral por atrofia, más acentuada en regiones frontales.^{34,35} La creación del método de resonancia nuclear (IRM) no ha hecho más que confirmar los datos anteriores,³⁶⁻³⁹ a los que podríamos agregar:
- 5) Presencia de un cuerpo calloso anormalmente pequeño y en un caso anecdótico, su ausencia;^{40,41} en el estudio con IRM que estamos realizando actualmente en el INNM hemos encontrado un caso también de agnesia del cuerpo calloso.
- 6) Lóbulos temporales hasta 20% más pequeños, especialmente el izquierdo.^{42,43}
- 7) Modificación de la imagen del cuerpo estriado en T1 tras la administración de haloperidol en animales de experimentación y en humanos con discinesia tardía por el uso prolongado de neurolépticos (NLP).⁴⁴
- 8) Vermis cerebeloso anormalmente pequeño.⁴⁵

En 1989 llevamos a cabo nuestro primer estudio en TC cerebral de los pacientes esquizofrénicos utilizando medidas lineales como el IE. Ya hicimos mención del aumento de éste índice encontrado en los pacientes, en comparación con los controles normales.³⁴ En el cuadro III se muestra los resultados de esa investigación.

Cuadro III. Índice de Evans determinado en la TC de pacientes esquizofrénicos

Pacientes	IE	III V
EP (N=8)	0.277* (0.242 - 0.322)	4.2* (2.0 - 6.0)
EN (N=6)	0.321** (0.273 - 0.375)	5.6* (4.0 - 8.0)

IE=Índice de Evans; III V= Tercer Ventrículo; EP= Esquizofrenia de **síntomas positivos**; EN= Esquizofrenia de **síntomas negativos**.

*= Sin valor estadístico.

**= $p < 0.05$.

Sin embargo, desde un principio se ha criticado esta metodología por resultar muy poco precisa y se han recomendado técnicas que permitan la medición de áreas, como resulta del uso del planímetro de brazo fijo, con el que los ingenieros miden áreas irregulares en sus planos.⁴⁶ Con el avance de la informática, nosotros tuvimos acceso a un método más meticuloso todavía, llamado "Image Pro-Plus" (IPP) consistente en un "software" morfométrico que hace mediciones sobre la placa a partir de los tonos de blancos, negros y grises de la misma y lo reporta en unidades de un mm² llamadas "píxeles". Con este método llevamos a cabo un nuevo estudio que nos permitió ser más precisos en la medición de las diferentes estructuras pues pudimos determinar áreas y diámetros y ya no solamente estos últimos. Debido a que desde nuestra primera investigación existió la duda y la crítica acerca de la posible responsabilidad de los tratamientos en la alteración de las medidas determinadas, debimos reunir un grupo de pacientes esquizofrénicos en quienes se pudiera estar seguros del diagnóstico (dos psiquiatras, criterios del DSM-III-R, seis meses de duración de la sintomatología cuando menos) y que al mismo tiempo nunca hubieran recibido tratamiento NLP. De este modo, estudiamos 14 pacientes esquizofrénicos nunca antes tratados o "drug naive", como se les llama en la literatura anglosajona (EST), 14 pacientes esquizofrénicos tratados convencionalmente (ET) y 14 personas sanas en quienes no existió la sospecha de daño cerebral ni farmacodependencia ni alcoholismo, como grupo control (C). Los resultados de este nuevo estudio fueron publicados ya.⁴⁷ En este trabajo se describe el método de nuestra investigación, por lo que no la repetiremos en este espacio.

Como es los estudios de otros autores, el dato de mayor relevancia se refiere al aumento del IVC. El IVC se obtiene, como mencionamos antes, con el quebrado AV/AP X 100, en donde AV= área ventricular, AP= área parenquimatosa, multiplicado por 100 para reportar los resultados en cifras positivas. Nuestras mediciones se entenderán mejor consultando la figura 1.

Revisando las cifras mencionadas, pudimos darnos cuenta de que el IVC se encontraba elevado debido, no al aumento de la cifra del AV, como se ha reportado en otros trabajos, sino a la disminución de las cifras que miden el tamaño cerebral y que el dato se presentaba tanto en los pacientes EST como en los ET, por lo que no lo atribuimos al tratamiento NLP (véase el cuadro IV, sólo se anotan las cifras anormales). Ya estamos elaborando la comunicación correspondiente por separado y ahora quisieramos detenernos un poco en este hallazgo (Cuadro IV).

Cuadro IV. Medidas cerebrales en la TC utilizando el método IPP. Consulte las siglas en la figura 1

	C X (DE)	ET X (DE)	EST X (DE)
DIM*	13.0cm (2.0 cm)	11.5cm (0.8 cm)	11.7 (1.0 cm)
APa**	146.2cm ² (30.4 cm ²)	124.1 Cm ² (11.3cm ²)	124.8 cm ² (13.4 cm ²)
APb**	156.1 cm ² (31.0 cm ²)	132.7cm ² (11.6 cm ²)	134.9 cm ² (12.8 cm ²)
AVa#	10.7 cm ² (7.2 cm ²)	8.8 cm ² (3.4 cm ²)	10.8 cm ² (4.0 cm ²)
AVb#	7.2 cm ² (4.1 cm ³)	7.2 cm ² (2.5 cm ³)	8.9 cm ² (2.7 um ²)
IVC*	4 (2.0)	5.4 (1.7)	6.7 (2.2)

C= Grupo control. ET= Esquizofrénicos en tratamiento; EST= Esquizofrénicos nunca tratados X= Promedio; DE= Desviación estándar, *= $p < 0.02$; **= $p < 0.008$; #= No significativo.

Con el uso del método IPP no juzgamos las placas radiográficas con el criterio visual del radiólogo, por lo que descartamos expresiones como "signos de atrofia cerebral". Nuestras mediciones reflejaron en cifras el tamaño de los ventrículos y del parénquima cerebral midiendo sus áreas, la distancia de los cuernos frontales y occipitales de los ventrículos laterales, la distancia más ancha del cerebro y la distancia más ancha de

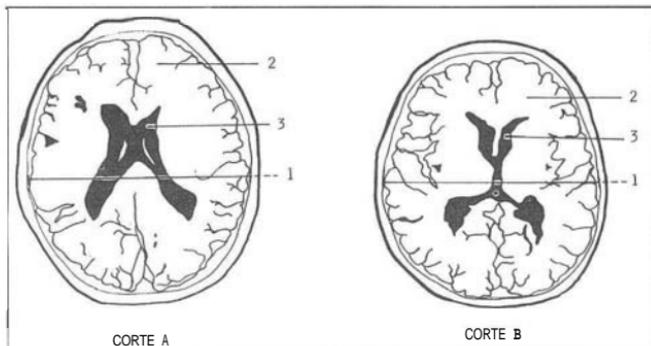


Figura 1. Esquema de los cortes de la TC y las medidas reportadas como **anormales**.

1 = Diámetro Interno Máximo (DIM); 2 = Área Parenquimatosa (AP);

3 = Área Ventricular (AV).

ICV = AV/AP x 100

los núcleos caudados, mediante mediciones lineales, todo ello en dos cortes tomográficos, el a, pasando por el arco cigomático, el cual mostraba el cuerpo de los ventrículos laterales y b, a la altura del trago y que mostraba los cuernos frontales y occipitales de los mismos ventrículos. Los aumentos de estos índices, el bifrontal y el bioccipital (IBF, ICO), así como el aumento del AV se toman como señales de "atrofia cerebral", suponiendo que ésta respuesta del tejido significa la presencia del tejido glial y la retracción del sistema ventricular, con el consiguiente crecimiento de los diámetros y áreas mencionados. Esto no sucedió así. En cambio, el AP, el diámetro interno máximo (DIM) y en consecuencia el aumento del IVC nos dió el dato inequívoco del menor tamaño cerebral en nuestros pacientes, tanto tratados como sin tratamiento.

Las publicaciones acerca del menor tamaño cerebral en la esquizofrenia son mucho menores en la literatura mundial,⁴⁸⁻⁵¹ sobre todo si las comparamos con la gran cantidad que se refiere al crecimiento de los ventrículos, como mencionamos anteriormente, y no hemos encontrado aún alguna cita que se consigne el tamaño cerebral de menor tamaño con un sistema ventricular normal y ningún signo de "atrofia cerebral". No podemos afirmar aún que es el caso nuestro debido a que no hemos consignado los signos impresionistas de la atrofia que se utilizan en la clínica, ni hemos hecho otras

mediciones que pudieran orientarnos en este sentido, por lo que el hallazgo está en espera de su confirmación. Sin embargo, si este fuera el caso, tendríamos que plantearnos una explicación inhabitual acerca de la morfología cerebral en la esquizofrenia.

Una manera de comprenderla razón por la que el paciente esquizofrénico muestra este tamaño menor del cerebro sin datos de atrofia es atribuir el hecho a un defecto en el desarrollo cerebral, descartando de esta manera el argumento de una lesión externa posnatal. Desde luego, toda la literatura internacional ha apoyado la hipótesis del daño cerebral discreto pero de gran trascendencia, según quedaría demostrado por el crecimiento ventricular los signos ya señalados. Sin embargo, la elección de métodos de medición más precisos cada vez podría ir aclarando nuestras dudas. Una segunda explicación, variante de la anterior, podría apoyarse en la subdivisión que se ha hecho de la esquizofrenia según los síntomas que predominan en cada paciente: esquizofrenia de síntomas positivos (EP), correspondiente más que nada al tipo paranoide y la esquizofrenia de síntomas negativos (EN), identificada como la forma desorganizada o hebefrénica. Mucho se ha escrito acerca de las grandes diferencias entre un tipo y otro incluyendo los mecanismos de su fisiopatología.⁵²⁻⁵⁴ De acuerdo a esta división, podría suponerse que la EP no mostraría signos de lesión

cerebral y solamente los datos correspondientes a un tamaño cerebral menor; estaría determinada por algún elemento genético de los mencionados más arriba y respondería mejor al tratamiento NLP, mientras que la EN contaría con el elemento hereditario pero además, con la existencia de un daño cerebral postnatal evidente y su comportamiento ante los tratamientos sería más pobre.

Actualmente estamos por terminar un estudio con esta hipótesis de trabajo, haciendo la división entre las dos formas de esquizofrenia. Hemos utilizado nuevamente el método IPP, aplicado ahora a imágenes de IRM, buscando confirmar los datos que nos llamaron la atención en nuestras investigaciones anteriores.

3. Los nuevos medicamentos

Durante muchos años, la psiquiatría se mostró deslumbrada ante lo que dio en llamarse una nueva "revolución" de la especialidad: la aparición de medicamentos de acción antipsicótica específica. Sin embargo, al paso del tiempo los pacientes, los familiares de ellos y los propios médicos hemos comenzado a sentir que el beneficio de estos tratamientos, con ser extraordinario, se ha hecho mediante un pago muy alto debido a los efectos colaterales que producen. Esto condujo a los investigadores a la búsqueda afanosa de nuevos medicamentos que conserven su efectividad pero muestren efectos indeseables menores.

De acuerdo con el Index Psychopharmacorum en su edición de 1990,⁵⁵ existían, para entonces, varias decenas de antipsicóticos nuevos en diferentes fases de estudio; algunos de ellos comercializados ya. Dentro de ellos, conviene descartarlos por su importancia actual, la clozapina y la risperidona, identificados en la actualidad como "antipsicóticos atípicos", ya que su comportamiento, posible sitio de acción y efectos colaterales son del todo diferentes a los NLP tradicionales.

Clozapina. Se trata de un medicamento no relacionado con los ya conocidos para los problemas psiquiátricos. Compuesto dibenzodiazepínico, despertó el interés en el medio de la especialidad por encontrarlo incapaz de desencadenar efectos extrapiramidales a ninguna dosis.⁵⁶ Posteriormente, se ha contado con algunos infor-

mes anecdóticos de lo contrario, pero el aceno original se sigue aceptando como válido.

Se ha asegurado que la indicación principal de la clozapina sería el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que han mostrado resistencia a los tratamientos individuales.⁵⁷ Quizá lo más interesante de este medicamento es un mecanismo de acción, ya que muestra una afinidad muy potente con el receptor D4 de la DA, de localización, sobre todo, cortical. Con una afinidad menor se ha descrito su acción en otros receptores. Esto explicaría, para algunos, la razón para que no aparezcan con regularidad los efectos extrapiramidales, a pesar de haber sido hasta ahora, lo esperado en todo medicamento de acción antipsicótica. Además, por este comportamiento farmacológico se ha planteado la necesidad de buscar otras explicaciones sobre los mecanismos bioquímicos que condicionan la aparición de los síntomas psicóticos, ya que la sola explicación del bloqueo de los receptores de las vías dopaminérgicas nigroestriatales y mesolímbicas podría no ser suficiente.

El otro punto que ha centrado la discusión sobre este medicamento es el efecto sobre la cuenta leucocitaria temiéndose que una consecuencia grave de su uso puede ser la agranulocitosis. Existen diversos reportes que revisan cuidadosamente el tema llegando a la conclusión de que puede esperarse este riesgo en el 0.91% de los pacientes que usan este medicamento, siendo el primer año y medio de su uso el período más peligroso.⁵⁸ Este efecto riesgoso se ha asociado a factores raciales idiosincráticos, pero se desconoce con precisión su origen. Los defensores del fármaco aseguran que el riesgo de sufrir agranulocitosis por parte de los pacientes que lo consumen no es mayor que el corrido con el uso prolongado de otros fármacos.⁵⁹ De cualquier manera, se considera un requisito indispensable para su prescripción la práctica frecuente de la biometría hemática durante los primeros meses de su utilización.

Risperidona. La risperidona es el resultado de la misma búsqueda de medicamentos cada vez mejores en el tratamiento de la esquizofrenia. Se trata de un compuesto piperidínico relacionado con la ritanserina y cercano químicamente a las butirofenonas. Actúa muy selectivamente sobre

los receptores S2 de la serotonina (S) y con menor potencia en los D2 de la DA, proponiéndose, por ello, una teoría sobre el imbalance entre estos dos receptores como el responsable de la sintomatología esquizofrénica.⁶⁰ Este mecanismo de acción explicaría, según algunos investigadores, la razón por la cual produce menos efectos colaterales, especialmente la acatisia.^{61,62} Por lo demás, se tiene la esperanza de que con el tiempo, este medicamento colabore en el control y la reversión, sobre todo, de los llamados síntomas negativos de la esquizofrenia, facilitando el proceso de resocialización del enfermo.⁶³

Por último, queremos concluir este trabajo asegurando que la investigación biológica en el campo de la esquizofrenia es tan amplia, tan compleja y tan profunda, que no dudamos en ver el futuro de estos pacientes con una buena dosis de optimismo. Sus posibilidades para el control de sus síntomas son muy amplias en la actualidad y la comprensión de su patología resulta cada vez mayor. Quedan por mencionar los elementos de la rehabilitación psicosocial, incluyendo los grandes avances logrados en la terapia familiar y los programas de vivienda a largo plazo, pero eso nos ocuparía de un espacio del que no disponemos en esta ocasión.

Referencias

1. Pichot R. Un Siglo de Psiquiatría. Roger Dacosta, París, 1983, p. 125.
2. Mayer Gross W. Slater E, Roth M. Clinical Psychiatry. Belliere Tyndal and Cassell, London, 1970, pp 237-
3. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. Psychiatric illness in first degree of schizophrenics and surgical control patients. A family study using DSM-III criteria. Arch Gen Psychiatry, 1985; 42:770-779.
4. Garnica PR. Esquizofrenia. Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica. Psicofarma, México D.F., 1995, pp 71.
5. Heston LL. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. Brit J Psychiatry, 1966; 112:819-825.
6. Moran PAP. Theoretical considerations on schizophrenia genetics. In: Kaplan AR, ED. Genetic factors in "schizophrenia". Charles C. Thomas Publisher, Springfield, 1972, pp 294
7. Foster A, Murray RM. Genetic counselling in schizophrenia. In: Tsuang MT, Simpson JC, eds., Handbook of Schizophrenia, Vol. 3: Nosology, Epidemiology and Genetics. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1988, pp 531-541.

8. Basset AS, McGillivray BC, Jones B. Pantzar JI, Lanklois S. Partial trisomy chromosome 5-cosegregating with schizophrenia. Lancet, 1988; 1:779-780.
9. Sherrington R, Byrnjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B. Wasmuth J, Dobbs M, Gurling H. Localization of susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. Nature, 1988; 336: 164-167.
10. Kennedy JL, Giuffa LA, Moises VH, Cavalli-Sforza LL, Pakstis AJ, Kidd JR, Castiglione CM, Sjoren B. Wetterberg L, Kidd KK. Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree. Nature, 1988; 336:167-170.
11. Kauffman CA, DeLisi LE, Lehner T, Conrad V Gilliam T. Physical mapping linkage analysis of putative schizophrenia locus on chromosome 5q. Schizophr Bull, 1989; 15:441-452.
12. Crocq MA, Duval F, Macher JP. Genetic research in psychiatry: Update from the Society of Biological Psychiatry Association. Psychiatr Psychobiol, 1990; 5:280-287.
13. Petronis A, Van Tol HHM, Kennedy JL. A same PCR-RFLP in the 5 noncoding region of the human D4dopamine receptor gene (DRD4). Human Hered, 1994;44:58-60.
14. Sherrington R, Mankoo B, Dixon M, Curtis D, Melmer G, Gurling H. Microsatellite polymorphism for chromosome 5 bands qll.2-13.3.Human Hered, 1993;43:197-202.
15. Van Tot HHM, Caren MW, Hong-Chang Wang, Ohara K, Bunsow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Nisnik H. Jovanovic V. Multiple dopamine D4 receptor variants in the populations. Nature, 1992; 358:149-152.
16. Sanders AR, Rincón-Limas DE, Chacraborty R. Grandchamp BE, Hamilton JD, Fann WE, Pragna IP.: Association between genetic variation at the por-phobinogen deamine gene and schizophrenia. Schizophr Res, 1992; 8:211-221.
17. Giros B. E1 Mestikawy S, Godinot N, Zheng K, Han H, Yang-Feng T, Caron MG. Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. Mol Pharmacol, 1992; 42:383-390.
18. Jensen S, Plaetke R. Holik J, Hoff M, Myles-Worsley M, Leppert M, Coon H, Vest K, Freedman R, Waldo M, Zhou QY, Litt M, Civelli O, Byerley W. Linkage analysis of schizophrenia: The D1 dopamine receptor gene and several flanking DNA markers. Human Hered, 1993; 43:58-62.
19. Byerley W, Plaetke R, Hoff M, Jensen S, Leppert M, Holik J, Reimherr F, Ender P, Waldo M, Myles-Worsley M, Freedman R, O Connell P. Tyrosine hydroxylase gene not linked to schizophrenia in nine pedigrees. Psychiatr Genet, 1993; 3:29-31.
20. Maier W, Schmidt F, Schwab SG, Hallmayer J, Minges J, Ackenheil M, LichtenBnn D, Wildenauer D. Lack of linkage between schizophrenia and markers at the telomeric end of the pseudoautosomal region of the sex chromosomes. Biol Psychiatry, 1995; 37:344-347.
21. Crow TJ, DeLisi LE, Boccio A. Concordance by sex in sibling pair with schizophrenia is paternally inherited: Evidence for a pseudoautosomal locus. Brit J Psychiatry, 1989; 155:92-97.

22. Wang Sh, Shung C-e, **Wallczak CA, Ziegler JS, Kipps BR, Goldin LR, Diehl SR.** Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6pter-p22. *Nature Genetics*, 1995; 10:41-46.
23. Johnston EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 1976; ii:924-926.
24. Garnica PR. La neuroimagen del defecto cerebral en la esquizofrenia. *SaludMental*, 1992, 15:42-52.
25. Weinberger DR, **Fuller-Torrey E**, Neophytides AN, Wyatt RJ. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1979; 36:735-739.
26. Luchins DJ, **Meltzer HY.** A comparison of CT findings in acute and chronic ward schizophrenics. *Psychiatric Res*. 1986; 17:7-14.
27. Bankier RG. Third ventricle size and dementia in schizophrenia. *Brit J Psychiatry*, 1985; 147:241-245.
28. Messimy R, **López-Ibor JJ, López-Ibor L, Loo H, Metzger J, Deniker P.** Tomodensitometrie (CT scanner) au cours de la schizophrénie. Confrontation de ses résultats avec d'autres investigations. *L'Encephale*. 1984, X:69-77.
29. **Romani A, Zerbi F, Mariotti G, Callicco R, Cosi V.** Computed tomography and pattern reversal visual evoked potentials in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 1986; 73:566-573.
30. **Pfeferbaum A, Zipurky RB, Lim KO, Zatz Lim, Sthal SM, Jernigan TL.** Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45:633-640.
31. Sthal SM, Jernigan T, Pfeferbaum A, Zatz L. Brain computerized tomography in subtypes of severe chronic schizophrenia. *Psychol Med*. 1988; 18:73-77.
32. **Straube ER, Wagner W, Foerster K, Heilmann H.** Findings significant with respect to short- and medium-term outcome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1989, 13:185-197.
33. **Von Krakauer Hubner C, Gattaz WF.** Cerebral computed tomography and schizophrenia: a critical review of the literature. *Arq Neuropsiquiatr*. 1988; 46: 1199-1202.
34. Garnica PR, Becerra V, Zenteno MA. La tomografía axial computarizada de cráneo en la esquizofrenia. En: Rodríguez J Escobar A, eds. Homenaje al Dr. y Prod Manuel Velasco Suárez en el 50 aniversario Profesional. Editorial Progreso, México 1989. pp. 708-716.
35. Tanaka Y, **Hazama H, Kawahara R, Kobayashi C.** Computerized tomography of brain in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 1981; 63:191-197.
36. **Rossi A, Stratta P, Gallucci M, Amicarelli I, Passariello R, Casacchia M.** Standardized magnetic resonance image intensity study in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 1988; 25:223-231
37. **Rossi A, Stratta P, Gallucci M, Passariello R, Casacchia M.** Brain morphology in schizophrenia by magnetic resonance image (MR). *Acta Psychiatrica Scand*. 1988; 77:741-745.
38. **Rossi A, Stratta O, Gallucci M, Passanello R, Casacchia M.** Quantification of corpus callosum and ventricles in schizophrenia with nuclear magnetic resonance imaging: a pilot study. *Am J Psychiatry*, 1989; 146:99-191.
39. **Stratta P, Rossi A, Gallucci M, Amicarelli I, Passariello R, Casacchia M.** Hemispheric asymmetries and schizophrenia: a preliminary magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 1989; 25:275-284.
40. **Hauser P, Dauphins ID, Berrettini W, De Lisi LE, Gelernter J, Post RM.** Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1989; 26:659-668.
41. **Lewis SW, Revely MA, David AS, Ron MA.** Agenesis of the corpus callosum and schizophrenia: a case report. *Psychol Med*. 1988; 18:341-347
42. **Suddath RL, Casanova MF, Goldberg TE, Daniel DG, Kelsoe JR Jr, Weinberger DR.** Temporal lobe pathology in schizophrenia: A quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry*, 1989; 146:464-472.
43. **Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ, Frith CD, Alexandropoulos K, Bydder G, Cotter N.** Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989; 52:736-741.
44. **Fujimoto T, Nakano T, Fuji M, Okada A, Harada K, Yokoyama Y, Luchida T, Tsuji T, Igata A, Asakura T.** Changes in proton T1 in dog brains due to the administration of haloperidol. *Mag Reson Imaging*. 1987; 5:469-474.
45. **Uematsu M, Kaia H.** Midsagittal cortical pathomorphology of schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*, 1989; 30:11-20.
46. **Shelton RC, Weinberger DR.** X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: review and synthesis. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (eds.). *The neurology of schizophrenia*. Elsevier, Amsterdam, 1986, pp. 207-250.
47. **Garnica R, Diaz-Rosado MA, Alvarado R.** Lechuga R. El método "image pro-plus" en el diagnóstico de la esquizofrenia. *Psiquiatría*, 1995; 11 :20-27.
48. **Flaum M, Andreasen NC, Swayze VW II, O Leary DS, Alliger RJ.** IQ and brain size in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 1994; 5:243-257.
49. **Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Freedman EB, Chase GA, Barta PE, Pearlson GD.** Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994; 151:6(suppl):842-848.
50. **Rubin P, Karle A, Moller-Madsen S, Hertel C, Povisen UJ, Noring H, Hemmingsen R.** Computerized tomography in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. A controlled double blind study. *Brit J Psychiatry*. 1993; 163:604-612.
51. **Nasrallah HA, Mitchell AJ, Gur RE, Gur RC, Turetsky B, Cannon TD, Mozley PD.** Brain and CFS volume differences in schizophrenic subtypes. *Am J Psychiatry*. 1995; 152:817-818.
52. **Andreasen NC.** Positive and negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophr Bull*, 1985; 11:381-389.
53. **Garnica PR, Moises SB.** Los dos tipos clínicos de esquizofrenia. *Neurol Neuropsiq*, 1989; XXIX:37-45.

54. **Berrios GE.** Positive and negative symptoms. A conceptual history. *Arch Gen Psychiatry*, 1985; 42:95-97.
55. Poldinger W, Wider F. *Index Psychopharmacorum*. 7a. ed. Hans Huber, Bern, 1990, pp.241-260.
56. Merlo MCG, Gerlach J. Treatment-resistant schizophrenia. *Rev Contemp Pharmacother*, 1995; 6:153-164.
57. **Ortega-Soto HA, Brunner E.** *Salud Mental*, 1993; 16:14-25.
58. Alvir MJ, Liberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis: US incidence and risk factors. *New Engl J Med*. 1993; 329:162-167.
59. Dev VJ, **Krupp P.** Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother*. 1985; 6:197-208.
60. Eresheky L, **Lacombe S.** Pharmacological profile of risperidone. *Can J Psychiatry*, 1993; 38 (suppl 3):S80-8.
61. Remington GJ. Clinical considerations in the use of risperidone. *Can J Psychiatry*. 1993; 38 (suppl 3):S96-100.
62. Chouinard G, Arnot, W. Clinical review of risperidone. *Can J Psychiatry*, 1993; 38 (suppl 3):S89-95.
63. **Meltzer HY.** New drugs for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 1993; 16:365-385.