La esquizofrenia: una perspectiva psicobiológica

M. Rodríguez-Arias, M.A. Aguilar, R. Espert, J. Miñarro

Resumen. *La esquizofrenia es una importante enfermedad psiquiátrica responsable de una proporción sustancial de las enfermedades mentales en todo el mundo. Sus síntomas incluyen alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento relacionados con alteraciones atencionales, mnésicas y ejecutivas, así como síntomas negativos tales como pobreza de pensamiento, trastornos emocionales y retraimiento social. Durante la mayor parte del presente siglo las causas de esta enfermedad han permanecido desconocidas. Sin embargo, la aplicación de nuevas técnicas derivadas de la genética, neuroimagen estructural y funcional, epidemiología, psicofarmacología y neuroquímica están empezando a desenmascarar la etiología de este trastorno. Los estudios neuroquímicos recientes indican la existencia de una disfunción en los sistemas dopaminérgicos centrales que podría mediar en los síntomas de la esquizofrenia. Los antipsicóticos tradicionales son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, no obstante, algunos de los nuevos antipsicóticos de nueva generación parecen tener una acción diferente, de modo que los fármacos que interactúan con receptores de la dopamina y de otros sistemas neuropeptídicos recientemente descubiertos están siendo actualmente investigados. En este sentido, efectuamos una revisión acerca de las interacciones entre los sistemas opiáceo y dopaminérgico, con especial atención a los circuitos córtico-estriado-talámicos que podrían aportar nuevos datos acerca de la etiología y tratamiento de esta grave enfermedad mental. Finalmente, se realiza una revisión de los déficits cognitivos y atencionales en modelos animales de la esquizofrenia. [REV NEUROL (Barc) 1996; 24 : 1210-1220].*
Palabras clave. *Esquizofrenia. Dopamina. Opiáceos endógenos. Déficit cognitivo. Déficit atencional. Circuito córtico-estriado-talámico.*

Summary. *Schizophrenia is a serious psychiatric illness which is responsible for a substantial proportion of mental illness worldwide. Symptoms include hallucinations, delusions, thought disorders (related with deficits of attention, memory and executive functions) and negative symptoms like poverty of thought and emotion, and social withdrawal. For most of this century the causes of schizophrenia have been largely unknown. However, the application of new techniques in genetics, structural and functional neuroimaging, psychopharmacology, epidemiology and neurochemical are beginning to disclose the aetiology of the disorder. Recent neurochemical data show that dysfunction of central dopamine systems may mediate symptoms in schizophrenia. Traditional antipsychotics are antagonists of dopamine D2-receptors, but some of the new atypical antipsychotics appear to have different action and drugs that interact with newly discovered dopamine and neuropeptides receptor subtypes of dopamine and neuropeptides are under investigation. In this sense, we review recent findings about interactions between opioid and dopaminergic systems with a special attention directed to cortical-striate-thalamic loops that could give new data about the aetiology and treatment of this serious mental illness. Finally, cognitive and attentional deficits in animal models of schizophrenia are reviewed. [REV NEUROL (Barc) 1996; 24 : 1210-1220].*
Key words. *Schizophrenia. Dopamine. Endogenous opiates. Cognitive deficit. Attentional deficit. Cortico-striate-thalamic loop.*

INTRODUCCIÓN

A pesar de las especulaciones neuroanatómicas de Kraepelin sobre la esquizofrenia, a lo largo de este siglo no se ha tenido éxito a la hora de localizar la denominada 'lesión esquizofrénica', experimentándose como consecuencia una huída de las explicaciones cerebrales acerca de la etiología de la esquizofrenia. Esta orientación concedió un mayor énfasis sobre la psicopatología descriptiva, relegando la investigación de los déficits neuropsicológicos, hasta que hace dos décadas las evidencias procedentes de las nuevas técnicas aplicadas en la genética, neuroimagen, psicofarmacología, epidemiología y de los estudios neuropsicológicos han reanimado el interés por esta enfermedad, considerándola desde una perspectiva neurofisiopatológica, neuroquímica, ambiental, cognitiva y genética [1].

La contribución de los factores genéticos al desarrollo de la enfermedad ha sido examinada mediante los estudios de familia, de adopción y de gemelos. Los estudios de familia comparan la tasa de esquizofrenia entre los familiares de pacientes con esquizofrenia y los familiares de individuos sanos, observándose un riesgo casi 10 veces mayor en el caso de familiares con esquizofrenia. Por su parte, en los estudios de adopción se observa que el riesgo de padecer esquizofrenia es más alto en adoptados con padres biológicos esquizofrénicos que en adoptados por padres esquizofrénicos pero sin tal predisposición biológica en la familia. Por último, los estudios de gemelos comparan las tasas de concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos y encuentran tasas más altas para los gemelos monocigóticos [2]. Todos estos estudios apoyan un papel sustancial de los factores genéticos en la etiología de la esquizofrenia.

Varios factores ambientales se han hipotetizado como posibles causas de esquizofrenia: infección viral prenatal, defi-

Recibido: 06.03.96. Aceptado: 21.03.96.

Área de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universitat de València. Valencia. España.

Correspondencia: Dr. José Miñarro López. Área de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universitat de València. Apartado 22109. E-46071 Valencia. E-mail: Jose.Miñarro@uv.es

© 1996, REVISTA DE NEUROLOGÍA

ciencia nutricional y complicaciones obstétricas. Diversas observaciones apoyan la importancia de los factores ambientales en la etiología de esta enfermedad. Por un lado la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es menor del 100%; igualmente parecen existir variaciones temporales y geográficas en la incidencia de la esquizofrenia y, además, varios estudios han encontrado un número de diferencias clínicas entre pacientes esquizofrénicos con predisposición biológica familiar y sin ella. De hecho, varios estudios apoyan la teoría de que esta grave enfermedad puede ser resultado de alteraciones neuro-ontogenéticas que podrían ser responsables de las anormalidades estructurales y funcionales detectadas en los cerebros de personas esquizofrénicas [2]. Se ha hipotetizado que la esquizofrenia sería el resultado de procesos (genéticos o ambientales) que actuarían durante el desarrollo temprano. Los estudios clínicos han encontrado una asociación entre esquizofrenia, anormalidades congénitas y anomalías físicas menores, como retrasos en el desarrollo motor o visuomotor, deterioro psicosocial y anormalidades sutiles en las reacciones emocionales y en la función motora.

Desde una perspectiva neuropsicológica, los niños esquizofrénicos registran una peor ejecución en tareas que requieren un procesamiento intensivo en las capacidades sensoriales, perceptivas y lingüísticas [3]. En esta misma línea, un estudio reciente que ha relacionado la ejecución de una sencilla prueba atencional-ejecutiva como el *Trail Making Test* con las complicaciones obstétricas ha llegado a discriminar a los esquizofrénicos de sus propios hermanos no afectados o de los controles [4], hallándose que los esquizofrénicos y sus hermanos no afectados muestran un perfil deficitario en varias funciones neuropsicológicas (memoria verbal, abstracción, atención y lenguaje) [5,6], resultado que refuerza la hipótesis genética de la esquizofrenia. Los estudios de neuroimagen han mostrado un incremento en el tamaño ventricular, volumen cerebral reducido, reducciones del lóbulo frontal e hipofrontalidad (flujo sanguíneo al lóbulo frontal reducido), reducciones del lóbulo temporal, hipocampo, amígdala y cuerpo calloso.

En el presente artículo, y desde una perspectiva psicobiológica, revisaremos en primer lugar los últimos estudios acerca del diagnóstico y las características clínicas de la esquizofrenia. A continuación nos detendremos muy especialmente en estudiar los circuitos anatómicos implicados en esta enfermedad, así como las teorías neuroquímicas implicadas. Dentro de este apartado analizaremos la relación existente entre el sistema dopaminérgico y el opiáceo, ya que investigaciones recientes otorgan un papel destacado a la acción de los opiáceos sobre el sistema dopaminérgico en la explicación de la etiología de la esquizofrenia. Seguidamente, y ya para finalizar, se expondrán las observaciones más relevantes acerca de los déficits cognitivos y atencionales que se presentan en los pacientes esquizofrénicos.

DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA ESQUIZOFRENIA

Las características esenciales de la esquizofrenia son la presencia continua de delirios y/o alucinaciones complejas, trastornos en el contenido y forma de los pensamientos y deterioro respecto al nivel funcional anterior a la patología (durante al menos 6 meses), rasgos que no son atribuibles a enfermedades neurológicas o psiquiátricas [7]. La esquizofrenia es una enfermedad que presenta una incidencia del 0,3-0,6/1.000, con una prevalencia entre el 0,25 y el 1% en EE.UU. y Europa, existiendo una mínima variabilidad geográfica en este último factor [8]. El inicio de esta enfermedad se sitúa con mayor probabilidad hacia la tercera década, siendo raro encontrar casos antes de los 10 o después de los 40 años [9].

Recientemente ha habido varios intentos para subdividir a las personas que sufren esquizofrenia en varios subgrupos. El DSM-IV reconoce 5 subtipos: desorganizado (antes hebefrénico), catatónico, paranoide, indiferenciado y residual [7]. La distinción entre síntomas positivos que incluyen alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento, y síntomas negativos tales como aplanamiento afectivo, aislamiento social y deterioro cognitivo ya fue formulada por autores como J. Hughlings Jackson (1894), Bleuler (1911) y Kraepelin (1913). Sin embargo, Crow en 1980 fue el primer investigador que propuso que dicha distinción podría constituir el fundamento de una tipología clínica, describiendo categorías sindrómicas que denominó tipo I y tipo II. Este autor sugirió que los pacientes con esquizofrenia tipo I sufrían una sintomatología positiva más acentuada, con una estructura cerebral normal y relativa buena respuesta al tratamiento farmacológico. En la esquizofrenia tipo II los síntomas negativos dominaban el perfil clínico, incluyendo anormalidades cerebrales estructurales, pobre respuesta a los fármacos y alteraciones cognitivas [10]. Los intentos posteriores para clasificar con fiabilidad a los pacientes en estos dos grupos han resultado problemáticos debido a que, por un lado, la estabilidad de esta clasificación en relación al tiempo ha resultado inadecuada y, por otro, a que la previsible respuesta ante la medicación neuroléptica de ambos grupos ha sido bastante pobre. En general, los únicos hallazgos consistentes en el intento de establecer la validez de esta dicotomía residen en que los pacientes que presentan más síntomas negativos tienden a sufrir un peor estado funcional premórbido, menores logros educativos y un mayor grado de deterioro cognitivo [11].

Respecto al estado neuropsicológico, existen varios estudios clásicos que han comparado el rendimiento cognitivo de los pacientes tras la hospitalización y en períodos que han oscilado entre 1 y 14 años después del ingreso. Todas estas investigaciones han mostrado una ejecución neuropsicológica relativamente estable independientemente de la edad de los pacientes o la cronicidad de la patología [12-16]. En este mismo sentido, la mayor evidencia de esta relativa estabilidad a lo largo del tiempo proviene de un análisis transversal realizado por Heaton y Drexler en 1987. Estos autores revisaron 100 estudios que contenían datos neuropsicológicos de pacientes integrados en varios grupos de edad, concluyendo que no existía una mayor incidencia de deterioro cognitivo en los pacientes de mayor edad comparado con los más jóvenes [17].

Desde un punto de vista neuropsicológico, las áreas cognitivas que tradicionalmente han estado implicadas en los estudios sobre la esquizofrenia han sido los déficits atencionales y mnésicos, las funciones ejecutivas y práxicas y los patrones del habla [1].

Las funciones atencionales en la esquizofrenia fueron estudiadas en profundidad durante los años 50 y 60 por parte de los psicólogos experimentales. Desde entonces, se han empleado varios paradigmas en los que las personas esquizofré-

nicas evidencian este tipo de déficit cognitivo en comparación con los controles. Dichos paradigmas incluyen tareas de recuerdo inmediato, duración de aprehensión, atención sustraída, tiempo de reacción, escucha dicótica, enmascaramiento retroactivo y pruebas de ejecución continua. Los errores atencionales se manifiestan en una baja receptividad hacia los estímulos externos, un desajuste atencional hacia el medio y una incapacidad para identificar e inhibir estímulos irrelevantes, sugiriéndose la implicación de estructuras neuronales de la corteza prefrontal, parietal inferior, cíngulo, formación reticular, estriado y tálamo [18,19].

La gran cantidad de datos de los que disponemos actualmente indican que las alteraciones mnésicas son uno de los rasgos característicos centrales en el perfil neuropsicológico de la esquizofrenia. En este sentido, prácticamente todos los estudios sugieren que los problemas de memoria carecen de especificidad, sugiriendo una disfunción bilateral de los sistemas neuronales presentes en los lóbulos temporales mediales [20,21].

Las funciones ejecutivas o 'prefrontales' en la esquizofrenia comparten similitudes conductuales con las de pacientes que han sufrido lesiones en los lóbulos frontales. Algunas de las características compartidas por ambos grupos son la pobreza en la habilidad para planificar, alteración del juicio social y de la empatía [22], falta de iniciativa o espontaneidad, anhedonia y aplanamiento de la afectividad [20,23]. En repetidas ocasiones se ha demostrado que los pacientes esquizofrénicos muestran déficits en pruebas neuropsicológicas clásicas muy sensibles para la detección de disfunciones del lóbulo frontal. Concretamente, estos pacientes suelen tener una pobre ejecución en el test de clasificación de cartas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test*, WCST) así como en la prueba de la fluencia verbal [24]. Un trabajo reciente ha relacionado el WCST con la ejecución laboral en los esquizofrénicos, mostrando una relación significativa entre la ejecución en dicha prueba y el funcionamiento en el puesto de trabajo que puede tener importantes implicaciones para los profesionales responsables de la orientación vocacional [25].

Investigando la actividad motora voluntaria en la esquizofrenia, Manschreck et al (1982) hallaron que junto a la torpeza y dificultad en los movimientos espontáneos existían notables alteraciones en la coordinación y secuenciaciones motoras [26]. En esta misma dirección recientemente se ha profundizado en el estudio de las praxias y otras tareas motoras realizadas por personas diagnosticadas de esquizofrenia en comparación con un grupo de control. Los resultados no indicaron un claro patrón apráxico entre el grupo de esquizofrénicos, aunque la ejecución fue bastante más pobre en tareas motoras frontales (secuenciación motora bucofacial y coordinación recíproca manual) entre las personas con mayor cantidad de síntomas negativos, detectándose además un uso más frecuente de partes del cuerpo como si se tratara de objetos [27]. No obstante, el déficit motor parece ser independiente del cognitivo y aunque en la esquizofrenia parece observarse un déficit neuropsicológico generalizado, esta patología debería considerarse a nivel funcional como una combinación múltiple de déficits específicos sin un perfil definido [20]. De hecho, los síntomas cognitivos de la esquizofrenia pueden representar un componente separado de la enfermedad que es distinto en los síndromes positivos y negativos.

En el campo de los métodos de valoración funcional se han producido avances recientes muy notables gracias al desarrollo de la escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) [28], un instrumento que emplea una entrevista semiestructurada y una escala de gradación de 7 puntos para 30 síntomas presentes en la esquizofrenia, categorizándolos en tres grupos: positivos, negativos y generales. Esta escala original ha sido recientemente remodelada y validada en forma de modelo pentafactorial que incluye los factores positivo, negativo, cognitivo, hostilidad e inquietud emocional. Las investigaciones realizadas recientemente sugieren que el componente cognitivo del PANSS resulta una medida válida de los déficits cognitivos en la esquizofrenia, respaldando la hipótesis de que dicho componente es una característica distintiva de esta patología, independientemente de los síntomas positivos o negativos [29,30].

El actual estado de comprensión acerca de la naturaleza de la esquizofrenia como un trastorno sistémico se refleja en un gran volumen de investigación que sugiere que los factores neurobiológicos, psicosociales y sociales influyen en el inicio y el curso de esta enfermedad. De hecho, algunas alteraciones estructurales cerebrales heredadas y/o adquiridas parecen fundamentar las anormalidades cognitivas, perceptivas (vg déficits en el procesamiento de la información) y comunicativas (vg patrones de comunicación ambiguos en los padres) que interactúan con los factores ambientales para dar lugar a los síntomas psicóticos en forma de círculos viciosos. El corolario terapéutico de este modelo se basa en que los programas de rehabilitación cognitiva de la esquizofrenia pueden dirigirse hacia dichos círculos tratando de intervenir en la retroalimentación negativa de los mismos [31-33]. En base a dichos principios Brenner et al (1992) crearon la denominada terapia psicológica integrada (*Integrated Psychological Therapy*, ITP) que se basa en un programa estructurado de intervención de las disfunciones cognitivo-conductuales en la esquizofrenia. Los estudios efectuados con la ITP indican que dicho programa mejora sustancialmente la atención, abstracción y formación de conceptos [34]; sin embargo, otras terapias cognitivas no muestran mejorías superiores a las terapias de mantenimiento [35].

BASES NEUROANATÓMICAS DE LA ESQUIZOFRENIA

En pacientes esquizofrénicos se han encontrado anormalidades sutiles en estructuras límbicas como el hipocampo, el giro parahipocampal, el córtex entorrinal, la amígdala, el giro cingulado y el septum. Estas anormalidades del hipocampo y estructuras relacionadas pueden desempeñar un importante papel en la emergencia de los síntomas psicóticos [36].

Gray et al (1991) [37] han desarrollado una hipótesis según la cual los síntomas positivos de la esquizofrenia se deberían a una alteración del funcionamiento de la proyección a los ganglios basales como el núcleo accumbens (N Acc) desde el sistema límbico (subículo). Esta hipótesis la basan en la distinción entre dos sistemas motores:

1. El sistema motor caudado, compuesto por el córtex motor, sensoriomotor y de asociación, caudado-putamen, pálido dorsal, núcleos ventral anterior y ventral lateral del tálamo y vía ascendente dopaminérgica desde la sustancia negra.

2. El sistema motor accumbens, formado por el córtex

límbico (córtex prefrontal y cingulado), N acc, pálido ventral, núcleo dorsomedial del tálamo y la proyección dopaminérgica ascendente desde el área tegmental ventral (ATV).

Segun Swerdlow y Koob (1987) [38], el sistema caudado y el accumbens están interrelacionados por tres vías de *feedback*:

– *Feedback* positivo córtico-tálamo-cortical (I).

– *Feedback* positivo córtico-estriato-pálido-tálamo- cortical (II).

– *Feedback* negativo estriato-pálido-tegmento (sustancia negra o ATV)-estriatal (III).

Otra importante característica anatomofisiológica de los sistemas motores caudado y accumbens radica en la organización de las células '*spiny*' I (SI) [39]. Cada SI parece recibir imputs convergentes de muchas aferencias corticales y talámicas, dando la impresión de que estas neuronas son activadas por la coincidencia temporal de imputs excitatorios convergentes desde diferentes fuentes. El disparo de algún grupo particular de neuronas estriatales '*spiny*' I puede ser provocado por alguna combinación particular de estimulación ambiental y patrones de movimiento. Los circuitos excitatorios I y II descritos antes pueden asegurar que este mismo grupo de neuronas continúe disparando durante un período de tiempo. Además, la continuidad de este patrón de actividad es asegurada por las interrelaciones entre las células '*spiny*' I, ya que están organizadas en forma de un campo de trabajo inhibitorio lateral, por tanto, un grupo de células '*spiny*' I activas en un momento dado inhibirán el disparo de las células que están fuera del campo de trabajo. Esquemáticamente, el modelo propuesto lo podríamos resumir en nueve fases o pasos diferenciados:

1. El núcleo caudado, por medio de sus conexiones con el córtex sensorial y motor, registra el contenido específico de cada paso del programa motor.

2. El N acc trabaja en combinación con el caudado para permitir cambiar de un paso del programa motor al siguiente.

3. El establecimiento de la secuencia de pasos que constituyen un programa motor dado y la ejecución ordenada del programa se efectúan por la proyección del N acc a la amígdala; esta proyección proporciona información sobre las asociaciones señales-refuerzo.

4. El sistema septohipocampal es responsable de evaluar si el resultado de un paso es el esperado; esta información es transmitida al N acc por la proyección desde el subículo.

5. Las actividades de los sistemas caudado, accumbens y septohipocampal son coordinadas y mantenidas por el córtex prefrontal actuando a través de sus conexiones con: a. Los componentes corticales del sistema caudado y el colículo superior. b. El N acc, tálamo dorsomedial y amígdala. c. El córtex cingulado y entorrinal.

6. El mantenimiento del patrón de actividad en un subgrupo de neuronas estriatales, talámicas y corticales que componen un paso motor, se produce por una actividad excitatoria reverberante en los circuitos I y II, junto con inhibición lateral en el estriado. Esos patrones de actividad son periódicamente interrumpidos por el disparo de imputs dopaminérgicos al estriado a la terminación del circuito III.

7. La duración de un paso en un programa motor corresponde a la operación conjunta de los sistemas accumbens y caudado en los circuitos I-III.

8. Entre el sistema de monitorización septohipocampal y el sistema motor de los ganglios basales existe una coordinación del tiempo, que es cuantificado por el ritmo τ septohipocampal.

9. Los sistemas caudado y accumbens desempeñan importantes papeles en organizar las respuestas conductuales a la novedad y controlar las interacciones entre tales respuestas y el programa motor: esta función está bajo el control del imput subicular al N acc.

La función de 'comparador' o monitor se atribuye al área subicular. Se cree que ésta recibe descripciones elaboradas del mundo perceptual del córtex entorrinal, recibiendo imputs de todas las áreas de asociación de la corteza sensorial y predicciones del circuito de Papez, conectando con el sistema motor con el fin de pararlo o permitirle continuar. El córtex prefrontal es el encargado de proveer al 'comparador' de información sobre el programa motor actual.

El modelo expuesto de interacción entre el sistema de programa motor estriatal y el sistema de monitorización septohipocampal puede utilizarse para determinar las consecuencias de la administración de anfetamina y el daño sobre la proyección subículo-accumbens, que parece estar deteriorada en la esquizofrenia.

La administración de anfetamina causa un incremento en la liberación de dopamina (DA) en los ganglios basales, inhibiendo indiscriminadamente la células '*spiny*' I y eliminando, por tanto, su especificidad topográfica. Este proceso puede alterar la ejecución de todos los pasos de un programa motor provocando una conducta estereotipada o una conducta exploratoria.

Unas predicciones similares pueden aplicarse a la destrucción o debilitamiento de la proyección del subículo al N acc. La pérdida del imput subicular al N acc trastornaría la ejecución de los programas motores, con la consecuencia de que el control conductual estaría en manos de los estímulos nuevos o de estímulos familiares que son tratados como si fueran nuevos debido a la ausencia del mensaje desde el comparador subicular. La diferencia con la administración de anfetamina radica en que la destrucción de la vía subículo-accumbens no afecta directamente al sistema caudado y por tanto no puede producir estereotipia.

El modelo de interacción entre los sistemas estriatal e hipocampal puede aplicarse a las anormalidades cognitivas de la esquizofrenia aguda. Frith y Done (1988) [40], sugieren que la información sobre los programas motores es proporcionada por el sistema de monitorización septohipocampal a través de la proyección desde el córtex prefrontal al córtex entorrinal y cingulado y que, por tanto, se puede considerar la esquizofrenia como resultado del deterioro de estas proyecciones. La patología observada en la formación hipocampal y giro parahipocampal de cerebros de esquizofrénicos parece indicar un imput deteriorado del córtex prefrontal al córtex entorrinal y un output deteriorado del subículo al accumbens. Weinberger (1987) [41], considera que la base neurológica primaria de la esquizofrenia es una inervación dopaminérgica hipoactiva del mesencéfalo al córtex prefrontal. Ésta produce un incremento en el imput dopaminérgico al estriado. Este modelo de Weinberger explica la evidencia bien conocida de la hiperactividad dopaminérgica (atribuida al sistema mesolímbico) en la esquizofrenia y la unión entre los dos tipos de patologías (hipoactividad frontal e hiperactividad dopaminérgica).

TEORÍAS NEUROQUÍMICAS DE LA ESQUIZOFRENIA

Desde un punto de vista neuroquímico, una gran variedad de teorías han sido propuestas. De entre todas ellas la que más aporta en la explicación etiológica de la esquizofrenia es la teoría dopaminérgica, aunque también se ha observado que otros sistemas de neurotransmisión están implicados, como por ejemplo el serotoninérgico, el noradrenérgico y el gabaérgico, entre otros. Por otra parte, datos recientes sugieren la participación de los opiáceos endógenos como sustancias que intervienen en esta psicopatología, bien por alteraciones en su propio sistema o bien influyendo como neuromoduladores sobre los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica. En este apartado nos detendremos especialmente en el estudio de las implicaciones de estos dos sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico y opiáceo), en la etiopatogenia de la esquizofrenia.

Hipótesis dopaminérgica

Según esta hipótesis, un incremento en la actividad dopaminérgica sería el causante de los síntomas psicóticos positivos de la esquizofrenia [42]. Esta hipótesis es apoyada por la capacidad que tienen los fármacos dopaminomiméticos en provocar psicosis paranoicas [43], y por los estudios farmacológicos que muestran que las sustancias antipsicóticas antagonizan los receptores postsinápticos D2 [44], existiendo una estrecha correlación entre el bloqueo de los receptores D2 y la potencia clínica antipsicótica; en este sentido se ha observado un incremento anormal en la densidad de los receptores D2 en el cerebro de individuos esquizofrénicos [45].

Por otra parte, el receptor dopaminérgico D4 está adquiriendo un particular interés debido a que la clozapina tiene una afinidad más alta por el receptor D4 que por el D2, sugiriéndose que el receptor D4 mediaría sus acciones antipsicóticas [46]. Se ha encontrado un incremento en la cantidad de receptores D4 estriatales en pacientes esquizofrénicos comparados con sujetos normales lo que apoyaría la posibilidad de que la esquizofrenia se debería a anormalidades en el número o función del receptor D4 [47], aunque parece necesario el desarrollo de ligandos específicos de este receptor para elucidar su papel.

La vía dopaminérgica mesolímbica es de particular interés por las anormalidades en el sistema límbico que supuestamente existen en la esquizofrenia ya que la concentración de receptores D3 y D4 también parece estar elevada en este sistema, donde la disfunción neuronal puede causar síntomas esquizofrénicos [48].

Opiáceos endógenos y esquizofrenia

La posible implicación de los opiáceos endógenos en la patogénesis de la esquizofrenia fue originalmente propuesta por Bloom et al (1976) [49], Jacquet y Marks (1976) [50], y Terenius et al (1976) [51]. Se ha indicado un exceso o una deficiencia de endorfinas en la esquizofrenia, comparando los niveles de opiáceos endógenos entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) de esquizofrénicos antes y durante el tratamiento con neurolépticos y el LCR de sujetos normales. Lo et al (1983) [52] encontraron una correlación significativa entre el incremento de met-encefalina en el LCR y una mejora de la sintomatología de la esquizofrenia. Por el contrario, Terenius et al (1976) [51] encontraron un incremento en los niveles de β-endorfina en el LCR de pacientes esquizofrénicos en comparación con controles mentalmente sanos, disminuyendo esta elevación durante el tratamiento con neurolépticos. Por su parte, la administración de β-endorfina también ha producido resultados divergentes. Algunos estudios no han encontrado efectos mientras otros han observado tanto una ligera mejoría como un empeoramiento de los síntomas esquizofrénicos. La administración de metadona parece producir una acentuación de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

El agonista opiáceo parcial buprenorfina produce una elevación en los niveles de prolactina. El aumento en los niveles de prolactina también se observa tras el tratamiento con pimocide o haloperidol. Sin embargo, no se observa una correlación entre el curso temporal del aumento de prolactina y el curso temporal de la mejora clínica en la esquizofrenia, ya que el incremento en los niveles de prolactina es anterior a la mejora clínica. El efecto estimulatorio directo de los opiáceos sobre la liberación de prolactina en esquizofrénicos es similar aunque no idéntica al de los controles normales.

Los datos sobre los efectos de la naloxona sobre la esquizofrenia son muy contradictorios. Algunos estudios han señalado que la naloxona revierte las alucinaciones auditivas o la ansiedad psicótica, mientras que otros no han observado una clara mejora de los síntomas esquizofrénicos tras su administración.

Experimentos básicos sugieren que algunos de los efectos similares a los neurolépticos observados tras el tratamiento con agonistas o antagonistas opiáceos en pacientes que sufren esquizofrenia pueden ser debidos a un efecto modulador de los opiáceos en la transmisión dopaminérgica, existiendo cada vez más evidencias de que los péptidos opiáceos modulan presinápticamente la liberación de neurotransmisores clásicos en la terminación nerviosa. Igualmente se ha llegado a indicar que la eficacia antipsicótica de los opiáceos puede deberse a una interacción con el sistema dopaminérgico y que un desequilibrio en la interacción entre opiáceos y DA puede estar involucrada en la patogénesis de la esquizofrenia [53].

Interacción entre el sistema dopaminérgico y el opiáceo en la esquizofrenia

Durante los últimos años se ha puesto de manifiesto la relación existente entre la morfina (así como otros narcóticos analgésicos) y el sistema dopaminérgico, postulándose que los opiáceos afectan a la actividad de las neuronas dopaminérgicas [54-59].

Los opiáceos influyen en el funcionamiento de los sistemas dopaminérgicos centrales, estimulando la síntesis, metabolismo y recambio '*turn-over*' de la DA, así como la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas. La existencia de receptores opiáceos y fibras ricas en encefalinas en regiones

del sistema nervioso central (SNC) que a su vez también poseen neuronas dopaminérgicas, como son el N acc y el ATV, podría constituir, al menos en parte, el substrato anatómico de la interacción entre el sistema opiáceo y el dopaminérgico [60-63].

Se ha observado una alta densidad de encefalinas y receptores opiáceos en estructuras límbicas y del prosencéfalo [59,62,64,65]. Asimismo, se ha visto que existe una estrecha asociación entre la distribución de las fibras encefalinérgicas y las neuronas dopaminérgicas, detectándose altas concentraciones de encefalinas, endopéptidos y receptores μ y δ en el N acc y en el ATV. La mayor concentración de encefalina se encuentra en el estriado, siendo la forma predominante la met-encefalina. Tras una lesión unilateral de la vía DA nigroestriatal, el contenido de met-encefalina en la zona lesionada se incrementa en un 245%, mientras que el contenido de otros péptidos no se altera. Por lo tanto, tras la destrucción de las neuronas DA estriatonigrales se desarrolla no sólo una supersensibilidad compensatoria del receptor DA postsináptico sino también una alteración en el sistema encefalinérgico [66].

La aplicación intravenosa de morfina produce un incremento en la tasa de disparo espontáneo de las neuronas del ATV, siendo este efecto reversible por la naloxona. La apomorfina también suprime la tasa de disparo de las neuronas del ATV incluso en presencia de morfina y naloxona, sugiriendo que el efecto de la morfina no está mediado a través del antagonismo DA [67]. Se ha sugerido que la DA está involucrada en la regulación de la biosíntesis de las encefalinas y endorfinas. Una alteración en el sistema de las endorfinas puede contribuir al efecto antipsicótico de los neurolépticos. El bloqueo crónico de los receptores D2 con haloperidol incrementa la síntesis de encefalina estriatal.

Las ß-endorfinas incrementan la recaptación de DA en el estriado de una manera dependiente de la dosis, disminuyéndose la transmisión DA debido, al parecer, a una acción presináptica de la ß-endorfina sobre las neuronas dopaminérgicas [68].

A pesar de la predominancia de los mecanismos estriatales dopaminérgicos en mediar la rotación y la estereotipia, los agonistas y antagonistas opiáceos también pueden alterar esta conducta. Esta observación refleja la influencia moduladora de los opioides sobre los sistemas dopaminérgicos funcionales. La morfina antagoniza la rotación inducida tanto por la apomorfina como por la anfetamina, mientras que la naloxona antagoniza la rotación ipsilateral inducida por la anfetamina y estimula la rotación contralateral inducida por la apomorfina [69].

La fenciclidina es una droga alucinógena con efectos psicodislépticos que en el hombre se asemejan mucho a la esquizofrenia. Los efectos de la fenciclidina se parecen a los del agonista opiáceo sigma SKF 10,047. Al igual que la morfina y la encefalina produce efectos similares a los agonistas DA probablemente debido al incremento de la liberación y la inhibición de la recaptación de DA. Por otro lado, los estudios electrofisiológicos han revelado un incremento inicial en la tasa de disparo de las neuronas de la sustancia negra y del ATV tras la administración intravenosa de fenciclidina y SKF 10,047, seguido de una posterior inhibición. La inhibición posterior producida por la fenciclidina puede ser bloqueada por el haloperidol pero no la excitación inicial.

OPIÁCEOS Y DOPAMINA EN LOS CIRCUITOS CoRTICOESTRIADOTALÁMICOS

El neoestriado ha sido tradicionalmente asociado con la actividad motora y con las conductas estereotipadas y el N acc con procesos tales como la atención y el refuerzo. La creencia tradicional de que el neoestriado sirve exclusivamente para funciones motoras probablemente no es correcta. Selemon y Goldman-Radik (1985) [70] han introducido el término 'neoestriado de asociación' que incluye al putamen y caudado anterior para distinguirlo del 'neoestriado motor' que incluye áreas más posteriores del putamen. Parece razonable asumir que si las habilidades motoras y cognitivas están estrechamente asociadas, lo mismo puede ocurrir con su substrato anatómico, el córtex y el neoestriado [71].

Particular importancia en estas estructuras tienen los neuropéptidos, encefalinas y dinorfinas, que están íntimamente involucrados en las acciones de la DA en el neoestriado y en el N acc, así como en las vías gabaérgicas desde el neoestriado y N acc al globus pallidus y la sustancia negra. Estos neuropéptidos están implicados tanto en el control de la actividad locomotora normal como de las conductas motoras estereotipadas [65]. Las encefalinas y las dinorfinas están localizadas junto con el Gaba en las neuronas estriatales, existiendo neuronas que contienen encefalinas y Gaba, y otras que contienen Gaba, sustancia P y dinorfinas [65].

El estriado está conectado con la corteza cerebral, recibiendo sus aferencias desde el neocórtex, en el caso del estriado dorsal, y desde el alocórtex límbico en el caso del ventral (Fig. 1).

Terminales de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo establecen contacto en el neoestriado y N acc con neuronas que sintetizan encefalinas y dinorfinas. Recíprocamente estas neuronas peptidérgicas mandan colaterales hacia las áreas donde se localizan los cuerpos celulares dopaminérgicos, afectando al metabolismo de la DA. La microinyección de DALA, análogo sintético de las encefalinas en el ATV incrementa el metabolismo de la DA en el N acc [72], y además incrementa significativamente la actividad locomotora, al igual que ocurre cuando se inyectan agonistas μ o δ [73,74]. Estos experimentos sugieren que las encefalinas endógenas ejercen un efecto estimulante sobre las respuestas conductuales dependientes de la DA.

Igualmente, se ha visto cómo la administración de agonistas opiáceos, μ y δ, en las dosis que funcionan como refuerzo positivo, incrementan el metabolismo de la DA en el estriado y en el N acc [75]. Sin embargo no existe un acuerdo unánime sobre el efecto que los agonistas opiáceos tienen sobre la liberación de DA, ya que aunque la mayoría de autores sugiere que los opiáceos estimulan la liberación de DA en el N acc [75,76], otros concluyen que no tienen influencia [77], e incluso que los opiáceos disminuyen la liberación de este neurotransmisor [78].

En líneas generales, se puede afirmar que la administración de agonistas opiáceos μ provoca un incremento en la liberación de DA mientras que la administración de agonistas κ produce una disminución en la liberación de dicho neurotransmisor a nivel del N acc [55,79]. La estimulación previa de los receptores μ parece sensibilizar al SNC a los efectos de los agonistas opiáceos [80].

Una de las mayores proyecciones del estriado finaliza en

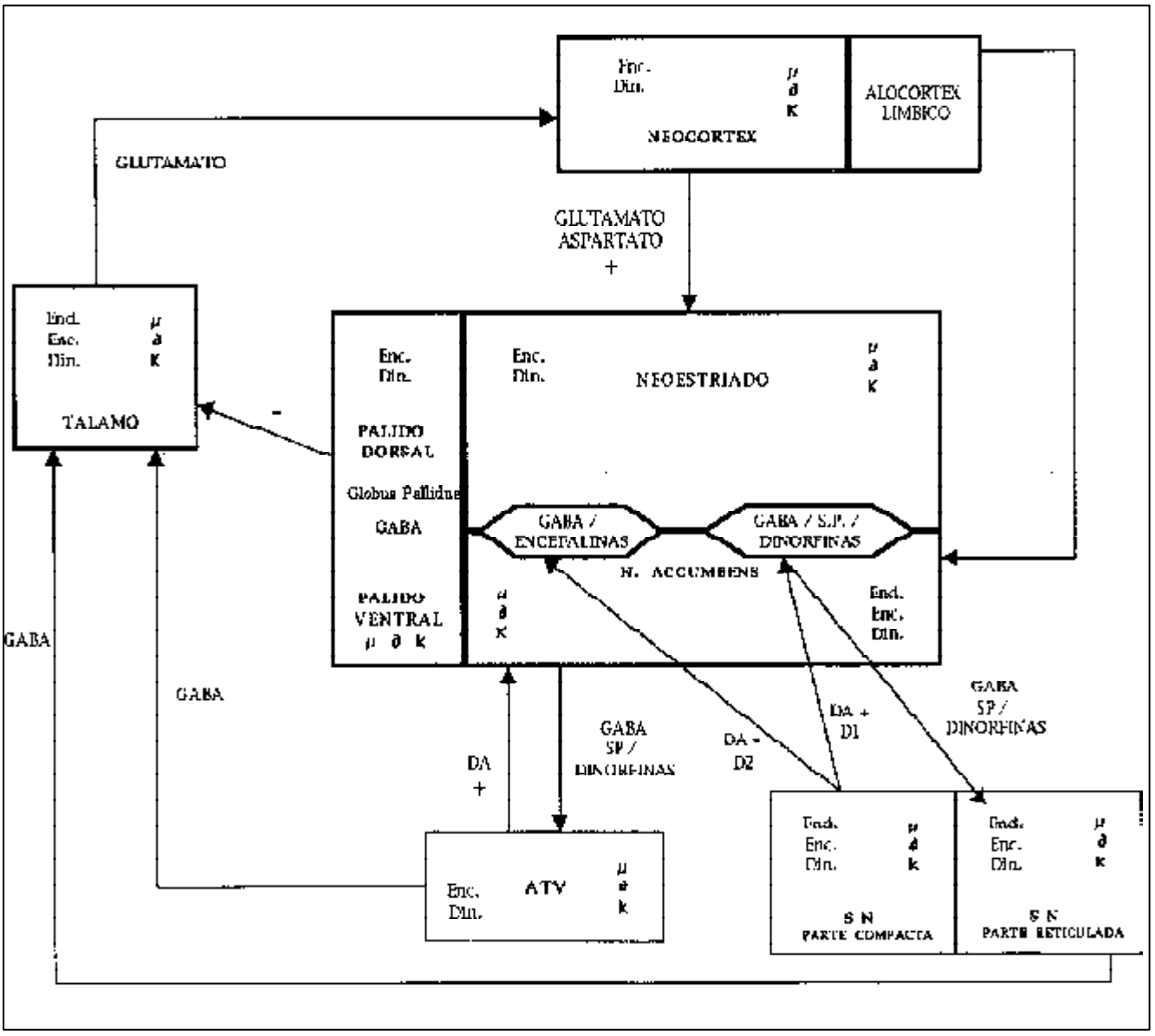

Figura 1. Vías corticoestriadotalámicas. SP: sustancia P. DA: dopamina. ATV: área tegmental ventral. SN: sustancia negra. End.: endorfinas. Enc.: encefalinas. Din.: dinorfinas. +/–: excitación/ inhibición.

el tálamo, pasando por el pálido dorsal y ventral. Tradicionalmente el tálamo se considera como una estación de relevo de las vías aferentes que se proyectan hacia el córtex cerebral. Éste sería el substrato anatómico de un *feedback* córtico-estriato-talámico-cortical (Fig. 1).

Las proyecciones corticoestriatales son esencialmente glutamatérgicas [81]. Las proyecciones del estriado dorsal y ventral al tálamo y colaterales que se proyectan a la formación reticular mesencefálica [82], son inhibitorias y posiblemente gabaérgicas. El tálamo, funcionando como un filtro para las aferencias sensoriales, estaría bajo el control del córtex cerebral por medio de las vías corticoestriadotalámicas [71].

Tanto las vías corticoestriadotalámicas como el filtro talámico están controlados por las vías dopaminérgicas que se proyectan al estriado desde el mesencéfalo. Como estas vías parecen ser de carácter inhibitorio sobre las neuronas encefalinérgicas del estriado [83], contrarrestarían la influencia inhibitoria del córtex sobre el tálamo (vía estriado) así como sobre la activación de la formación reticular. Un incremento en el tono dopaminérgico incrementaría la cantidad de información que llega al córtex cerebral y causaría activación. Dado que el estriado ventral está bajo una misma influencia, la carga motivacional de la información que llega al sistema límbico también estaría influida por un incremento en el tono dopaminérgico. Una disminución del tono dopaminérgico tendría efectos opuestos [71].

Igualmente, podría esperarse que una disminución en el tono de la vía corticoestriatal glutamatérgica produjera una estimulación conductual, parecida a la que se produce cuando se libera DA en el estriado.

Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas establecen contactos monosinápticos con las neuronas encefalinérgicas estriatales [84]. El tratamiento crónico con haloperidol pro-

duce un aumento en los niveles de encefalinas en el estriado [85], siendo el bloqueo del receptor postsináptico D2 el responsable de este incremento, como se ha visto tras estudios con neurolépticos típicos y atípicos exentos de acción sobre el receptor D1 [86]. Numerosos estudios sugieren que los péptidos opiáceos se encuentran bajo inhibición de la neurotransmisión dopaminérgica. El receptor D2 presenta un efecto inhibitorio pero la actividad o tono del receptor D1 es necesario para el mantenimiento de los niveles basales de encefalinas en estas áreas cerebrales. La administración de haloperidol o raclopride (antagonistas D2) incrementa los niveles de encefalinas en el estriado, como hemos visto anteriormente, pero cuando el raclopride se administra conjuntamente con un antagonista D1 como el SCH 23390 desaparecen los efectos debidos al bloqueo del receptor D2 [87]. Ya que la mayoría de las células estriatales encefalinérgicas carecen de niveles detectables de receptores D1 [88], sus efectos parecen ser mediados por una interneurona.

Las neuronas estriatales que contienen dinorfinas se proyectan hacia la sustancia negra y las del N acc se proyectan al pálido ventral y hacia la sustancia innominada (Fig. 1) [89]. A diferencia de las neuronas que presentan encefalinas, el sistema estriatal dinorfinérgico está tónicamente estimulado o potenciado por las vías dopaminérgicas del mesencéfalo. La administración de apomorfina incrementa el contenido de dinorfinas en el estriado [90], siendo bloqueado este efecto por la administración de haloperidol. El receptor D1 parece desempeñar un papel prominente en la mediación de los efectos dopaminérgicos sobre las dinorfinas [91].

El estriado participa en la iniciación de la actividad motora por mecanismos deshinibitorios. Las aferencias corticales al estriado excitan neuronas gabaérgicas que se proyectan al globus pallidus (GP) y a la sustancia negra reticulada, donde hacen sinapsis asimismo con otras neuronas gabaérgicas. El resultado final será una desinhibición de las vías de salida del núcleo estriado [65]. Las neuronas estriatales también están moduladas por las proyecciones dopaminérgicas de la sustancia negra compacta. Estas aferencias excitan las neuronas estriatales que contienen Gaba/sustancia P/dinorfinas e independientemente inhiben a las que tienen Gaba/encefalinas [92-94]. Por lo tanto, las neuronas dopaminérgicas tienen efectos tanto positivos como negativos sobre las neuronas estriatales.

Se ha sugerido que la excitación de las neuronas dopaminérgicas en el ATV mediante la morfina se realiza de una forma indirecta a través de su acción sobre el Gaba. Según esta hipótesis, las neuronas gabaérgicas tienen receptores μ, a través de los cuales los opiáceos provocan la disminución en la liberación de Gaba sobre las células dopaminérgicas, y por tanto en estas últimas se incrementa la tasa de disparo [95-97].

En general, se ha observado que cuando la administración de morfina es crónica se produce un aumento en la respuesta a la apomorfina como reflejo de un incremento en la actividad de los receptores dopaminérgicos estriatales sin cambios en su densidad [98-99].

Sin embargo, en otro estudio reciente, la administración crónica de morfina produjo una reducción en el número de receptores estriatales D2, aunque no cambios en su afinidad. Los receptores D1 permanecen inalterados tanto en su número como en su afinidad [100]. Si se provoca un síndrome de abstinencia con naloxona los receptores D2 vuelven a la normalidad, sustentando de esta manera la evidencia neuroquímica de que la transmisión dopaminérgica también interviene en la dependencia a la morfina [100].

La importancia del equilibrio opiáceos/DA y su relación con la esquizofrenia todavía no está clara. Se piensa que la esquizofrenia se debe a una hiperactividad del sistema dopaminérgico, incrementando los opiáceos la actividad de este sistema. Por lo tanto, se supone que el sistema opiáceo endógeno está hiperactivo en la esquizofrenia. La administración directa de algunos agonistas opiáceos μ o δ/μ (ß-endorfina, metadona) son inefectivos en la esquizofrenia [101], y pueden producir una exacerbación de los síntomas negativos [102-103]. Por su parte, el antagonista opiáceo prototípico naloxona tiene sólo pequeños efectos sobre los síntomas esquizofrénicos, apareciendo este efecto antipsicótico sólo en dosis altas y con una latencia de más de dos horas tras su administración. En general, la mayoría de estudios clínicos han examinado los efectos de los opiáceos sobre los síntomas psicóticos de los pacientes, pero no sobre los efectos de los opiáceos sobre otras funciones dopaminérgicas en esos pacientes, como la liberación de prolactina, los metabolitos de DA, la potenciación del efecto de los opiáceos por los neurolépticos, etc. Tal aproximación experimental podría extender nuestro conocimiento acerca del papel de la DA y los opiáceos endógenos en la esquizofrenia.

MODELOS ANIMALES DE LOS DÉFICITS COGNITIVOS Y ATENCIONALES EN LA ESQUIZOFRENIA

Desde un punto de vista cognitivo se han planteado dos modelos para explicar la disfunción psicológica básica que se produce en la esquizofrenia [37]. En el primero las anormalidades de conducta y experiencia características de la esquizofrenia corresponden a una ruptura en las relaciones normales entre el material almacenado y el imput sensorial actual [36]. En el segundo modelo las intenciones voluntarias no son correctamente monitorizadas en la esquizofrenia [104].

En la cognición normal, la información redundante es inhibida para reducir las demandas del procesamiento de información dada la capacidad limitada del sistema. Las anormalidades cognitivas de la esquizofrenia pueden estar relacionadas con una disminución en los procesos inhibitorios que son cruciales para la atención consciente. Esta anormalidad produciría la intrusión en la conciencia de aspectos del ambiente que normalmente no se perciben, un fenómeno conocido como '*over-attention*' o sobreatención. Por tanto, en la esquizofrenia habría un debilitamiento de la influencia de experiencias pasadas sobre la percepción actual que se produce por la intrusión en la consciencia de material redundante. Este tipo de alteración cognitiva podría explicar los síntomas psicóticos primarios de la fase aguda como alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento.

Según el segundo modelo una acción puede ser provocada por dos rutas: a. En base a los planes o metas actuales, y consultando con la memoria a largo plazo, se forma una intención voluntaria ('*willed intention*') que puede llevar a la acción apropiada. b. En base a un estímulo externo y consultando con la memoria a largo plazo se forma una intención

debida al estímulo ('*stimulus intention*') que puede llevar a la acción apropiada. En este sistema nervioso conceptual habría un monitor o '*comparator*' para valorar el desequilibrio entre intenciones y acciones permitiendo la detección rápida de los errores. En la esquizofrenia aguda las intenciones voluntarias no están debidamente monitorizadas, como consecuencia de lo cual las acciones pueden ocurrir sin la conciencia de lo que las ha provocado. Esta acción puede entonces ser experimentada como emanada de algún sitio (alucinaciones), o ser iniciada por un agente externo (inserción de pensamiento, delirios de pasividad) o ser la consecuencia de un estímulo no asociado (delirio de referencia).

Aunque ambas hipótesis se centran en los síntomas positivos de la esquizofrenia, también pueden explicar en parte los síntomas negativos. En general hay una tendencia a que los síntomas positivos disminuyan y que los negativos se incrementen con el tiempo. Según estas hipótesis, los síntomas negativos de la esquizofrenia, como el retraimiento social, pobreza de lenguaje y enlentecimiento, pueden ser estrategias adaptativas aprendidas por los sujetos para minimizar los efectos del deterioro cognitivo producido por la sobrecarga de información.

Desde un punto de vista cognitivo, los modelos animales de la esquizofrenia se han centrado en el estudio de cuatro fenómenos conductuales: la inhibición latente, el efecto del bloqueo de Kamin, el efecto del reforzamiento parcial sobre la extinción y el '*gating*' sensoriomotor.

El paradigma básico de la inhibición latente consiste en dos grupos de sujetos, uno preexpuesto a un estímulo al que ambos grupos tienen que formar posteriormente una asociación; el grupo preexpuesto es más lento en aprender la asociación, ya que ha aprendido a no atender al estímulo preexpuesto a causa de que éste inicialmente no señalaba nada de importancia. Por tanto, la inhibición latente implica la reducción en la atención a un estímulo que ha sido presentado repetidamente en ausencia de refuerzo, siendo la información almacenada que el estímulo no tiene consecuencia.

En el efecto del bloqueo de Kamin también hay dos grupos de sujetos, uno preexpuesto a una primera asociación entre un estímulo condicionado (EC1) y un estímulo incondicionado. Después se presenta un estímulo compuesto (EC1+EC2) a ambos grupos, seguido por el mismo estímulo incondicionado. Finalmente ambos grupos son probados en su respuesta al EC2, observándose que el grupo preexpuesto aprende menos sobre el EC2 ya que este aprendizaje ha sido bloqueado por la asociación anterior entre el EC1 y el estímulo incondicionado. Generalmente se asume que este fenómeno es el resultado de un proceso en que la atención al EC2 es reducida a causa de que éste no predice nada nuevo a lo predicho por el EC1, por lo que es visto como redundante.

En el efecto del reforzamiento parcial sobre la extinción, dos grupos aprenden una respuesta instrumental reforzada, pero a un grupo se le da refuerzo continuo mientras que al otro se le da refuerzo parcial. Entonces se prueba cuánto persiste la respuesta en los dos grupos cuando deja de ser reforzada (extinción) observándose que el grupo sometido a reforzamiento parcial es más resistente a la extinción, ya que ha aprendido a ignorar la ausencia de refuerzo de una manera análoga al modo en que los animales aprenden a ignorar el estímulo preexpuesto en el paradigma de inhibición latente.

El '*gating*' sensoriomotor es un método que implica la inhibición del reflejo de sacudida o susto por un ligero preestímulo aplicado a un intervalo entre estímulos de entre 50 y 500 milisegundos.

Todos son ejemplos de influencias de material presentado previamente sobre la percepción actual y, por tanto, se predice que los esquizofrénicos pueden realizar anormalmente estas tareas.

La inhibición latente, el efecto del bloqueo de Kamin y el efecto del reforzamiento parcial sobre la extinción, son eliminados por el agonista dopaminérgico anfetamina y este efecto puede ser bloqueado administrando neurolépticos. Estos resultados coinciden con la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia según la cual este trastorno se debería a una hiperactividad en este sistema de transmisión. Además, se ha observado que estos tres fenómenos son bloqueados por la lesión de la formación hipocampal y por la sección de la proyección subículo-accumbens, estructuras que parecen estar dañadas en la esquizofrenia.

También se ha observado que los esquizofrénicos agudos no muestran inhibición latente ni el efecto del bloqueo de Kamin ni la inhibición prepulso. Esta pérdida de la inhibición latente parece deberse a que en el grupo preexpuesto se produce un aprendizaje inusualmente rápido, tal como sucede en la rata tratada con anfetamina. Cuando se administra este fármaco a sujetos normales también se elimina la inhibición latente. Por otra parte, se ha observado la presencia de inhibición latente en los esquizofrénicos crónicos aunque ésta parece ser debida a que están siendo tratados con neurolépticos. Estos resultados con humanos confieren mayor validez al modelo.

Finalmente, cabe decir que las investigaciones neuropsicológicas han concluido repetidamente que la esquizofrenia se caracteriza por déficits atencionales, mnésicos y de funciones ejecutivas. Algunos estudios post mortem y de neuroimagen recientes han sugerido la existencia de cambios neuropatológicos en estructuras temporales mediales de los pacientes esquizofrénicos. Asimismo, los estudios de neuroimagen funcional han evidenciado consistentemente un patrón de hipofrontalidad en respuesta a las demandas cognitivas que normalmente activan el lóbulo frontal [105]. Desde una perspectiva neuroquímica, es muy evidente la implicación del sistema dopaminérgico. Sin embargo, fruto de esfuerzos investigadores recientes, está emergiendo un punto de vista que trata de integrar en un modelo etiológico de la esquizofrenia las relaciones entre la dopamina y otros neurotransmisores, neuromoduladores y neuropéptidos que, como los opiáceos endógenos, han evidenciado interacciones con el sistema dopaminérgico que abren nuevas vías de investigación para tratar de resolver un problema tan complejo y que requiere una visión tan multidisciplinar como el de la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. The neuropsychology of schizophrenia. En Heilman KM, Valenstein E, eds. Clinical Neuropsychology. 3ª ed. New York: Oxford University Press, 1993; 499-522.
2. Harrison PJ. On the neuropathology of schizophrenia and its dementia: neurodevelopmental, neurodegenerative, or both? Neurodegeneration 1995; 4: 1-12.
3. Asarnow RF, Asamen J, Granholm E. Cognitive/neuropsychological studies of children with a schizophrenic disorder. Schizophr Bull 1994; 20: 647-669.
4. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Waternaux CM, Matthysse S. Obstetrical complications and trail making deficits discriminate schizophrenics from unaffected siblings and controls. Schizophr Res 1994; 12: 63-73.
5. Cannon TD, Zorrilla LE, Shtasel D, et al. Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. Arch Gen Psychiat 1994; 51: 651-661.
6. Sautter FJ, McDermott BE, Cornwell J, et al. Patterns of neuropsychological deficit in cases of schizophrenia spectrum disorder with and wihtout a family history of psychoses. Psychiatr Res 1994; 54: 37-49.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4ª ed, (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
8. Hare EH. Epidemiology of schizophrenia and affective psychoses. Br Med Bull 1987; 43: 514-530.
9. Stromgren E. Changes in the incidence of schizophrenia? Br J Psychiatry 1987; 150: 1-7.
10. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one diseases? BMJ 1980; 280: 66-68.
11. Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW, et al. Positive and negative symptoms in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 615-621.
12. Haywood HC, Modelis I. Effects of symptom change on intellectual function in schizophrenia. J Abnorm Soc Psychol 1963; 67: 76-78.
13. Klonoff H, Fibiger CH, Hutton GH. Neuropsychological patterns in chronic schizophrenia. J Nerv Ment Dis 1970; 150: 291-300.
14. Martin JP, Friedmeyer MH, Sterne AL, Brittain HM. IQ deficit in schizophrenia: a test of competing theories. J Clin Psychol 1977; 33: 667-672.
15. Heaton R, Paulsen J, McAdams LA, et al. Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity and dementia. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 469-476.
16. Nopoulos P, Flashman L, Flaum M, et al. Stability of cognitive functioning early in the course of the schizophrenia. Schizophr Res 1994; 14: 29-37.
17. Heaton RK, Drexler M. Clinical neuropsychological findings in schizophrenia and aging. En Miller NE, Coles GD, eds. Schizophrenia and Aging. New York: Guilford Press, 1987; 145-161.
18. Sarter M. Neuronal mechanisms of the attentional dysfunctions in senile dementia and schizophrenia; two sides of the same coin? Psychopharmacology 1994; 114: 539-550.
19. Cullum CM, Harris JG, Waldo MC, et al. Neurophysiological and neuro-psychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. Schizophr Res 1993; 10: 131-141.
20. Clare L, McKenna PJ, Mortimer AM, Baddeley AD. Memory in schizophrenia: what is impaired and what is preserved? Neuropsychologia 1993; 31: 1225-1241.
21. Sullivan EV, Shear P, Zipursky RB, et al. A deficit profile of executive, memory, and motor functions in schizophrenia. Biol Psychiatry 1994; 36: 641-653.
22. Lysaker P, Bell MB. Insight and cognitive impairment in schizophrenia. Performance on repeated administrations of the Wisconsin Card Sorting Test. J Nerv Ment Dis 1994; 182: 656-660.
23. Blanchard J, Kring AM, Neale JM. Flat affect in schizophrenia: a test of neuropsychological models. Schizophr Bull 1994; 20: 311-325.
24. Battaglia M, Abbruzzese M, Ferri S, et al. An assessment of the Wisconsin Card Sorting Test as an indicator of liability to schizophrenia. Schizophr Res 1994; 14: 39-45.
25. Lysaker P, Bell M, Beam-Golulet J. Wisconsin Card Sorting Test and work performance in schizophrenia. Psychiat Res 1995; 56: 45-51.
26. Manschreck TC, Maher BA, Rucklos ME, et al. Disturbed voluntary motor activity in schizophrenic disorder. Psychol Med 1982; 12: 73-84.
27. Martin P, Tewesmeiner M, Albers M, et al. Investigation of gestural and pantomime performance in chronic schizophrenic inpatients. Eur Arch Psychiat Clin Neurosci 1994; 244: 59-64.
28. Kay Sr, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and negative syndrome scale (PANNS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987; 13: 261-276.
29. Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL, et al. Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the positive and negative syndrome scale. Psychiat Res 1994; 52: 295-303.
30. Bell MD, Lysaker PH, Milstein M, et al. Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: relationship of PANSS scores to neuropsychological assessment. Psychiat Res 1994; 54: 51-58.
31. Brenner HB. Cognitive therapy with schizophrenic patients: conceptual basis, present state, future directions. Acta Psychiatr Scand 1994; 90 (Suppl 384): 108-115.
32. Rund BR. Cognitive dysfunctions and psychosocial treatment of schizophrenics: research of the past and perspectives to the future. Acta Psychiatr Scand 1994; 90 (Suppl 384): 9-16.
33. Perris C, Skagerlind L. Cognitive therapy with schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 1994; 90 (Suppl 382): 65-70.
34. Brenner HD, Hodel B, Roder V, Corrigan P. Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia. Integrated Psychological Therapy. Schizophr Bull 1992; 18: 21-26.
35. Spaulding WO, Weiler SO, Richardson RD, Storzbach D. Changing cognitive functioning in rehabilitation of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1994; 90 (Suppl 382): 116-124.
36. Hemsley DR. Cognitive disturbance as the link between schizophrenic symptoms and their biological bases. Neurol Psychiat Brain Res 1994; 2: 163-170.
37. Gray JA, Feldon J, Rawlins JNP, et al. The neuropsychology of schizophrenia. Behav Brain Sci 1991; 14: 1-84.
38. Swerdlow NR, Koob GF. Dopamine, schizophrenia, mania and depression: toward a unified hypothesis of cortico-striato pallidothalamic function. Behav Brain Sci 1987; 10: 197-245.
39. Groves PM. A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movement. Brain Res Rev 1983; 5: 109-132.
40. Frith CD, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. British J Psychiat 1988; 153: 437-443.
41. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiat 1987; 44: 660.
42. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? BMJ 1980; 280: 66-68.
43. Bowers MB. The role of drugs in the production of schizophreniform psychosis and related disorders. En Meltzer H, ed. Psychopharmacology: third generation of progress. New York: Raven press, 1987: 819-823.
44. Farde L, Wiesel FA, Halldin C. Central D2 dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiat 1988; 45: 71-76.
45. Tune LE, Wong DF, Pearlson G. Elevated dopamine 2 receptor density in 23 schizophrenic patients: a positron emission tomography with 11C N-methylspiperone. Schizophr Res 1992; 6: 147.
46. Van Tol, HHM, Bunzow JR, Guan HC, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. Nature 1991; 350: 610-614.
47. Seeman P, Guan HC, Van Tol HHM. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. Nature 1993; 365: 441-445.
48. Taubes G. Will new dopamine receptors offer a key to schizophrenia? Science 1994; 265: 1034-1035.
49. Bloom F, Segal D, Ling N, Guillemin R. Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. Science 1976; 194: 630-632.
50. Jacquet YT, Marks N. The C-fragment of ß-lipotropins: an endogenous neuroleptic or antipsychotogen. Science 1976; 194: 632-634.
51. Terenius L, Wahlstrom A, Lindstrom L, Widerlor E. Increased CSF levels of endorphins in chronic psychosis. Neurosci Lett 1976; 3: 157-162.
52. Lo When HL, Ho WKK. Cerebrospinal fluid Met5-enkephalin level in schizophrenics during treatment with naloxone. Eur J Pharmacol 1983; 92: 77-81.
53. Schmauss C, Emrich HM. Dopamine and the action of opiates: a reeva-luation of the dopamine hypothesis of schizophrenia with special consideration of the role of endogenous opioids in the pathogenesis of schizophrenia. Biological Psychiatry 1985; 20: 1211-1231.
54. Bozarth MA, Wise RA. Neural substrates of opiate reinforcement. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 1983; 7: 569-575.
55. Shippenberg TS, Herz A. Motivational effects of opioids: influence of D1 versus D2 receptor antagonists. Eur J Pharmacol 1988; 151: 233-242.
56. Bozarth MA. Opioid reinforcement processes. En Rodgers RJ, Cooper SJ, eds. Endorphins, opiates and behavioural processes. John Wiley and Sons Ltd., 1988; 53-75.
57. Wise RA, Rompre PP. Brain dopamine and reward. Ann Rev Psychol 1989; 40: 191-225.
58. Cooper SJ. Interactions between endogenous opioids and dopamine:

implications for reward and aversion. En Wilner P, Scheel-Krÿger I, eds. The mesolimbic dopamine system: from motivation to action. Cambridge: Cambridge University Press, 1991; 330-366.
59. Stinus L, Cador M, Le Moal M. Interaction between endogenous opioids and dopamine within the nucleus accumbens. The neurobiology of drug and alcohol addiction. Ann NY Acad Sci 1992; 654: 254-273.
60. Pollard H, Llorens-Cortes C, Schwart JC. Enkephalin receptors on dopaminergic neurons in rat striatum. Nature 1977; 268: 745-747.
61. Wamsley JK, Young WS, Ills WS, Kuhar MJ. Immunohistochemical localization of enkephalin in rat forebrain. Brain Research 1980; 190: 153-174.
62. Johnson RP, Sar M, Stumf WE. A topographic localization of enkephalin on the dopamine neurons of the rat substantia nigra and ventral tegmental area demonstrated by combined histofluorescence-immunohistochemistry. Brain Res 1980; 196: 566-571.
63. Mansour A, Khatchaturian H, Kewis MA, et al. Anatomy of CNS opioid receptors. TINS 1988; 7: 308-314.
64. Dauge V, Rossignosl P, Ropques BP. Blockade of dopamine receptors reverses the behavioural effects of endogenous enkephalins in the nucleus caudatus but not in the nucleus accumbens: differentia of delta and mu receptors. Psychopharmacology 1989; 99: 168-175.
65. Angulo JA, McEwen BS. Molecular aspects of neuropeptide regulation and function in the corpus striatum and nucleus accumbens. Brain Res Rev 1994; 19: 1-28.
66. Thal LJ, Sharplers NS, Hirschhorm D. Striatal met-enkephalin concentration increases following nigrostriatal denervation. Biochem Pharmacol 1983; 32: 3297-3301.
67. Gysling K, Wang RY. Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. Brain Research 1983; 277: 119-127.
68. George SR, Van Loon G. ß-endorphin alters dopamine uptake by the dopamine neurons of the hypothalamus and striatum. Brain Res 1982; 248: 293-303.
69. Hirschhorn I, Hittner D, Gardner EL, et al. Evidence for a role of endogenous opioids in the nigrostriatal system: influence of naloxone and morphine on nigrostriatal dopaminergic supersensitivity. Brain Research 1983; 270: 109-117.
70. Selemon LD, Goldman-Radik PS. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. J Neurosci 1985; 5: 776-794.
71. Carlsson A. Perspectives on dopamine as a regulator of brain function. En Bunney, Hippius, Laakmann, Schmaub, eds. Neuropharmacology. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1990; 2-10.
72. Kalivas PW. Interactions between neuropeptides and dopamine neurons in the ventromedial mesencephalon. Neurosci Behav Rev 1985; 9: 573-587.
73. Stinus L, Koob G, Ling N. Locomotor activation induced by infusion of endorphins into the ventral tegmental area: evidence for opiate-dopamine interactions. Proc Natl Acad Sci 1980; 77: 2323-2327.
74. Kalivas PW, Widerlow E, Stanley D, et al. Enkephalin action on the mesolimbic system: a dopamine-dependent and a dopamine-indepen-dent increase in locomotor activity. J Pharmacol Exp Ther 1983; 277: 229-237.
75. Spanagel R, Herz A, Shippenberg T. The effects of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. J Neurochem 1990; 55: 1734-1739.
76. Imperato A, Di Chiara G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. J Pharmacol Exp Ther 1986; 239: 219-228.
77. Arbilla S, Langer SZ. Morphine and ß-endorphin inhibit release of noradrenaline from cerebral cortex but not of dopamine from rat striatum. London: Nature, 1978; 271: 559-561.
78. Yonhehara N, Clouet DH. Effects of delta and mu opioid peptides on the turnover and release of dopamine in rat striatum. J Pharm Exp Ther 1984; 231: 38-42.
79. Di Chiara G, Imperato A. Opposite effects of μ and κ opiate agonist on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsl caudate of freely moving rats. J Pharmacol Exp Ther 1988; 244: 1067-1080.
80. Cunningham ST, Kelley AE. Evidence for opiate dopamine cross-sensitization in nucleus accumbens: studies of conditioned reward. Brain Res Bull 1992; 29: 675-680.
81. Ottersen OP, Storm-Mathisen J. Neurons containing or accumulating transmitter amino acids. En Bjorklund A, Hokfelt T, Kuhar MJ, eds. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 3. Amsterdam: Elsevier Press, 1984; 141-246.
82. Heimer L, Alheid GF, Zaborszky L. Basal ganglia. En Paxinos G, ed. The rat nervous system. Vol 1. Forebrain and midbrain. New York: Academic Press, 1985; 37-86.
83. Iversen SD. Brain dopamine system and behavior. En Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH, eds. Handbook of Psychopharmacology. New York: Plenum Press, 1977; 33-384.
84. Kubota Y, Inagaki S, Kito S. Ultraestructural evidence of dopaminergic input to enkephalinergic neurons in rat neostriatum. Brain Research 1986; 367: 374-378.
85. Tang F, Costa E, Schwartz J. Increase of proenkephalin mRNA and enkephalin content of the rat striatum after daily injections of haloperidol for 2-3 weeks. Proc Natl Acad Sci 1983; 80: 3841-3844.
86. Angulo J, Cadet J, Woolley C, et al. Effect of chronic typical and aty-pical neuroleptic treatment on proenkephalin mRNA levels in the rat striatum and nucleus accumbens of the rat. J Neurochem 1990; 54: 1889-1894.
87. Angulo J. Involvement of dopamine D1 and D2 receptors in the regulation of proenkephalin mRNA abundance in the striatum and accumbens of the rat brain. J Neurochem 1992; 58: 1104-1109.
88. Gerfen C, Engber T, Mahan L, et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striato nigral and striato pallidal neurons. Science 1990; 250: 1429-1432.
89. Fallon J, Leslie F. Distribution of dynorphin and enkephalin peptides in the rat brain. J Comp Neurol 1986; 249: 293-336.
90. Li S, Sivam S, Hong J. Regulation of the concentration of dynorphin A1-8 in the striatonigral pathway by the dopaminergic system. Brain Research 1986; 398: 390-392.
91. Hanson G, Merchant K, Letter A, et al. Metamphetamine induced changes in the striatal-nigral dynorphin system: role of D1 and D2 receptors. Eur J Pharmacol 1987; 144: 245-246.
92. Maggi A, Cattabini F, Bruno F, Racagni G. Haloperidol and clozapine: specificity of action on Gaba in the nigrostriatal system. Brain Research 1977; 133: 382-385.
93. Nicoletti F, Patti F, Condorelli D, et al. Comparative effects of chronic haloperidol and sulpiride treatment on nigral and striatal GABA contents. J Neurochem 1981; 37: 1048-1051.
94. Pan H, Penney J, Young A. Gamma aminobutyric acid and benzodiazepine receptor changes induced by unilateral 6-OHDA lesions of the medial forebrain bundle. J Neurochem 1985; 45: 283-286.
95. Johson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. J Neurosci 1992; 12: 483-488.
96. Di Chiara G, North RA. Neurobiology of opiate abuse. TIPS 1992; 13: 185-193.
97. Grant SJ, Sonti G. Buprenorphine and morphine produce equivalent increases in extracellular single unit activity of DA neurons in the ventral tegmental area in vivo. Synapse 1994; 16: 181-187.
98. Bhargava HN. Binding of 2H-spiperol to striatal membranes of rats treated chronically with morphine: influence of pro-leu-gly-NH2 and cyclo (leu-gly). Neuropharmacology 1983; 22: 1357-1361.
99. Olson GA, Olson R, Kastin AJ. Endogenous opiates: peptides 1988; 10: 1253-1280.
100. Navarro M, Fernández-Ruiz JJ, de Fonseca FR, et al. Modifications of striatal D2 dopaminergic postsynaptic supersensitivity during development of morphine tolerance-dependence in mice. Pharmacol Biochem Behav 1992; 43: 603-608.
101. Kline NS, Li CH, Lehmann ME, et al. ß-endorphine-induced changes in schizophrenic and depressed patients. Arch Gen Psychiatry 1977; 34: 1111-1113.
102. Gerner RM, Catlin DH, Gorelick DA, et al. ß-endorphin. Intravenous infusion causes behavioural change in pscyhiatric inpatients. Arch Gen Psychiatry 1980; 37: 642-647.
103. Judd LL, Janowsky DS. Effects of narcotics and narcotic antagonists on affective disorders, schizophrenia and serum hormones. Mod Probl Pharmacopsychiat 1981; 17: 213-225.
104. Frith CD. The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. Psychol Med 1987; 17: 631-648.
105. Chua SE, McKenna PJ. Schizophrenia a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. Br J Psychiatry 1995; 166: 563-582.