



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA “MANUEL
VELASCO SUÁREZ”

**Medición de glutamato en el cuerpo estriado de pacientes en
primer episodio psicótico con espectroscopia por resonancia
magnética; estudio longitudinal**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

PABLO LEÓN ORTIZ

TUTOR

FRANCISCO CAMILO DE LA FUENTE SANDOVAL

COTUTOR

ARIEL GRAFF GUERRERO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1. ANTECEDENTES

1.1 Introducción

La psicosis se caracteriza por la presencia de ideas delirantes y alucinaciones. Las ideas delirantes son creencias falsas que alteran el funcionamiento del individuo. Las alucinaciones son percepciones anormales que ocurren sin estímulos desencadenantes y que pueden presentarse en cualquier modalidad sensorial. La psicosis es el síntoma medular de los llamados trastornos psicóticos, los cuales incluyen: el trastorno psicótico breve, el trastorno delirante primario, el trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico compartido y trastorno psicótico no especificado. Además, la psicosis puede presentarse de forma común en trastornos diferentes a los psicóticos como son el trastorno depresivo mayor, trastorno adaptativo (duelo), trastorno bipolar (manía), encefalitis, entre otros (APA 2000).

Con lo anterior es claro que la psicosis es un síntoma frecuente y poco específico para el diagnóstico. Sin embargo, los estudios longitudinales de pacientes con primer episodio psicótico han mostrado que entre el 50-84% de los pacientes con un primer episodio tendrán como diagnóstico final esquizofrenia (Baldwin, Browne et al. 2005; Addington, Chaves et al. 2006; Chaves, Addington et al. 2006), incluso llegando a considerarse como sinónimos en la literatura (Baldwin, Browne et al. 2005).

1.2 Características sociales y epidemiológicas de la esquizofrenia.

La esquizofrenia es una enfermedad mental, que representa un alto costo para la sociedad. En la Unión Europea, se estima que el costo total anual para tratar los trastornos psicóticos es de \$93.9 billones de euros (Smith 2011). Esta enfermedad ocasiona incapacidad en diferentes áreas del funcionamiento general; actualmente la Organización Mundial de la Salud la ha clasificado como un problema de salud pública, representando la novena causa de discapacidad en el mundo (Desjarlais 1995). De manera particular, esta enfermedad fue la quinta causa de hospitalización en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez durante el año 2006 (INNN 2006).

La prevalencia de la enfermedad es alta, representando el 1% de la población mundial, con una incidencia anual de 0.2 a 0.4 por cada 1000 habitantes. Su curso es crónico y tiene un inicio temprano; generalmente durante la adolescencia o en la etapa más productiva de un individuo (Mueser and McGurk 2004). El inicio después de los 30 años es poco común y

muy raro después de los 40 años. Afecta por igual a hombres y mujeres, pero los síntomas aparecen entre los 15 y 25 años en los hombres y entre los 25 y los 30 años en las mujeres (Mueser and McGurk 2004). La presencia de esquizofrenia es mayor en los familiares de pacientes con este diagnóstico, en relación a la población general. Estudios de adopción y en gemelos han mostrado un riesgo diez veces mayor cuando existe un familiar de primer grado afectado (van Haren, Rijsdijk et al. 2012).

En la actualidad se desconoce la causa de la esquizofrenia. Sin embargo, se ha propuesto como una enfermedad de origen multifactorial, resultado de la combinación de cierta susceptibilidad genética y diversos factores ambientales (Kirkbride, Fearon et al. 2006; Owen, Craddock et al. 2007).

1.3 Fisiopatología; teorías dopaminérgica y glutamatérgica

Hasta el momento se han propuesto dos teorías principales en la fisiopatología de la esquizofrenia: la glutamatérgica y la dopaminérgica.

En cuanto a la dopaminérgica, muchos estudios han mostrado que los pacientes con esquizofrenia, durante los síntomas psicóticos activos, presentan un aumento en la síntesis de dopamina (Reith, Benkelfat et al. 1994) y un nivel aumentado en la dopamina sináptica (Abi-Dargham, Rodenhiser et al. 2000). Existiendo evidencia que apunta a un claro aumento en la transmisión de la monoamina, probablemente debido una desregulación pre sináptica, más que en un cambio en el número de receptores (Kapur 2003).

Hasta el día de hoy, el manejo farmacológico de la esquizofrenia se basa en moléculas antagonistas o agonistas parciales de los receptores D₂ a dopamina (Kapur, Zipursky et al. 2000; Seeman and Kapur 2000; Mamo, Graff et al. 2007) y su efecto clínico ha sido en gran medida, la base para la “hipótesis dopaminérgica” de la enfermedad (Howes and Kapur 2009), que propone una función aberrante de éste sistema de neurotransmisión (Sato, Numachi et al. 1992; Laruelle, Abi-Dargham et al. 1996; Abi-Dargham, Gil et al. 1998; Hietala, Syvalahti et al. 1999; Kapur 2003). La hipótesis ha sido reforzada por observaciones recientes, en donde ya se muestra mayor capacidad de (18) F-dopa en el cuerpo estriado de sujetos con síntomas prodrómicos de la enfermedad (Howes, Montgomery et al. 2009). A pesar de que los fármacos actuales mejoran la sintomatología psicótica en muchos sujetos, la mejoría de los síntomas relacionados con el aplanamiento afectivo (negativos) y el deterioro cognitivo mejoran sólo de manera mínima (Lieberman, Stroup et al. 2005), haciendo de esta hipótesis un modelo útil, pero no suficiente para la comprensión y el estudio de la psicosis en su conjunto. De esta forma, 50 años después del descubrimiento del primer antipsicótico (la clorpromazina) el tratamiento de la esquizofrenia continua siendo fundamentalmente el

mismo (Lieberman, Stroup et al. 2005). El antipsicótico más eficaz que existe actualmente es la clozapina, desarrollado en 1961, y hasta el momento han fallado todos los intentos de desarrollar un compuesto igualmente efectivo, libre de los efectos adversos ortostáticos y hematológicos. Esta falla, como se ha mencionado, es principalmente notoria en la resolución de los síntomas negativos y cognitivos, que son predictores clave del nivel de funcionalidad que puede alcanzar un paciente afectado (Anderson, Volk et al. 1996; Goldberg and Weinberger 1996; Green and Nuechterlein 1999; Kirkpatrick, Fenton et al. 2006). Más aún, en un número significativo de individuos, muchos de los síntomas positivos de la enfermedad pueden persistir a pesar de tratamiento antipsicótico agresivo (Foussias and Remington 2010). Es importante mencionar, que no solo los compuestos dirigidos hacia los receptores D_2 de dopamina han fallado en mejorar los síntomas nucleares en muchos pacientes, también los fármacos dirigidos a receptores serotoninérgicos, por ejemplo a los $5-HT_{2A}$, han mostrado la misma o incluso menor eficacia, comparados con antipsicóticos típicos como el haloperidol (Marder 1999; Varty, Bakshi et al. 1999; Meltzer, Arvanitis et al. 2004).

Por otro lado, la neurotransmisión glutamatérgica ha emergido como uno de los blancos más prominentes en el estudio de la fisiopatología de la esquizofrenia. La hipótesis, deriva principalmente de la evidencia de que la hipofunción del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) de glutamato, inducida por drogas (p. ej. Fenilciclidina, ketamina), que es capaz de producir síntomas psicóticos muy similares a los de la enfermedad (Olney and Farber 1995; Javitt 2007).

El glutamato es el aminoácido más abundante en el cerebro humano, con una concentración aproximada de 8 a 12 mmol (Pouwels and Frahm 1998). Se sabe que actúa como un neurotransmisor excitatorio en el metabolismo de las mitocondrias. La teoría glutamatérgica puede rastrearse hasta finales de los años cincuenta, con la síntesis de los anestésicos disociativos fenilciclidina (PCP) y Ketamina (Chen and Weston 1960), seguido por la primera demostración de la capacidad de estos compuestos para producir psicosis en humanos (Luby, Gottlieb et al. 1962); posteriormente por el descubrimiento del receptor de PCP (Zukin and Zukin 1979) y finalmente, del descubrimiento de que estos compuestos funcionan bloqueando el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Javitt and Zukin 1991). La inducción de síntomas negativos y disfunción cognitiva por medio de PCP y ketamina, sugiere que este modelo puede ser particularmente relevante en el pobre desenlace de algunos pacientes (Egerton, Fusar-Poli et al. 2012). Otra pieza de evidencia que involucra al glutamato en la psicosis, y que surgió de manera inesperada, son las observaciones recientes de que los síntomas psicóticos que aparecen en el lupus eritematoso sistémico y otras

enfermedades autoinmunes, pueden originarse debido a la producción de anticuerpos anti-NMDA en el sistema nervioso central (Omdal, Brokstad et al. 2005).

Un estudio reciente revigorizó el interés terapéutico por la vía glutamatérgica. En él se mostró que actuando sobre éste sistema, puede lograrse una mejoría clínica de los síntomas, de forma equivalente a un antagonista dopaminérgico (Patil, Zhang et al. 2007). En este estudio se utilizó una nueva molécula con agonismo altamente selectivo para los receptores metabotrópicos de glutamato mGlu 2 y 3. Para la exploración de su mecanismo de acción, se utilizó un modelo de roedores expuestos a fenilciclidina (PCP), en los que se comparó la actividad del nuevo compuesto vs olanzapina (antipsicótico atípico). Se examinó la habilidad del nuevo medicamento para bloquear la hiper-locomoción inducida por PCP en ratones comunes y en ratones genéticamente modificados (knock-out) que carecían de los receptores mGlu 2/3.

La administración de PCP produjo un incremento de la actividad motora en ambos grupos de roedores. La nueva molécula inhibió este efecto en los ratones comunes y no tuvo ningún efecto en el grupo de ratones knock-out. Por otro lado, la olanzapina fue efectiva en disminuir la locomoción en ambos grupos. Esto demuestra que la nueva molécula ejerce su efecto a través de la activación específica de los receptores mGlu2 y 3 y de manera distinta a la olanzapina (Patil, Zhang et al. 2007).

Se ha propuesto que el efecto progresivo y deteriorante de la enfermedad puede explicarse parcialmente por la toxicidad en neuronas corticales, secundaria a la mayor exposición a glutamato (Sharp, Tomitaka et al. 2001), que a su vez ocurre como una medida compensatoria en respuesta a hipofunción del receptor NMDA (Olney and Farber 1995).

1.4 Abordaje de la hipótesis glutamatérgica

Desde el punto de vista pre sináptico, la causa potencial más obvia para la hipofunción del receptor NMDA, sería la reducción en el tono glutamatérgico general del encéfalo, generando un déficit global de la neurotransmisión. A pesar de que existen reportes de niveles menores de glutamato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esquizofrenia (Kim, Kornhuber et al. 1980), estudios recientes no han corroborado el hallazgo (Javitt and Zukin 1991), sugiriendo alteraciones más complejas de la función de este neurotransmisor. De hecho en los últimos 20 años, se ha demostrado que un estado hiper-glutamatérgico, más que uno hipo-glutamatérgico, es crítico en la esquizofrenia y potencialmente está mediado por la activación de los receptores AMPA (Moghaddam 2003). Un hallazgo clave que apoya la teoría de hiperactividad glutamatérgica, es que en modelos animales la inyección sistémica de antagonistas a receptores NMDA, a dosis que alteran las funciones cognitivas y producen

estereotipias motoras, incrementan el flujo de glutamato en la corteza prefrontal (Liu and Moghaddam 1995; Moghaddam, Adams et al. 1997; Moghaddam and Adams 1998; Lorrain, Baccei et al. 2003). El incremento en los niveles de glutamato extracelular, tiene una importante significancia funcional, ya que el bloqueo de los receptores AMPA reduce las alteraciones motoras y cognitivas producidas por el bloqueo de NMDA (Moghaddam, Adams et al. 1997). Así, el antagonismo de los receptores NMDA parece incrementar la liberación de glutamato en algunas sinapsis, aumentando entonces la neurotransmisión de este aminoácido en receptores distintos al NMDA, especialmente en los receptores AMPA. Este hallazgo sugiere que las consecuencias conductuales y cognitivas de la deficiencia de NMDA, no se deben a una hipofunción glutamatérgica generalizada, sino a una desregulación en la neurotransmisión que potencialmente involucra hipofunción en NMDA pero un exceso de actividad en los otros receptores de glutamato.

Dos líneas de investigación adicionales, derivadas de estudios en animales y humanos, apoyan este mecanismo; una de ellas es el incremento de la actividad en la corteza prefrontal secundaria al antagonismo de NMDA en estudios de resonancia magnética funcional, realizado en humanos (Breier, Malhotra et al. 1997; Vollenweider, Leenders et al. 1997) y el otro, que muestra actividad neural espontánea por medio de registros de unidad única que muestran picos aleatorios en roedores despiertos (Jackson, Homayoun et al. 2004). Aunque este incremento de la actividad puede sonar contradictorio en el contexto de la “hipofrontalidad” observado en la esquizofrenia, este puede generar un patrón desorganizado de actividad, introduciendo “ruido” a la neuroconducción e interrumpiendo la habilidad de las neuronas corticales para procesar la información relevante.

La pregunta principal en este contexto es ¿Cuál es el mecanismo por el cual el antagonismo o hipofunción de NMDA incrementa y por lo tanto desorganiza el funcionamiento de las neuronas corticales? Está bien establecido que la actividad de las neuronas piramidales hipocampales y neocorticales se encuentra bajo el control regulatorio de las interneuronas GABAérgicas. Sin esta inhibición GABAérgica, las señales excitatorias que llegan a las neuronas piramidales podrían causar una reacción en cadena que genere una activación cada vez mayor. La regulación o estabilización de las descargas de las neuronas piramidales por medio de las interneuronas GABA, es fundamental para la coordinación de los sistemas corticales que regulan el comportamiento (Buzsaki, Geisler et al. 2004). Un ejemplo clásico de la influencia GABAérgica, es la inhibición por retroalimentación donde se atenúa el efecto excitatorio aferente sobre las neuronas piramidales debido a la co-activación de las interneuronas GABA que hacen sinapsis en las mismas neuronas piramidales. Así, un incremento en la activación de la interneuronas, resulta en un decremento en la actividad de

las neuronas piramidales. De manera inversa los procesos que inhiban la actividad de las neuronas GABAérgicas, estimularán o “desinhibirán” a las neuronas piramidales.

En el hipocampo y la neocorteza hay subtipos de interneuronas que tienen un menor umbral para la generación de un potencial de acción, en comparación con neuronas piramidales (Csicsvari, Hirase et al. 1998; Maccaferri and Dingledine 2002). Este estado de “mayor despolarización” puede indicar que una mayor cantidad de canales ligados al receptor NMDA, dependientes de voltaje, se encuentran abiertos. Así cuando el sistema es expuesto a un antagonista de NMDA, existe un efecto preferencial sobre las interneuronas GABA. Esto produciría un estado artificial de desinhibición mientras los antagonistas de NMDA produzcan un decremento transitorio en la tasa de disparo de las neuronas GABAérgicas, lo cual incrementa la actividad en las neuronas piramidales (Homayoun and Moghaddam 2007). La disminución del estímulo GABA sobre las células piramidales genera un patrón inestable de actividad, secundario a una mayor actividad y un mayor reclutamiento neuronal, produciendo una señalización “ruidosa” como se he descrito en registros sobre animales (Jackson, Homayoun et al. 2004). En resumen, la desinhibición inducida por hipofunción del receptor NMDA, puede comprometer la capacidad de las neuronas piramidales para responder a los estímulos aferentes y coordinar apropiadamente el flujo de información con las regiones subcorticales.

Desde el punto de vista pos sináptico es importante pensar en las causas que conducen a una disfunción del receptor NMDA. Este es un heteroligómero compuesto por una composición variable de las subunidades NR1, NRA-D y NR3A-B. Se han descrito alteraciones complejas en la composición de estas subunidades en pacientes con esquizofrenia (Kristiansen, Huerta et al. 2007). De manera adicional se han reportado asociaciones genéticas de esquizofrenia con polimorfismos de las subunidades NR1 (Begni, Moraschi et al. 2003) y NR2B (Qin, Zhao et al. 2005; Martucci, Wong et al. 2006; Allen, Bagade et al. 2008), sugiriendo que las anomalías en la expresión o el funcionamiento de los receptores NMDA pueden contribuir de manera directa al desarrollo de esquizofrenia.

Los receptores NMDA principalmente se localizan de manera post sináptica en terminales dendríticas, sin embargo existen poblaciones presinápticas que regulan la liberación de glutamato (Javitt, Jotkowitz et al. 1987; Corlew, Brasier et al. 2008; Larsen, Corlew et al. 2011) y el crecimiento de los conos en los oligodendrocitos (Matute, Melone et al. 2005) y cuya disfunción puede ser responsable de las anomalías en la sustancia blanca en pacientes con esquizofrenia (Ardekani, Bappal et al. 2005).

1.5 Interacción dopamina-glutamato

La interacción entre los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico ha sido ampliamente documentada (Cepeda and Levine 1998; Levine and Cepeda 1998; Kulagina, Zigmond et al. 2001; David, Ansseau et al. 2005). El efecto del glutamato sobre la liberación de dopamina ha ocasionado resultados contradictorios, poniendo en evidencia una función dual, excitadora e inhibidora (Leviel, Gobert et al. 1990).

Se han encontrado menores niveles de glutamato y aspartato en el tejido cortical de estos pacientes (Tsai, Passani et al. 1995). Además, se ha descrito una relación inversa entre la concentración de glutamato en el LCR y la presencia de síntomas positivos (Faustman, Bardgett et al. 1999). Por otro lado, se ha encontrado un incremento de los axones glutamatérgico en la corteza del cíngulo de pacientes con esquizofrenia (Benes, Sorensen et al. 1992); esto probablemente como compensación a una disfunción en la dinámica de liberación del glutamato. Esta disfunción en la liberación se pone en evidencia mediante una disminución en la liberación glutamatérgica en los sinaptosomas obtenidos de la corteza de tales pacientes (Tsai, Passani et al. 1995).

El estudiar la interacción entre dopamina y glutamato podría ser importante para entender las bases neurobiológicas de la esquizofrenia. Así mismo, se sugiere que la desregulación dopaminérgica podría ser una vía final común y secundaria a una alteración en la neurotransmisión glutamatérgica (Carlsson and Carlsson 1990; Javitt and Zukin 1991; Olney and Farber 1995). En la actualidad ha sido posible cuantificar *in vivo*, mediante la técnica de neuroimagen PET (Positron Emission Tomography), la interacción del sistema glutamatérgico sobre el dopaminérgico (Breier, Adler et al. 1998; Aalto, Hirvonen et al. 2002; Kegeles, Martinez et al. 2002; Aalto, Ihalainen et al. 2005), concluyendo que el antagonismo glutamatérgico (inducido con ketamina) se asocia a un incremento de dopamina en la corteza cerebral y el cuerpo estriado e induce o empeora algunos de los síntomas positivos (alucinaciones y delirios) y negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abulia, aislamiento social) observados (Breier, Adler et al. 1998; Kegeles, Martinez et al. 2002; Aalto, Ihalainen et al. 2005).

1.6 Espectroscopia por resonancia magnética de protones (ERM¹H)

Como todas las formas de espectroscopia, la espectroscopia por resonancia magnética se fundamenta en la transición de las moléculas, desde un estado de reposo a uno de excitación y a la medición de la energía liberada por la partícula al volver al estado de reposo. En el caso de la espectroscopia por resonancia magnética, la partícula es el dipolo magnético dentro del núcleo de la molécula de interés. Cuando se colocan los dipolos magnéticos dentro de un

campo magnético intenso, estos asumen estados de alta y baja energía, la transición entre uno y otro estado puede ser inducida tras la aplicación de energía en forma de radiofrecuencia (Pohmann 2011). Más aún, cada núcleo requiere de una frecuencia específica para inducir la transición, en este caso se utiliza un estímulo de radio frecuencia específico para protones (^1H). En resonancia magnética, el término “eco” hace referencia a la emisión de energía en forma de una señal electromagnética de resonancia. El “tiempo eco” (TE) representa el tiempo en milisegundos, entre la aplicación de un pulso electromagnético a 90° y el pico de la señal eco; este tiempo es modificable de acuerdo a la molécula que desee estudiarse. La espectroscopia por resonancia magnética de protones (ERM ^1H) del cerebro humano ha hecho posible la medición *in vivo* de ciertos constituyentes químicos, que se presume son metabólicamente importantes, incluyendo: amino ácidos (N-acetilaspártato o NAA, glutamato.), aminas, azúcares y metabolitos bioenergéticos (Martin, Capone et al. 2001).

La posibilidad de medir diferentes metabolitos en el cerebro en funcionamiento ha hecho de la espectroscopia por resonancia magnética una herramienta muy atractiva para los investigadores interesados en la patología psiquiátrica.

Avances recientes en la técnica de ERM ^1H también han hecho posible la evaluación *in vivo* del sistema glutamatérgico, haciendo factible la cuantificación de glutamato y de glutamina de forma no invasiva en humanos (Di Costanzo, Trojsi et al. 2003; Di Costanzo, Trojsi et al. 2007). Existen estudios de ERM ^1H previos que describen alteraciones en el glutamato de pacientes con esquizofrenia (tabla 1); En uno de estos (Theberge, Al-Semaan et al. 2003) se realizó la medición de las concentraciones de glutamato, glutamina y NAA en el cíngulo anterior izquierdo y el tálamo de 21 pacientes con esquizofrenia crónica que recibían tratamiento, comparándolos con 21 pacientes sanos; En el estudio se encontraron niveles significativamente disminuidos de glutamina y glutamato en la corteza del cíngulo de los pacientes con esquizofrenia, a diferencia del tálamo en donde, en los sujetos con la enfermedad, los niveles de glutamina fueron mayores de lo normal.

Posteriormente se llevó a cabo un estudio (van Elst, Valerius et al. 2005) en donde se midieron las concentraciones de glutamato y glutamina en la corteza pre frontal y el hipocampo de pacientes con esquizofrenia crónica usando espectroscopia por resonancia magnética. En este participaron 21 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia y 32 voluntarios sanos. Los resultados obtenidos mostraron que las concentraciones absolutas de glutamato fueron significativamente mayores en la corteza pre frontal y el hipocampo de los sujetos con esquizofrenia. El análisis factorial de varianza no reveló interacciones significativas entre la duración de la esquizofrenia, el número de hospitalizaciones o el tipo

de antipsicótico utilizado y las concentraciones de glutamato. Los niveles incrementados de glutamato en la corteza pre frontal se asociaron con un menor funcionamiento mental global.

En un estudio realizado en el 2008, (Purdon, Valiakalayil et al. 2008) el glutamato, de igual forma, fue cuantificado por espectroscopia de resonancia magnética en la región medial de los lóbulos frontales de 15 adultos, hijos de individuos con esquizofrenia y 14 voluntarios sanos. Los dos grupos completaron una prueba neuropsicológica diseñada para valorar la atención; “Continuous Performance Test” (CPT). Aun cuando en el grupo de sujetos, compuesto por hijos de individuos con esquizofrenia, se encontraban libres de psicopatología al momento de la evaluación, estos mostraron una mayor variabilidad en los niveles de glutamato. Después de estratificar la media, el grupo con mayores niveles de glutamato contenía una mayor proporción de hijos de pacientes con esquizofrenia. En este estudio se sugiere que los niveles elevados de glutamato pueden estar relacionados con una disminución en la capacidad para mantener la atención y a un riesgo elevado para el desarrollo de esquizofrenia.

Tabla 1. Estudios de medición de glutamato con ERM¹H

Autor (año)	Tesla	Grupo Estudiado	Medicación	Área Cerebral	Glutamato
Bartha et al, 1997	1.5	Esquizofrenia	Virgen a antipsicótico	Corteza prefrontal medial	Sin diferencias
Théberge et al, 2002	4	Esquizofrenia	Virgen a antipsicótico	Cíngulo anterior tálamo	Sin diferencias
Théberge et al, 2003	4	Esquizofrenia	Tratados con antipsicótico	Cíngulo anterior	Disminuido
Tibbo et al, 2004	3	Alto riesgo genético para esquizofrenia	No medicados	Corteza prefrontal medial	Glu/Gln Disminuido
Ohrmann et al, 2005	1.5	Esquizofrenia	Tratados con antipsicótico	Corteza dorsolateral prefrontal	Glu/Gln Disminuido
van Elst et al, 2005	2	Esquizofrenia	Tratados con antipsicótico	Corteza dorsolateral prefrontal Hipocampo	Incrementado
Théberge et al, 2007	4	Primer episodio de Esquizofrenia	Virgen a antipsicótico	Cíngulo anterior tálamo	Sin diferencias
Olbrich et al, 2008	2	Esquizofrenia	60% tratados con antipsicótico	Corteza dorsolateral prefrontal	Incrementado
Purdon et al, 2008	3	Alto riesgo genético para esquizofrenia	No medicados	Corteza prefrontal medial	Incrementado
Keshavan et al, 2009	1.5	Alto riesgo genético para esquizofrenia	No medicados	Corteza inferior parieto/occipital	Glu+Gln Incrementado
Stone et al, 2009	3	Prodrómicos	18 % tratados con antipsicótico	Tálamo	Disminuido

Lutkenhoff et al, 2010	3	Gemelos discordantes para esquizofrenia	Tratados con antipsicótico	Corteza prefrontal medial	Disminuido
Bustillo et al, 2010	4	Esquizofrenia	Mínimamente tratados	Cíngulo anterior	Gln/Glu Incrementado
Stone et al, 2010	3	Prodrómicos	No reportado	Hipocampo	Disminuido
Wood et al, 2010	3	Prodrómicos	Virgen a antipsicótico	Hipocampo	Sin diferencias

Glu, Glutamato; Gln, Glutamina

La variabilidad encontrada en los estudios puede estar condicionada a diversos factores (Egerton, Fusar-Poli et al. 2012); por ejemplo, la potencia del campo magnético generada por los equipos, considerándose que solo por arriba de 1.5 teslas es posible cuantificar individualmente y de manera confiable al glutamato. La región cerebral y el tipo de población estudiada, la exposición a tratamientos previos y el tipo de análisis por el cuál se obtuvieron las concentraciones totales de los metabolitos. Hasta el momento, no hay estudios publicados que exploren el efecto del tratamiento, en pacientes en primer episodio de psicosis, con un antagonista dopaminérgico en el núcleo caudado dorsal, estructura rica en aferencias y receptores $D_{2/3}$ a dopamina y en el cerebelo, región utilizada como referencia por su mínima cantidad de receptores a dopamina y la ausencia de aferencias dopaminérgicas (Graff-Guerrero, Willeit et al. 2008). Se utilizarán estas regiones pues para el caso del caudado dorsal o estriado de asociación (o cognoscitivo)(Mawlawi, Martinez et al. 2001), se sabe forma parte del sistema límbico y es considerada como una área estratégica en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Existen pocos estudios longitudinales que estudien pacientes con esquizofrenia en etapas tempranas de la enfermedad; de estos, Choel *et al* (Choe, Suh et al. 1996) no encontraron cambios en los niveles de NAA cuantificados en regiones frontales y temporales mediales después del tratamiento médico. Por otro lado Fannon y colaboradores (Fannon, Simmons et al. 2003) encontraron evidencia de que el tratamiento con antipsicóticos atípicos incrementa los niveles de NAA en la mismas áreas.

La modulación recíproca entre dopamina y glutamato tiene una función integradora importante y hasta la fecha poco entendida a nivel del cuerpo estriado, que es la principal estructura de “entrada” de los núcleos de la base y que está involucrada en el control de la actividad motora y en el procesamiento de las funciones “límbicas” (emocionales y motivacionales) y cognitivas, esto hace que el estudio *in vivo* de la interacción dopamina-glutamato, de manera muy específica en esta área, sea de vital importancia para la dilucidación de la fisiopatología de padecimientos como la esquizofrenia.

Por otro lado, se medirán también los niveles de NAA, ya que este es el metabolito visible por la ERM¹H más abundante en el cerebro humano; se encuentra presente, casi de manera

exclusiva en el sistema nervioso y se considera como un marcador de la integridad o viabilidad neuronal (Meyerhoff, MacKay et al. 1993).

De manera consistente con esta hipótesis, los niveles de NAA se encuentran reducidos en una amplia variedad de patología cerebral. Encontrando, por ejemplo, reducciones dramáticas en pacientes con lesiones tumorales o isquémicas. Debido a su abundancia, el NAA usualmente puede medirse con mayor precisión que cualquier otro compuesto de interés y varios estudios han examinado los niveles de NAA en pacientes con esquizofrenia.

No obstante, existía cierta controversia en relación a si los niveles de NAA se encuentran reducidos en pacientes con esquizofrenia. Mientras algunos estudios han reportado reducción del NAA en ciertas áreas cerebrales, otro han fallado en replicar estos hallazgos o han reportado reducciones en áreas distintas, generando confusión en la literatura.

En un meta-análisis reciente se determinó que hay evidencia consistente para sostener que el NAA está reducido en un amplio rango de estructuras cerebrales de pacientes con esquizofrenia (Steen, Hamer et al. 2005), es importante señalar que ningún estudio cuenta con mediciones del metabolito en el núcleo caudado.

Hoy en día existe un consenso emergente en donde se determina que el NAA está reducido en más de 5% en el hipocampo y en la sustancia gris del lóbulo frontal de estos pacientes.

1.7 Medición transversal de niveles de glutamato con ERM¹H en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

En un estudio transversal realizado en el Instituto de Neurología (de la Fuente-Sandoval, Leon-Ortiz et al. 2011), 18 sujetos en riesgo ultra alto de psicosis o síntomas prodrómicos (RUAP) y 18 pacientes que cursaban el primer episodio de psicosis no afectiva (PEP), fueron reclutados de los servicios de Neuropsiquiatría, la Clínica de Primer Episodio Psicótico y el Programa de Imagen y del Estudio Neuropsiquiátrico en Adolescentes (PIENSA). Todos los sujetos fueron entrevistados utilizando la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV (First, Spitzer et al. 1997) y el grupo RUAP cumplió los criterios para Síndromes Prodrómicos (SIPS) para ingresar al estudio (Miller, McGlashan et al. 2003). Ninguno de los grupos había recibido tratamiento antipsicótico previo. Los sujetos fueron excluidos si presentaban alguna enfermedad médica o neurológica concomitante, tenían abuso actual o historia de dependencia a sustancias psicoactivas (a excepción de nicotina), comorbilidad con cualquier otro diagnóstico psiquiátrico del eje I, alto riesgo suicida o agitación psicomotora. No se permitió el uso de medicación psicotrópica hasta haber acabado el estudio de ERM¹H. Como controles, se reclutaron 40 personas sanas y diestras, pareadas por edad y género. Estos fueron evaluados de la misma manera que los pacientes y cualquier sujeto con historia

de enfermedades psiquiátricas o antecedentes familiares de esquizofrenia fue excluido. A todos los participantes (pacientes y controles) se les realizó una prueba de detección de drogas en orina (cannabis, cocaína, heroína, opioides y benzodiazepinas) durante la inclusión al estudio y una hora antes de los estudios de ERM¹H.

Los estudios de ERM¹H fueron realizados en un escáner de cuerpo entero de 3Teslas GE (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) del INNN con una antena de cabeza de alta resolución de 8 canales. Las imágenes de ERM¹H se obtuvieron utilizando una secuencia de espectroscopia de punto resuelto (PRESS; TE=35 ms, TR=2000 ms, ancho espectral=5000 Hz, 4096 puntos de datos utilizados, 128 promedios suprimidos a agua y 16 promedios no suprimidos a agua) en elementos de volumen (voxels) de 8 ml (2x2x2 cm) centrados en el núcleo caudado dorsal derecho y la corteza del cerebelo derecha en todos los sujetos estudiados. Esta adquisición permitió la cuantificación de Glutamato. El caudado dorsal o estriado de asociación (o cognoscitivo) (Mawlawi, Martinez et al. 2001) forma parte del sistema límbico. El estriado de asociación consiste en la sección dorsal del caudado y también se le conoce como neo-estriado (Brodal 2004). Esta es una estructura rica en aferencias y receptores D₂ a dopamina y con frecuencia es utilizada para cuantificar el efecto *in vivo* de los antipsicóticos (Farde, Wiesel et al. 1988; Graff-Guerrero, Willeit et al. 2008). Además, esta región del estriado es la que establece el mayor número de conexiones con la corteza frontal (Lehericy, Ducros et al. 2004). Esto es de gran interés para el estudio de la esquizofrenia, ya que la corteza frontal se encuentra implicada en los déficits cognoscitivos que presentan los pacientes y con los síntomas negativos de la enfermedad.

Por otro lado, la corteza del cerebelo es ampliamente utilizada como región de referencia por su mínima (o despreciable) cantidad de receptores a dopamina y la ausencia de aferencias dopaminérgicas (De Keyser, Claeys et al. 1988; Camps, Cortes et al. 1989; Ginovart, Willeit et al. 2007). Al igual que el caudado dorsal, la corteza del cerebelo es rica en células glutamatérgica (Brodal 2004) y en aferencias corticales, incluyendo de la corteza frontal (Schmahmann and Pandya 1995; Middleton and Strick 2001; Dum and Strick 2003; Kelly and Strick 2003). De esta forma, una de las diferencias entre el caudado dorsal y el cerebelo son las aferencias dopaminérgicas presentes sólo en el caudado dorsal, por lo cual es posible proponer que los cambios observados en el glutamato del caudado dorsal se podrían relacionar con el tono dopaminérgico.

Todos los datos de espectroscopia obtenidos, fueron analizados mediante el Modelo de Combinación Lineal incluido en el programa LCModel, versión 6.2-1T (Provencher 1993).

El grupo RUAP fue más joven que el PEP ($F_{[2,73]}=3.60$, $p=0.03$), pero ambos no fueron diferentes a los controles. El nivel educativo fue mayor en los controles en comparación al

RUAP y al PEP ($F_{[2,73]}=9.59$, $p<0.001$). Un sujeto en el RUAP y 2 en el PEP habían utilizado previamente cannabis (Prueba exacta de Fisher=6.12, $p=0.03$). Cuatro sujetos en el grupo RUAP se encontraban tomando inhibidores de la recaptura de serotonina (2 fluoxetina, 1 paroxetina, 1 sertralina) al momento del estudio (Prueba exacta de Fisher=9.26, $p=0.005$). Los grupos RUAP y PEP no fueron diferentes en género, lateralidad o uso de tabaco en comparación a los controles.

Los niveles de glutamato del caudado dorsal tuvieron diferencias significativas entre los grupos ($F [2,73]=5.99$, $p=0.004$). Las pruebas post hoc mostraron mayor nivel de glutamato, tanto en el RUAP como en el PEP en comparación con los controles ($p=0.04$ and $p=0.01$, respectivamente), sin encontrar diferencias estadísticas entre los grupos RUAP y PEP ($p=0.64$). Por el contrario, las concentraciones de glutamato del cerebelo no difirieron de manera significativa entre los tres grupos. ($F[2,73]=1.41$, $p=0.25$) (Figura 2).

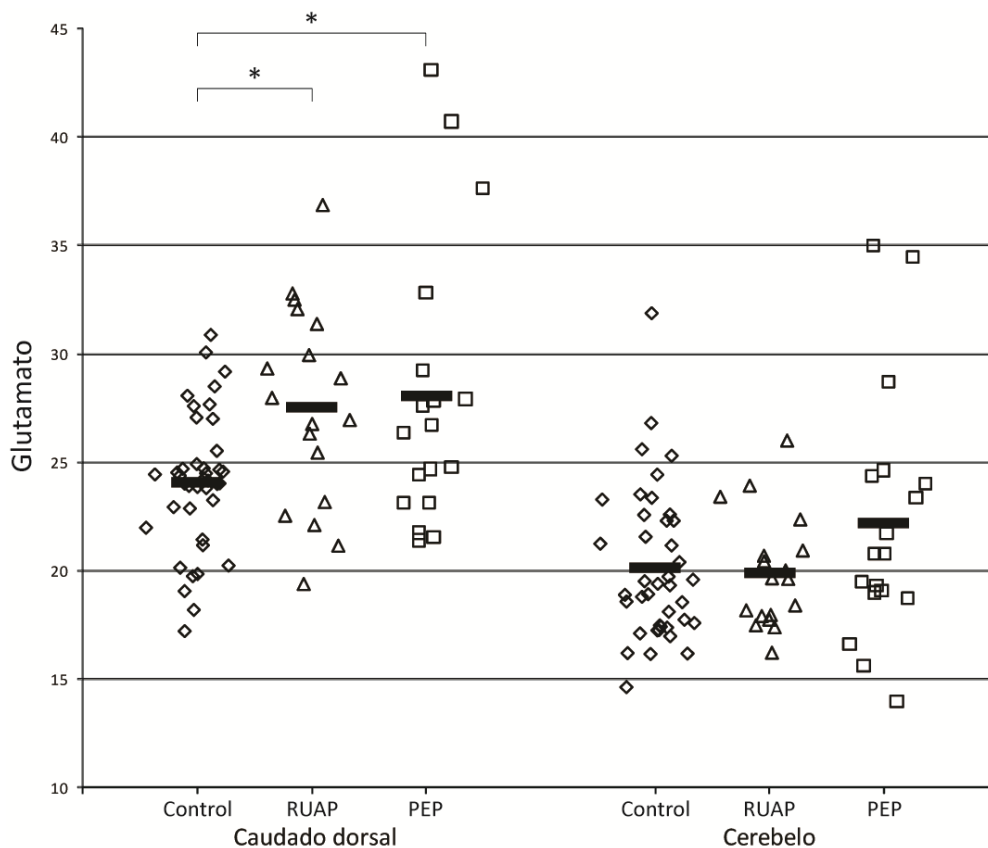


Figura 1. Niveles de glutamato de cada participante en el caudado dorsal y el cerebelo de controles, sujetos en riesgo ultra alto de psicosis (RUAP) y primer episodio psicótico (PEP). Las barras representan la media para cada grupo *vs. Control, $p<0.05$.

Nuestros resultados confirmaron la hipótesis de que los sujetos con síntomas prodrómicos de la esquizofrenia y los pacientes no medicados que experimentan un primer episodio de psicosis tienen un nivel aumentado de glutamato en el caudado dorsal pero no en el cerebelo.

La ausencia de diferencias en el cerebelo sugiere que las alteraciones en el glutamato en sujetos con síntomas psicóticos y pre-psicóticos pueden estar restringidas a regiones cerebrales ricas en dopamina, como el estriado de asociación, región que se cree está involucrada en la fisiopatología de la esquizofrenia (Howes, Montgomery et al. 2009; Kegeles, Abi-Dargham et al. 2010).

1.8 Resultados de un estudio piloto longitudinal, con ERM¹H y tratamiento antipsicótico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

El laboratorio de Psiquiatría experimental del INNN en conjunto con otros departamentos, realizó un estudio piloto longitudinal en pacientes con el objetivo de comparar la ERM¹H del núcleo caudado dorsal y el cerebelo en sujetos sanos y en pacientes con esquizofrenia durante el episodio psicótico agudo y después de recibir 6 semanas de tratamiento antipsicótico.

En este estudio piloto se incluyeron 14 pacientes con esquizofrenia aguda sin tratamiento y 14 controles sanos. A los pacientes se les realizaron dos estudios de espectroscopia por resonancia magnética de protones (ERM¹H). El primero: antes de tratamiento y el segundo a las 6 semanas de tratamiento efectivo. Los controles fueron evaluados solo en una ocasión. Los niveles de glutamato fueron normalizados con la concentración de creatina.

Los niveles de glutamato/creatina en el núcleo caudado de los pacientes fueron mayores durante el episodio psicótico agudo (pre-tratamiento) ($t=-2.16$, $p=0.03$) y después del tratamiento ($t=2.12$, $p=0.04$) en comparación a los controles sanos. No se presentaron cambios estadísticamente significativos en los niveles de glutamato relacionados al tratamiento. No se encontraron diferencias entre los grupos en el cerebelo para glutamato (Figura 3) (control vs. pre $t=1.27$, $p=0.2$; control vs. post $t=1.0$ $p=0.3$; pre vs. post $t=-0.4$, $p=0.9$). Además, se encontró que los síntomas psicóticos cuantificados mediante la escala de PANSS correlacionaron de forma directa con los niveles de glutamato en el caudado dorsal ($r=0.40$, $p<0.05$) previo al tratamiento.

El incremento de glutamato en los pacientes sin tratamiento está de acuerdo con la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia. Más aún, la ausencia de diferencias en el cerebelo sugiere que el incremento del glutamato presente en la esquizofrenia se relaciona a regiones ricas en aferencias dopaminérgicas.

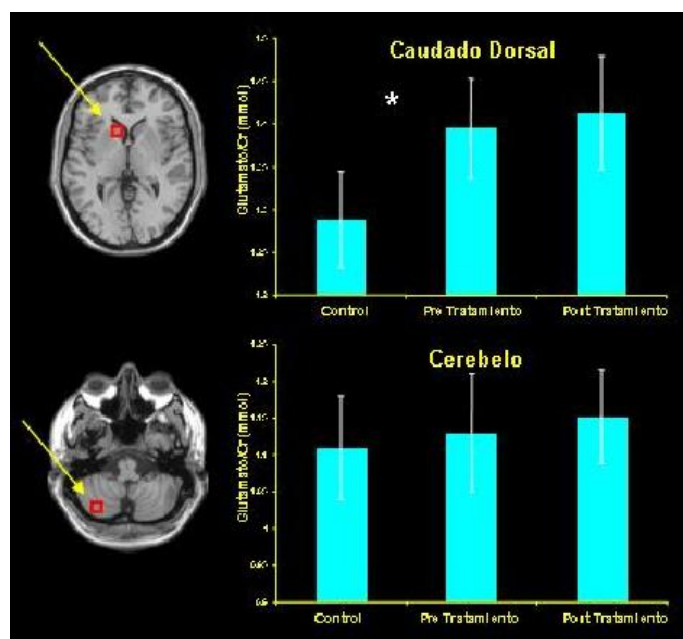


Figura 2. Niveles de glutamato en el caudado dorsal y corteza del cerebelo en controles y pacientes previo y posterior a 6 semanas de tratamiento con risperidona. * $p < 0.05$.

El estudio piloto tiene varias limitaciones que es necesario mencionar. El tamaño de la muestra es pequeño, por lo que las comparaciones se realizaron sin control de comparaciones múltiples y con estadística univariada. Esto es importante para tener certeza en cuanto a los resultados obtenidos. No se contó con una medición ERM¹H a las 6 semanas en los sujetos control, lo cual no permite estimar la confiabilidad temporal de la prueba. Este punto ha sido reportado previamente por otros grupos, encontrando diferencias en la variación temporal entre el 1.4 y el 6.6% aproximadamente (Brooks, Friedman et al. 1999; Maton, Londono et al. 2001). Sin embargo, estos resultados fueron obtenidos en equipos con campo magnético diferente al utilizado, por lo que es necesario contar con este dato en el equipo aquí empleado. Otras limitaciones incluyeron, la inclusión de pacientes en episodio agudo de psicosis pero que ya habían sido expuestos, en algún momento de la enfermedad, a medicamentos antipsicóticos; las concentraciones de los metabolitos fueron presentadas en valores normalizados a creatina; los elementos de volumen prescritos (voxels) fueron de 4 ml (siendo ideales los de 8 ml), no se realizaron pruebas post hoc para comparaciones múltiples y, finalmente, se utilizó una antena para cabeza de 4 canales, recientemente actualizada a 8 canales.

Tomando en cuenta estos factores se propuso la realización de este estudio en el que se incluyó un mayor número de pacientes que nunca hubieran recibido tratamiento antipsicótico, estudiados antes y después del tratamiento antipsicótico por 4 semanas y

planteándose como objetivo secundario, comprarlos con un grupo de controles sanos también estudiados en dos ocasiones; es decir, medición basal y re-test a las 4 semanas.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existirán diferencias entre los niveles de glutamato cuantificados por espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERM¹H), en el caudado dorsal de pacientes en primer episodio psicótico nunca tratados y los niveles de glutamato, cuantificados en la misma zona, después de 4 semanas de tratamiento antipsicótico y en comparación con un grupo de sujetos sanos?

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primario

Comparar los niveles de glutamato, medidos por espectroscopia por resonancia magnética, en el caudado dorsal de pacientes con un primer episodio psicótico, durante el episodio agudo y después de recibir tratamiento efectivo por 4 semanas con un antagonista dopaminérgico (risperidona).

3.2 Objetivos secundarios

- Comparar las mediciones de glutamato obtenidas en un grupo control compuesto por sujetos sanos, estudiados en dos ocasiones.
- Comparar las mediciones de glutamato en el cerebelo de los tres grupos estudiados (grupo pre-tratamiento, pos-tratamiento y sujetos sanos).
- Determinar la variabilidad temporal en la medición de glutamato mediante ERM¹H del resonador magnético de alto campo, 3T GE (General Electric Co, Milwaukee, Wisconsin) del INNN.
- Medir los niveles de n-acetil-aspartato (NAA) en las mismas regiones cerebrales (núcleo caudado dorsal y cerebelo), en los mismos grupos.

4. HIPÓTESIS

Los niveles de glutamato cuantificados por medio de espectroscopia por resonancia magnética (ERM¹H), en el núcleo caudado de pacientes con un primer episodio psicótico, no serán diferentes a los niveles de glutamato, cuantificados en los mismos pacientes después de 4 semanas de tratamiento antipsicótico efectivo y serán mayores (al menos en 10%) en comparación con los de un grupo de sujetos sanos.

5. JUSTIFICACIÓN

Los estudios longitudinales de pacientes con primer episodio psicótico han mostrado que entre el 50-84% de los pacientes con un primer episodio tendrán como diagnóstico esquizofrenia (Baldwin, Browne et al. 2005; Addington, Chaves et al. 2006; Chaves, Addington et al. 2006). La esquizofrenia tiene una prevalencia del 1% en la población general, afectando a 50 millones de personas en el mundo, de las cuales una gran parte se encuentran en países en vías de desarrollo como México. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud más del 50% de los pacientes con esta patología no reciben tratamiento, generando costos indirectos debido a pérdida de productividad y la morbi-mortalidad prematura de los pacientes y cuidadores. En México se estima que existen un millón de personas que padecen esquizofrenia y aproximadamente un 20% de estos se encuentra severamente discapacitado (Frenk-Mora 2005).

Se ha sugerido que una gran cantidad de sistemas y neurotransmisores están involucrados en la fisiopatología de la esquizofrenia. El conocimiento que se tiene actualmente sobre de los mecanismos subyacentes a la aparición de psicosis es limitado. Por esta razón la generación de modelos teóricos se basa en principios relativamente generales. A través de estudios como este, es posible abstraer principios, que permitan generar un marco teórico que oriente la selección de los procesos neurobiológicos de importancia. Varias líneas de investigación sugieren que los procesos patológicos de la esquizofrenia están activos mucho tiempo antes de la aparición de los primeros síntomas y desde luego, en las fases muy tempranas de la enfermedad o primer episodio de psicosis. Las hipótesis del neuro-desarrollo sugiere que los factores ambientales, en combinación con la predisposición genética, genera anomalías en el desarrollo cerebral temprano, produciendo un fenotipo neuronal que posteriormente se manifiesta como esquizofrenia. Esta trayectoria anormal de desarrollo puede incluir la reducción en la diferenciación de vías inhibitorias (GABAérgicas) y a una excesiva poda neural generando un desbalance en la actividad excitatoria e inhibitoria de la corteza cerebral (Lewis and Gonzalez-Burgos 2008). La teoría glutamatérgica de la esquizofrenia sugiere que

el incremento de la actividad del glutamato, debido a la hipofunción genética y ambientalmente inducida de los receptores NMDA, genera procesos neurotóxicos y una desregulación dopaminérgica al inicio de la enfermedad (Carlsson and Carlsson 1990). Se ha especulado que la toxicidad inducida de manera temprana por el glutamato, lleva a la pérdida de sustancia gris, reduce la conectividad cortical y por lo tanto produce deterioro cognitivo y pérdida del funcionamiento global del sujeto (Sharp, Tomitaka et al. 2001). Se propone por tanto, ahondar en el estudio de marcadores neurobiológicos como el glutamato e investigar su posible modificación ante el tratamiento farmacológico.

Los resultados del estudio piloto indican que los cambios tras tratamiento, en los niveles de glutamato en la región dorsal del núcleo caudado no son estadísticamente significativos y que estos, probablemente se encuentren en relación específica a la enfermedad y no a la respuesta al fármaco antipsicótico. Esto resulta de vital importancia pues las alteraciones en el glutamato podrían estar relacionadas con los déficits cognoscitivos que persisten en los pacientes, aún después de haber tratado exitosamente los síntomas psicóticos.

Así, se considera necesario ampliar la muestra estudiada y corregir las fallas y limitaciones del estudio piloto, para confirmar los resultados preliminares y ahondar en el entendimiento de las vías bioquímicas involucradas. De igual forma es importante establecer la confiabilidad temporal de la ERM¹H del INNN en los sujetos sanos.

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño

Se realizó un estudio longitudinal y comparativo de ERM¹H en pacientes con síntomas psicóticos agudos (en primer episodio de psicosis), sin tratamiento y después de 4 semanas de tratamiento clínicamente efectivo (disminución de al menos 30% en la escala de severidad de la esquizofrenia PANSS) con el antipsicótico risperidona (mismo sujeto pre-post tratamiento). La respuesta se comparó con un grupo de sujetos sanos, pareados por edad y sexo, estudiados también en dos ocasiones.

Se estudiaron 22 pacientes con primer episodio psicótico, sin tratamiento antipsicótico previo, en la unidad de hospitalización neuropsiquiátrica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez y 18 sujetos sanos pareados.

6.2 Sujetos

6.2.1 Criterios de Inclusión de los Pacientes:

1. Cumplir con criterios de psicosis de acuerdo a los criterios de la asociación psiquiátrica americana (APA 2000) y corroborado con una entrevista clínica estructurada, SCID-I (First, Spitzer et al. 1997)
2. Edad de 18 a 45 años
3. Ambos sexos
4. Duración de la enfermedad ≤ 5 años
5. No haber tomado nunca medicamentos antipsicóticos
6. Al momento de inclusión los pacientes tuvieron una puntuación ≥ 4 (moderadamente enfermo) en la escala de Impresión Clínica Global (CGI)
7. Presencia de síntomas psicóticos agudos, cuantificados por la escala de síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia, PANSS (Fresan, De la Fuente-Sandoval et al. 2005), con un puntaje en la subescala positiva de al menos 16 puntos, con dos reactivos calificados con al menos 4 puntos.
8. Tener un nivel de comprensión suficiente para aceptar y consentir los procedimientos realizados como parte del estudio.
9. Firmar de manera personal y voluntaria el consentimiento informado, siendo capaces de entender la naturaleza del estudio.

6.2.2 Criterios de Exclusión de los Pacientes:

1. Ser personal del sitio de investigación o familiares de primer grado de estos.
2. Estar participando actualmente, o en los últimos 6 meses en algún ensayo clínico controlado que incluya algún producto farmacéutico de investigación.
3. Contar con algún otro diagnóstico psiquiátrico bien definido, en el Eje I (APA 2000)
4. Criterios diagnósticos por DSM-IV (APA 2000) de abuso o dependencia a sustancias en los 6 meses previos al estudio (excluyendo nicotina y cafeína).
5. Pacientes que requirieran tratamiento farmacológico concomitante, además de antipsicóticos. Exceptuando el uso de benzodiazepinas (clonazepam).
6. Antecedente de enfermedad médica o neurológica establecida con estudios de laboratorio o gabinete.
7. Antecedente de alguna condición de dolor crónico previo y dolor agudo actual.
8. Tener implantes metálicos y/o marcapaso que imposibiliten un estudio de ERM¹H.

6.2.3 Criterios de eliminación de los pacientes:

1. Evento adverso severo o alteraciones en estudios de laboratorio clínicamente significativas.
2. Pacientes que no respondan al tratamiento farmacológico utilizado (hasta 6 mg de risperidona).
3. Pacientes que suspendan el tratamiento farmacológico antes de 4 semanas.
4. Pacientes que soliciten ser retirados del protocolo de investigación
5. Pacientes que durante el estudio muestren incapacidad para cooperar en el estudio de ERM¹H o en cualquiera de los procedimientos, esto incluye pacientes que a juicio del investigador presentaran conductas agresivas.
6. Pacientes que mostraran algún tipo de respuesta alérgica al tratamiento farmacológico.

6.2.4 Criterios de Inclusión de los Controles:

1. Edad de 18 a 45 años
2. Ambos sexos
3. Firma de carta de consentimiento informado para su participación en el estudio.

6.2.5 Criterios de Exclusión de los Controles:

1. Cualquier diagnóstico en el EJE I y/o II de acuerdo al DSM-IV.
2. Antecedentes de familiares de primer grado con el diagnóstico de algún trastorno psicótico según criterios DSM-IV.
3. Criterios diagnósticos por DSM-IV (APA 2000) de abuso o dependencia a sustancias en los 6 meses previos al estudio (excluyendo nicotina y cafeína).
4. Antecedente de enfermedad médica o neurológica establecida con estudios de laboratorio o gabinete.
5. Tener implantes metálicos y/o marcapaso que imposibiliten un estudio de ERM¹H.
6. Incapacidad para cooperar en el estudio de ERM¹H.

6.3 Escalas de evaluación

Ya que la sintomatología en la psicosis puede ser subjetiva, es complicado evaluar la severidad y características de la enfermedad. A través de los años y desde la descripción de Eugen Bleuler de las cuatro A's de la esquizofrenia; se han intentado diseñar distintas encuestas para la evaluación de los pacientes. Estas herramientas son de suma importancia ya que de la evaluación del paciente depende el tratamiento que se instaurará y el impacto en cada uno de los síntomas. Comúnmente estos métodos de evaluación están dirigidos a la presencia o ausencia de los síntomas (síntomas positivos y negativos) e instrumentos como la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay, Fiszbein et al. 1987) (han probado ser esenciales para la evaluación de la severidad de los síntomas.

De manera específica la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) (Kay and Opler 1987) es una escala que permite evaluar los cambios en respuesta al tratamiento. Aunque diferentes investigadores han dado evidencia de que los síntomas psicóticos comprenden múltiples dimensiones; éstas varían de un estudio a otro. Miller (Miller 1996) desarrolló una entrevista semi-estructurada que evalúa las alucinaciones en pacientes bajo tratamiento en 12 dimensiones valorando aspectos como frecuencia, duración, alteraciones del comportamiento, convicción y que tan predecibles pueden ser los síntomas psicóticos. En otro estudio (Carter, Mackinnon et al. 1995) se elaboró una entrevista para valorar la experiencia alucinatoria auditiva de 365 ítems, evaluando frecuencia, duración, forma, procesos cognitivos y cuestiones psicosociales relacionadas. Existen otras escalas como el Inventario de Maudsley para la Evaluación de las Ideas Delirantes, donde se examinan ocho dimensiones de la experiencia delirante como la convicción, la preocupación y la sistematización; o la escala de Jones & Watson (1997) que fue diseñada para evaluar ideas religiosas, paranoides o anoréxicas.

6.3.1 PANSS

La Escala para el Síndrome Positivo y negativo de la Esquizofrenia, desarrollada por Kay y col (1987), es una escala que mide la severidad de los distintos síntomas presentes en la esquizofrenia, y permite evaluar los cambios en respuesta al tratamiento. Incluye 30 variables agrupadas en 3 sub-escalas: de síntomas positivos, de síntomas negativos y de psicopatología general. Tales variables son las siguientes; delirios, alucinaciones, desorganización conceptual, excitación, hostilidad, suspicacia, grandiosidad, afecto aplanado, falta de espontaneidad,

retirada emocional, empatía limitada, retirada social apática, dificultades en el pensamiento abstracto, pensamiento estereotipado, preocupación, ansiedad, tensión, depresión, sentimientos de culpa, retraso motor, manierismos, falta de atención, evitación social activa, falta de juicio, alteración de la voluntad, falta de cooperación, contenido inusual de pensamiento, desorientación, deficiente control de impulsos, preocupación somática. Cada variable se califica de acuerdo a la severidad desde 1 igual a ausente, hasta 7, extremadamente severo. El punto de corte es 60.

La validación en México fue realizada en 90 pacientes. Las diferencias entre las calificaciones positivas y negativas forman una escala compuesta que expresa el grado de predominancia de un síndrome sobre el otro (Fresan, De la Fuente-Sandoval et al. 2005).

La PANSS tiene criterios operacionales estrictos para conducir una entrevista clínica, definiciones específicas para cada uno de las 30 variables, criterios de calificación más detallados para cada nivel de psicopatología.

El coeficiente alfa de Cronbach indicó una consistencia interna elevada de las sub-escalas: 0.73, 0.83 y 0.79 para las sub escalas positiva, negativa y general respectivamente.

Los índices de confiabilidad en la prueba contraprueba aplicada a pacientes que no remitieron su sintomatología durante un intervalo de 3 a 6 meses, fue de 0.80, 0.68, 0.60 0 para las sub-escalas positiva, negativa y de psicopatología general respectivamente (Kay, Fiszbein et al. 1987). Estudios recientes han encontrado la confiabilidad inter observador del PANSS de 0.83 a 0.87. Tiene una correlación elevada Con el método de Andreasen para la valoración de síntomas positivos ($r= 0.77$) y síntomas negativos (Kay and Opler 1987)

6.4 Procedimientos

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la inclusión del paciente al estudio. El diagnóstico se realizó mediante la aplicación del SCID-I.

En la evaluación clínica inicial se determinó la presencia y severidad de síntomas positivos y negativos con la escala PANSS al inicio y después de 4 semanas de tratamiento. Todos los pacientes y sujetos control se sometieron a pruebas de tamizaje en orina para identificar el uso de sustancias. Se consideró al paciente como respondedor al tratamiento farmacológico si presentó una disminución del 30% en la escala PANSS comparándola con la puntuación basal.

6.5 Adquisición de la Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protones (ERM¹H).

Los estudios de ERM¹H se realizaron en el resonador magnético de alto campo, 3T GE (General Electric Co, Milwaukee, Wisconsin) del INNN, utilizando una antena para cabeza de alta resolución de 8 canales. Los sujetos fueron centrados a lo largo de la línea cantomeatal e inmovilizados por medio de una cinta en la frente para prevenir movimiento durante la adquisición. Las imágenes de ERM¹H se obtuvieron utilizando una secuencia de pulso PRESS; TE= 35ms, TR=2000 ms, 128 repeticiones en elementos de volumen (voxeles) de 8 ml (2x2x2 cm) centrados en el núcleo caudado dorsal derecho y la corteza del cerebelo derecha en todos los sujetos estudiados. Los voxeles fueron definidos sobre la proyección axial de una imagen volumétrica pesada en T1 (SPGR, TE=5.7 ms, TR=13.4 ms, T1 = 450 ms, ángulo de inclinación=20°, FOV=25.6, matriz 256x256, grosor de corte=1.2mm) y orientada sobre una horizontal de la comisura anterior a la posterior (CA-CP). El voxel del caudado dorsal o estriado de asociación (Mawlawi, Martinez et al. 2001) se localizó 12 mm dorsal a la comisura blanca anterior y el voxel del cerebelo se localizó en la corteza cerebelar por abajo del pedúnculo cerebeloso inferior evitando la línea media (Figura 3). Los metabolitos que se identificaron con la ERM¹H fueron el glutamato y el NAA.

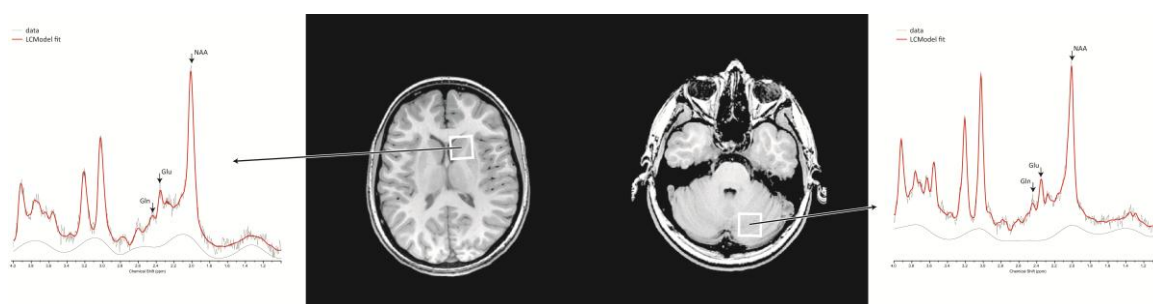


Figura 3. Ubicación de los elementos de volumen de 8 ml para la realización de ERM¹H y espectros representativos

Los metabolitos fueron analizados mediante el Modelo de Combinación Lineal incluido en el programa LCModel, versión 6.2-1T (Provencher 2001). Éste es un método con el que se obtienen estimaciones de las concentraciones de los metabolitos con sus incertidumbres, es completamente automatizado, no interactivo e independiente del operador. El programa LCModel utiliza los espectros obtenidos in vitro como una base para analizar otros espectros medidos in vitro, por medio de una combinación lineal de un modelo de espectros de soluciones de metabolitos (Provencher 2001).

Las secuencias SPGR utilizadas para la localización de los voxeles, fueron segmentadas en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo utilizando el programa SPM 8

(Statistical Parametric Mapping 8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Posteriormente se extrajo el tamaño y la localización de cada área, de donde fueron obtenidos los espectros, para calcular el porcentaje de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro del voxel, permitiendo realizar una corrección en los valores de espectroscopia, dependiendo de la fracción de LCR encontrada. En esta corrección se asume que las concentraciones de metabolitos en LCR son de cero y se utilizó la fórmula $SV_{corr} = SV / (1-LCR)$, donde SV son los valores de espectroscopia y SV_{corr} son los valores corregidos

6.6 Análisis Estadístico

Los resultados se presentan en medias y desviaciones estándar (\pm DE) y medianas y rangos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v16.0 (SPSS, Chicago, IL). Las características clínicas y demográficas de la muestra fueron comparadas utilizando las prueba T de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de su distribución. La distribución fue analizada con la prueba de Shapiro-Wilk, de igual forma la varianza de las muestras se obtuvo con la prueba de Leven. Los datos de frecuencia que se obtuvieron usando Chi cuadrada de Pearson. Las mediciones de los metabolitos entre grupos fueron comparados usando T de Student y T de Student para muestras pareadas. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$. Se realizaron Correlaciones Intercalase y se establecieron los Coeficientes de Variación para los estudios de los sujetos control, con el fin de determinar la variabilidad temporal y por tanto la estabilidad de las mediciones espectroscópicas en el tiempo.

6.7 Justificación del tamaño de Muestra

El cálculo del número de sujetos necesarios se basó en los resultados del estudio piloto de sujetos con esquizofrenia y controles sanos con ERM¹H. Nuestros datos preliminares muestran una media de glutamato de 1.27 (DE= 0.17) en el caudado dorsal de los sujetos control. Como un estimado, esperamos un aumento de al menos el 10% en la concentración de glutamato de los pacientes.

Utilizando una fórmula para muestras pareadas (ecuación 1) el número total de sujetos a estudiar es de 20 por grupo (<http://www.tufts.edu/~gdallal/sizenotes.htm>) Este tamaño de muestra se encuentra dentro de lo reportado por otros estudios de ERM¹H en sujetos con esquizofrenia y controles sanos (Bustillo, Rowland et al. 2008; Lutkenhoff, van Erp et al. 2008)

$$\text{Ecuación} \quad N = \left(\frac{(Z(\alpha/2) + Z\rho)^2 * \Delta SD^2}{E^2} \right)$$

$$\text{Por lo tanto, } N=20 \approx 19.65 \text{ cuando: } N = \left(\frac{(2.56 + 0.84)^2 * 0.17^2}{.1^2} \right)$$

N es el tamaño de muestra requerido, $Z(\alpha/2)$ es el valor crítico: es el valor positivo Z que se encuentra en el límite vertical para el área de $\alpha/2$ en la cola derecha de una distribución estándar normal, que en este caso es 2.56; $Z\rho$ es la percentila de la distribución normal para el poder esperado (0.84 para un poder del 80%). ΔSD es la desviación estándar de la diferencia durante el test-retest. E, es la diferencia esperada entre las mediciones.

6.8 Planeación Financiera

Los gastos generados por el protocolo fueron cubiertos a través del financiamiento para investigación independiente otorgado por Janssen Cilag México

7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este proyecto cuenta con la aprobación del comité de ética, investigación y resonancia del INNN, número 62/07. Los pacientes que no desearon participar en el estudio no tuvieron repercusiones en la atención que reciben en este instituto. Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en: el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. “Título segundo, capítulo I, artículo 17: fracción II: Investigación con riesgo mínimo”, los consensos de la Declaración de Helsinki y el Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), Guías Éticas Internacionales.

7.1 Consentimiento informado

El investigador principal se aseguró de que los sujetos entendieran los riesgos potenciales y los beneficios posibles de participar en el estudio. El investigador fue responsable de responder las preguntas que los participantes tuvieron durante su participación y compartió, en forma oportuna, aspectos relevantes que pudieron afectar la voluntad del sujeto para seguir participando en los procedimientos del protocolo.

El consentimiento informado se utilizó para explicar los riesgos potenciales y los beneficios de participar. La explicación se llevó cabo en forma simple y en términos que los participantes comprendieran. El consentimiento también documentó que el sujeto estuvo satisfecho con su grado en comprensión acerca de los procedimientos, y documentó su deseo explícito e individual de participar en el estudio.

El investigador principal también fue responsable de incluir la firma del participante en el documento antes de realizar cualquier intervención que formara parte del protocolo.

8 RESULTADOS

8.1 Características clínicas y demográficas

Se completó una muestra compuesta por 22 pacientes en primer episodio psicótico, en los que se descartó patología sistémica y neurológica y que nunca habían recibido tratamiento antipsicótico y 18 sujetos sanos pareados. No hubo diferencias estadísticamente significativas para la edad y el sexo entre los grupos (tabla 2).

Tabla 2. Descripción de la muestra			
Variable	Sujetos en episodio psicótico n=22	Sujetos control n=18	Significancia estadística (p)
Edad, mediana (rango)	22.5 (18-45)	23.5 (18-35)	0.98*
Genero (masculinos)	12	8	0.52**
PANSS total inicial	87.6 ± 17.9	-----	-----
Dosis de risperidona, mediana (rango)	3.5 mg (1-5mg)	-----	-----

*Se utilizó U de Mann-Whitney, **Se utilizó Chi-cuadrada de Pearson

8.2 Estabilidad de las mediciones; resultados en sujetos control

A todos los sujetos control se les realizaron 2 estudios de ERM¹H, con la finalidad de valorar la estabilidad de las mediciones en el tiempo.

Con los estudios realizados a los sujetos sanos se obtuvieron los coeficientes de correlación intraclase (ICC). En el caudado se asociación, para glutamato, este fue de 0.85 ($p < .001$) y en cerebelo de 0.63 ($p = .02$). Para el_NAA, el ICC en caudado fue de 0.87 ($p < .001$) y en cerebelo de 0.83 ($p < .001$). De igual forma se obtuvieron los coeficientes de variación (CV) de las mediciones de los metabolitos en cada zona. El CV para la medición de glutamato en el caudado fue de 7.2% y el de NAA de 7.8%. En el cerebelo el CV para glutamato fue de 16.7% y para NAA de 13.6%.

8.3 Comparación entre pacientes y sujetos control

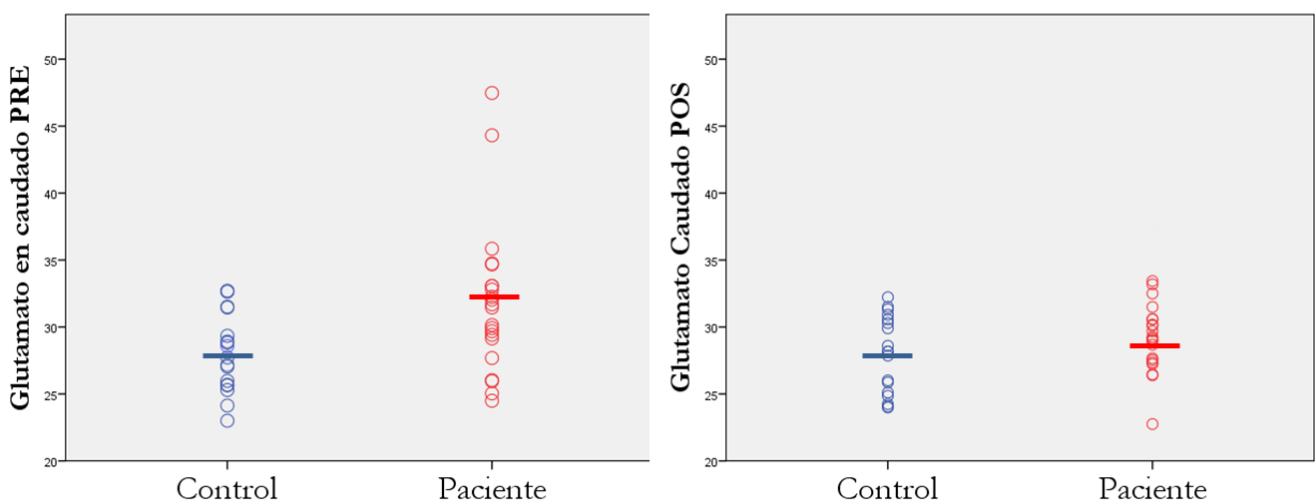
Los pacientes en episodio psicótico agudo tuvieron una puntuación media inicial de 93.8 ± 13.9 en la escala de severidad PANSS, después de 4 semanas de tratamiento se obtuvo una puntuación media de 57.6 ± 9.1 , habiendo un porcentaje de mejoría del 39%. Durante el episodio agudo, los pacientes presentaron niveles estadísticamente superiores de glutamato en el estriado de asociación (caudado dorsal), en comparación con los sujetos sanos ($t = -2.61$, $gd=34$ $p=0.01$). Los niveles de glutamato en cerebelo, no fueron diferentes entre los grupos ($t=-1.99$, gd 37, $p=0.05$). Por otro lado, los niveles de NAA tampoco fueron diferentes entre el grupo pre tratamiento y controles en núcleo caudado ($t=-1.93$, $gd=38$, $p=0.61$) y cerebelo ($t=-2.18$, gd 38, $p=.26$).

Después de 4 semanas de tratamiento antipsicótico efectivo los pacientes mostraron una disminución estadísticamente significativa de glutamato en el estriado de asociación ($t=2.18$, $gd=39$, $p= 0.03$), y de esta forma los niveles de glutamato post-tratamiento no fueron diferentes a los niveles de los sujetos sanos ($t=-1.66$, $gd= 38$, $p= 0.10$).

Los niveles de glutamato en cerebelo se mantuvieron sin diferencias entre los grupos ($t= .70$, $gd=38$, $p=.48$) y en el grupo de pacientes pre y pos tratamiento ($t=-1.7$, $gd=38$ $p=.09$) (Figura 5).

De la misma forma, los niveles de NAA no fueron diferentes entre los grupos, después de 4 semanas de tratamiento, tanto en el estriado de asociación ($t=-0.87$, $gd=38$, $p= 0.39$) como en cerebelo ($t=-1.60$, $gd= 38$. $P=0.11$). Los niveles de NAA tampoco se vieron afectados con el tratamiento en ninguna de las dos regiones.

Figura 4. Concentraciones de glutamato en el caudado dorsal



9. DISCUSIÓN

En primer lugar y como parte de los procedimientos planteados en el estudio, se examinó la confiabilidad y reproducibilidad de las mediciones de N-acetil-aspartato y glutamato, por medio de ERM¹H. Obteniendo coeficientes de correlación intraclase adecuados y estadísticamente significativos para los dos metabolitos, en las dos regiones estudiadas (caudado y cerebelo). De igual forma los coeficientes de variación para las mediciones de los metabolitos en diferentes momentos a través del tiempo, fueron similares a los reportados en la literatura (Gasparovic, Bedrick et al. 2011; Kirov, George et al. 2012). Estos resultados comprueban la estabilidad de las mediciones a través del tiempo y permiten obtener comparaciones confiables con el grupo de pacientes estudiados.

Por otro lado, el estudio del grupo de pacientes en primer episodio nos parece fundamental, debido a que los sujetos estudiados no presentan los posibles efectos confusores del tratamiento antipsicótico, que puede modificar los procesos fisiopatológicos subyacentes.

Como se ha mencionado, es claro que muchos aspectos clínicos y fisiopatológicos presentes en la esquizofrenia, no pueden explicarse basándonos únicamente en la disfunción dopaminérgica y muchos individuos con la enfermedad, presentan alteraciones persistentes a pesar del tratamiento con varios compuestos antidopaminérgicos. Las teorías glutamatérgicas de la esquizofrenia, hace referencia a los síntomas negativos y a la disfunción cognitiva, y su estudio puede contribuir al diseño de nuevas aproximaciones farmacológicas; incrementar el conocimiento de la fisiopatología, puede impactar en el diseño de mejores tratamientos, en la elaboración de modelos fisiopatológicos más apropiados y en la búsqueda de bio-marcadores que puedan ser de utilidad para el diagnóstico, seguimiento y/o pronóstico de la enfermedad. Así los resultados del estudio muestran, en primer lugar, un incremento en los niveles de glutamato medidos en el caudado dorsal, de sujetos en primer episodio de psicosis antes de recibir tratamiento farmacológico. El caudado dorsal, es una estructura que recibe una gran cantidad de vías aferentes provenientes de la corteza pre frontal; más aún, esta estructura carece en sí misma de neuronas glutamatérgicas, por lo que es posible establecer que el glutamato cuantificado proviene de los cuerpos celulares corticales. En este sentido, los cambios en los niveles de glutamato pueden ser el reflejo de una actividad cortical anormal. Para dar explicación a estos hallazgos el mecanismo más probable, es el proceso de desinhibición cortical (Homayoun and Moghaddam 2007). Está bien establecido que la actividad de las neuronas corticales piramidales, se encuentra bajo el control de las interneuronas GABA. Sin esta inhibición GABAérgica, la señales excitatorias sobre las neuronas piramidales producen una reacción en cadena que implica una excitación cada vez

mayor, que involucra progresivamente a nuevos grupos neuronales. La regulación y la estabilización de las tasas de disparo de las neuronas piramidales por las interneuronas GABA es vital para la coordinación de los grupos celulares corticales que regulan el comportamiento (Buzsaki, Geisler et al. 2004). Se piensa que las alteraciones de la neurotransmisión GABAérgica, están condicionadas por la disfunción en los receptores NMDA, presentes en la superficie de las interneuronas y que estas se encuentran afectadas de manera selectiva, debido a su menor umbral para la generación de potenciales de acción, que las mantiene en un estado de “mayor despolarización” comparadas con las neuronas piramidales (Csicsvari, Hirase et al. 1998; Maccaferri and Dingledine 2002). Este estado indica que una mayor cantidad de canales NMDA se encuentran abiertos, haciendo a las interneuronas particularmente sensibles a la disfunción del receptor (Homayoun and Moghaddam 2007).

Por otro lado, en esta muestra pudo observarse una disminución del glutamato en el estriado de asociación de los pacientes, después del tratamiento farmacológico. Como se ha mencionado previamente, la hipofunción del recetor NMDA localizado en las interneuronas inhibitorias GABAérgicas, produce un aumento en la liberación de glutamato por parte de las células piramidales, produciendo un aumento del glutamato en estructuras subcorticales, lo que a su vez conduce a una desinhibición de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas (Stone, Howes et al. 2010). Este aumento en la liberación de dopamina por parte de las neuronas mesencefálicas, completa el circuito proyectándose nuevamente a las estructuras del estriado y de la corteza prefrontal. Así, consideramos que impactando sobre la vía dopaminérgica con un fármaco antipsicótico, puede lograrse también una modulación sobre la vía glutamatérgica, debido a la interacción de los sistemas (Huppe-Gourgues and O'Donnell 2012), al menos durante la intervención en las fases tempranas de la enfermedad, hecho que puede estar relacionado con el mejor pronóstico que tienen los individuos con periodos más cortos de psicosis no tratada (Melle, Larsen et al. 2004).

Finalmente, nos parece que el estudio apoya desde el punto de vista neuroquímico, observaciones clínicas que muestran un deterioro significativo de las habilidades sociales e intelectuales de los pacientes con esquizofrenia, aún en etapas tempranas de la enfermedad (Yung, Yuen et al. 2005), sugiriendo que las alteraciones bioquímicas están presentes e incluso pueden preceder al inicio de los síntomas.

10. CONCLUSIONES

Un cuerpo de información cada vez mayor, indica que los factores de riesgo, genéticos y ambientales para el desarrollo de esquizofrenia, pueden tener una vía final común en la neurotransmisión glutamatérgica. Las teorías dopaminérgica y glutamatérgica son complementarias y en realidad muestran una convergencia importante. Mientras que la desregulación dopaminérgica puede ser una “vía final común” de las psicosis (Di Forti, Lappin et al. 2007; Howes and Kapur 2009); esto puede precederse por anomalías en la neurotransmisión glutamatérgica (Carlsson, Waters et al. 1999; Carlsson, Waters et al. 2001; Laruelle, Kegeles et al. 2003).

La hipótesis glutamatérgica nos provee entonces de un marco teórico alternativo que puede ser utilizado para el diseño de nuevas terapias o el desarrollo de intervenciones preventivas o tempranas. Los estudios con ^1H -MRS y particularmente aquellos realizados con equipos de alto campo, proveen evidencia de que alteraciones glutamatérgicas están presentes en individuos en fases tempranas de la enfermedad y podrían estar asociadas con alteraciones funcionales, estructurales y/o dopaminérgicas estriatales.

11. FOROS DE PRESENTACIÓN

- “XII REUNION ANUAL DE ACTIVIDADES MEDICO QUIRÚRGICAS” Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Acapulco, Gro. 6 y 7 de Noviembre 2009.
- “XXI CONGRESO NACIONAL” Asociación Psiquiátrica Mexicana A.C., Presentación oral en el simposio: “Avances en Neuropsiquiatría”. Acapulco Gro. Del 13 al 17 de Noviembre 2009.
- ANNUAL MEETING, American Psychiatric Association, New Orleans, Louisiana. Formato: New Research Poster. Del 22 al 24 de Mayo 2010.
- ANNUAL MEETING, Biological Psychiatry Association, New Orleans, Luisiana: Clinical Investigation in Psychosis, Poster Del 19 al 21 de Mayo 2010.

12. REFERENCIAS

- Aalto, S., J. Hirvonen, et al. (2002). "Ketamine does not decrease striatal dopamine D2 receptor binding in man." *Psychopharmacology* **164**(4): 401.
- Aalto, S., J. Ihalainen, et al. (2005). "Cortical glutamate-dopamine interaction and ketamine-induced psychotic symptoms in man." *Psychopharmacology (Berl)* **182**(3): 375-383.
- Abi-Dargham, A., R. Gil, et al. (1998). "Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort." *Am J Psychiatry* **155**(6): 761-767.
- Abi-Dargham, A., J. Rodenhiser, et al. (2000). "Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia." *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(14): 8104-8109.
- Addington, J., A. Chaves, et al. (2006). "Diagnostic stability over one year in first-episode psychosis." *Schizophr Res* **86**(1-3): 71-75.
- Allen, N. C., S. Bagade, et al. (2008). "Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database." *Nat Genet* **40**(7): 827-834.
- Anderson, S. A., D. W. Volk, et al. (1996). "Increased density of microtubule associated protein 2-immunoreactive neurons in the prefrontal white matter of schizophrenic subjects." *Schizophr Res* **19**(2-3): 111-119.
- APA (2000). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Ardekani, B. A., A. Bappal, et al. (2005). "Brain morphometry using diffusion-weighted magnetic resonance imaging: application to schizophrenia." *Neuroreport* **16**(13): 1455-1459.
- Baldwin, P., D. Browne, et al. (2005). "Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years." *Schizophr Bull* **31**(3): 624-638.
- Begni, S., S. Moraschi, et al. (2003). "Association between the G1001C polymorphism in the GRIN1 gene promoter region and schizophrenia." *Biol Psychiatry* **53**(7): 617-619.
- Benes, F. M., I. Sorensen, et al. (1992). "Increased density of glutamate-immunoreactive vertical processes in superficial laminae in cingulate cortex of schizophrenic brain." *Cereb Cortex* **2**(6): 503-512.
- Breier, A., C. M. Adler, et al. (1998). "Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach." *Synapse* **29**(2): 142-147.

- Breier, A., A. K. Malhotra, et al. (1997). "Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers." Am J Psychiatry **154**(6): 805-811.
- Brodal, P. (2004). The central nervous system : structure and function. Oxford ; New York, Oxford University Press.
- Brooks, W. M., S. D. Friedman, et al. (1999). "Reproducibility of 1H-MRS in vivo." Magn Reson Med **41**(1): 193-197.
- Bustillo, J. R., L. M. Rowland, et al. (2008). "Proton magnetic resonance spectroscopy during initial treatment with antipsychotic medication in schizophrenia." Neuropsychopharmacology **33**(10): 2456-2466.
- Buzsaki, G., C. Geisler, et al. (2004). "Interneuron Diversity series: Circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons." Trends Neurosci **27**(4): 186-193.
- Camps, M., R. Cortes, et al. (1989). "Dopamine receptors in human brain: Autoradiographic distribution of D2 sites." Neuroscience **28**(2): 275.
- Carlsson, A., N. Waters, et al. (1999). "Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **249 Suppl 4**: 37-43.
- Carlsson, A., N. Waters, et al. (2001). "Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence." Annu Rev Pharmacol Toxicol **41**: 237-260.
- Carlsson, M. and A. Carlsson (1990). "Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease." Trends Neurosci **13**(7): 272-276.
- Carter, D. M., A. Mackinnon, et al. (1995). "The development and reliability of the Mental Health Research Institute Unusual Perceptions Schedule (MUPS): an instrument to record auditory hallucinatory experience." Schizophr Res **16**(2): 157-165.
- Cepeda, C. and M. S. Levine (1998). "Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum." Dev Neurosci **20**(1): 1-18.
- Chaves, A. C., J. Addington, et al. (2006). "One-year stability of diagnosis in first-episode nonaffective psychosis: influence of sex." Can J Psychiatry **51**(11): 711-714.
- Chen, G. M. and J. K. Weston (1960). "The analgesic and anesthetic effect of 1-(1-phenylcyclohexyl) piperidine HCl on the monkey." Anesth Analg **39**: 132-137.
- Choe, B. Y., T. S. Suh, et al. (1996). "Observation of metabolic changes in chronic schizophrenia after neuroleptic treatment by in vivo hydrogen magnetic resonance spectroscopy." Invest Radiol **31**(6): 345-352.
- Corlew, R., D. J. Brasier, et al. (2008). "Presynaptic NMDA receptors: newly appreciated roles in cortical synaptic function and plasticity." Neuroscientist **14**(6): 609-625.

- Csicsvari, J., H. Hirase, et al. (1998). "Reliability and state dependence of pyramidal cell-interneuron synapses in the hippocampus: an ensemble approach in the behaving rat." Neuron **21**(1): 179-189.
- David, H. N., M. Ansseau, et al. (2005). "Dopamine-glutamate reciprocal modulation of release and motor responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of "intact" animals." Brain Res Brain Res Rev **50**(2): 336-360.
- De Keyser, J., A. Claeys, et al. (1988). "Autoradiographic localization of D1 and D2 dopamine receptors in the human brain." Neurosci Lett **91**(2): 142-147.
- de la Fuente-Sandoval, C., P. Leon-Ortiz, et al. (2011). "Higher levels of glutamate in the associative-striatum of subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis." Neuropsychopharmacology **36**(9): 1781-1791.
- Desjarlais, R. R. (1995). World mental health: problems and priorities in low-income countries. New York, Oxford University Press.
- Di Costanzo, A., F. Trojsi, et al. (2003). "High-field proton MRS of human brain." Eur J Radiol **48**(2): 146-153.
- Di Costanzo, A., F. Trojsi, et al. (2007). "Proton MR spectroscopy of the brain at 3 T: an update." Eur Radiol **17**(7): 1651-1662.
- Di Forti, M., J. M. Lappin, et al. (2007). "Risk factors for schizophrenia--all roads lead to dopamine." Eur Neuropsychopharmacol **17 Suppl 2**: S101-107.
- Dum, R. P. and P. L. Strick (2003). "An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex." J Neurophysiol **89**(1): 634-639.
- Egerton, A., P. Fusar-Poli, et al. (2012). "Glutamate and psychosis risk." Curr Pharm Des **18**(4): 466-478.
- Fannon, D., A. Simmons, et al. (2003). "Selective deficit of hippocampal N-acetylaspartate in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia." Biol Psychiatry **54**(6): 587-598.
- Farde, L., F. A. Wiesel, et al. (1988). "Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs." Arch Gen Psychiatry **45**(1): 71-76.
- Faustman, W. O., M. Bardgett, et al. (1999). "Cerebrospinal fluid glutamate inversely correlates with positive symptom severity in unmedicated male schizophrenic/schizoaffective patients." Biol Psychiatry **45**(1): 68-75.
- First, M. B., R. L. Spitzer, et al. (1997). Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders (SCID). Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Foussias, G. and G. Remington (2010). "Antipsychotics and schizophrenia: from efficacy and effectiveness to clinical decision-making." Can J Psychiatry **55**(3): 117-125.

- Frenk-Mora, J. (2005). "Alucinaciones, delirio y paranoia, síntomas de esquizofrenia." Comunicado de Prensa #341 de Secretaria de Salud, Mexico.
- Fresan, A., C. De la Fuente-Sandoval, et al. (2005). "A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients." Schizophr Res **72**(2-3): 123-129.
- Gasparovic, C., E. J. Bedrick, et al. (2011). "Test-retest reliability and reproducibility of short-echo-time spectroscopic imaging of human brain at 3T." Magn Reson Med **66**(2): 324-332.
- Ginovart, N., M. Willeit, et al. (2007). "Positron emission tomography quantification of [11C]-(+)-PHNO binding in the human brain." J Cereb Blood Flow Metab **27**(4): 857-871.
- Goldberg, T. E. and D. R. Weinberger (1996). "Effects of neuroleptic medications on the cognition of patients with schizophrenia: a review of recent studies." J Clin Psychiatry **57 Suppl 9**: 62-65.
- Graff-Guerrero, A., M. Willeit, et al. (2008). "Brain region binding of the D2/3 agonist [11C]-(+)-PHNO and the D2/3 antagonist [11C]raclopride in healthy humans." Hum Brain Mapp **29**(4): 400-410.
- Green, M. F. and K. H. Nuechterlein (1999). "Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder?" Schizophr Bull **25**(2): 309-319.
- Hietala, J., E. Syvalahti, et al. (1999). "Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia." Schizophr Res **35**(1): 41-50.
- Homayoun, H. and B. Moghaddam (2007). "Fine-tuning of awake prefrontal cortex neurons by clozapine: comparison with haloperidol and N-desmethylozapine." Biol Psychiatry **61**(5): 679-687.
- Howes, O. D. and S. Kapur (2009). "The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III-the final common pathway." Schizophr Bull **35**(3): 549-562.
- Howes, O. D., A. J. Montgomery, et al. (2009). "Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **66**(1): 13-20.
- Huppe-Gourgues, F. and P. O'Donnell (2012). "D(1) -NMDA receptor interactions in the rat nucleus accumbens change during adolescence." Synapse.
- INNN (2006). "Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Informe de autoevaluación de la Dirección Médica, ejercicio 2006."
- Jackson, M. E., H. Homayoun, et al. (2004). "NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(22): 8467-8472.

- Javitt, D. C. (2007). "Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions." *Int Rev Neurobiol* **78**: 69-108.
- Javitt, D. C., A. Jotkowitz, et al. (1987). "Non-competitive regulation of phencyclidine/sigma-receptors by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist D-(-)-2-amino-5-phosphonovaleric acid." *Neurosci Lett* **78**(2): 193-198.
- Javitt, D. C. and S. R. Zukin (1991). "Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia." *Am J Psychiatry* **148**(10): 1301-1308.
- Kapur, S. (2003). "Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia." *Am J Psychiatry* **160**(1): 13-23.
- Kapur, S., R. Zipursky, et al. (2000). "Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia." *Am J Psychiatry* **157**(4): 514-520.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, et al. (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." *Schizophr Bull* **13**(2): 261-276.
- Kay, S. R. and L. A. Opler (1987). "The positive-negative dimension in schizophrenia: its validity and significance." *Psychiatr Dev* **5**(2): 79-103.
- Kegeles, L. S., A. Abi-Dargham, et al. (2010). "Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* **67**(3): 231-239.
- Kegeles, L. S., D. Martinez, et al. (2002). "NMDA antagonist effects on striatal dopamine release: Positron emission tomography studies in humans." *Synapse* **43**(1): 19.
- Kelly, R. M. and P. L. Strick (2003). "Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate." *J Neurosci* **23**(23): 8432-8444.
- Kim, J. S., H. H. Kornhuber, et al. (1980). "Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia." *Neurosci Lett* **20**(3): 379-382.
- Kirkbride, J. B., P. Fearon, et al. (2006). "Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study." *Arch Gen Psychiatry* **63**(3): 250-258.
- Kirkpatrick, B., W. S. Fenton, et al. (2006). "The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms." *Schizophr Bull* **32**(2): 214-219.
- Kirov, II, I. C. George, et al. (2012). "Longitudinal inter- and intra-individual human brain metabolic quantification over 3 years with proton MR spectroscopy at 3 T." *Magn Reson Med* **67**(1): 27-33.

- Kristiansen, L. V., I. Huerta, et al. (2007). "NMDA receptors and schizophrenia." Curr Opin Pharmacol **7**(1): 48-55.
- Kulagina, N. V., M. J. Zigmond, et al. (2001). "Glutamate regulates the spontaneous and evoked release of dopamine in the rat striatum." Neuroscience **102**(1): 121-128.
- Larsen, R. S., R. J. Corlew, et al. (2011). "NR3A-containing NMDARs promote neurotransmitter release and spike timing-dependent plasticity." Nat Neurosci **14**(3): 338-344.
- Laruelle, M., A. Abi-Dargham, et al. (1996). "Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(17): 9235-9240.
- Laruelle, M., L. S. Kegeles, et al. (2003). "Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment." Ann N Y Acad Sci **1003**: 138-158.
- Lehericy, S., M. Ducros, et al. (2004). "3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum." Cereb Cortex **14**(12): 1302-1309.
- Leviel, V., A. Gobert, et al. (1990). "The glutamate-mediated release of dopamine in the rat striatum: further characterization of the dual excitatory-inhibitory function." Neuroscience **39**(2): 305-312.
- Levine, M. S. and C. Cepeda (1998). "Dopamine modulation of responses mediated by excitatory amino acids in the neostriatum." Adv Pharmacol **42**: 724-729.
- Lewis, D. A. and G. Gonzalez-Burgos (2008). "Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia." Neuropsychopharmacology **33**(1): 141-165.
- Lieberman, J. A., T. S. Stroup, et al. (2005). "Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia." N Engl J Med **353**(12): 1209-1223.
- Liu, J. and B. Moghaddam (1995). "Regulation of glutamate efflux by excitatory amino acid receptors: evidence for tonic inhibitory and phasic excitatory regulation." J Pharmacol Exp Ther **274**(3): 1209-1215.
- Lorrain, D. S., C. S. Bacci, et al. (2003). "Effects of ketamine and N-methyl-D-aspartate on glutamate and dopamine release in the rat prefrontal cortex: modulation by a group II selective metabotropic glutamate receptor agonist LY379268." Neuroscience **117**(3): 697-706.
- Luby, E. D., J. S. Gottlieb, et al. (1962). "Model psychoses and schizophrenia." Am J Psychiatry **119**: 61-67.
- Lutkenhoff, E. S., T. G. van Erp, et al. (2008). "Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia." Mol Psychiatry.

- Maccaferri, G. and R. Dingledine (2002). "Control of feedforward dendritic inhibition by NMDA receptor-dependent spike timing in hippocampal interneurons." *J Neurosci* **22**(13): 5462-5472.
- Mamo, D., A. Graff, et al. (2007). "Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study." *Am J Psychiatry* **164**(9): 1411-1417.
- Marder, S. R. (1999). "Antipsychotic drugs and relapse prevention." *Schizophr Res* **35 Suppl**: S87-92.
- Martin, E., A. Capone, et al. (2001). "Absence of N-acetylaspartate in the human brain: impact on neurospectroscopy?" *Ann Neurol* **49**(4): 518-521.
- Martucci, L., A. H. Wong, et al. (2006). "N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels." *Schizophr Res* **84**(2-3): 214-221.
- Maton, B., A. Londono, et al. (2001). "Reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopy imaging measurements of normal human hippocampus at 1.5 T: clinical implications." *J Neuroimaging* **11**(2): 194-201.
- Matute, C., M. Melone, et al. (2005). "Increased expression of the astrocytic glutamate transporter GLT-1 in the prefrontal cortex of schizophrenics." *Glia* **49**(3): 451-455.
- Mawlawi, O., D. Martinez, et al. (2001). "Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography: I. Accuracy and precision of D(2) receptor parameter measurements in ventral striatum." *J Cereb Blood Flow Metab* **21**(9): 1034-1057.
- Melle, I., T. K. Larsen, et al. (2004). "Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation." *Arch Gen Psychiatry* **61**(2): 143-150.
- Meltzer, H. Y., L. Arvanitis, et al. (2004). "Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder." *Am J Psychiatry* **161**(6): 975-984.
- Meyerhoff, D. J., S. MacKay, et al. (1993). "Reduced brain N-acetylaspartate suggests neuronal loss in cognitively impaired human immunodeficiency virus-seropositive individuals: in vivo 1H magnetic resonance spectroscopic imaging." *Neurology* **43**(3 Pt 1): 509-515.
- Middleton, F. A. and P. L. Strick (2001). "Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate." *J Neurosci* **21**(2): 700-712.
- Miller, L. J. (1996). "Qualitative changes in hallucinations." *Am J Psychiatry* **153**(2): 265-267.

- Miller, T. J., T. H. McGlashan, et al. (2003). "Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability." *Schizophr Bull* **29**(4): 703-715.
- Moghaddam, B. (2003). "Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia." *Neuron* **40**(5): 881-884.
- Moghaddam, B., B. Adams, et al. (1997). "Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex." *J Neurosci* **17**(8): 2921-2927.
- Moghaddam, B. and B. W. Adams (1998). "Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats." *Science* **281**(5381): 1349-1352.
- Mueser, K. T. and S. R. McGurk (2004). "Schizophrenia." *Lancet* **363**(9426): 2063-2072.
- Olney, J. W. and N. B. Farber (1995). "Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* **52**(12): 998-1007.
- Omdal, R., K. Brokstad, et al. (2005). "Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors." *Eur J Neurol* **12**(5): 392-398.
- Owen, M. J., N. Craddock, et al. (2007). "The genetic deconstruction of psychosis." *Schizophr Bull* **33**(4): 905-911.
- Patil, S. T., L. Zhang, et al. (2007). "Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial." *Nat Med* **13**(9): 1102-1107.
- Pohmann, R. (2011). "Physical basics of NMR." *Methods Mol Biol* **771**: 3-21.
- Pouwels, P. J. and J. Frahm (1998). "Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS." *Magn Reson Med* **39**(1): 53-60.
- Provencher, S. W. (1993). "Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra." *Magnetic Resonance in Medicine* **30**(6): 672-679.
- Provencher, S. W. (2001). "Automatic quantitation of localized in vivo ¹H spectra with LCModel." *NMR Biomed* **14**(4): 260-264.
- Purdon, S. E., A. Valiakalayil, et al. (2008). "Elevated 3T proton MRS glutamate levels associated with poor Continuous Performance Test (CPT-0X) scores and genetic risk for schizophrenia." *Schizophr Res* **99**(1-3): 218-224.
- Qin, S., X. Zhao, et al. (2005). "An association study of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) and NR2B subunit gene (GRIN2B) in schizophrenia with universal DNA microarray." *Eur J Hum Genet* **13**(7): 807-814.

- Reith, J., C. Benkelfat, et al. (1994). "Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis." Proc Natl Acad Sci U S A **91**(24): 11651-11654.
- Sato, M., Y. Numachi, et al. (1992). "Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia." Schizophr Bull **18**(1): 115-122.
- Schmahmann, J. D. and D. N. Pandya (1995). "Prefrontal cortex projections to the basilar pons in rhesus monkey: implications for the cerebellar contribution to higher function." Neurosci Lett **199**(3): 175-178.
- Seeman, P. and S. Kapur (2000). "Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(14): 7673-7675.
- Sharp, F. R., M. Tomitaka, et al. (2001). "Psychosis: pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychomimetics and schizophrenia?" Trends Neurosci **24**(6): 330-334.
- Smith, K. (2011). "Trillion-dollar brain drain." Nature **478**(7367): 15.
- Steen, R. G., R. M. Hamer, et al. (2005). "Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis." Neuropsychopharmacology **30**(11): 1949-1962.
- Stone, J. M., O. D. Howes, et al. (2010). "Altered relationship between hippocampal glutamate levels and striatal dopamine function in subjects at ultra high risk of psychosis." Biol Psychiatry **68**(7): 599-602.
- Theberge, J., Y. Al-Semaan, et al. (2003). "Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS." Am J Psychiatry **160**(12): 2231-2233.
- Tsai, G., L. A. Passani, et al. (1995). "Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains." Arch Gen Psychiatry **52**(10): 829-836.
- van Elst, L. T., G. Valerius, et al. (2005). "Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study." Biol Psychiatry **58**(9): 724-730.
- van Haren, N. E., F. Rijdsdijk, et al. (2012). "The Genetic and Environmental Determinants of the Association Between Brain Abnormalities and Schizophrenia: The Schizophrenia Twins and Relatives Consortium." Biol Psychiatry.
- Varty, G. B., V. P. Bakshi, et al. (1999). "M100907, a serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonist and putative antipsychotic, blocks dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits in Sprague-Dawley and Wistar rats." Neuropsychopharmacology **20**(4): 311-321.

- Vollenweider, F. X., K. L. Leenders, et al. (1997). "Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET)." Eur Neuropsychopharmacol **7**(1): 25-38.
- Yung, A. R., H. P. Yuen, et al. (2005). "Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States." Aust N Z J Psychiatry **39**(11-12): 964-971.
- Zukin, S. R. and R. S. Zukin (1979). "Specific [3H]phencyclidine binding in rat central nervous system." Proc Natl Acad Sci U S A **76**(10): 5372-5376.