

ASPECTOS NEUROBIOLOGICOS DE LOS SINDROMES ESQUIZOFRENICOS

Enrique Sergio Garza Treviño*

Summary

There are different diagnostic criteria of the schizophrenic syndromes: The most frequently referred to in contemporary psychiatric literature are those of the research diagnostic criteria of Feighner, DSM III, and the diagnostic criteria of the World Health Organization. The schizophrenic syndrome has clinical characteristics that in some cases are indistinguishable from pathologies of organic origins from different etiologies. Contrary to what was believed some time ago, the schizophrenic syndrome occurs in some cases with structural pathologies of the brain such as cortical atrophy, ventricular dilatation, abnormalities of the corpus callosum and the cerebellar vermis. There are also reported abnormalities in the evoked potentials and the EEG of some cases of schizophrenics. The reported saccadic intrusions in the electronystagmograms of smooth pursuit eye movements suggest alterations in the inhibitory pathways of the central involuntary attention. The studies with positron emission tomography also suggest alterations in the glucose metabolism in some patients. The hypothesis that schizophrenia could be due to an overactivity of the central dopaminergic synapsis has not been demonstrated beyond doubt. There are studies that suggest an increase in the number of receptors in dopamine and other studies that suggest that the increase in the number of receptors is secondary to long term treatment with neuroleptics. Hormonal alterations or abnormalities have also been reported such as those central putative neurotransmitters in the central nervous system (serotonine, noradrenaline, dopamine, etc). Nevertheless, these findings have also been reported as nonexistent by a different group of researchers. The same happens with some enzymes that play an important role in the central nervous system metabolic pathways (MAO, beta-hidroxilase of the dopamine, catecol o-metyl transferase, etc.). There are other reports of abnormal lymphocytes (stimulated) and also immunoglobulins. There is a possibility that a subgroup of schizophrenics might suffer from immunological alterations or even that they might synthesize autoantibodies against the central nervous system neurons. It is possible that the immunological abnormalities could be a response to an invasion of the central nervous system by a so called slow virus. It is also possible that certain psychological processes during psychodevelopmental periods might interact with biological predisposing factors or possible genetical factors in certain patients and as a result produce the clinical manifestations of schizophrenia. It is recommended that the clinician should be more careful when applying the diagnosis of schizophrenia to psychiatric patients before exploring and ruling out other treatable pathologies that could be responsible for the symptoms.

Resumen

Existen diferentes criterios diagnósticos de los síndromes esquizofrénicos. Los más citados en la literatura psiquiátrica contemporánea son los de investigación de Feighner, el DSM

III, y el criterio de la OMS. En algunos casos, los síndromes esquizofrénicos tienen características clínicas parecidas a las de otras patologías orgánicas cuyas etiologías son diferentes. Contrariamente a lo que se ha pensado, los síndromes esquizofrénicos cursan en algunos casos con patologías estructurales tales como atrofia cortical, dilatación ventricular o anomalías del cuerpo calloso y del vermis cerebeloso. También se han reportado anomalías en los potenciales evocados auditivos y en los electroencefalogramas de algunos casos de esquizofrenia. Las anomalías reportadas en los electronistagmogramas de movimientos oculares de seguimiento suave sugieren que hay alteraciones en las vías inhibitorias de la atención involuntaria central. Los estudios con tomografía por emisión de positrones también sugieren que hay alteraciones en el metabolismo de la glucosa en algunos pacientes. La hipótesis de que la esquizofrenia pudiera deberse a la sobreactividad de los circuitos centrales dopamínicos no ha podido demostrarse, pues algunos estudios comprueban que hay un aumento en los receptores de dopamina, mientras que otros lo relacionan con un tratamiento prolongado por neurolepticos. Se han reportado alteraciones hormonales así como en el metabolismo de otros neurotransmisores centrales (serotonina, noradrenalina, etc.). Sin embargo, estos hallazgos han sido rebatidos o reportados como negativos por otros investigadores. Lo mismo sucede con los estudios de enzimas involucradas en procesos metabólicos del sistema nervioso central (MAO, beta hidroxilasa de la dopamina, etc.). Hay otros estudios que reportan la existencia de inmunoglobulinas anormales y de linfocitos atípicos (estimulados) en los pacientes esquizofrénicos. Es probable que un subgrupo de esquizofrénicos padezca de alteraciones inmunológicas, y que, incluso, produzcan autoanticuerpos contra las estructuras neuronales. También las anomalías inmunológicas pueden ser una respuesta a alguna invasión del sistema nervioso central por virus "lentos". Es probable que durante el desarrollo infantil los procesos psicológicos interactúen con las predisposiciones biológicas y posiblemente genéticas en ciertos individuos, lo que daría por resultado las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia. Sería importante no diagnosticar a los pacientes psiquiátricos antes de explorar y eliminar otras patologías curables que pudieran ser responsables de la sintomatología.

El concepto nosológico de esquizofrenia no está claramente delimitado, y tampoco hay un acuerdo universal sobre lo que incluiría a un nivel descriptivo.

Aspectos Epidemiológicos: Fuera de los Estados Unidos, se reporta una prevalencia del 0.2% a casi el 1%. Algunos reportes americanos informan de una frecuencia entre 0.23% y 0.47% (4-5). Las diferencias podrían deberse a las dificultades que se han tenido para diagnosticar o localizar a los pacientes (áreas rurales), o a los diferentes criterios que se han utilizado. La expectativa de vida de estos pacientes es inferior a la de la población en general, debido a las altas tasas de suicidio, al bajo nivel socioeconómico y al deterioro psicobiológico causado por la institucionalización prolongada (6-7). Se reporta una incidencia que va desde 4.3 casos nuevos por cada 10 000 a 6.9 por cada 10 000 (8).

En Estados Unidos, una de cada dos camas de los hospitales psiquiátricos está ocupada por esquizofrénicos (6), y estos

*Profesor Asistente de Psiquiatría. Texas Tech University School of Medicine. El Paso, Texas, EU.

comprenden aproximadamente el 32% de las admisiones nuevas.

La prevalencia en la población hospitalaria de México es superior al 50% (9).

Según el experto en esquizofrenia, Mosher, el costo aproximado por incapacidad laboral y cuidados médicos y psiquiátricos se elevó a 15 000 millones de dólares a principios de la década de los setenta sólo en los Estados Unidos (5).

Criterios diagnósticos de los síndromes esquizofrénicos

Para poder hacer cualquier informe, revisión o texto científico es necesario conocer los parámetros o los criterios sobre los cuales se basa la investigación clínica.

TABLA I

Criterio Diagnóstico para la Investigación Psiquiátrica de Feighner:

Se requieren características de A, B y C en diferente número.

- A. Son necesarios los dos siguientes puntos:
 - 1. Enfermedad crónica de por lo menos seis meses de duración, sin recuperación al nivel premorbo de funcionamiento psicosocial.
 - 2. Ausencia de un periodo de síntomas maníacos o depresivos de suficiente duración como para diagnosticar un síndrome maniaco o un probable síndrome depresivo.
- B. El paciente debe tener por lo menos uno de los siguientes síntomas:
 - 1. Ideas delirantes o alucinaciones sin perplejidad importante o desorientación asociada a ellas.
 - 2. Producción verbal que dificulte la comunicación por falta de lógica o de organización comprensible.
 - 3. Si hay mutismo, el diagnóstico deberá ser diferido.
- C. Deben estar presentes por lo menos tres de las siguientes manifestaciones para poder hacer un diagnóstico de esquizofrenia definitiva, y dos para un diagnóstico de probable esquizofrenia.
 - 1. Estado civil: soltero.
 - 2. Pobre ajuste social o laboral premorbo.
 - 3. Una historia familiar de esquizofrenia.
 - 4. Ausencia de alcoholismo o abuso de drogas por lo menos desde un año antes de que se iniciaran los síntomas (10).
 - 5. Que la enfermedad se haya iniciado antes de los 40 años.

TABLA II

Criterio Diagnóstico: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III):

Incluye los puntos A, B, C, D, E, F.

- A. Que presente por lo menos uno de los siguientes síntomas durante una fase de la enfermedad:
 - 1) Ideas delirantes desorganizadas (con contenido patentemente absurdo y que no tenga ninguna base en la realidad), ideas de ser controlado, comunicación del pensamiento, imposición o robo del pensamiento.
 - 2) Delirio de grandeza, ideas delirantes somáticas, religiosas, nihilistas u otras, delirio sin contenido persecutorio o celotípias.
 - 3) Ideas delirantes con contenido persecutorio o celotípias acompañadas de alucinaciones de cualquier tipo.
 - 4) Alucinaciones auditivas en las que una voz comente acerca del comportamiento o del pensamiento del individuo, o dos o más voces comenten entre sí.
 - 5) Alucinaciones auditivas en varias ocasiones, que contengan una o más palabras, sin que tengan relación con la depresión ni la euforia.
 - 6) Incoherencia, asociaciones sin ninguna relación, pensamiento ilógico muy marcado o pobreza de contenido

verbal si se asocia por lo menos con uno de los siguientes síntomas:

- a) Afecto aplanado, constreñido o inapropiado.
- b) Delirio o alucinaciones.
- c) Comportamiento catatónico o desorganizado.

- B. Deterioro del nivel de funcionamiento anterior en áreas tales como trabajo, relaciones sociales y cuidado personal.
- C. Duración. Signos continuos de la enfermedad por lo menos durante seis meses de la vida de la persona, con algunos signos de la enfermedad en el presente.

El periodo de seis meses debe incluir una fase activa durante la que haya habido síntomas de A, con o sin la fase prodrómica o residual, como se define enseguida:

Fase prodrómica: Deterioro evidente del funcionamiento antes de que se presente la fase activa de la enfermedad (no debido a anomalías del estado de ánimo o abuso de drogas) incluyendo al menos dos de los síntomas anotados abajo.

Fase residual: Persistencia, siguiendo la fase activa de la enfermedad en por lo menos dos de los síntomas anotados enseguida, no debidos a anomalía del estado de ánimo o al abuso de drogas.

Síntomas prodrómicos o residuales:

- 1. Aislamiento o retraimiento social.
 - 2. Impedimento muy marcado en su funcionamiento como trabajador, estudiante o ama de casa.
 - 3. Comportamiento marcadamente peculiar (recoger basura, esconder la comida, hablar solo en público).
 - 4. Impedimento para llevar a cabo su higiene y cuidado personal.
 - 5. Afecto inapropiado, constreñido o plano.
 - 6. Expresividad verbal: sobreelaborada, disgresiva, vaga, circunstancial o metafórica.
 - 7. Ideas idiosincrásicas o peculiares, pensamiento mágico, p. e., que sea supersticioso, telepático o vidente, que pretenda tener un "sexto sentido", que pretenda que otros puedan sentir sus sentimientos, presencia de ideas de referencia o sobrevaloradas.
 - 8. Experiencias perceptuales inusitadas, como delirios recurrentes en los que sientan la presencia de una fuerza o persona que no esté presente en la realidad.
- D. Si está presente el síndrome maniaco o depresivo completo, que éste se haya desarrollado después de que se hubieran presentado los síntomas psicóticos, o que haya sido de breve duración en relación con la permanencia de los síntomas del inciso A (psicóticos).
 - E. Inicio de la fase prodrómica o activa de la enfermedad antes de los 45 años.
 - F. Quedan excluidos los individuos con retardo mental o cualquier síndrome cerebral orgánico (4).

TABLA III

Criterio Diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud:

- 1. Afecto restringido manifestado por facies vacía, inexpresiva o sin variación emocional durante la discusión de material que ordinariamente provocaría emoción.
- 2. Dificultad para reconocer la enfermedad por falta de "insight".
- 3. Trasmisión de pensamiento o alucinaciones auditivas.
- 4. Ausencia de "despertares tempranos".
- 5. Falta de empatía del examinador hacia el paciente.
- 6. Sin expresión facial de tristeza o depresión.
- 7. Sin manifestaciones de estado de ánimo gozoso o eufórico.
- 8. Ideas delirantes en las que el paciente interpreta varias áreas de su vida en forma delirante.
- 9. Flujo libre y espontáneo de lenguaje incoherente.
- 10. Falta de credibilidad de la información obtenida en el examen.
- 11. Ideas delirantes, extrañas e incomprensibles.
- 12. Ideas delirantes nihilistas respecto a su cuerpo, tales como que le falten partes del cuerpo, y de muerte o disolución.

En las tablas I a III se detallan los tres criterios más usados en la psiquiatría contemporánea: 1) Criterio Diagnóstico para Investigación Psiquiátrica, de Feighner y cols, 2) Manual Diagnóstico Estadístico de Trastornos Mentales III, y 3) Criterio Diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud. La idea de usar criterios definidos en psiquiatría tiene los siguientes propósitos: a) homogeneizar a las poblaciones de enfermos por medio del diagnóstico clínico para en esta forma facilitar criterios terapéuticos y elaborar pronósticos; b) excluir patologías diferentes de las esquizofrenias, particularmente orgánicas o síndromes depresivos, facilitando en esta forma la aplicación de diferentes medidas terapéuticas en las patologías de tipo no esquizofrénico. En esta forma se evita la confusión que surge al evaluar los resultados terapéuticos y se canalizan las diferentes investigaciones diagnósticas (verbigracia: los síndromes orgánicos en la forma requerida para cada patología); c) restringir la probabilidad de que se contaminen las muestras de pacientes al fijar edades límites (40 años según el criterio de Feighner *versus* 45 años según el criterio del DSM III), cuando se seleccionan con propósitos de investigación clínica; d) al evaluar los trabajos de investigación nos damos una idea de la forma en que se seleccionaron los pacientes en relación con la amplitud o restricción según el criterio de inclusión o exclusión utilizado. Los trabajos en los que se emplea el criterio de la OMS son menos estrictos y, por lo tanto, la posibilidad de incluir a enfermos no esquizofrénicos en la muestra es mayor que cuando se usa, por ejemplo, el criterio de investigación de Feighner.

Síndromes médicos causantes de sintomatología esquizofrenoides

Existe un gran número de patologías de diferentes sistemas o aparatos que, en algún momento de su evolución clínica, podrían producir una sintomatología psiquiátrica que el internista o el médico familiar considerarían como patología psiquiátrica primaria. En estos casos se pueden considerar estas psicosis como secundarias a un problema que, independientemente de su etiología, afecta el funcionamiento neuronal. Estos síndromes llevan a concluir que algunas veces sólo el tiempo de evolución permite distinguir los síndromes esquizofrénicos de otros síndromes. En esta forma queda claro que el diagnóstico de esquizofrenia es de probabilidad y exclusión clínica. Incluimos una lista de estas patologías porque el estudio de sus etiologías (en las patologías en las que se ignoran) podrían dar claves que nos ayudarán a esclarecer los mecanismos psiconeurofisiológicos centrales más específicos y su posible conexión con los mecanismos anormales de las psicosis esquizofrénicas.

- a) Psiquiátricos: Enfermedad maniaco-depresiva, trastornos de la personalidad (p.e. personalidad limítrofe), postestrés (neurosis traumática de guerra), falta de control episódico, Síndrome de Ganser (11-14).
- b) Neurológicos: Tumores, hidrocefalia, lesiones

vasculares, epilepsias, demencia de Alzheimer, de Pick y de Huntington, infecciones del SNC (15-18).

- c) Endócrinos: Enfermedades de la tiroides, de la paratiroides, suprarrenales, hipofisiarias y diabetes (19-20).
- d) Metabólicos: Desequilibrio electrolítico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipo e hiperglicemia, cetoacidosis, porfiria, enfermedad de Wilson, homocistinuria, fenilcetonuria del adulto, catatonía periódica (21-25).
- e) Estados por privación: anemia perniciosa, beriberi, síndrome de Wernicke-Korsakoff, pelagra, deficiencia de piridoxina (26, 15, 19).
- f) Enfermedades sistémicas: Carcinomatosis, infecciones, síndromes virales, inanición, deshidratación, insolación, enfermedades de la colágena y autoinmunes (19).
- g) Estados postoperatorios: Delirio, psicosis o depresión (27-28).
- h) Síndromes de abstinencia: *Delirium tremens*, narcóticos, barbitúricos (29-30).
- i) Intoxicaciones: Alcohol, barbitúricos, anfetamina, LSD, mezcalina, THC, fenilciclidina, cocaína, metales pesados, bromuros, insecticidas organofosforados, anticolinérgicos, CO, CO₂, disulfuro de carbono (31, 32).
- j) Efectos indeseables de los medicamentos: Antipsicóticos (reacciones paradójicas), hipnóticos, antidepresivos, carbonato de litio, disulfirán, levodopa, analgésicos (pentazocina), anticonvulsivos, antifúngicos (isoniazida, cicloserina), antiinflamatorios (indometacina, fenilbutazona), antihipertensivos (reserpina, metildopa), propranolol, procainamida, digital. Reacciones idiosincrásicas a otros fármacos o alimentos (33-34).

Estudios neuropatológicos

Alzheimer informó en 1897 (35) acerca de los cambios en la segunda y tercera capa de la corteza cerebral de los esquizofrénicos, caracterizados por "déficits neuronales" que Kraepelin interpretó como relacionados con el deterioro de las funciones psíquicas en estos pacientes. Funfgeld (36), Hopf (37), Weildi (38) y muchos otros han informado acerca de las alteraciones neuropatológicas "no específicas", que fueron descartadas por limitaciones metodológicas o falta de controles. En un informe de Josephy (39), 33 años posterior al de Alzheimer, se reportaron los mismos hallazgos referentes a los "déficits neuronales" de la tercera capa de la corteza cerebral. En estudios *post-mortem* de varios pacientes esquizofrénicos, Nieto y Escobar han encontrado gliosis diseminada, con predilección por las áreas periventriculares y perivasculares de las regiones mesencefálicas y diencefálicas, usando técnicas de tinción especiales para fibrillas gliales (40, 40A). Stevens (41) ha informado de hallazgos similares usando la técnica de tinción de Holzer para fibrillas gliales. En los cerebros de 25 pacientes esquizofrénicos encontró alteraciones principalmente en el hipotálamo,

en el mesencéfalo y en la *substantia innominata* en el 75% de los pacientes, sin relación alguna con tratamientos anteriores. Por ejemplo, un paciente había recibido terapia electroconvulsiva 35 veces y otro paciente recibió 100 mgs diarios de clorpromazina durante un año; sin embargo, ambos tenían lesiones similares. El problema es que la gliosis cerebral sólo indica lesión anterior al deceso, sin puntualizar una causa específica, por lo que pudo haber sido secundaria a procesos infecciosos, inmunológicos o a la farmacoterapia.

Estudios de gabinete

En dos estudios de pneumoencefalografía, reportados por Huber (42) y Huag (43), se encontró atrofia cortical y dilatación ventricular. En 1976, Johnstone, Crow y cols. informaron acerca de la dilatación ventricular en los esquizofrénicos usando la tomografía axial computarizada (TAC). Esto motivó una serie de investigaciones debido a la sencillez del procedimiento y a la ausencia de efectos indeseables en los pacientes (44). En cuatro estudios posteriores, en los que se usó el criterio diagnóstico de Feighner, se observaron hallazgos semejantes a los de Johnstone y Crow (44).

En el primer trabajo de Weinberger y cols (45) se informó acerca de 23 pacientes esquizofrénicos crónicos con indicios de dilatación ventricular. El parámetro que se usó fue la relación área ventricular/área endocraneal (índice ventrículo-cerebral) en la que se divide la primera entre la segunda y se multiplica por cien; 31 de 58 pacientes (53% de la muestra), resultaron con TACs anormales (con más de dos desviaciones estándar por arriba del promedio control de 56 personas sanas). Siguiendo los criterios de Barron (46) para la interpretación de la tomografía axial computarizada en relación con la edad, este grupo de pacientes esquizofrénicos mostró un índice ventrículo-cerebral con valores semejantes a los de sujetos normales de 70 años.

En otro trabajo, Weinberger y cols. encontraron dilatación ventricular en un grupo de 21 esquizofrénicos (de una muestra de 60), o sea, en 35% de la muestra, comparados con 62 testigos sanos. Encontraron también que 19 de los pacientes esquizofrénicos tuvieron, al mismo tiempo, anomalía en la amplitud ($> 3\text{mm}$) de la cisura interhemisférica de Silvio y otras anomalías corticales (47).

Otro estudio subsecuente del mismo Weinberger y cols. (48) relacionó la presencia de dilatación ventricular con la respuesta al tratamiento con neurolépticos, la cual fue peor en el grupo que tenía dilatación ventricular que en el que tenía ventrículos normales. Golden y cols. (49) informaron haber encontrado en una muestra de 42 pacientes esquizofrénicos, una correlación significativa entre el funcionamiento neuropsicológico y el grado de atrofia cortical, identificada por la tomografía axial computarizada de dilatación ventricular. Golden usó la prueba estándar de Luria-Nebraska como instrumento de valoración de "organicidad". En el trabajo utilizó una metodología y unos criterios diagnósticos semejantes a los de los trabajos de Weinberger (45, 47, 48). El grado de atrofia se

correlacionó significativamente con los puntajes de las catorce subcategorías de la prueba. En el trabajo de Golden (49) está una descripción pormenorizada de la prueba Luria-Nebraska.

Un informe de Andreasen (50) confirma los descubrimientos de Weinberger y cols, pero con una diferencia en cuanto a la prevalencia: sólo el 21% de los pacientes esquizofrénicos tenía dilatación ventricular (contra 35% -53% de los informes de Weinberger y cols). La autora explica que la incongruencia se debe a que su muestra fue obtenida de pacientes que vivían en la comunidad, a diferencia de los pacientes hospitalarios del grupo de Weinberger. La misma Andreasen (51) relaciona los síntomas negativos (anhedonia, apatía, retardo psicomotor, aplanamiento afectivo) con la presencia de la dilatación ventricular y la ausencia de ésta con sintomatología "positiva" (agitación psicomotriz, delirio, alucinaciones, alteraciones del pensamiento). Sin embargo, Nasrallah y cols. (51A) no encontraron esta relación en un estudio de 55 esquizofrénicos. Weinberger y cols. también han informado acerca de una mayor frecuencia de vermis cerebeloso pequeño en sujetos esquizofrénicos, comparados con controles normales (52).

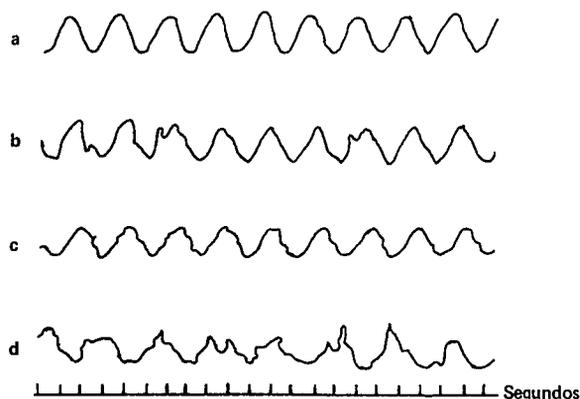
Presencia de signos neurológicos mínimos en la esquizofrenia

Lehmann, Kornetsky y McGhie (53-55) informaron acerca de las diferencias en la percepción de estímulos visuales entre esquizofrénicos y sujetos normales, siendo los primeros capaces de percibir más estímulos por unidad de tiempo que los segundos. Esto implicaría una mayor dificultad para filtrar los estímulos sensoriales irrelevantes y podría conducir a un "congestionamiento" del sistema aferente visual.

En el mismo sentido, los trabajos de Holzman (56-58) no dejan lugar a dudas acerca de las alteraciones en la función de mecanismos inhibitorios en los movimientos oculares de seguimiento suave, al menos en un subgrupo de esquizofrénicos. Holzman evaluó a varias poblaciones de esquizofrénicos y descubrió que aproximadamente el 60% de ellos y el 50% de sus familiares en primer grado compartían estas alteraciones. Teóricamente esto podría ser un marcador genético (58) para estudiar la trasmisión hereditaria de los síndromes esquizofrénicos. El trabajo de Holzman y cols. está basado en el seguimiento voluntario de un péndulo colocado a un metro de distancia, que oscila a una velocidad de 0.4 Hz. y que describe un ángulo visual de 31.4° . El registro de los movimientos oculares se hizo a través de un electronistagmograma. A continuación se esquematiza un ejemplo de dos registros normales y dos anormales del trabajo de Holzman y cols. (56) (figura 1). En la población estudiada por Holzman (56), compuesta por 103 pacientes psiquiátricos y 72 controles normales, se encontraron los siguientes resultados: de los pacientes esquizofrénicos agudos, el 52% mostró movimientos anormales; de los esquizofrénicos crónicos el 85%; de los maníacos depresivos, el 22% y del grupo control normal, el 8.3% mostró registros anormales.

Holzman interpreta sus hallazgos de la manera

FIGURA 1



Normales : a y b;

Anormales : c y d;

siguiente: existen tres tipos de movimientos oculares:

- a) Sacádicos: producidos durante el proceso de atención voluntaria (cuando se enfocan objetos).
- b) De seguimiento suave: producidos durante la atención involuntaria (cuando se sigue un péndulo).
- c) Vestíbulo-oculares: reflejos que mantienen la mirada fija aun cuando la cabeza tenga que rotarse.

Los movimientos de seguimiento suave (Fig. 1) son interrumpidos por movimientos sacádicos pequeños en los sujetos esquizofrénicos (Fig. 1, c y d). Esto podría implicar una desinhibición de las áreas cerebrales que contribuyen a la formación de los movimientos sacádicos (área frontal del surco arqueado, área 8 de Broadman, o de sus conexiones con el colículo superior, con el lóbulo parietal o con la *substantia nigra* (59). Las sinapsis implicadas pudieran estar mediadas por el neurotransmisor dopamina. En el mismo sentido, el estudio de Freedman y cols, en el que registran potenciales evocados auditivos (59A), encontró que los controles normales tenían un 80% de disminución en la respuesta promedio después de 0.5 segundos, contra 10% de disminución de la respuesta al mismo intervalo en sujetos esquizofrénicos, lo que confirma la impresión de Holzman de que hay una falla de los mecanismos centrales inhibitorios de la atención involuntaria.

Estudios electroencefalográficos en pacientes esquizofrénicos

Hill (60) y Abenson (61) reportaron prevalencias de 25 a 30% de electroencefalogramas anormales en diferentes muestras de pacientes esquizofrénicos. Informan acerca de paroxismos focales de ondas lentas y de espigas sobre una o ambas zonas temporales. Se informa que en los pacientes catatónicos hay ondas moderadamente lentas distribuidas difusamente en todas las derivaciones.

Los análisis computarizados de los electroencefalogramas de pacientes esquizofrénicos que no tomaban psicofármacos revelaron un decremento de la actividad de ondas alfa y un aumento o decremento de las fre-

cuencias lentas y rápidas (62). Sin embargo, los registros durante el sueño y los EEGs analizados con computadora durante los periodos alucinatorios o catatónicos, no muestran evidencia de actividad paroxística cortical (63). En forma opuesta, los registros subcorticales llevados a cabo durante los mismos episodios, muestran una actividad anormal "en espiga" de los núcleos frontales basales y del tálamo óptico (64, 65). Sería interesante relacionar estos datos con algunos estudios de pacientes con epilepsia, de sintomatología compleja, dada la similitud que tienen algunos de los síntomas de estas epilepsias con las esquizofrenias.

Estudios con glucosa marcada (F-18) y tomografía por emisión de positrones en pacientes esquizofrénicos

Estos estudios son la continuación experimental de los estudios iniciados por Kety (66) en 1948, en relación con la circulación y los metabolismos cerebrales. La introducción del método de la desoxiglucosa marcada con flúor 18, por Sokoloff, en 1976 (67), implica un avance trascendente en los métodos experimentales de abordaje de la neurofisiología y la neuropatofisiología cerebrales. El flujo sanguíneo cerebral está relacionado con los requerimientos funcionales de energía, lo que implica la regulación de la utilización del oxígeno por las neuronas y, concomitantemente, a nivel de las mitocondrias, de la transformación de la glucosa en energía para el mantenimiento de la estructura protéica celular del ADN, del ARN y del adenosin monofosfato cíclico, implicado en la fisiología de la polarización y la depolarización de la membrana. El método usado por Buchsbaum, Sokoloff y cols (68) consiste en administrar 2-desoxiglucosa marcada con flúor 18 y, usando la tomografía por emisión de positrones (TEP), localizar la concentración del conjunto marcado en las diferentes zonas anatómicas, proveyendo así un método indirecto para medir el metabolismo cerebral. Al método de la glucosa marcada, asociada al TEP, se le llama glucografía cerebral.

La utilización de la glucosa empieza con la fosforilación, catalizada por la hexoquinasa, para formar glucosa 6 fosfato, producto que no se retiene en el tejido cerebral, sino que se transforma finalmente en CO_2 y agua que salen del cerebro. La desoxiglucosa, análogo y sustrato competidor de la glucosa en la reacción de la hexoquinasa, se convierte en desoxiglucosa 6-fosfato, producto que se *acumula* en el tejido durante una cantidad razonable de tiempo (45 minutos). Al poner un marcador (18-flúor) en la desoxiglucosa (18 FDG) es posible medir la tasa de formación de la desoxiglucosa 6-fosfato (68A). Conociendo el lapso de tiempo y las concentraciones relativas de la desoxiglucosa marcada y de la glucosa en el sitio enzimático del tejido cerebral, así como las constantes relativas de Michaelis-Menten de la hexoquinasa para ambos sustratos (marcado y no marcado), se calcula cuánta glucosa se pudo haber fosforilado durante la producción de la cantidad medida de desoxiglucosa-6-fosfato. Las concentraciones relativas, integradas de la desoxiglucosa marcada con 18-flúor y de la glucosa en el tejido cerebral, son calculadas en el lapso de tiempo medido para los dos

compuestos en el plasma arterial, al sustraer de la actividad específica integrada (relación proporción 18 FDG *versus* glucosa 6 fosfato) del plasma, un término que corrige por el retardo que corresponde al almacén del precursor en el tejido fuera del plasma (68A).

El isótopo ^{18}F se autoaniquila emitiendo dos rayos gamma con 180° de diferencia, que son captados por la tomografía computarizada, que los transforma en la lectura de la concentración del isótopo por gramo de tejido en una forma parecida a la autoradiografía (67).

Ingvar y Franzen (69-70) informaron recientemente acerca de las anomalías en el flujo sanguíneo cerebral en las áreas frontales de los pacientes esquizofrénicos. Relacionaron la sintomatología autista, la inactividad y la catatonía (síntomas negativos) con el flujo sanguíneo disminuido a nivel de las áreas precenrales y frontales; y síntomas, como las alucinaciones y el trastorno cognitivo, con flujo aumentado en las áreas postcentrales, laterooccipitales y en las regiones temporales (69-70). El primer tipo de distribución del flujo sanguíneo es llamado patrón hipofrontal; y el segundo, hiperfrontal. El primero se observa en pacientes esquizofrénicos, y el segundo en sujetos normales. El flujo sanguíneo cerebral se mide por la TEP con el isótopo del carbono (^{15}C), formando el $^{15}\text{C}\text{O}_2$, que cuando se multiplica por el contenido arterial de O_2 , provee el estado continuo de consumo de O_2 por los tejidos (68A). El consumo total de oxígeno y el volumen sanguíneo circulante del cerebro en el sujeto despierto, esquizofrénico o normal, es el mismo (66). Buchsbaum y cols. (68), usando el método descrito, encontraron en ocho pacientes esquizofrénicos, diagnosticados con el criterio de Feighner y el DSM III, una disminución del consumo de glucosa a nivel de las áreas frontales y una disminución del mismo en el núcleo caudado izquierdo (hipofrontalidad) y en los pacientes normales (seis), un patrón homogéneo de distribución y consumo (hiperfrontalidad). El patrón hipofrontal también se encontró en los pacientes con demencia (71), pero está cuantitativamente más disminuido. Es importante señalar la similitud de los resultados entre las demencias y la esquizofrenia usando la técnica ya descrita y la misma asociación en los estudios con TAC, que demuestran semejanzas en la dilatación ventricular y atrofia cortical entre un subgrupo de esquizofrénicos y uno de dementes. La única limitación del trabajo de Buchsbaum y cols. es lo pequeño de la muestra.

Otra relación con las demencias es la asociación por similitudes clínicas con la corea de Huntington (15) y la epilepsia, ya que ambas cursan con psicosis "esquizofreniformes". La primera se transmite genéticamente (autosómica dominante) y la segunda tiene un mecanismo hereditario menos claro. En la corea se encuentran incrementados los metabolitos: ácido homovanílico y la enzima MAO (tipo B) en la corteza cerebral (72). Este hallazgo es compatible con una sobreactividad dopaminérgica en la corea (causada por la pérdida del control inhibitorio del ácido gama aminobutírico y de las neuronas colinérgicas) (15, 72). El hecho de que ambas enfermedades respondan al haloperidol, que es

un potente bloqueador de los receptores postsinápticos de dopamina (D_2) (de acuerdo con la clasificación de Snyder) (72A), sería una prueba indirecta a favor de la existencia de posibles mecanismos neuropatofisiológicos similares. Por otro lado, en las epilepsias de sintomatología compleja se observan síntomas psiquiátricos parecidos a los de las esquizofrenias; en éstas se observan (en un subgrupo de 20-30%) anomalías en el EEG (60-65), y en ambas enfermedades hay subgrupos que responden a la carbamazepina o a las butirofenonas (haloperidol) (73-74). Encontramos así una verdadera interfase psicobiológica entre la neurología y la psiquiatría.

Alteraciones encontradas en el sistema cardiovascular e inmunológico en los pacientes esquizofrénicos

Lewis (75), Fulatow (76) y Shattock (77) informaron acerca de la hipoplasia del aparato cardiovascular en los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, sus observaciones fueron descartadas porque muchos pacientes esquizofrénicos se desenvuelven con sintomatología negativa que evade el ejercicio físico.

Marick comparó la visualización capilar del lecho ungueal de los pacientes esquizofrénicos y de los sujetos normales. Encontró que la visualización del lecho ungueal en individuos sanos era posible sólo en el 3% de dichos sujetos, contra el 35% en las diferentes muestras de pacientes esquizofrénicos (78-80). El mismo Marick informó que en los pacientes con artritis reumatoide la visualización era posible en el 70% de ellos. Investigó a otros pacientes con enfermedades de la colágena, encontrando resultados muy parecidos a los de los sujetos sanos. También observó la presencia de linfocitos "hiporreactivos", esto es, que reaccionan muy lentamente en presencia de la fitohemaglutinina en los pacientes esquizofrénicos, comparados con los testigos sanos (81).

Bruetsch (82) realizó una serie de estudios de autopsia en pacientes esquizofrénicos, encontrando endocarditis reumática y presencia de nódulos reumáticos cerebrales en el 9% de ellos (contra 0.8% en la población general). Los informes de Bruetsch fueron descartados porque, probablemente, la enfermedad reumática en el cerebro era la causa de la psicosis, pero no específicamente de la esquizofrenia.

Heath, en 1967, informó haber hallado anticuerpos contra las neuronas de la región septal en pacientes esquizofrénicos (83); el mismo autor comunicó que había encontrado un aumento en la fracción de inmunoglobulinas G en el suero de los pacientes esquizofrénicos (84-85).

Otros informes, como los de Fessel, en 1962 (86), quien encontró un aumento de la inmunoglobulina M, y el de Amkraut en 1973 (87), quien descubrió que había elevaciones de las fracciones de Ig G, IgA e IgM confirmando en esta forma los hallazgos anteriores de Fessel (86) y de Heath (84), han contribuido a la formulación de la hipótesis de que la esquizofrenia es un trastorno inmunológico. La evidencia, que favorece al menos una reacción inmunológica exagerada en la esquizofrenia, ha aumentado recientemente por las

investigaciones de Hirata-Hibi, quien informó que los sujetos normales tratados con suero de esquizofrénicos activos mostraban neutrófilos con eritrofagocitosis incrementada (88). Se ha reportado un aumento en la frecuencia de distintos antígenos del sistema HLA en los esquizofrénicos. Sin embargo, en una cuidadosa revisión, Crowe (89) no encontró bases para tal afirmación. Hasta ahora no se ha encontrado ningún antígeno que ayude a dilucidar los modos de transmisión genética o los riesgos morbosos de los parientes de los pacientes. Luchins (90) informó acerca de un aumento en la frecuencia del antígeno HLA-A2 en un grupo de pacientes de raza negra que mostraban una asociación de asimetría cerebral invertida (predominio de lóbulo occipital derecho, como aparecían en la tomografía axial) y esquizofrenia; el problema es el tamaño tan pequeño de la muestra y el hecho de descartar la asimetría cerebral como rasgo étnico.

Estudios de linfocitos

Los trabajos de Hirata-Hibi (91) relacionan las anormalidades en los linfocitos de los pacientes esquizofrénicos medicados y de los que nunca han sido medicados con psicofármacos (diagnosticados de acuerdo con el criterio de la OMS). Se observaron 200 linfocitos de cada paciente, encontrando cuatro clases de linfocitos anormales: a) Linfocito P atípico, b) Downey tipo I (atípico), c) Linfocitos de estrés y d) Linfocitos plasmocíticos. Describiremos los diferentes linfocitos:

a) Linfocito tipo P atípico: basofilia clara citoplásmica, núcleo irregular con induplicaciones o indentaciones (comprendiendo el 28.7% de los linfocitos en los pacientes no medicados, y sólo el 17.8% de los linfocitos en los pacientes medicados).

b) Downey I: basofilia clara citoplásmica, núcleo irregular con estructura policromática.

c) Linfocitos de estrés: células grandes (20μ g o más), citoplasma abundante hialoplásmico, estructura de cromatina no policromática.

d) Linfocitos plasmocíticos: basófilos, zona clara perinuclear, núcleo ovalado excéntrico. Estructura de cromatina similar a las células plasmáticas.

Los linfocitos descritos también se llaman "estimulados" por encontrarse con más frecuencia en los individuos sometidos a estrés; fueron descubiertos por Frank y Dougherty en 1953, pero no se les relacionó entonces con la esquizofrenia (92).

Al parecer, los linfocitos estimulados se encuentran en menor porcentaje en los pacientes medicados porque los neurolépticos tienen un efecto inmunosupresor moderado (93). Otro aspecto interesante de este trabajo es que estos linfocitos estimulados se encuentran con más frecuencia en las enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso (94), la miastenia gravis (94) y la artritis reumatoide (95), o en las enfermedades de supuesta etiología viral, como la mononucleosis (96). En los pacientes con otros trastornos psiquiátricos se encuentran linfocitos activados (estimulados) en proporción de 4% (91).

Hirata-Hibi y cols. sugieren que esto se debe a tres

posibilidades: a) a una respuesta exagerada a un antígeno, b) a la respuesta a un virus (virocitos = linfocitos P) y c) a la respuesta a un mitógeno (91).

En la miastenia *gravis* se encuentran linfocitos anormales que están presentes también en la esquizofrenia. También se han encontrado autoanticuerpos contra los receptores neuromusculares colinérgicos (97, 98); sin embargo, en esta enfermedad no se ha reportado mayor incidencia de síntomas psiquiátricos; tampoco en la artritis reumatoide. Por otro lado, son bien conocidas las psicosis "esquizofreniformes", diagnosticadas con cierta frecuencia en los pacientes con lupus eritematoso diseminado, que neuropatológicamente se asocian con vasculitis del sistema arterial cerebral (99). Es bien sabido que el sistema nervioso central es un sitio inmunológicamente "privilegiado" debido a la estrecha permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los anticuerpos producidos extracerebralmente. Sin embargo, la alta incidencia de cuadros psicóticos orgánicos, como las complicaciones del lupus y de la fiebre reumática (82) nos obligan a no excluir la posibilidad de algún proceso autoinmune, como el propuesto por Knight (100), que implicaría la existencia de supuestos anticuerpos "anticerebrales", estimuladores de los receptores dopamínicos. Para reforzar esta hipótesis de trabajo podemos agregar el porcentaje relativamente alto de recuperaciones clínicas en pacientes afectados de encefalitis virales, bacterianas, protozoarias, y helmínticas, lo que implica el papel importante y efectivo de los anticuerpos intratecales y de los linfocitos inmunocombativos producidos fuera del SNC.

Esto sugiere que los casos fatales se presentan en individuos con cierta deficiencia inmunológica. En forma similar se puede decir que los individuos que desarrollan cuadros psicóticos (LED, fiebre reumática) difieren de los que no los padecen en que su sistema inmunológico está "sobrereactivo". Prosiguiendo con la especulación, en los pacientes con miastenia *gravis* y artritis reumatoide, los autoanticuerpos sintetizados son de tal estructura molecular que efectivamente son "filtrados" por la barrera hematoencefálica, siendo diferentes a los autoanticuerpos del lupus y de la fiebre reumática, cuya estructura les permitiría cruzarla.

Por otro lado, la demostración de la etiología viral de las demencias del *Kuru* y de Jakob-Creutzfeldt, causadas por los llamados "virus lentos", nos tienta a elaborar una hipótesis de la etiología de la esquizofrenia en la interrelación de lesión viral, respuesta inmune y vulnerabilidad biológica de los individuos sintomáticos. Una discusión de esta hipótesis se encuentra en el reciente artículo de Stevens (101), en donde revisa los informes sobre la detección de anticuerpos antivirales en plasma y LCR en pacientes esquizofrénicos.

Anormalidades neuroquímicas

a) *La noradrenalina*. Recientemente ha habido varios informes que sugieren un aumento de la actividad noradérgica en los pacientes con esquizofrenia paranoide. Farley (102) y Crow (103) encontraron niveles aumentados de norepinefrina en los cerebros de los esquizo-

frénicos en estudios postmortem. También han sido reportados por Lake y cols. (104) y por Sternberg y cols. (105) niveles aumentados de norepinefrina en el LCR de los esquizofrénicos, después de haber suspendido el tratamiento con psicofármacos dos semanas antes del estudio. Sin embargo, Gattaz (106) no encontró diferencias en la concentración de noradrenalina en el LCR entre los pacientes esquizofrénicos y los controles normales. Los informes acerca de la cuantificación de norepinefrina en el plasma de los esquizofrénicos también han sido contradictorios (107, 108). Debemos aclarar que se supone que la fracción plasmática de la noradrenalina corresponde principalmente al sistema autónomo, mientras que la fracción del LCR corresponde al sistema nervioso central. Se deduce que hay una sobreactividad beta adrenérgica debido a la respuesta favorable de ciertos esquizofrénicos al tratamiento con propanolol (109-111), sin embargo, otros estudios con sujetos controles no han reportado ningún beneficio del propanolol en los esquizofrénicos crónicos (112, 113); es posible que el efecto del propanolol sea mediado por el bloqueo central de la dopamina ya que esta droga antagoniza el efecto de los estímulos que inhiben la secreción de la hormona de crecimiento (114).

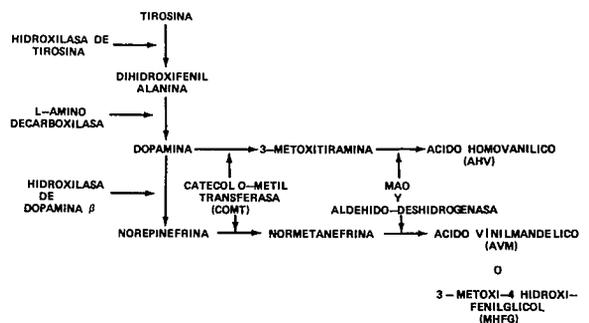
b) *El 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHFG)*. Schildkraut ha reportado niveles bajos de este metabolito final de la norepinefrina en la orina de los esquizofrénicos (115). Sin embargo, Joseph (116) y Taube (117) no pudieron encontrar diferencias entre esquizofrénicos y controles normales. Se consideró que el MHFG urinario provenía en un 60% del cerebro, pero en estudios recientes se demuestra que es principalmente periférico (118); se ha mantenido el interés por la posibilidad de que se relacione con el metabolismo del S N C.

c) *Los efectos de la clonidina en el MHFG plasmático, la presión arterial y la hormona de crecimiento*. Sternberg (119) administró clonidina a pacientes deprimidos, a esquizofrénicos y a controles, encontrando que los esquizofrénicos y los esquizoafectivos no respondían a la estimulación de los receptores Alfa₂ disminuyendo la concentración de MHFG y bajando la presión arterial. Los controles normales y los pacientes deprimidos (unipolares y bipolares) tenían una respuesta idéntica al disminuir en plasma el MHFG y la presión arterial. Sin embargo los esquizofrénicos respondieron con una elevación de la hormona de crecimiento, mientras que los esquizoafectivos y los deprimidos no respondieron a la estimulación. Esta es otra prueba de las múltiples diferencias que hay en los parámetros biológicos entre los síndromes depresivos y los esquizofrénicos.

d) *La actividad de las enzimas séricas beta (dopamina) hidroxilasa y la catecol-o-metiltransferasa*. La hidroxilasa de la dopamina ha sido estudiada extensamente debido a la supuesta alteración de las catecolaminas en los trastornos afectivos (120) y en las esquizofrenias (121). Es importante esta enzima por ser la que cataliza la conversión de la dopamina en noradrenalina. La actividad deficiente de esta enzima causaría la acumulación de dopamina y la disminución de la noradrenalina.

Meltzer informó acerca de la actividad disminuida de la beta hidroxilasa en los psicóticos deprimidos (bipolares) (122) y en los esquizofrénicos paranoides (123). Fujita y cols. reportaron resultados similares a Meltzer (124) pero no Markianos y Beckman (125). Gershon y cols. (126) no encontraron diferencias en la actividad de la catecol-o-metiltransferasa en los psicóticos deprimidos, en los esquizoafectivos o en los normales (127). En la figura 2 se presenta un cuadro esquemático del metabolismo de la norepinefrina.

FIGURA 2



e) *Las medidas del metabolismo de la dopamina*. En las cuantificaciones del ácido homovanílico en el LCR de los esquizofrénicos no han aparecido anomalías; tampoco en los pacientes deprimidos ni en los esquizoafectivos (128-130) (figura 2). Se ha usado el agonista parcial del receptor dopamínico apomorfina para investigar el eje hipotálamo-hipofisario de los esquizofrénicos, que en los pacientes normales induce una elevación de la hormona de crecimiento y una disminución de la secreción de prolactina por la adenohipófisis. Pandey (131) informó haber encontrado respuestas incrementadas en los esquizofrénicos agudos, mientras que Tamminga (132) dijo no haber encontrado respuesta en los esquizofrénicos crónicos. Owen y cols. (132A) y otros autores (132B, 132C), en estudios efectuados *post mortem*, han encontrado un aumento en el número de receptores de dopamina que captan butirofenonas (³H-spiperona) en los núcleos caudados, putamen y *accumbens* en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, Meltzer (133) encontró que la respuesta promedio a la estimulación del receptor dopamínico y el número de receptores de dopamina está en función del tratamiento anterior con neurolépticos en los esquizofrénicos, los esquizoafectivos y los deprimidos; tampoco Mackey encontró un aumento de los receptores a la dopamina en los esquizofrénicos no medicados (134).

f) *El metabolismo de la serotonina*. Las cuantificaciones de la incorporación de la serotonina en las plaquetas (proceso activo, dependiente de la concentración y gasto de energía) en los pacientes deprimidos, han mostrado cantidades disminuidas comparadas con las normales (135-136). Varios investigadores han reportado los mismos resultados en los pacientes esquizofrénicos agudos (136-139). Otros investigadores han informado acerca de una incorporación incrementada de serotonina en las plaquetas de los esquizofrénicos.

cos. La serotonina no se sintetiza en las plaquetas, sino que se incorpora por procesos activos y pasivos, se almacena en gránulos y se metaboliza por medio de la enzima monoaminoxidasa B; la razón por la que es tan importante en psiquiatría es porque es un neurotransmisor putativo en el SNC y la actividad periférica pudiera reflejar la central (140-141).

g) *La actividad de la monoaminoxidasa.* Murphy y Weiss, en 1972 (142), informaron acerca de una actividad disminuida de la monoaminoxidasa en los pacientes deprimidos. El siguiente año, Wyatt y cols, reportaron la misma anomalía en los esquizofrénicos (143). Desde entonces prosiguió una intensa actividad de investigación de la enzima en los pacientes psiquiátricos. Una numerosa serie de informes confirmaron la observación de Wyatt y cols. acerca de la disminución de la actividad de la MAO en los pacientes esquizofrénicos (144). Ocho años después del informe de Wyatt, Delisi y cols. (145) relacionaron la disminución de la MAO con el tratamiento crónico con neurolepticos en una muestra grande de pacientes y controles, confirmando así la impresión previa de Meltzer y cols. (146).

h) *El ácido gama-aminobutírico (GABA) en el LCR.* Se han reportado bajas concentraciones de GABA en el LCR de los pacientes esquizofrénicos sin tratamiento neuroleptico (147). La misma anomalía ha sido encontrada en los pacientes deprimidos (148) y en los esquizoafectivos (149).

i) *El adenosinmonofosfato cíclico en plaquetas.* Hay varios reportes recientes que informan acerca de una actividad disminuida de la enzima adenilciclase estimulada por la prostaglandina E_1 en las plaquetas de los esquizofrénicos y de los esquizoafectivos (150-153), así como de concentraciones basales plasmáticas bajas de adenosinmonofosfato cíclico en el mismo grupo de pacientes (154-155). En los estudios mencionados se usó como controles a personas normales. La pregunta ahora es ¿qué papel desempeñan las prostaglandinas en los síndromes esquizofrénicos y afectivos?

j) *La enzima creatin fosfoquinasa.* Desde 1969, Meltzer informó acerca de la actividad anormalmente alta de esta enzima en los pacientes esquizofrénicos y esquizoafectivos (156-158), la cual se encontró que era más alta en los periodos psicóticos agudos que entre las exacerbaciones. Esto también se ha relacionado con las anomalías de la morfología de la célula muscular esquelética (159-162), que es una neurona subterminal motora (163, 164), así como en la curva de recuperación del reflejo de Hoffmann (165, 166).

Comentario de las anomalías neurobiológicas

Inicialmente hay que enfatizar que las anomalías reportadas en los diferentes trabajos de investigación en pacientes esquizofrénicos, representan generalmente un subgrupo inferior al 50% de las diferentes muestras. Hay un subgrupo en el que no se ha identificado anomalía biológica alguna. Es por esta razón por lo que todavía existe la posibilidad de que los

factores psicosociales contribuyan de manera muy importante a la etiopatogenia de los síndromes esquizofrénicos. El análisis del papel que juegan los factores psicosociales en la etiología de estos síndromes está fuera del alcance de este artículo.

En los pacientes esquizofrénicos en los que se han descubierto anomalías biológicas, se pueden distinguir varios grupos: a) el de las alteraciones similares a las de los pacientes esquizoafectivos o esquizofrénicos (afectivos) atípicos; b) el de las alteraciones similares a las de los pacientes deprimidos (bipolares y unipolares); c) el de las alteraciones similares a las de los pacientes con síndromes orgánicos cerebrales y enfermedades neurológicas; d) el de los informes de estudios de laboratorio en los que coinciden con fenómenos observados en las patologías que cursan sin síndromes psiquiátricos. Lo más obvio del sumario de los grupos descritos es que ninguno cursa con alteraciones biológicas que pudiéramos considerar como patognomónicas de la esquizofrenia. Por la misma razón, es difícil formular una hipótesis etiológica sin caer en las arenas movedizas de la especulación pura. Lo que sí podemos concluir es que existe un subgrupo de esquizofrénicos con alteraciones biológicas demostrables. Sería aventurado relacionar esas anomalías con factores etiológicos, pero es posible que estén relacionados con la etiopatogenia, sin embargo faltan los datos empíricos para demostrarlo. Por otro lado, podrían sólo ser el reflejo de vías finales comunes de manifestación de estrés biopsicosocial, que maneja idiosincrásicamente cada individuo.

El otro problema que plantean los informes neurobiológicos es el que implica la diferenciación de la fenomenología clínica "funcional" en contraposición a la "orgánica". La incidencia y prevalencia relativamente tan elevada de las patologías "orgánicas" demostrables en los pacientes que manifiestan síntomas clínicos "funcionales", nos sugieren a los clínicos una actitud más analítica y más cauta desde el punto de vista de la investigación clínica del paciente (167). Una manera simplificada para explicar las esquizofrenias podría ser la relación que hay entre los mecanismos neurofisiológicos supresivos del "proceso primario" durante la vigilia. La falta de supresión puede deberse a la interferencia por las vías dopamínicas con los factores inhibitorios a cargo de las vías no dopamínicas. Un exceso de actividad de dopamina o de su modulación por circuitos (anormales) de retroalimentación central causarían la imposibilidad de "filtrar" la información interna durante el periodo de tiempo en que se procesa normalmente la información exteroceptiva (vigilia) y que el paciente manifiesta por su incapacidad para atender y entender secuencialmente los sucesos reales externos, que malinterpreta como resultado de su proyección hacia el exterior del material que las personas normales suprimen, reprimen o subliman. En individuos normales estos procesos desinhibitorios ocurren solamente durante el sueño, durante la "producción de material onírico" (proceso primario).

REFERENCIAS

1. KRAEPELIN E: *Dementia Praecox and Paraphrenia* 8 edición alemana. Edinburgh Livingston, 1919.
2. BLEULER E: *Dementia Praecox of the group of Schizophrenias*. J Zinkin, International University Press, Nueva York, 1911.
3. TAYLOR M A: Schneiderian first-rank symptoms and clinical prognosis features in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 26: 64-67, 1972.
4. WILLIAMS J B W: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, 181-193, 1980.
5. FREEDMAN A M, KAPLAN H I, SADOCK B J: *Comprehensive Textbook of Psychiatry II*, The Williams & Wilkins Co., 2a. edición, p. 864, 1975.
6. ARIETI S: *Interpretation of Schizophrenia*. 2a. edición, Basic Books Inc., 491-504, 1978.
7. HOLLINGSHEAD A B, REDLICH F C: *Social Class and Mental Illness*. Wiley, Nueva York, 1958.
8. GARDNER E A, MILES H C, IKER P, ROMANO J A: Cumulative register of psychiatric services in a community. *Am J Public Health* 53: 1269, 1963.
9. CAMPILLO C, CARAVEO J: Epidemiología de la depresión. *Salud Mental* 2: 40-44, 1972.
10. FEIGHNER J P, ROBINS E, GUZE S B, WOODRUSS R A, WINOKUR G, MUÑOZ R: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psych* 26: 57-63, 1969.
11. KOLB L: *Noyes Clinical Psychiatry*, W.B. Saunders Co., 7a. edición, pp 470-471, 1968.
12. GUZE S B: Differential diagnosis of the borderline personality syndrome. En: Mack, J.E. (ed.) *Borderline States in Psychiatry*, Grune & Straton, Inc. pp 66-74, Nueva York, 1975.
13. VAN PUTTEN T, EMORY W H: Traumatic neurosis in Vietnam returnees —a forgotten diagnosis?— *Arch Gen Psych* 29: 695-698, 1973.
14. MONROE R R: *Episodic Behavioral Disorders, a Psychodynamic and Neurophysiological analysis*. Cambridge, Harvard, University Press, 1970.
15. MERRIT H H: *A textbook of Neurology*, Sexta ed. pp 491-497 (Basal ganglia diseases, Yahr M.D.), Lea & Febiger, 1979.
16. DAVISON K, BAGLEY CR: Schizophrenia-like psychosis associated with organic disorders of the central nervous system: a review of the literature. En: Herrington, R.N. (Ed.) Current problems in neuropsychiatry, *British Journal of Psychiatry* Special publication No. 1, Ashford, Kent, Headley Bros., 1969.
17. MALAMUD N: Psychiatric disorder with intracranial tumors of the limbic system. *Arch Neurol* 17: 113-123, 1967.
18. GLASER G H, AYO PINCUS JH: Limbic encefalitis. *J Nerv Ment Disc* 149: 59-67, 1969.
19. HARRISON: *Principles of Internal Medicine*, séptima edición, Sec. 4. Errors of Metabolism. pp 590-644, 1974.
20. TSCHUDY D P, VALSAMIS M, MAGNUSSEN CR: Acute intermitent porphyria: Clinical and selected research aspects. *Ann Intern Med* 83: 851-864, 1975.
21. STRICKLAND G T, LEU M: Wilson's disease: Clinical and laboratory manifestations in 40 patients. *Medicine* 54: 113-137, 1975.
22. FREEMAN J M, FINKELSTEIN J D, MUDD S H: Folate responsive homocystinuria and "schizophrenia", a defect in methylation due to deficient 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase activity. *New Eng J Med* 292: 491-496, 1975.
23. SMITH C K, BARISH J, COREA J, WILLIAMS R H: Psychiatric disturbance in endocrinological disease. *Psychosomatic Medicine* 34: 69-86, 1972.
24. PERRY T L y cols: Unrecognized adult phenylketonuria: Implications for obstetrics and psychiatry. *N Eng J Med* 289: 395-398, 1973.
25. TAKAHASHI S, GJESSING L R: Studies of periodic catatonia: IV Longitudinal study of catecholamine metabolism, with and without drugs. *J Psychiatr Res* 9: 293-314, 1972.
26. HAWKINS D, PAULING L: *Orthomolecular psychiatry, the treatment of schizophrenia, sub-clinical pellagra*: Green G. R., pp 411-433. W.H. Freeman and Co, 1973.
27. ENGEL G L, ROMANO J: Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chrom Dis* 9: 260-276, 1959.
28. WEISMAN A D, HACKETT T P: Psychosis after eye surgery. *The New England J of Medicine* 258: 1284-1289, 1958.
29. HACKETT T P: Alcoholism: acute and chronic states. En: *Handbook of General Hospital Psychiatry*. The C.V. Mosby Co., Saint Louis, pp 15-28, 1978.
30. RENNER J A: *Drug addiction*. *Handbook of General Hospital Psychiatry*. The C.V. Mosby, St. Louis, pp 29-40, 1978.
31. BARCHAS J D, BERGER P A, CIARANELLO R D, ELLIOTT G R: *Psychopharmacology*, pp 292-341, Oxford University Press, Nueva York, 1977.
32. GARZA TREVIÑO E: Usos psiquiátricos de la fisostigmina. *Revista Médica del IMSS* 21: 115-119, 1983.
33. BARCHAS J A, BERGER P A, CIARANELLO R D, ELLIOTT G R: *Psychopharmacology*. The C.V. Mosby, St. Louis (Kenneth L. Davies: Psychological effects of Nonpsychiatric Drugs, pp 469-480, 1977.
34. BERNSTEIN J G: Medical-Psychiatric drug interactions. En: *Handbook of General Hospital Psychiatry*, The C. V. Mosby Co., pp 483-507, 1977.
35. ALZHEIMER A: Beitrage zur pathologischen anatomic der Hirnrinde und anatomischen Grullage einiger. *Psychosen Monatschr Psychiat u Neurol* 2: 82, 1897.
36. FUNFGELD E W: Pathologic anatomic investiga-

- tions on the anterior thalamic nucleus in schizophrenia. Proceedings *First International Congress of Neuropathology* Roma, 1952.
37. HOPF A: On the histopathological changes in the pallidum and striatum in schizophrenia. Proceedings *First International Congress of Neuropathology*, Roma, 1952.
 38. WIELDI E, LINDER A, COSTOULAS G: Schizophrenie et involution cérébral sénile: Etude anatomo-pathologique et statistique de 75 cas. *Psychiatr Neurol* 154: 1-26, 1967.
 39. JOSEPHY H: Dementia Praecox (Schizophrenie). En: *Handbuch der Geisteskrankheiten*, ed. O. Bumke. Vol XI Die Anatomie der Psychosen. Springer, Berlín, 1930.
 40. NIETO D, ESCOBAR A, MINCKELEV J. (ed): *Pathology of the Nervous System*: McGraw Hill Co. 3: 2654-2665, 1972.
 - 40A. NIETO D: Cerebral lesions in schizophrenia, their neuroanatomical and neurophysiological significance. Congress report of the *Second International Congress for Psychiatry*, Phiebig, Zurich, Vol. 2, 1956.
 41. STEVENS J R: Neuropathology of Schizophrenia: *Arch Gen Psychiatry* 39: 1131-1139, 1982.
 42. HUBER G: *Pneumoencephalographische and psychopathologiasche: Bilder bei endogen Psychosen*. Berlín, Springer-Verlag, 1957.
 43. HUAG J O: Pneumoencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatr Scand* 38 (suppl) 165: 1-114, 1962.
 44. The CT Scan in schizophrenia: *The Lancet*, 968, octubre 30, 1982.
 45. WEINBERGER D R, TORREY F, NEOPHYTIDES A N, WYATT R J: Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch of General Psychiatry* 36: 735-739, 1979.
 46. BARRON SA, JACOBS L, KINKEL W R: Changes in size of normal lateral ventricles during aging determined by computerized tomography. *Neurology* 26: 1011-1013, 1976.
 47. WEINBERGER D R, TORREY F, NEOPHYTIDES A N, WYATT R J: Structural abnormalities in the cerebral cortex of chronic schizophrenic patients. *Arch of General Psychiatry* 36: 935-939, 1979.
 48. WEINBERGER D R, BIGELOW L B, KLEINMAN J E, KLEIN S T, ROSENBLATT J E, WYATT R J: Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch of Gen Psychiatry* 37: 11-15, 1980.
 49. GOLDEN C J, MOSES J A, ZELAZOWSKI R, GRABER B, ZATZ L M, HORVATH T B, BERGER P A: Cerebral ventricular size and neuropsychological impairment in young chronic schizophrenics. *Arch of Gen Psychiatry* 37: 619-623, 1980.
 50. ANDREASEN N C, SMITH M R, JACOBY C G, DENNERT J W, OLSEN S A: Ventricular enlargement in schizophrenia: Definition and Prevalence. *American Journal of Psychiatry* 139: 292-296, 1982.
 51. ANDREASEN N C, OLSEN S A, DENNERT J W, SMITH M R: Ventricular enlargement in schizophrenia: Relationship to positive and negative findings. *American Journal of Psychiatry* 139: 297-301, 1982.
 - 51A. NASRALLAH H A, JACOBY C G, McCALLEY-WHITTERS M, KUPERMAN S: Cerebral ventricular enlargement in subtypes of chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39: 774-777, 1982.
 52. WEINBERGER D R, KLEINMAN J E y cols: Cerebellar pathology in schizophrenia: A controlled postmortem study. *American Journal of Psychiatry* 137: 359-361, 1980.
 53. LEHMANN H E: Time and Psychopathology. *Ann N.Y. Acad Sci* 138-798, 1967.
 54. KORNETSKY C G, MIRSHKY A F: On certain psychopharmacological and physiological differences between schizophrenia and normal persons. *Psychopharmacologia* 8: 309, 1966.
 55. MCGHIE A, CHAPMAN J: Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 34: 103, 1961.
 56. HOLZMAN P S, PROCTOR L R, LEVY D L, YASILLO N J, MELTZER H Y, HURT S W: Eye tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Arch of Gen Psych* 31: 143-156, 1974.
 57. HOLZMAN P S, LEVY D L, PROCTOR L R: Smooth pursuit eye movements attention and schizophrenia. *Arch of Gen Psychiatry* 33: 1415-1420, 1976.
 58. HOLZMAN P S, KRINGLEN E, LEVY D, PROCTOR L R, HABERMAN S J, YASILLO N J: Abnormal-pursuit eye movement in schizophrenia. *Arch of Gen Psychiatry* 34: 802-807, 1977.
 59. LEVIN S: Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia —I. eye movement impairments. *J Psychiat* 18: 27-55, 1984.
 - 59A. FREEDMAN R, ADLER L E y cols: Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: Comparison of medicated and drug-free patients. *Biological Psychiatry* 18: 537-549, 1983.
 60. HILL D: The electroencephalogram in schizophrenia. En: Richter, D, (ed.) *Schizophrenia: somatic aspects*. Butterworth Londres 33-51, 1957.
 61. ABENSON M H: EEG's in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 116: 42-5, 1970.
 62. ITIL T M: Quantitative pharmaco-electroencephalography. En: Itil, T.M., (ed.) *Psychotropic drugs and the human EEG*. Karger, 43-75. (Modern problems of pharmacopsychiatry; vol 8), Nueva York, 1974.
 63. STEVENS J R, BIGELOW L, DENNEY D y cols: Telemetered EEG-EOG during psychotic behaviors of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 36: 251-62, 1979.
 64. HEATH R G: Pleasure and brain activity in man: deep and surface electroencephalograms during orgasm. *J Nerv Ment Dis* 154: 3-18, 1972.
 65. HANLEY J, RICKLES W R, CRANDALL P H, WALTER R D: Spectral characteristics of EEG activity accompanying deep spiking in a patient

- with schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 28: 90, 1970.
66. KETY S A, WOODFORD R B, HARMEL M H: Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 104: 765-770, 1948.
 67. SOKOLOF L: (1-¹⁴C) -2Deoxy-D-Glucose method for measuring local cerebral glucose utilization. *Neurosciences Res Prog Bull* 14: 466-473, 1976.
 68. BUCHSBAUM M S, INGVAR D H, KESSIER R, WATERS R N, CAPELLETI J, VAN KAMMEN D P, KING A C, JOHNSON J L, MANNING R G, FLYNN R W, MANN L S, BUNNEY W E, SOCOLOFF Jr L: Cerebral glucography with positron tomography. *Arch of Gen Psychiatry* 39: 251-259, 1982.
 - 68A. SOKOLOF L: Modeling metabolic processes in the brain in vivo. *Ann Neurol* 15 (Suppl) S1-S11, 1984.
 69. INGVAR D H, FRANZEN G: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50: 425-462, 1974.
 70. FRANZEN G, INGVAR D H: Abnormal distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res* 12: 199-214, 1975.
 71. GUSTAFSON L, RISBERG J: Regional cerebral blood flow related to psychiatric symptoms in dementia with onset in the presenil period. *Acta Psychiatr Scand* 50: 516-538, 1974.
 72. MANN J J, GERSHON S, STANLEY M, ROSSOR M: Mental symptoms in Huntingtons disease and possible primary aminergic neuron lesion. *Science* 210: 1369-1371, 1980.
 - 72A. SNYDER S H, Dopamine receptors, neuroleptics, and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 138: 460-464, 1981.
 73. HAKOLA H, LAULUMA V A: Carbamazepine in treatment of violent schizophrenia. *The Lancet* 1358, junio 12, 1982.
 74. SLATER E, BEARD A W, GLITHERO E: The schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *Br J Psychiatry* 109: 95-150, 1963.
 75. LEWIS N D C: The constitutional factors in Dementia Praecox with particular attention to the circulatory system and to some endocrine glands. *Nervous and Mental Disease Monograph series*, No. 35, Washington, D. C., Nervous and Mental Disease Publishing Companies, 1923.
 76. FULATOW M: The weight of the heart in schizophrenia and in other mental disorders. *Arch of Neurol and Psychiat* 16: 620, 1926.
 77. SHATTOCK F M: Somatic manifestations of schizophrenia: a clinical study of their significance. *J Ment Sc* 96: 32, 1950.
 78. MARICK H P: Association of a clearly visible subpapillary plexus with other peculiarities of the nailfold skin in some squizophrenic patients. *Dermatologica* (Basel) 138: 162-168, 1969.
 79. MARICK H R: Capillary morphology and the course of the illness in schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis* 142: 63-71, 1966.
 80. MARICK H R: Familial schizophrenia as defined by nailfold capillary pattern and selected psychiatric traits. *J Nerv Ment Dis* 136: 216-226, 1963.
 81. MARICK H R, JARVIK L F, RAINER J D: Chronic Lymphocyte growth schizophrenia and nailfold plexus visualization score. *Dis Nerv Syst* 29: 659-667, 1968.
 82. BRUETSCH W L: Chronic rehumatic brain disease as a possible factor in the causation of some cases of Dementia Praecox. *Am J Psychiat* 97: 276, 1968.
 83. HEATH R G, KRUPP I M: Schizophrenia as an immunologic disorder: 1. Demonstration of anti-brain globulines by fluorescent antibody techniques. *Arch Gen Psychiat* 16: 10-23, 1965.
 84. HEATH R G, KRUPP I M, BYERS L W: Schizophrenia as an immunologic disorder: II. Effects of serum protein fractions on brain functions. *Arch of Gen Psychiatry* 16: 10-23, 1967.
 85. HEATH R G, KRUP I M, BYERS L W: Schizophrenia as an immunologic disorder: II. Effects of antimonkey and antihuman brain antibody on brain function. *Arch of Gen Psychiat* 16: 24-33, 1967.
 86. FESSEL W J: Macroglobulin elevations in functional mental illness. *Nature* 193: 1005, 1962.
 87. AMKRAUT A, SOLOM G F, ALLANSMITH M: Immunoglobulines and improvement in acute schizophrenic reactions. *Arch Gen Psychiatry* 28: 673-677, 1973.
 88. HIRATA-HIBI M, FANG C H, TAKEDA M: Neutrophil erythrophagocytosis with serum from schizophrenic patients, En: Seno S, Takaku F, Irino S (eds): *Topics in Hematology*, Amsterdam, Excerpta Medica, pp. 1003-1006, 1977.
 89. CROWE RR, THOMSON J S, FLINK R, WEINBERGER B: HLA antigens and schizophrenia. *Arch of Gen Psychiatry* 39: 231-236, 1979.
 90. LUCHINS D J, WEINBERGER DR, WYATT R J: Schizophrenia and cerebral asymmetry detected by computed tomography. *American J of Psychiatry* 139: 753-757, 1982.
 91. HIRATA-HIBI M, HIGASHI S, TACHIBANA T, WATANABE N: Stimulated lymphocytes in schizophrenia. *Arch of Gen Psychiatry* 39: 82-90, 1982.
 92. FRANK J A, DOUGHTERY T F: The assessment of stress in humans subjects by means of quantitative and qualitative changes of blood lymphocytes. *J Lab Clin Med* 42: 538-549, 1953.
 93. LOVETT C L, ULRICH J T, SIMMS B G: Effects of chlorpromazine on antibody production in vitro, En: Bergsma D, Goldstein AI (eds): *Neurochemical and Immunologic Components in Schizophrenia*, Alan R. Liss pp. 407-419, Nueva York, 1978.
 94. HIRATA-HIBI M, ARIMORI S, HAYASHI K: Atypical lymphocytes in myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus. *Jahresber Kunashiki Zentral Hospital* 48: 21-29, 1979.
 95. HIRATA-HIBI M, OGUCHI Y, O'HARA A y cols: Abnormal lymphocytes in rheumatoid

- arthritis. En: Abstracts of the *14th International Congress of Rheumatology*. Bethesda, Md, p. 85, 1977.
96. PATTENGALE P K, SMITH R W, PERLIN E: Atypical lymphocytes in acute infections mononucleosis. *N Engl J of Med* 291: 1145-1148, 1974.
 97. MATTHYSSE S, MATTHYSSE A G: Virological and immunological hypotheses of schizophrenia: En: Lipton M A, DiMascio A, Killam K F (eds.) *Psychopharmacology: a generation of progress*. Raven Press, Nueva York, 1125-1129, 1978.
 98. MATTHYSSE S, KIDD K K: Evidence of HLA Linkage in depressive disorders. *New Engl J of Medicine* 305: 1340-1341, 1981.
 99. McCLARY A R, MEYER E, WITZMAN D J: Observations on role of mechanism of depression in some patients with disseminated lupus erythematosus. *Psychosom Med* 17: 311-312, 1955.
 100. KNIGHT J G: Dopamine-receptor-stimulating autoantibodies: a possible cause of schizophrenia. *The Lancet* 1073-1075, noviembre 13, 1982.
 101. STEVENS J R, LANGLOSS J M, ALBRECHT P, YOLKEN R, WANG Y N: A search for cytomegalovirus and herpes viral antigen in brains of schizophrenic patients. *Arch of Gen Psych* 41: 795-804, 1984.
 102. FARLEY I F, PRICE K S, McCULLOUGH E, DECK N, HORDYNSKI W, HORNYKIEWICZ O: Norepinephrine in chronic paranoid schizophrenia: Above normal levels in limbic forebrain. *Science* 200: 456-458, 1978.
 103. CROW T J, BAKER H F, CROSS A J, JOSEPH M H, LOFTHOUSE J R, LONGDEN A, OWEN F, RILEY G J, GLOVER V, KILLPACK W S: Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia: Post-mortem neurochemical findings. *British Journal of Psychiatry* 134: 249-256, 1979.
 104. LAKE C R, STERNBERG D E, VAN KAMMEN D P, BALLENGER J C, ZIEGLER J C, POST R M, KOPIN I J, BUNNEY W E Jr: Schizophrenia: Elevated cerebrospinal fluid norepinephrine. *Science* 207: 331-333, 1980.
 105. STERNBERG D E, VAN KAMMEN D P, LAKE C R, BALLENGER J C, MARDERS R, BUNNEY W E Jr: The effect of pimozide on CSF norepinephrine in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1045-1051, 1981.
 106. GATTAZ W F, RIEDERER P, REYNOLDS G P, GATTAZ D, BECKMANN H: Dopamine and noradrenalin in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 8: 243-250, 1983.
 107. LAKE C R, ZIEGLER M G, VAN KAMMEN D P, MURPHY D L: Can Plasma Norepinephrine Levels Differentiate Schizophrenia From Major Affective Disorders? Presented at the *Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*, San Juan, Puerto Rico, diciembre 1982.
 108. KEMALI D, DEL VECCHIO M, MAJ M: Increased noradrenaline levels in CSF and plasma of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 17: 711-717, 1982.
 109. YORKSTON N J, ZAKI S A, MALIK M K U, MORRISON R C, HARVARD C W H: Propranolol in the control of schizophrenic symptoms. *British Medical Journal* 4: 633-635, 1974.
 110. ELIZUR A, SEGAL Z, YERET A, DAVISON S, ATSMON A: Antipsychotic effect of propranolol on chronic schizophrenics: Study of a gradual treatment regimen. *Psychopharmacology* 60: 189-194, 1979.
 111. LINDSTROM L H, PERSSON E: Propranolol in chronic schizophrenia: A controlled study in neuroleptic-treated patients. *British Journal of Psychiatry* 137: 126-130, 1980.
 112. MYERS D H, CAMPBELL P L, COCKS N M, FLOWERDEW J A, MUIR A: A trial of propranolol in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 139: 118-121, 1981.
 113. PEET M, BETHELL M S, COATES A, KHAMINEE A K, HALL P, COOPER S J, KING D J, YATES R A: Propranolol in schizophrenia: I. Comparison of propranolol, chlorpromazine and placebo. *British Journal of Psychiatry* 139: 105-111, 1981.
 114. COLLU R, FRASCHINI F, VISCONTI P, MARTINI L: Adrenergic and serotonergic control of growth hormone secretion in adult male rats. *Endocrinology* 90: 1231-1237, 1972.
 115. SCHILDKRAUT J J, ORSULAK P J, SCHATZBERG A F, GUDEMAN J E, COLE J O, ROHDE W A, LABRIE R A: Toward a biochemical classification of depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 35: 1427-1433, 1978.
 116. JOSEPH M H, BAKER H F, JOHNSTONE E C, CROW T J: Determination of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol conjugates in urine: Application to the study of central noradrenaline metabolism in unmedicated chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 51: 47-51, 1976.
 117. TAUBE S L, KIRSTEIN L S, SWEENEY D R, HENINGER G R, MAAS J W: Urinary 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol and psychiatric diagnosis. *American Journal of Psychiatry* 135: 78-82, 1978.
 118. IZZO J L, JR, HORWITZ D, KEISER H T: Reduction in human urinary MHPG excretion by guanethidine: Urinary MHPG as index of sympathetic nervous activity. *Life Sciences* 24: 1403-1406, 1979.
 119. STERNBERG D E, CHARNEY D S, HENINGER G R, LECKMAN J F, HAFSTAD K M, LANDIS H: Impaired presynaptic regulation of norepinephrine in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 39: 285-289, 1982.
 120. SCHILDKRAUT J J: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry* 122: 509-522, 1965.
 121. MELTZER H Y, STAHL S M: The dopamine hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2: 19-76, 1976.

122. MELTZER H Y, CHO H W, CARROLL B, RUSSO P: Serum dopamine-B-hydroxylase (DBH) activity in affective psychoses and schizophrenia: Decreased activity in unipolar psychotic depression. *Archives of General Psychiatry* 33: 585-591, 1976.
123. MELTZER H Y, NASR S D, TONG C: Serum dopamine-B-hydroxylase activity in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 15: 781-788, 1980.
124. FUJITA K, ITO T, MARUTA K, TERANDAIRA R, BEPPU H, NAKAGAMI Y, NAGATSU T, KATO Y, NAGATSU T, KATO T: Serum dopamine-B-hydroxylase in schizophrenic patients. *Journal of Neurochemistry* 30: 1569-1572, 1978.
125. MARKIANOS E, BECKMANN H: Diurnal changes in dopamine-B-hydroxylase, homovanilic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenyl-glycol in serum of man. *Journal of Neural Transmission* 39: 87-93, 1976.
126. GERSHON E S, LAKE C R, LECKMAN J F: Reduced erythrocyte COMT and plasma BDH activities not associated with affective disorders in patients and relatives. En: Usdin E, Kopin I, Barchas J, (eds.) *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers*. Vol II. Nueva York: Pergamon Press, Inc. 1934-1936, 1979.
127. GERSHON E S, GOLDIN L R, LAKE C R, MURPHY D L, GUROFF J J: Genetics of plasma dopamine-B-hydroxylase (DBH), erythrocyte catechol-O-methyltransferase (COMT), and platelet monoamine oxidase (MAO) in pedigrees of patients with affective disorders. En: Usdin E, Sourkes R L, Youdim M B H (eds.) *Enzymes and Neurotransmitters in Mental Disease*. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 281-298, Nueva York, 1980.
128. MELTZER H Y: Biochemical studies in schizophrenia. En: Bellack L (ed.) *Disorders of the Schizophrenic Syndrome*. Basic Books, Inc. pp 45-135, Nueva York, 1979.
129. COWDRY R W, GOODWIN F K: Amine neurotransmitter studies and psychiatric illness. Toward more meaningful diagnostic concepts. En: Spitzer R L, Klein D F (eds.) *Critical Issues in Psychiatric Diagnosis*. Raven Press, pp 281-304, Nueva York, 1978.
130. LECKMAN J F, BOWERS M B Jr, STURGES J S: Relationship between estimated premorbid adjustment and CSF homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid levels. *American Journal of Psychiatry* 138: 472-477, 1981.
131. PANDEY G N, GARVER D L, TAMMINGA C, ERICSON S, ALI S I, DAVIS J M: Post-synaptic supersensitivity in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 134: 518-522, 1977.
132. TAMMINGA C A, SMITH R A, PANDEY G, FROHMAN L A, DAVIS J M: A neuroendocrine study of supersensitivity in tardive dyskinesia. *Arch of Gen Psychiatry* 36: 1199-1203, 1977.
- 132A. OWEN F, CROSS A J y cols: Neurotransmitter receptors in brain in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Supple* 291: 20-27, 1981.
- 132B. LEE T, SEEMAN P: Binding of ³H-Neuroleptics and ³H-Apomorphine in schizophrenic brains. *Nature* 274: 897-900, 1978.
- 132C. CROSS A J, CROW T J, OWEN F: ³H-Fiupenthixol binding in postmortem brains of schizophrenics: Evidence for a selective increase in dopamine D2 receptors. *Psychopharmacology* 74: 122-124, 1981.
133. MELTZER H Y, KOLAKOWSKA T, FANG V S, FOGG L, ROBERTSON A, LEWINE R, STRAHILEVITZ M, BUSCH D: Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders: Relation to duration of illness and depressive symptomatology. *Archives of General Psychiatry* (en prensa).
134. MACKAY A V P, BIRD E D, SPOKES E G, ROSSOR M, IVERSEN L L, GREASE I, SNYDER S H: Dopamine receptors in schizophrenia: Drug effect or illness? *The Lancet*, 915-916, octubre 25, 1980.
135. TUOMISTO J, TUKIANINEN E: Decreased uptake of 5-hydroxy-tryptamine in blood platelets from depressed patients. *Nature* 596-598, 1976.
136. STAHL S M, WOOP J, MEFFORD L N, BERGER P A, CIARANELLO R D: Hyperserotonemia and platelet serotonin uptake and release in schizophrenia and affective disorders. *American Journal of Psychiatry* 140: 26-30, 1983.
137. MODAI J, ROTMAN A, MUNETZ H, TJANO S, WIJSENBECK H: Serotonin uptake by blood platelets of acute schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 64: 193-195, 1979.
138. ROTMAN A, MUNITZ H, MODAI J, TJANO S, WIJSENBECK H: Serotonin uptake study of serotonin, dopamine, and norepinephrine by platelets of acute schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 3: 239-246, 1980.
139. ROTMAN A, ZEMISHLAURY Z, MUNITZ H, WIJSENBECK H: The active uptake of serotonin by platelets of schizophrenic patients and their families: Possibility of a genetic marker. *Psychopharmacology* 77: 171-174, 1982.
140. ARORA R C, MELTZER H Y: Serotonin uptake by blood platelets of schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 6: 327-333, 1982.
141. ROTMAN A, MODAI I, MUNITZ H, WIJSENBECK H: Active uptake of serotonin by blood platelets of schizophrenic patients. *FEBS Letters: Federation of European Biochemical Societies* 101: 134-136, 1979.
142. MURPHY D L, WEISS R: Reduced monoamine oxidase activity in blood platelets from bipolar depressed patients. *American Journal of Psychiatry* 128: 1351-1357, 1972.
143. WYATT R J, MURPHY D L, BELMAKER R, COHEN S, DONNELLY C H, POLLIN W: Reduced monoamine oxidase activity in platelets: A possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia. *Science* 173: 916-918, 1973.
144. WYATT R J, PETKIN S G, MURPHY D L: Platelet monoamine oxidase activity in schizo-

- phrenia: A review of the data. *American Journal of Psychiatry* 136: 377-385, 1979.
145. DELISI L E, WISE C D, BRIDGE T P, ROSENBLATT J E, WAGNER R L, MORIHISA J, KARSON C, POTKIN S G, WYATT R J: A probable neuroleptic effect on platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 4: 95-107, 1981.
 146. MELTZER H Y, ARORA R C, JACKMAN H, PSCHEIDT G, SMITH M D: Platelet monoamine oxidase and plasma amine oxidase in psychiatric patients. *Schizophrenia Bulletin* 6: 213-219, 1980.
 147. VAN KAMMEN D P, STERNBERG D E, HARE T A: Spinal fluid GABA levels in schizophrenia. En: Angrist B, Burrows G D, Lader M (eds.) *Biochemistry of the Human Cerebrospinal Fluid*. Vol. 31. Advances in the bio-sciences. Pergamon Press pp. 315-321, Nueva York, 1981.
 148. GERNER R H, HARE T A: CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia. *Am Journal of Psychiatry* 138: 1098-1101, 1981.
 149. GOLD B I, BOWERS M B, Jr, ROTH R H, SWEENEY D W: GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry* 137: 362-364, 1980.
 150. ROTROSEN J, MILLER A, MANDIO D: Reduced PGE-STIMULATED cAMP accumulation in platelets from schizophrenics. *Life Sciences* 23: 1989-1996, 1978.
 151. RETROSEN J, MILLER A D, MANDIO D, TRAFICANT L J, GERSHON S: Prostaglandins, platelets, and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 37: 1047-1053, 1980.
 152. KAFKA M S, VAN KAMMEN D P, BUNNEY W E, Jr: Reduced cyclic AMP production in the blood platelets from schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 136: 685-687, 1979.
 153. GARVER D L, JOHNSON C, KANTER D R: Schizophrenia and reduced cyclic AMP production: Evidence for the role of receptor-linked events. *Life Sciences* 31: 1987-1992, 1982.
 154. KAFKA M S, VAN KAMMEN D P: Adrenergic receptor function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 40: 264-270, 1983.
 155. KAFKA M S, VAN KAMMEN D P, KLEINMAN J E, NURNBERGER J I, SIEVER L J, UHDE T W, POLINSKI R J: Adrenergic receptor function in schizophrenia, affective disorders and some neurological diseases. *Communication in Psychopharmacology* 4: 477-486, 1980.
 156. MELTZER H Y: Muscle enzyme release in the acute psychoses. *Archives of General Psychiatry* 21: 102-112, 1969.
 157. MELTZER H Y: Neuromuscular abnormalities in the major mental illnesses: I. Serum enzyme studies. En: Freedman D X (ed.) *The Biology of the Major Psychoses: A Comparative Analysis*. Raven Press, Nueva York, pp. 165-188, 1975.
 158. MELTZER H Y: Neuromuscular dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2: 106-135, 1976.
 159. MELTZER H Y: Central core fibres in an acutely psychotic patient. *Archives of General Psychiatry* 27: 125-132, 1972.
 160. MELTZER H Y: Skeletal muscle abnormalities in patients with affective disorders. *Journal of Psychiatric Research* 10: 43-57, 1973.
 161. CRAYTON J W, MELTZER H Y, GOODE D J: Motoneuron excitability in psychiatry patients. *Biological Psychiatry* 12: 545-561, 1977.
 162. CRAYTON J W, SALBERG E, HILTON-BROWN P: The motor unit in psychotic patients: A single Fibre EMG study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 40: 455-463, 1977.
 163. MELTZER H Y, CRAYTON J W: Subterminal motor nerve abnormalities in psychotic patients. *Nature* 249: 373-375, 1974.
 164. MELTZER H Y, CRAYTON J W: Neuromuscular abnormalities in the major mental illnesses: II. Muscle fiber and subterminal motor nerve abnormalities. En: Freedman D X (ed.) *The Biology of the Major Psychoses; A Comparative Analysis*. Raven Press 189-207, Nueva York, 1975.
 165. GOODE D J, MELTZER H Y, CRAYTON J W, MAZURA T A: Physiologic abnormalities of the neuromuscular system in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 3: 121-139, 1977.
 166. GOODE D, MELTZER H Y, MAZURA R A: Hoffman reflex abnormalities in psychotic patients. *Biological Psychiatry* 14: 95-110, 1979.
 167. CROW T J: Molecular Pathology of Schizophrenia: More than one disease process? *Med J* 280: 66-68, 1977.