

# TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ESQUIZOFRENIA

**Palabras clave:** Esquizofrenia, sistemas de neurotransmisión, antipsicóticos típicos, neurolépticos, antipsicóticos atípicos.  
**Key words:** Schizophrenia, neurotransmission systems, typical antipsychotic agents, neuroleptics, atypical antipsychotic agents.

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta al 1% de la población mundial, como toda enfermedad crónica va a acompañar al paciente durante toda su vida y es por ello que necesita un tratamiento adecuado, aunque no siempre fuese de esta manera. En la antigüedad el tratamiento consistía en una serie de maltratos y torturas con el fin de producir la expulsión de los malos espíritus que poseían al enfermo o en ningún tratamiento y solo el encierro en cárceles o instituciones llamadas hospicios. Afortunadamente, a mediados del siglo XX se descubre un fármaco, llamado clorpromazina, que fue inicialmente usado como un antihistamínico, pero que por sus propiedades sobre el sistema nervioso central resultó útil para el tratamiento de los pacientes psicóticos. El descubrimiento de la clorpromazina permitió empezar a conocer sobre los sistemas de neurotransmisión involucrados, que por causas aún no totalmente conocidas resultan alterados produciendo la enfermedad, este conocimiento ha permitido avanzar sobre la búsqueda de nuevas moléculas que podrían resultar en tratamientos efectivos con mínimos efectos adversos.

Schizophrenia is a mental illness that affects 1% of the world population, as a chronic disease will accompany patients during their life, for this reason the patients need an adequate treatment, although it was not always this way. In ancient times the treatment consisted in a series of abuse and torture in order to produce the expulsion of evil spirits possessing the sick or no treatment and only closure in prisons and institutions called hospices. Fortunately, in the middle of the 20th century a drug called chlorpromazine was discovered, which was initially used as an antihistamine, but for its properties on the central nervous system was useful for the treatment of psychotic patients. The discovery of chlorpromazine made it possible to begin to learn about neurotransmission systems involved in the pathology of schizophrenia, this knowledge has allowed progress on the search for new molecules which could result in effective treatment with minimal side effects.

*“La esquizofrenia no es un proceso que se padece de forma puntual, sino una condición que impregna la totalidad de la existencia y confiere a su portador un perfil psicológico constante y definido” (Colodrón 2002)*

## ■ ESQUIZOFRENIA A TRAVÉS DEL TIEMPO

La esquizofrenia es una enfermedad mental antigua y compleja que afecta al 1% de la población mundial sin distinción de género, cultura o clase social. Una mirada a la historia de las enfermedades mentales permite entender los beneficios del tratamiento farmacológico de los pacientes esquizofrénico cuyo obje-

tivo principal es mejorar la calidad de vida y propiciar la reinserción de los pacientes a la sociedad.

En la antigüedad, los tratamientos eran por demás desagradables, se creía que los enfermos estaban poseídos por el maligno, entonces eran sometidos a maltratos y torturas con el fin de producir la expulsión del demonio. Para evitar el padecimiento de cualquier tipo de enfermedad mental, la población recurría a la práctica de diversos rituales. Durante, la Inquisición, los maltratos y torturas se agravaron y muchos enfermos fueron quemados en la hoguera al ser considerados “brujos peligrosos” por su comportamiento extraño. En la época renacentista,

la autoridad eclesiástica fue sustituida por la autoridad secular, y los monasterios dejaron de cuidar a los enfermos mentales y la sociedad en lugar de encontrar un tratamiento adecuado se limitó a encarcelar a los enfermos más peligrosos junto a los presos comunes. El primer manicomio u hospital psiquiátrico del mundo, conocido con el nombre de “Hospital de los Pobres Inocentes” abrió sus puertas en Valencia en 1410. Posteriormente, este modelo de institución fue copiado por otras ciudades del continente europeo y americano. En el siglo XIX, algunos médicos e instituciones se esforzaron por mejorar las condiciones de vida de los pacientes, por ejemplo en Inglaterra, el Asilo Cuáquero de

## ■ María Graciela López Ordieres

Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires  
Cátedra de Farmacología

E-mail: glopez@ffyb.uba.ar

York disponía de un trato humanitario para los enfermos mentales y en el Hospicio de Bicêtre de París, el superintendente Phillippe Pinel liberaba a los enfermos de las cadenas logrando sorprendentes mejorías (Novella y Huertas, 2010).

El primero en definir a la esquizofrenia fue el psiquiatra alemán Emil Kraepelin (1856-1926) que utilizó el término *Dementia praecox* para describir a una nueva entidad nosológica basándose en las descripciones sobre la "hebefrenia" y la catatonía realizadas por Ewald Hecker y Karl Ludwig Kahlbaum respectivamente. Kraepelin también describió una serie de síntomas deficitarios: apatía, indiferencia, desorganización del pensamiento, disgregación psíquica, a las que podían asociarse síntomas accesorios como ideas delirantes, alucinaciones o trastornos psicomotores. Kraepelin diferenció dos formas evolutivas de la demencia precoz: la progresiva, que conducía a un deterioro permanente, y la que cursaba con brotes psicóticos sin presentar un déficit irreversible. En 1911, el psiquiatra suizo Eugene Bleuler (1857-1940) publicó "*Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*" obra en la que no se caracterizaba al cuadro a partir de su evolución sino como un rasgo psicopatológico fundamental: la escisión del yo (Novella y Huertas, 2010).

Bleuler describió a los síntomas fundamentales como las cuatro A:

- Trastornos en las **A**sociaciones, ideas y conceptos que no tienen relación, asociaciones "ilógicas" e incoherentes
- Trastornos **A**fectivos, gran tendencia al retraimiento y aplanamiento emocional o a la aparición de una afectividad incongruente

- **A**mbivalencia: presencia simultánea de pensamientos, sentimientos o actitudes contradictorias
- **A**utismo: predominio morboso de la vida interior sobre la vida de relación

Además, propuso distinguir los síntomas propios del "proceso patológico" de aquellos "síntomas secundarios que sólo comienzan a operar cuando la psique enferma reacciona" y estableció cinco formas clínicas: paranoica, catatónica, hebefrénica, simple y latente. Kurt Schneider (1887-1967) en su libro *Psicopatología Clínica* proporciona la caracterización de los síntomas esquizofrénicos, valiéndose de la observación clínica sin considerar a la evolución y al pronóstico de la enfermedad (Novella y Huertas, 2010).

En los años 80, aparece el Manual DSM-III, es decir el "Manual de Diagnóstico y Estadística sobre Enfermedades Mentales Tercera Edición", publicación que se actualiza periódicamente y que resume todos los criterios clínicos para las enfermedades mentales, entre ellas la esquizofrenia donde se establece una convergencia entre los criterios de Kraepelin, Bleuler y Schneider.

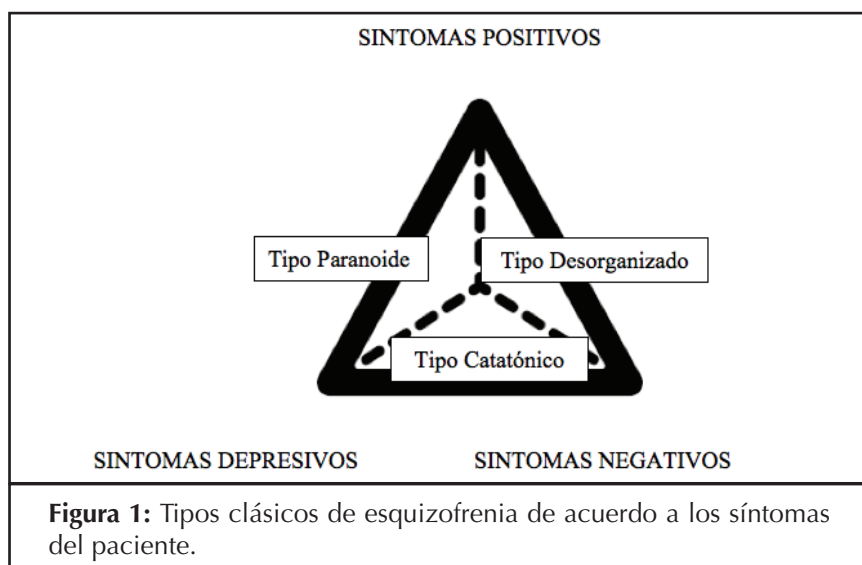
Desde su descripción clínica inicial, muchos investigadores se dedicaron al estudio de la esquizofrenia. Gabriel Langfeldt (1895-1983) diferenció a dos tipos de pacientes, los que presentaban "verdadera esquizofrenia" y los que presentaban "psicosis esquizofreniforme", basándose en criterios que el clasificó como sintomáticos y evolutivos (Langfeldt, 1969)

Luego, Timothy J. Crow dividió a los pacientes esquizofrénicos en dos grupos o tipos, los de tipo I que

presentaban síntomas psicóticos y buena respuesta a los neurolepticos y los de tipo II que presentaban síntomas negativos como afectividad aplanada, abulia, lenguaje empobrecido, déficits cognitivos y buena respuesta a antipsicóticos atípicos (Crow TJ, 1988).

La neurocientífica Nancy C. Andreasen, nacida en 1938 ha sido una pionera en el estudio de la esquizofrenia al llevar a cabo el primer estudio cuantitativo de resonancia magnética en pacientes esquizofrénicos y ha participado en la elaboración de las primeras escalas para medir los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. También, ha estudiado la relación entre los factores familiares y ambientales, la cognición y su relación con enfermedades mentales. Además, ha empleado la combinación de técnicas tanto genómicas como de neuroimagen con fines diagnósticos. Por esos años, Peter Liddle estudiando la perfusión cerebral pudo correlacionar los síntomas negativos con alteraciones en la perfusión frontal y los síntomas positivos con fallas en la perfusión de localización temporal (Liddle y col, 1992)

En 1990 se establece un modelo piramidal (Kay y Sevy, 1990) basado en la interrelación de los síntomas de las cuatro líneas principales: sintomatología positiva, negativa, depresiva y de la impulsividad/ agitación. Este modelo sugiere que la combinación de los ejes sintomáticos corresponde a los tipos clínicos clásicos de esquizofrenia por ejemplo la asociación de síntomas positivos y negativos da lugar a la aparición del tipo desorganizado, la asociación de síntomas positivos y depresión produce el tipo paranoide y finalmente la suma de síntomas negativos y depresivos da como resultado el tipo catatónico.



Los tipos de esquizofrenia están definidos por los síntomas que predominan en la evaluación del paciente con esquizofrenia y es frecuente que el cuadro incluya síntomas que son característicos de más de un subtipo.

**Tipo Paranoide** se caracteriza por la presencia de claras ideas delirantes y alucinaciones auditivas sin alteraciones en la afectividad, en el lenguaje y sin mostrar un comportamiento catatónico asociado. Fundamentalmente, las ideas delirantes son de persecución, de perjuicio o ambas, pero también puede presentarse ideas delirantes con otra temática aunque suelen estar organizadas alrededor de un tema coherente.

**Tipo desorganizado** se caracteriza por la presencia de un lenguaje desorganizado, un comportamiento desorganizado y alteración marcada en las emociones. Puede haber ideas delirantes y alucinaciones, pero no suelen estar organizadas en torno a un tema coherente. Las características asociadas incluyen rarezas del comportamiento.

**Tipo Catatónico** cuya característica principal es una marcada alteración psicomotora que puede incluir inmovilidad, actividad mo-

tora excesiva, negativismo extremo, mutismo o peculiaridades del movimiento voluntario.

## ■ ETIOLOGÍA

Actualmente se considera a la esquizofrenia como una enfermedad del neurodesarrollo de origen multifactorial. Factores genéticos, epigenéticos y ambientales, jugarían un importante papel en la etiología de la esquizofrenia. Dentro de los factores de riesgo ambientales se ha descrito a la desnutrición materna, a las infecciones virales durante periodos críticos del desarrollo fetal, a la hipoxia fetal y otras complicaciones obstétricas. (Mueser y Mc Gurk, 2004). Estudios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizados en varios países han señalado que la incidencia de este síndrome clínico es similar tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, pero destaca que la falta de acceso a los servicios de salud mental es un problema importante y establece que más del 50% de los esquizofrénicos no recibiría una atención adecuada, quizás porque este tipo de paciente es menos proclive a solicitar ayuda al resto de la sociedad o por que no cuenta con los recursos económicos suficientes como para solventar su tratamiento.

Varios factores sociales y demográficos aumentan el riesgo de esquizofrenia: la pobreza y una clase social baja han sido ligadas a altas tasas de esquizofrenia. Individuos nacidos en áreas urbanas tienen mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia que pacientes provenientes de áreas rurales. Aunque la incidencia de la enfermedad es similar entre los diferentes grupos étnicos, tasas aumentadas se han observado en grupos de inmigrantes por ejemplo los Afro- Caribeños en el Reino Unido y grupos de las Antillas y Surinam establecidos en Holanda. Estas diferencias podrían reflejar los efectos del estrés por pertenecer a un grupo étnico minoritario el que incrementa la vulnerabilidad a desarrollar la enfermedad en individuos biológicamente predispuestos (Mueser y Mc Gurk, 2004).

En relación a los factores genéticos se ha observado que las tasas de ocurrencia de esquizofrenia son más altas entre los parientes de los pacientes que en el resto de la población. La adopción y estudios realizados en gemelos han demostrado una causalidad genética. Por ejemplo, el riesgo de padecer esquizofrenia aumenta en un 50% cuando ambos padres son esquizofrénicos y un 60-84% cuando un gemelo es afectado (Canino y col., 1999). Los genes responsables identificados por estudios de ligamiento genéticos son: NRG-1 (neuroregulina-1), DISC-1 (disrupted in-schizophrenia-1; RSG-4 (regulador de la señalización de proteína G 4); COMT (catecol o metil- transferasa); DTNBP1 (disbindina); ERB4 (receptor de tirosina quinasa tipo 4), GRIN-1 (receptor del glutamato ionotrópico) y DAAO (D-amino-ácido oxidasa). Sin embargo, esta transmisión genética no sigue una herencia Mendeliana y sería mucho más probable que los genes, que cada uno tiene un efecto pequeño, actuarían en concierto propicia-

dos por factores ambientales (Mueser y Mc Gurk, 2004).

## ■ DESCRIPCIÓN CLÍNICA

La esquizofrenia se caracteriza por cuatro tipos de síntomas incluyendo síntomas psicóticos o positivos, síntomas negativos, alteraciones cognitivas y afectivas. Los síntomas positivos involucran la pérdida de contacto con la realidad, incluyen falsas creencias, experiencias perceptuales no compartidas por otros (alucinaciones) o comportamiento bizarro. Los síntomas negativos son estados deficitarios en los que procesos emocionales y de comportamiento están disminuidos o ausentes, entre los que se incluye afecto aplanado, apatía (disminución de la habilidad para iniciar y continuar con un proyecto) alogia (reducida cantidad o contenido del lenguaje). Los síntomas negativos son más perdurables y fluctúan menos que los síntomas psicóticos, siendo manifestaciones menos evidentes de la enfermedad, y hacen que los pacientes sean percibidos como personas perezosas y descuidadas. Los trastornos afectivos comprenden a la anhedonia (falta de placer), depresión y ansiedad, mientras que los trastornos cognitivos hacen referencia a todos los déficits en la adquisición, procesamiento y utilización de la información que pueden presentar los esquizofrénicos.

## ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la esquizofrenia se basa fundamentalmente en las entrevistas clínicas del psiquiatra con el paciente y su familia. Se suele realizar una historia clínica detallada y unas pruebas complementarias con el fin de excluir otras enfermedades y apoyar al diagnóstico. Estas pruebas incluyen análisis de sangre y de imágenes para comprobar anomalías en alguna imagen cerebral.

Dado que los tratamientos antipsicóticos pueden producir alteraciones en el hemograma y en los niveles plasmáticos de glucosa, colesterol y triglicéridos, es que se recomienda la realización de pruebas de laboratorio antes del inicio del tratamiento, lo que permitirá conocer los valores basales de los pacientes.

Además pueden efectuarse pruebas neurocognitivas, como el Wisconsin Card Sorting Test, consiste en dos juegos de 64 cartas (en su versión manual) cada uno; las cartas están compuestas por la combinación de tres clases de atributos: la forma (triángulo, estrella, cruz y círculo), el color (rojo, azul, verde y amarillo) y el número (uno, dos, tres o cuatro elementos). La tarea consiste en repartir las cartas con arreglo a un criterio, por ejemplo, el color. Cuando el sujeto realiza diez respuestas correctas consecutivas, consigue una categoría, y a partir de la última se cambia el criterio de clasificación sin previa advertencia. Si continúa clasificando las cartas con el criterio de la categoría anterior, suma puntos en contra. Esta prueba predice la capacidad para trabajar de los pacientes, es decir, las personas que pueden resolverlo con mínimo grado de error presentan mejores posibilidades de integrarse laboralmente a la sociedad (Grant y Berg, 1948).

## ■ FISIOPATOLOGÍA

Estudios de imágenes y de anatomía patológica permitieron revelar alteraciones en determinadas áreas cerebrales como por ejemplo: el sistema límbico y de las cortezas frontal, prefrontal y entorrinal, los ganglios de la base y el diencéfalo. Se ha descrito una disminución del árbol dendrítico neuronal y de la subpoblación de interneuronas gabaérgicas. Puede haber una migración aberrante de los grupos neuronales, un aumento de los ventrículos

cerebrales y una disminución de la actividad metabólica de la corteza frontal. Algunos de estas alteraciones pueden guardar relación con la sintomatología de la esquizofrenia, los trastornos del sistema límbico se relacionan con cambios del mundo afectivo y los de la corteza prefrontal con cambios de los síntomas negativos y cognitivos (Martínez-Cué y Flórez, 2014)

En los últimos años, se ha descrito al cerebro humano como una compleja red de regiones interconectadas estructural y funcionalmente. La función cerebral no es sólo atribuible a las propiedades de determinadas regiones o conexiones, sino que surge de la organización en red del cerebro como un todo, el "conectoma humano". Es por ello, que cualquier disfunción cerebral se podría producir por conexiones anormales de la red neuronal. Una alteración generalizada de la conectividad en pacientes esquizofrénicos ha sido descrita mediante estudios por imágenes, los que demostraron una disminución de la integridad de este sistema derivando en una alteración de la dinámica cerebral y una menor integración de la información entre los diferentes sistemas del cerebro humano (van den Heuvel, Sporns y Gel., 2013).

En un primer momento se postuló la participación de la dopamina (DA) en el desarrollo de la esquizofrenia, porque ciertos síntomas de la esquizofrenia se encontraron asociados a un exceso de DA cerebral o a un aumento en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos. Además, se observó que todos los fármacos antipsicóticos son esencialmente bloqueantes DA. Es por ello que se planteó la teoría de la "constricción de los límites de tolerancia a la dopamina", la que describe la coexistencia de situaciones de hiper e hipodopaminergia. En presencia de un



exceso de DA se produce una disminución de los receptores y viceversa frente a la disminución de este neurotransmisor. Entonces, en condiciones normales, cualquier situación de estrés libera DA en forma fásica, la que es rápidamente recaptada o metabolizada, sin que aparezca el mecanismo homeostático mencionado (Ruiz y col., 2010). Esta recaptación se lleva a cabo por el transportador dopaminérgico (DAT) y la metabolización a nivel de la postsinapsis por la enzima Catecol -O- Metil Transferasa (COMT). Los pacientes portadores de COMT anormal muestran alteraciones conductuales y cognitivas que se relacionarían con altas concentraciones de DA a nivel cerebral. En una situación de reposo, la DA se libera en forma tónica, y su efecto se mantiene por largo tiempo y frente al exceso o disminución del neurotransmisor cualquier mecanismo de compensación estaría presente. La liberación tónica de DA se mantendría por la estimulación del sistema del glutamato a nivel subcortical, porque a través de proyecciones glutamatérgicas cortico-subcorticales conseguiría el tono dopaminérgico adecuado (Grace, 2000). En la esquizofrenia, la desregulación dopaminérgica subcortical podría ser secundaria al fracaso de la corteza prefrontal (Weinberger y Lipska, 1995; Lewis y Levitt, 2002). Carlsson describió un modelo en el que la corteza prefrontal modularía la actividad cerebral del cerebro medio mediante una vía activadora glutamatérgica que proyecta hacia las neuronas dopaminérgicas; y otra vía inhibitoria glutamatérgica que proyecta hacia las interneuronas gabaérgicas (Carlsson y Lindqvist, 1963). Entonces, existiría una hipoglutamatergia corticosubcortical, con lo que la liberación tónica de DA estaría disminuida alcanzando una baja concentración en la brecha sináptica. Posteriormente, secundaria a esta disminución, se activarían

mecanismos homeostáticos de hipersensibilidad dopaminérgica, generando una hiperactivación dopaminérgica postsináptica en respuesta a una actividad dopaminérgica fásica (Grace, 2000).

La participación del sistema glutamatérgico en la patogenia de la esquizofrenia deriva de estudios farmacológicos en los que se aprecia que antagonistas de los receptores ionotrópicos del glutamato, los receptores N-Metil-D-Aspártico (NMDA), producían síntomas positivos, negativos y afectivos por lo que se dedujo que la enfermedad podría derivar de una hipoactividad glutamatérgica, que también reduciría la actividad GABAérgica al recibir proyecciones del sistema glutamatérgico, produciendo un fenómeno de desinhibición, con la activación de otros sistemas modulados por el sistema GABAérgico, por ejemplo el sistema dopaminérgico de proyección cortico-límbica. Además, se ha descrito que la sintomatología negativa de la esquizofrenia sería debida a una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal, debida al efecto inhibitorio que tendría la serotonina (Weinberger y col., 1988; Weinberger y Lipska, 1995). Es por ello, que los fármacos inhibidores de la función serotoninérgica desinhibirían la transmisión dopaminérgica en el córtex prefrontal, mejorando la clínica negativa (Kapur y Remington, 1996; Sepehry y col., 2007).

## ■ TRATANDO LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, es decir, que va a acompañar al paciente durante toda su vida y que necesita de un tratamiento adecuado. Normalmente, el tratamiento consiste en una combinación de tratamientos farmacológicos y psicoterapia. Si la esquizofrenia no se trata adecuadamente, la afección puede empeorar rápida-

mente y necesitar hospitalizaciones frecuentes. Estos aspectos pueden actuar conjuntamente y tener un efecto negativo en el bienestar del paciente y en el de sus familiares y amigos. Los antipsicóticos son los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la esquizofrenia. El primer antipsicótico fue la clorpromazina, que surge del trasteo de moléculas usadas como colorantes, primeramente fue conocida con el nombre 4560RP y usada como antihistamínico. Posteriormente Laborit notó que el fármaco presentaba un importante efecto tranquilizante y convenció a algunos psiquiatras para que la usaran en sus pacientes. El primer paciente que recibió clorpromazina fue un hombre de 24 años, que había presentado un episodio maniaco con síntomas psicóticos y en el que el nuevo producto demostró eficacia terapéutica. Posteriormente el psiquiatra Jean Delay y Pierre Deniker se interesaron por el producto tras escuchar los comentarios de un cirujano que era cuñado de Deniker. Por ese entonces llamaba la atención que la sustancia produjera un efecto tranquilizante sin sedación, es decir sin pérdida de la conciencia. La clorpromazina presentaba una capacidad de tranquilizar sin sedar, por lo que se la consideró como un fármaco "tranquilizante", término usado para englobar a fármacos similares. Más adelante, surgen moléculas como el meprobamato y las benzodiazepinas, lo que hizo necesario distinguir entre los "tranquilizantes mayores" como la clorpromazina y similares, fármacos hoy conocidos con el nombre de antipsicóticos y otros los "tranquilizantes menores", fármacos ahora conocidos como ansiolíticos (Medrano, 2012). Actualmente, existe una amplia variedad de antipsicóticos y el objetivo terapéutico es conseguir la dosis óptima de un medicamento que produzca una mayor mejoría clínica con los menores efectos se-

cundarios.

Se dispone de dos grandes grupos: antipsicóticos típicos y antipsicóticos atípicos. En la Tabla 1 se muestran los antipsicóticos típicos, según su estructura química.

Estos fármacos actúan como bloqueantes de los receptores dopaminérgicos del tipo D<sub>2</sub> de las vías dopaminérgicas cerebrales, por lo que se producen tanto efectos terapéuticos como adversos. A los efectos adversos debidos al bloqueo dopaminérgico se le suma el bloqueo

de receptores pertenecientes a otros sistemas de neurotransmisión. En la Tabla 2 se resumen las consecuencias clínicas por los bloqueos de receptores dopaminérgicos y de otros sistemas.

El efecto antipsicótico se refiere a

**Tabla 1. Antipsicóticos típicos**  
ANTIPSICOTICOS TIPICOS

GRUPO QUÍMICO	FÁRMACO ANTIPSICÓTICO
Fenotiazinas alifáticas	Clorpromazina, levomepromazina
Fenotiazinas piperidínicas	Tioridazina, pipotiazina
Fenotiazinas piperazínicas	Trifuperazina, perfenazina, flufenazina
Tioxantenos alifáticos	Clorprotixeno
Tioxantenos piperazínicas	Zuclopentixol
Butirofenonas	Haloperidol, bromperidol
Difenilbutilpiperidinas	Pimozida, fluspirileno, penfluridol
Dibenzoaxepinas	Loxapina
Dibenzotiepina	Clotiapina

**Tabla 2. Consecuencias debidas al uso de los antipsicóticos típicos**  
Consecuencias por el bloqueo de receptores

Bloqueo	Efecto clínico
Receptores D2 vía mesolímbica-cortical	Efecto antipsicótico
Receptores D2 vía nigroestriatal	Efectos extrapiramidales
Receptores D2 vía tuberoinfundibular	Hiperprolactinemia
Receptores D2 zona quimiorreceptora de gatillo del vómito	Antiemética
Receptores $\alpha$ -adrenérgicos	Hipotensión postural, aumento de la frecuencia cardíaca, sedación, congestión nasal, mareos, eyaculación retrograda
Receptores histaminérgicos tipo H1	Sedación, aumento de peso,
Receptores muscarínicos	Sequedad bucal, visión borrosa, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión intraocular, retención urinaria, delirio y trastornos cognitivos.

la eficacia sobre los síntomas positivos y la potencia antipsicótica se relaciona con el bloqueo de receptores  $D_2$ . Tienen poco efecto sobre los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas. Otra limitación, es la aparición de los efectos extrapiramidales, efectos indeseables más evidentes por el uso de antipsicóticos típicos. Los efectos extrapiramidales son efectos colaterales motores que consisten en un grupo de movimientos involuntarios de aparición temprana (agudos) y tardía (Jufé, 2001).

1. Distonías agudas son alteraciones del tono muscular que pueden manifestarse en un 5-15% de los pacientes como:

- espasmos músculos de la masticación
- hipertonia de la lengua que altera la producción del lenguaje
- contracción lenta de los músculos puede causar movimientos de los ojos protrusión de la lengua.

2. Parkinsonismo, es muy similar a lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson, que aparece entre los 5-30 días de iniciado el tratamiento y que se caracteriza por :

- bradiquinesia o aquinesia, consiste en la disminución o abolición de la actividad motora espontánea.
- temblor
- rigidez muscular

3. Acatisia, es una inquietud del movimiento que persiste cuando el paciente esta acostado y la presencia de algún movimiento observable por ejemplo: movimiento de las piernas al estar sentado, marchar en el lugar, mo-

vimientos de las manos.

4. Síndrome neuroléptico maligno se inicia con una importante rigidez muscular y elevación de la temperatura corporal asociadas a otros síntomas como diaforesis, disfagia, temblor, cambios en los niveles de conciencia.

5. Síndromes tardíos tienen una incidencia de 20-30% siendo más frecuentes en los ancianos, pero de mayor gravedad en los pacientes jóvenes. Se trata de movimientos anormales de tipo coreico, distónico o de otro tipo, que pueden aparecer luego de 3 meses de tratamiento. Lamentablemente, hasta el presente no se dispone de un tratamiento efectivo; es por lo que se trata de prevenirlos seleccionando un antipsicótico atípico que será administrado en la dosis más baja que controle la enfermedad, dado que altas dosis enmascaran inicialmente la aparición de estos síndromes tardíos para luego hacerse evidentes.

Además, pueden aparecer efectos adversos que afectan a los distintos órganos y sistemas:

- a) Efectos cardiovasculares aparición de arritmias cardíaca y alteraciones del ECG.
- b) Alteraciones hormonales dadas por una disminución en la secreción de insulina, ACTH, disminución de hormonas de la neurohipófisis.
- c) Alteraciones genitourinarias: dificultades de la micción, eyaculación retrógrada y priapismo.
- d) Trastornos hepáticos debidos a la administración de clorpromazina e independientes de las dosis

e) Trastornos oculares son de dos tipos, las fenotiazinas pueden producir tanto efectos reversibles (depósitos granulosos en la córnea y el cristalino) como efectos irreversibles como retinopatía pigmentaria causante de ceguera.

f) Alteraciones hematológicas: leucocitosis, eosinofilia, y agranulocitosis.

g) Alteraciones dermatológicas como urticarias, dermatitis o fotosensibilidad por exposición a la luz solar.

## ■ ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Son drogas que producen un efecto antipsicótico con una mayor eficacia sobre los síntomas positivos y negativos en dosis que no producen efectos extrapiramidales agudos, ni síndromes tardíos. Esta menor producción de síntomas extrapiramidales se debería a que los anti-*psicóticos atípicos* presentan una baja afinidad, una rápida disociación de los receptores dopaminérgicos de tipo  $D_2$  y una especial selectividad por los receptores localizados sobre el sistema límbico. Además, bloquean los receptores serotoninérgicos de tipo 5-HT<sub>2</sub>, por los cuales la serotonina inhibe la liberación de DA a nivel de los ganglios de la base, favoreciendo la liberación de DA y disminuyendo la aparición de los efectos extrapiramidales. Por ejemplo, la iloperidona es un bloqueante 5-HT<sub>2</sub>/ $D_2$  que ha demostrado producir pocos efectos extrapiramidales, con buena tolerabilidad en un rango de dosis de 8 a 32 mg/día. El bloqueo de receptores 5-HT<sub>2A</sub> produce una disminución de los síntomas negativos y un aumento de las funciones cognitivas, mientras que el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2c</sub> produce aumento de peso y un potencial efecto ansiolítico. Las

consecuencias por el bloqueo de los receptores  $\alpha_1$ ,  $H_1$  y  $M_1$  fueron descritas anteriormente (Jufe, 2001)

El aripiprazol, tiene alta afinidad por los receptores D2 a nivel nigroestriatal pero provoca pocos síntomas extrapiramidales, debido a ser un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos  $D_2$  que actuaría como un bloqueante en condiciones de hiperdopaminergia y como un agonista en condiciones de hipodopaminergia. El aripiprazol es también un agonista parcial de los receptores  $5HT_{1A}$  y posee un perfil antagonista sobre los receptores  $5HT_{2A}$ . En el año 2002, fue aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar en adultos. Los antipsicóticos atípicos suelen ser los fármacos de elección para el tratamiento de los trastornos psicóticos en la adolescencia, sin embargo ellos producen alta incidencia de trastornos metabólicos y aumento del peso corporal. Es por eso, que el

aripiprazol fue posteriormente autorizado para el tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes al no producir esas alteraciones (Tamminga, 2005).

En la siguiente Tabla 3 se muestran las afinidades de los antipsicóticos atípicos por los distintos receptores a las dosis diarias usuales.

En consecuencia, si bien producen pocos efectos extrapiramidales, pueden producir otros efectos adversos, que también han limitado su uso, por ejemplo la agranulocitosis producida por clozapina.

Efectos adversos de los bloqueantes  $5HT_2/D_2$  (Jufé 2001; Aichhorn y col., 2005)

a) Alteraciones del SNC: se ha comunicado una excesiva sedación, dosis dependiente que se produce sobre todo al inicio del tratamiento. Otro efecto central es la aparición de convulsiones

que se observan particularmente por el empleo de clozapina.

- b) Aumento de la temperatura corporal transitorio por la administración de clozapina ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ). Dado que la clozapina produce agranulocitosis, es importante descartar que los aumentos sean debidos a alguna infección.
- c) Cefaleas pueden aparecer por la administración de cualquier antipsicótico atípico.
- d) Alteraciones hormonales: la hiperprolactinemia se ha descrito principalmente por la administración de risperidona y en menor medida por los otros antipsicóticos atípicos. Alteraciones como la hiperglucemia, los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos, el hipotiroidismo y la secreción inapropiada de hormona antidiurética conduce a que se realicen controles de laboratorio periódicos, considerando que los

**Tabla 3.**  
Antipsicóticos atípicos, afinidad por receptores y dosis diaria usual

Fármaco	Receptores						
	$D_2$	$5HT_{2A}$	$5HT_{2C}$	$\alpha_1$	$H_1$	$M_1$	Dosis Diaria (mg)
<b>Clozapina</b>	Moderada <sup>1</sup>	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	75-900
<b>Olanzapina</b>	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Baja	Alta	5-20
<b>Risperidona</b>	Alta	Alta	Moderada	Moderada	Moderada	0	2-6
<b>Perospirona</b>	Alta	Alta	ND	Baja	ND	0	6-
<b>Iloperidona</b>	Alta	Alta	ND	Alta	Moderada	ND	8-32
<b>Ziprasidona</b>	Moderada	Alta	Alta	Moderada	Baja	0	80-160
<b>Quetiapina</b>	Moderada	Baja	Moderada	Alta	Moderada	Baja	250-750
<b>Zotepina</b>	Moderada	Alta	Baja	Moderada	Moderada	Baja	150-300
<b>Asenapina</b>	Moderada	Alta	Alta	Moderada	Moderada	0	5-10

<sup>1</sup> (sistema límbico)



**Tabla 4.**  
Factores involucrados en el no cumplimiento del tratamiento antipsicótico

FACTORES	CAUSAS
Factores relacionados con el paciente	Uso de alcohol y drogas de abuso
Factores relacionados con la medicación	Efectos adversos del fármaco Dosis inadecuadas
Factores ambientales/ socioeconómicos	Inadecuada supervisión Falta de solvencia económica para mantener el tratamiento.
Factores relacionado con el médico	Alianza terapéutica pobre

pacientes ancianos se encuentran particularmente afectados.

- e) Aumento de peso debido a los bloqueos de los receptores  $H_1$  y  $5HT_{2c}$
- f) Alteraciones en los valores de presión arterial, puede producirse hipotensión arterial postural, pero en pacientes tratados con clozapina pueden presentar hipertensión
- g) Alteraciones digestivas como aumento de la salivación y de los valores de las transaminasas hepáticas
- h) Alteraciones genito-urinarias, como por ejemplo: retención urinaria, impotencia y eyaculación retrógrada.
- i) Efectos oftalmológicos, cataratas por el uso de quetiapina

#### ■ ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO.

El tratamiento sólo puede funcionar si se cumple como se recomienda. Es común que las personas con esquizofrenia encuentren difícil continuar con el tratamiento, es por ello que 74% de los pacientes esquizofrénicos abandona el tratamiento

farmacológico entre el año y el año y medio. Una manera de controlar los síntomas de la enfermedad es tomando la medicación prescrita, sin embargo la falta de adherencia al tratamiento varía entre un 13% -80% que se hace más evidente si el tratamiento es iniciado con antipsicóticos típicos, ya que el 40% de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos abandona durante el primer año (Mussa, 2008). Los diversos factores por los que el paciente no se adhiere a un tratamiento antipsicótico se resumen en la Tabla 4.

#### ■ PERSPECTIVAS FUTURAS.

El tratamiento eficaz de los síntomas cognitivos de la esquizofrenia ha seguido siendo un objetivo difícil de alcanzar. A pesar del enfoque que los tratamientos actúan a través de los mecanismos colinérgicos, todavía se sabe poco sobre las anomalías dinámicas colinérgicas que contribuyen a la manifestación de los síntomas cognitivos en los pacientes. La evidencia de las investigaciones neurocientíficas y psicofarmacológicas básicas ayuda a proponer mecanismos colinérgicos detallados y objetivos de tratamiento para mejorar el rendimiento atencional. Se han observado anomalías dinámicas cognitivas dependientes del rendimiento en la actividad

colinérgica en modelos animales y sirven para refinar aún más dichas propuestas (Sarter y col., 2012). El hábito de fumar observado en pacientes con esquizofrenia puede ser un intento de compensar una disfunción colinérgica.

La neurotransmisión colinérgica desempeña un papel importante en la cognición y en los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia (D'Souza M y Markou A., 2012). Desde el punto de vista farmacológico, los receptores muscarínicos  $M_1$  tienen una importante función en regular al sistema límbico, cerebro medio y regiones corticales que se encuentran alteradas en la esquizofrenia y otros estados psicóticos. Sin embargo, hasta el momento, el uso de agonistas  $M_1$  no ha sido útil por su falta de selectividad, es decir por la capacidad de unirse a todos los receptores muscarínicos. Es por ello que se sintetiza AC42 una molécula pequeña que se comporta como agonista selectivo del receptor  $M_1$ , dado que se une de manera ectópica/ alostérica al sitio de fijación del receptor  $M_1$  y no presenta actividad sobre los otros subtipos de receptores muscarínicos. Otro ejemplo de modulador alostérico del receptor  $M_1$  lo constituye el alcaloide brucina. Otro blanco atractivo es el receptor colinérgico  $M_2$  porque interviene

en la plasticidad neuronal y en los procesos cognitivos, sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos se encuentra limitado porque el receptor  $M_2$  además de los efectos centrales, modula la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal (Sur y Kinney, 2005). Familias canadienses de pacientes esquizofrénicos han demostrado que los genes del receptor  $M_5$  en combinación con los genes del receptor nicotínico  $\alpha 7$  localizados en el cromosoma 15q13 estarían relacionados con la esquizofrenia (DeLuca V y col., 2004). Además, los antipsicóticos olanzapina y clozapina son potentes antagonistas del receptor  $M_5$ , es por lo que estos hallazgos sugieren que el receptor  $M_5$  es un blanco terapéutico atractivo para el desarrollo de nuevos antipsicóticos (Sur y Kinney, 2005).

La hipótesis glutamatérgica sugiere que una disminución de la actividad glutamatérgica a nivel cortical y subcortical tiene un importante papel en la patología de la enfermedad. Consistente con esta hipótesis se detectaron bajos niveles de glutamato en LCR y en cerebros post-mortem de los pacientes esquizofrénicos. Además se ha mencionado la participación de los receptores NMDA porque la administración del antagonista no competitivo fenclidina (PCP o polvo de ángel) o la ketamina inducen las características principales de la esquizofrenia. Cuando estas sustancias se administran a ratones éstos desarrollan los síntomas de la esquizofrenia (aumento de la locomoción, conducta esterotipada y disminución de la memoria de trabajo), las manifestaciones disminuyen por la administración de antipsicóticos. El mecanismo sugiere que un aumento en el eflujo cortical del glutamato producido por el bloqueo de los receptores NMDA selectivamente disminuye la actividad GABAérgica conduciendo a una desinhibición

de las neuronas glutamatérgicas y un aumento en la liberación del glutamato. El receptor glutamatérgico metabotrópico mGlu5 está asociado al receptor NMDA y podría regular el tono de los receptores NMDA en regiones del cerebro anterior. Es por ello, que la administración de agonistas mGlu5 podría ser una alternativa terapéutica. Sin embargo, dado que el sitio de fijación para el glutamato está altamente conservado para todos los subtipos de receptores mGlu, ha sido difícil desarrollar ligandos altamente selectivos para el receptor mGlu5. Entonces se desarrollaron potenciadores alostéricos selectivos para estos receptores que presentaron una potencial actividad antipsicótica. También se desarrollaron agonistas del receptor mGlu tipo II que inhiben la liberación del glutamato, en ciertas regiones cerebrales relacionadas con la esquizofrenia y presentan un perfil antipsicótico en modelos animales (Chavez Noriega y col., 2005).

Diversas estrategias se emplean para potenciar la función de los receptores NMDA, por 1) la activación directa del sitio de fijación glicina b en el receptor NMDA por glicina y D-serina 2) el bloqueo del transportador de glicina, a fin de aumentar los niveles sinápticos de glicina 3) prevención de la degradación de D-serina y 4) el aumento de la conversión de L-serina a D-serina (Kinney y Sur, 2005).

La adenosina sería otro neurotransmisor involucrado que ha conducido a la formulación de la hipótesis de la adenosina en la esquizofrenia; la que postula que una disfunción adenosinérgica podría contribuir a la aparición de múltiples disfunciones características de la enfermedad a través de diversos mecanismos. La adenosina es un modulador homeostático bioenergético que es capaz de afectar las actividades

de la dopamina y el glutamato cerebrales, por lo que ha representado ser un candidato prometedor para revertir el desequilibrio funcional en estos sistemas de neurotransmisores que participan en la génesis de los síntomas de la esquizofrenia, así como para restaurar la homeostasis bioenergética (Boison y col., 2012).

En modelos animales, el antagonismo de los receptores GABAA en la corteza prefrontal induce impulsividad y deterioro cognitivo. Modelos de ratones deficientes en la subunidad  $\alpha 5$  de los receptores GABAA tienen las anomalías propias de la enfermedad. La activación de receptores GABAA extrasinápticos revierte los déficits de memoria de reconocimiento en un modelo animal de esquizofrenia. Se ha demostrado que el modulador alostérico SH-053-2'F-R-CH3, de receptores GABAA que contienen la subunidad  $\alpha 5$  resulta terapéutico en el modelo de desarrollo de acetato de metilazoxetanol de la esquizofrenia (Hines y col., 2012).

Finalmente, cabe destacar que dentro de los nuevos tratamientos antipsicóticos también se podría involucrar a la marihuana. En relación a ella, es bien conocido que dosis elevadas de cannabis pueden producir psicosis, por lo tanto el consumo abusivo de esta planta puede ser un factor de riesgo, pero la manifestación de la enfermedad se dará solo en pacientes vulnerables (Muller-Valh, 2008). Una sustancia que podría ser usada sería el cannabidiol, porque no tiene un componente psicoactivo y ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psicosis aguda (Leweke y col., 2008).

## ■ BIBLIOGRAFÍA

Aichhorn W., Gasser M., Weiss E M., Adlassnig C., Marksteiner J. (2005) Gender differences

- in pharmacokinetics and side effects of second generation antipsychotic drugs. *Current Neuropharmacology* 3, 73-65.
- Boison D., Singer P., Shen H., Feldon J., Yee B. (2012) Adenosine hypothesis of schizophrenia--opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology* 62, 1527-1543.
- Canino G., Bird H., Rubio-Stipec M., Milagros Bravo M., Alegria M. (1990) Children of Parents with Psychiatric Disorder in the Community. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 29, 398-406.
- Carlsson A., Lindqvist M. (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 20,140-144.
- Chavez Noriega L., Marino M., Schaffhauser H., Campbell U., Conn P. (2005) Novel potential therapeutics for schizophrenia: Focuss on the modulation of metabotropic glutamate receptor function. *Current Neuropharmacology* 3, 9-34.
- Colodrón, A. (2002). La condición esquizofrénica. Ed. Madrid: Triacastela, España.
- Crow TJ. (1985) The Two-syndrome Concept: Origins and Current Status. *Schizophr Bull* 11, 471-488.
- De Luca V., Wang H., Squassina A., Wong G., Yeomans J., Kennedy J (2004) Linkage of M5 muscarinic, alpha 7 nicotinic receptor genes on 15q13 to esquizofrenia. *Neuropsychobiology* 50, 124-127.
- D'Souza MS1, Markou A. (2011) Neuronal mechanisms underlying development of nicotine dependence: implications for novel smoking-cessation treatments. *Addict Sci Clin Pract.* 6, 4-16.
- Grace A. (2000) The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction* 95, 119-128.
- Grant DA, Berg EA. (1948) A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology* 38, 404-411.
- Hines R., Davies P., Stephen A., Moss J., Maguire J. (2012) Functional regulation of GABAA receptors in nervous system pathologies. *Curr Opin Neurobiol* 22, 3-15.
- Jufé G. (2001) Antipsicóticos en Psicofarmacología Práctica. Ed. Polifemos. Buenos Aires, Argentina.
- Leweke F., Piomelli D., Pahlisch F., Muhl D., Perth C., Hoyer C., Klosterkötter J., Hellmich M., Cohete D. (2012) Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2, 94.
- Kapur S., Remington G. (1996) Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153, 466-76.
- Kay SR., Sevy S. (1990) Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 16, 537-545.
- Kinney G., Sur C. (2005) Glycine site modulators and Glycine transporter-1 inhibitors as novel therapeutic targets for the treatment of schizophrenia. *Current neuropharmacology* 3, 35-43.
- Langfeldt G. (1969) Schizophrenia: Diagnosis and prognosis. *System Research and Behavioral Science* 14, 173-182.
- Leweke F., Piomelli D., Pahlisch F., Muhl D., Perth C., Hoyer C., Klosterkötter J., Hellmich M., Cohete D. (2012) Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2, 94.
- Lewis D., Levitt P. (2002) Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 25, 409-432.
- Liddle P., Friston K., Frith C., Frackowiak R. (1992) Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med*, 85, 224-227.
- Martínez-Cué C., Flórez J. (2014) Fármacos antipsicóticos en Farmacología Humana de J. Flórez 6ta edición. Ed. Masson-Elsevier.
- Medrano J. (2012) Las bodas de diamante de la clorpromazina. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría* 32, 851-886.
- Mussa A. (2000) Adherencia al tratamiento psicofarmacológico. *Psicofarmacología* 6, 16-21.
- Mueser KT., McGurk SR. (2004) Schizophrenia. *Lancet* 363, 2063-72.
- Müller-Vahl K. (2008) Cannabinoides y esquizofrenia: ¿dónde está el vínculo? *Cannabinoids* 3, 11-15.

Novella E., Huertas R. (2010) El síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider. *Clínica y Salud* 3, 205-219.

Ruiz J., de la Vega Sánchez D., Páez P. (2010) Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia Clínica y Salud 21, 1-20.

Sarter M., Lustig C., Taylor S. (2012) Cholinergic contributions to the cognitive symptoms of schizophrenia and the viability of cholinergic treatments. *Neuropharmacology* 62, 1544-1553.

Sepehry A., Potvin S., Elie R., Stip E. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a metaanalysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 68, 604-610.

Sur C., Kinney G. (2005) Selective targeting of muscarinic receptor: Novel therapeutic. Approaches for psychotic disorders. *Current Neuropharmacology* 3, 63-71.

Tamminga C. (2005) Partial dopamine agonists and the treatment of psychosis. *Current Neuropharmacology* 3, 3-8.

van den Heuvel M., Sporns O., Collin G., Scheewe T., Mandl R. Cahn W., Goñi J., Hulshoff Pol H., Kahn R. (2013) Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 70, 783-792.

Weinberger D., Berman K., Illowsky B. (1988) Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 45, 609-615.

Weinberger D., Lipska B. (1995) Cortical maldevelopment, antipsychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 1, 87-110.

## ■ GLOSARIO

**Agonista:** es aquella sustancia que es capaz de unirse a un receptor celular y provocar una acción determinada en la célula generalmente similar a la producida por una sustancia fisiológica.

**Agranulocitosis:** también conocida como granulopenia, es una forma de escasez de glóbulos blancos de la sangre, que implica bajos niveles de granulocitos.

**Alucinación:** percepción de visiones, sonidos u olores que parecen reales, pero no lo son, porque son creados por la mente.

**Antagonista:** se une a un receptor, no solamente no lo activa, sino que también bloquea su activación por los agonistas.

**Comportamiento bizarro:** comportamiento extraño, curioso, estafalario, extravagante, chocante, raro.

**Corteza cerebral:** tejido nervioso que cubre la superficie de los hemisferios cerebrales, donde ocurre la percepción, la imaginación, el pensamiento, el juicio y la decisión.

**Dendritas:** son las prolongaciones ramificadas que salen del cuerpo de una neurona y por las que recibe los impulsos nerviosos de otras neuronas a través de las sinapsis.

**Diencéfalo:** parte del encéfalo que constituye la zona del cerebro de desarrollo más avanzado en la escala evolutiva de los animales.

**Dopamina:** es un neurotransmisor o transmisor químico que participa de importantes funciones dentro del sistema nervioso central.

**Efectos alostéricos:** es un modo de regulación de los receptores, por el que la unión de una molécula en una ubicación (sitio alostérico) modifica las condiciones de unión de otra molécula en otra ubicación (sitio activo) del receptor distante del primero.

**Efectos extrapiramidales:** son efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos, que pueden causar movimiento y problemas de control muscular en todo su cuerpo.

**Epigenética:** es el estudio de modificaciones en la expresión de genes que no obedecen a una alteración de la secuencia del ADN y que son heredables. Fuentes de modificaciones importantes de los genes son los factores ambientales, que pueden afectar a uno o varios genes con múltiples funciones.

**Interneurona:** es una neurona integradora del sistema nervioso central, generalmente pequeña y de axón corto, que interconecta con otras neuronas pero nunca con receptores sensoriales o fibras musculares, permitiendo realizar funciones más complejas.

**Ligando:** es una molécula que envía una señal al unirse al centro activo de una proteína.

**Neurotransmisión o transmisión sináptica:** es el proceso mediante el cual las moléculas de señalización llamadas neurotransmisores son liberadas por una neurona, uniéndose y activando los receptores de la misma o de otra neurona.

**Serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT)** es un neurotransmisor, es de-



cir una sustancia que producen las neuronas para comunicarse entre sí.

**Sinapsis:** es una unión intercelular especializada entre neuronas o entre una neurona y una célula efectora (casi siempre glandular o muscular). La sinapsis química se establece entre células que están separadas entre sí por un espacio de unos 20-30 na-

nómetros (nm), la llamada hendidura sináptica.

**Sistema límbico:** parte del cerebro que incluye al cuerpo calloso, septum, hipocampo, tálamo, el hipotálamo y la amígdala cerebral, que regula las emociones, la memoria, el hambre y los instintos sexuales.

**Transportador:** son estructuras proteicas que funcionan como transportadores integrales de la membrana plasmática para regular las concentraciones de los neurotransmisores como la serotonina, dopamina, norepinefrina.

**¡¡Oferta!!**  
Pipetas y Artículos Plásticos



buscamente publicidad

Oferta promocional. Precios especiales de pipetas, transportes y artículos plásticos hasta el 30/6/2007.

Para encontrar todas las soluciones en instrumental, no hace falta investigar.





