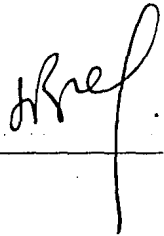
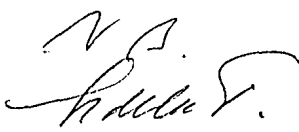
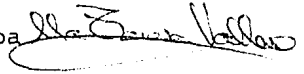


MODIFICACIONES EN LA RESPUESTA HISTAMINERGICA
(TRIPLE RESPUESTA DE LEWIS) INDUCIDA POR LA
ADMINISTRACION INTRADERMICA DE HISTAMINA EN
SUJETOS CON EL DIAGNOSTICO DE ESQUIZOFRENIA
PARANOIDE

ASESOR: Dr. Héctor Pérez-Rincón García



Presenta: Dra. María Teresa Valles Figueroa



FALLA DE ORIGEN

10-III-85 *Alca*



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 está 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.

INDICE

INDICE.....	1
RESUMEN.....	2
INTRODUCCION.....	6
JUSTIFICACION.....	18
PROPOSITO DE LA INVESTIGACION.....	21
DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOS.....	24
RESULTADOS.....	27
TABLAS.....	31
GRAFICAS.....	34
ANALISIS ESTADISTICO.....	44
DISCUSION.....	46
BIBLIOGRAFIA.....	49
AGRADECIMIENTOS.....	52

RESUMEN

El interés por el metabolismo de la histamina - en los pacientes psicóticos se despertó casi con el siglo, ha tenido épocas de auge y épocas en las que ha estado - casi olvidado por completo; últimamente ha vuelto a cobrar importancia en ésta última década, principalmente por su relación con dos áreas (Rauscher 1980; Aggernaes 1982; - Schayer 1982):

- 1.- La observación de que las respuestas alérgicas (tales como el asma) rara vez se encuentran en los pacientes -- psicóticos, y que cuando a un paciente asmático se le agrega un cuadro psicótico, generalmente sufre una remisión - de los síntomas asmáticos, los que reaparecen al abatirse la psicosis.
- 2.- Su probable importancia en la génesis y tratamiento - de las psicosis.

Existen numerosos estudios en los que se ha probado que los pacientes esquizofrénicos presentan una tolerancia anormal a la histamina (Jodrey, 1959; Weckowicz, 1958; Rauscher, 1980).

Los estudios sobre el metabolismo de la histamina se remontan a 1910-1911, cuando Dale y Laidlaw descubrieron que estimulaba numerosos músculos lisos y que

también tenía una intensa acción vasodilatadora.

Hay dos clases definidas de receptores para -- histamina: H_1 , mencionados por Ash y Schild en 1966; y H_2 identificados por Black y cols. en 1972 (El receptor H_1 - es bloqueado selectivamente por los clásicos antihistamínicos).

La histamina provoca dilatación capilar por acción directa sobre el árbol vascular, mediada por receptores H_1 y H_2 , y por lo tanto independiente de la inervación.

La respuesta que sigue a la inyección parenteral en el humano, es mas evidente en la piel de la cara y parte superior del cuerpo (llamada "área de rubor"), que se encontrará caliente y enrojecida.

La piel contiene alrededor de 8 mg de histamina por gramo, y ya que la triple respuesta de Lewis se debe a la acción de la histamina, la medición de ésta nos ofrece un método indirecto de saber los niveles de histamina, sin tener que recurrir a la biopsia (Jodrey, 1959; Frederick, 1980; Aggernaes, 1982; Weckowicz, 1958).

En la triple respuesta de Lewis, que se puede lograr por la inyección intradérmica de histamina encontramos:

1.- Mancha roja localizada, que se extiende unos mm. al-

rededor del sitio de la inyección (aparece a los pocos segundos, llega al máximo en un minuto, y pronto cobra un tinte azulado, por el efecto vasodilatador directo sobre los vasos sanguíneos.

2.- Mancha de color rojo mas vivo ("Llamarada"), que tiene un contorno irregular, y que se extiende aproximadamente un centímetro mas allá de la mancha roja original y se desarrolla lentamente (reflejos axónicos inducidos por la histamina, que causan vasodilatación indirectamente).

3.- Roncha discernible en 1-2 minutos, que ocupa la misma área de la pequeña mancha roja original (por aumento de la permeabilidad capilar).

Con respecto a las alteraciones de la triple respuesta de Lewis en los sujetos esquizofrénicos, la información es contradictoria; hay diferentes reportes que mencionan que ésta se encuentra disminuida en los sujetos afectados por este padecimiento, y al mismo tiempo hay -- varios artículos que señalan que la respuesta se presenta sin modificaciones.

Por último sabemos que la cloropromazina fué -- descubierta cuando se buscaba un medicamento antihistamínico; modifica el metabolismo de la histamina y tiene propiedades antipsicóticas. Por lo tanto se podría considerar que los sujetos que están bajo tratamiento con ella -- pueden tener alterada la triple respuesta, por las modifi

caciones que ocasiona éste y otros psicofármacos a nivel del metabolismo o de los receptores de la histamina.

El problema se puede dividir en 2 partes:

- 1.- Saber si hay alteración de la respuesta histaminérgica periférica en los sujetos que padecen de esquizofrenia paranoide.
- 2.- Ver si la alteración es debida a los medicamentos neurolépticos o a la esquizofrenia per sé.

Para lo cual se hicieron 3 grupos: un grupo de sujetos sanos que conformaron el grupo control; un grupo de sujetos con esquizofrenia paranoide que no estuviesen recibiendo tratamiento; y un grupo de sujetos con esquizofrenia paranoide con tratamiento a base de neurolépticos. Posteriormente éste grupo se subdividió en 2: los sujetos que estuviesen recibiendo neurolépticos de depósito y los que recibieran tratamiento a base de neurolépticos no de depósito.

Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de sujetos normales y el grupo de pacientes esquizofrénicos paranoides con tratamiento a base de neurolépticos de depósito, así como entre el grupo de pacientes esquizofrénicos paranoides con tratamiento a base de neurolépticos de depósito y el grupo de pacientes esquizofrénicos sin tratamiento.

INTRODUCCION

El estudio de la histamina prácticamente comenzó con el siglo; la histamina o beta-aminoetilimidazol como cu riosidad química antes de reconocer su importancia biológica; primero se detectó como estimulante uterino, en extra ctos de cornezuelo de centeno, del que posteriormente se ais lo. Fué contaminante casual del cornezuelo, como resultan te de la acción bacterina.

En 1910-1911 Dale y Laidlaw sometieron a la hista mina a un estudio farmacológico intensivo y descubrieron - que estimulaba numerosos músculo lisos y que también tenía una intensa acción vasodilatadora. Notaron que su acción - farmacológica era semejante a la de muchos extractos de te jidos, y que los síntomas inmediatos con los que un animal respondía a la inyección de una proteína inerte a la que -- previamente se le había sensibilizado, era virtualmente igua les a las del envenenamiento por histamina. Esto llevó al descubrimiento tanto de su existencia en el organismo, como de su liberación durante las reacciones de hipersensibilidad tipo I (alérgicas), y por lesión celular.

En 1927 Best, Dale, Dudley y Thorpe aislaron por primera vez histamina de muestras frescas de hígado y pulmón, posteriormente se demostró su presencia en diferentes teji--

dos, y así surgió el nombre de histamina (del griego histos, tejido).

Lewis y colaboradores, en 1927, demostraron que la sustancia "H", que posteriormente se descubrió que no era otra cosa sino histamina, se liberaba de las células de la piel por la acción de estímulos traumáticos, o incluso por la unión de un antígeno-anticuerpo.

Hay dos clases definidas de receptores para histamina: H_1 , mencionados por Ash y Schild en 1966; y H_2 , publicados por Black y colaboradores en 1972. El primer tipo de receptor es bloqueado selectivamente por los clásicos antihistamínicos (pirilamina); desarrollaron alrededor de los 40, y el segundo por las drogas bloqueadoras de H_2 , intrducidas a principios de los años 70 (Schayerm 1982).

El nombre químico de la histamina es 2- (4-imida^zolil) etilamina ó beta-aminoetilimidazol. Puede formarse - por descarboxilación del aminoácido histidina por medio de la enzima L-histidnodescarboxilasa.

La histamina contrae muchos musculos lisos como los bronquiales e intestinales), y refleja poderosamente - otros, como los vasos sanguíneos finos y es un estimulante potente para la producción de ácido gástrico y también para la producción de otras secreciones exócrinas.

Los efectos imputables a estas acciones dominan la respuesta general de la droga, pero hay otros (formación

de edema y estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas (Cooper, 1949).

Es importante mencionar que la hipotensión debida a dilatación vascular es mediada por receptores tipo H_1 y H_2 , y sólo se anula con la combinación de bloqueadores H_1 y H_2 .

La histamina actúa a nivel de varios aparatos y sistemas:

En el sistema cardiovascular provoca aumento de la permeabilidad capilar (por la acción directa de la histamina sobre los vasos finos), produciendo el paso de proteínas y líquidos plasmático a los espacios extracelulares, - da aumento de la circulación linfática, y su contenido protéico, con lo que da lugar a la formación del edema. Directamente sobre el corazón hay aumento de la fuerza de contracción y del gasto cardíaco, y disminución de la conducción AV.

También provoca la dilatación capilar ya mencionada (por la acción directa de la histamina sobre el árbol vascular), mediada por receptores H_1 y H_2 , y por lo tanto independiente de la inervación. La respuesta que sigue a la inyección parenteral, en el humano, es mas evidente en la piel de la cara y parte superior del cuerpo, llamada - "área de rubor", que se encontrará caliente y enrojecida.

La piel contiene alrededor de 8 mg de histamina por gramo, y ya que la triple respuesta de Lewis (de la -

cual se hablará a continuación) indudablemente se debe a la acción de la histamina, la medición de la respuesta, nos ofrece un método indirecto para saber los niveles de histamina, sin tener que recurrir a la biopsia (Jodrey, 1950; Frederick, 1980; Aggernaes, 1982; Weckowicz, 1958).

En la triple respuesta (que se puede lograr también por la inyección intradérmica de histamina), además de lo anterior hay:

- 1.- Mancha roja localizada, que se extiende unos milímetros alrededor del sitio de la inyección, aparece a los pocos segundos, llega al máximo en un minuto, y pronto cobra un tinte azulado (efecto vasodilatador directo sobre los vasos sanguíneos).
- 2.- Mancha de color rojo mas vivo ("Llamarada"), que tiene un contorno irregular, y que se extiende aproximadamente un centímetro más allá de la mancha roja original y se desarrolla lentamente (reflejos axónicos inducidos por la histamina, que causan vasodilatación indirectamente)
- 3.- Roncha discernible en uno ó dos minutos, que ocupa la misma área de la pequeña mancha roja original (efecto de el aumento de la permeabilidad capilar, que origina edema)

Por las terminaciones nerviosas causa prurito cuando se introduce en las capas mas superficiales de la piel (pinchazo, inyección, iontoforesis) y mas profundamente y a mayor dosis, además se presenta dolor.

El papel de la histamina en la fisiología normal y anormal ha sido fuente de estudio desde hace mucho tiempo debido a su gran importancia. La histamina es un agente extremadamente potente, ampliamente distribuido en los tejidos, de los cuales puede ser liberado por cualquier estímulo nocivo, se considera que las células lesionadas (especialmente los mastocitos) liberan histamina, la cual pasa a los líquidos vecinos, aumenta el riego sanguíneo local y la permeabilidad, lo que ocasiona edema (Guyton, 1977).

Hay cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad: Tipo I (reacciones anafilácticas), Tipo II (reacciones citotóxicas), Tipo III (reacciones antígeno-anticuerpo mediadas por complejos) y Tipo IV (reacciones mediadas por células).

En éste trabajo nos referiremos únicamente a las reacciones de hipersensibilidad del tipo I, por ser las relacionadas con la histamina: La reacción se caracteriza por la liberación de sustancias farmacológicamente activas (liberadas por basófilos ó mastocitos) como resultado de la unión de un antígeno al anticuerpo IgE, unido a la superficie de éstas células. En esta reacción, las principales sustancias liberadas por los mastocitos son: Histamina, sustancias de reacción lenta de la anafilaxia y factor eosinófilico quimiotáctico de la anafilaxia.

Remontándonos a principios de éste siglo (1910), cuando Dale y Laidlaw ya habían llamado la atención sobre la estrecha correspondencia entre los efectos del envene-

namiento por histamina y el shock anafiláctico tenemos que recordar que tuvo que pasar mucho tiempo antes de que se hiciera evidente el significado de ésta relación. Tres -- claves básicas para ello fueron:

- 1.- Los trabajos de Dale (1913), quien probó sin lugar a dudas que el fenómeno de hipersensibilidad implicaba una reacción de antígeno con anticuerpo fijado por la célula.
- 2.- Los trabajos de Lewis (1927) demostrando que un agente tipo histamina (la "substancia H") se liberaba en la piel durante la reacción anafiláctica local.
- 3.- Los trabajos de Best y colaboradores (1927), que establecieron claramente que la histamina es un constituyente natural de los tejidos del organismo.

Las 2 primeras claves llevaron a Lewis (1927) a enunciar la hipótesis de que la reacción antígeno-anticuerpo hacía que las células liberasen una substancia con las propiedades de la histamina y que era responsable de los -- característicos rasgos fisiológicos del fenómeno, es decir la vasodilatación, el prurito y la formación de edema. La tercera clave permitió a Dale (1929) sostener con firmeza que ésta "substancia H" era la misma histamina. Pocos -- años después, la liberación de histamina durante la reacción antígeno-anticuerpo quedó demostrada con todo éxito -- por Bartosh y colaboradores (1932) y por Dragstedt y -- Gebauer-Fuelnegg (1932), y la hipótesis histamínica de me-

diación de los fenómenos de hipersensibilidad ganó la aceptación general.

Después de la Segunda Guerra Mundial, cuando se descubrió que los recién descubiertos antagonistas de la histamina reducían la intensidad de diversas reacciones de hipersensibilidad, la participación de la histamina quedó ya fuera de toda duda posible. Durante este mismo período, sin embargo, se hizo cada vez mas evidente, por la incapacidad de estos antagonistas para suprimir totalmente las reacciones, que la histamina no era el único factor involucrado.

El mecanismo de la anafilaxia y alergia está dado por que las principales células efectoras de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato son los mastocitos y los basófilos. Dentro de los gránulos secretorios de éstas células, la histamina se almacena junto con un complejo heparina-proteína, al cual está débilmente ligada por fuerzas iónicas que incluyen probablemente grupos carboxilo. La secreción (o "liberación") de histamina desde los mastocitos o basófilos sensibilizados en respuesta al antígeno específico, se inicia, según se cree, cuando el antígeno se combina y forma puentes con las moléculas adyacentes de anticuerpos reagínicos (IgE) que se han unido a la superficie celular. El trastorno subsiguiente parece desencadenar una serie de reacciones que muestran un requerimiento crítico de calcio y energía metabólica y terminan con la extrusión del contenido de los gránulos secretorios

por el proceso de exocitosis. En estos aspectos el comportamiento secretorio de los mastocitos y los basófilos es idéntico al de diferentes células glandulares, endócrinas y exócrinas. La respuesta secretoria específica al antígeno es un proceso activo que debe distinguirse de la pérdida pasiva de histamina que puede ocurrir en respuesta a daños celulares no específicos (citólisis). Cuando los estudios de células endócrinas, exócrinas y otras secretorias llevaron al concepto de acople estímulo-secreción en el que se cree que los secretagogos de diversas clases actúan promoviendo un aflujo de calcio a sus células efectoras e induciendo así exocitosis, se sugirió que el antígeno específico que obra sobre sus células efectoras sensibilizadas podría liberar histamina en la misma forma. Según esta opinión, el agonista o secretagogo (en este caso el antígeno específico) se combina con sus receptores (moléculas de IgE unidas a la célula) para promover un aumento de permeabilidad de la membrana y el aflujo de iones de calcio. Ya son muchas las pruebas que respaldan a ésta hipótesis: La respuesta secretoria al antígeno falla si se remueve el calcio extracelular; los quelantes del calcio detienen la secreción si se añaden durante la respuesta al antígeno; en ausencia de calcio la interacción del antígeno y la IgE unida a la célula todavía se produce y causa una activación tal que el calcio provoca secreción de histamina al agregarlo luego; la exposición al antígeno causa aumento de -

la captación de calcio, y otros varios procedimientos que promueven el aflujo de calcio o elevan de otro modo las concentraciones intracelulares de calcio (microinyección de calcio o exposición a los ionóforos de calcio) bastan para iniciar la secreción de histamina por exocitosis.

Como en otros sistemas secretorios no están claros los detalles de los acontecimientos celulares que intervienen en el acople estímulo-secreción y de la función crítica del calcio. Se ha sugerido que los cambios de concentración de los nucleótidos cíclicos pueden intervenir, puesto que una reducción del AMP-cíclico o un aumento del GMP-cíclico favorecen la secreción. Hay indicaciones de que las fundamentales reacciones de fosforilación de proteínas están activadas por el calcio, y de que el ácido araquidónico y sus metabolitos pueden participar.

No obstante estas incertidumbres es evidente que puede lograrse considerable modulación de la secreción de histamina en los mastocitos y basófilos con drogas que regulan las concentraciones de los nucleótidos cíclicos.

En esta forma es posible lograr cierta inhibición con adrenalina (que actúa a través de receptores beta-adrenérgicos) y con teofilina, ambas usadas desde hace tiempo en el tratamiento de estados alérgicos (como el asma).

Además la misma histamina también tiende a reducir su propia liberación, actuando mediante receptores H_2

y sugiriendo así la operación de un mecanismo de retroalimentación negativo; los efectos de potenciación de los bloqueadores H_2 sobre la liberación de la histamina concuerdan con esta observación. Todas estas respuestas inhibitorias pueden implicar una elevación de las concentraciones de AMP-cíclico. Además la cromolina, por acciones poco definidas, reduce claramente la secreción de los mastocitos en los pulmones. En contraste las drogas colinérgicas, - que actúan en los receptores muscarínicos, parecen potenciar la secreción alérgica, posiblemente elevando las concentraciones de GMP-cíclico.

La reacción anafiláctica también es conocida como reacción de hipersensibilidad inmediata. El cuadro clínico de la anafilaxia incluye urticaria, angioedema y desórdenes atópicos (rinitis alérgica, fiebre de heno, asma -- bronquial, dermatitis atópica, etc.) (Gilliland, B. 1980).

La máxima concentración de histamina del encéfalo está en ciertos núcleos del hipotálamo. Algunos nervios periféricos como las fibras postganglionares simpáticas -- también son ricas en histamina.

En el sistema nervioso central la histamina atraviesa mayormente la barrera hematoencefálica, y los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) no son generalmente evidentes en respuesta a inyecciones parenterales del - autacoide. Sin embargo, inyectada directamente en los -

ventrículos cerebrales o aplicada por iontoforesis en -- ciertas regiones del encéfalo, la histamina puede provocar respuestas en el comportamiento, elevar la presión arterial, disminuir la temperatura corporal, aumentar la secreción de hormona antidiurética, causar excitación o emesis y aumentar o disminuir la descarga de las neuronas.

Estos efectos centrales parecen involucrar a receptores H_1 y H_2 , y por lo menos algunos de ellos pueden reflejar la existencia de mecanismos histaminérgicos endógenos centrales.

Los estudios mas recientes indican que la histamina actúa como substancia neuro moduladora.

El metabolismo de la histamina está mediado por algunos fármacos que tienen actividad en el sistema nervio so central:

La reserpina y la tremorina reducen la concentración de histamina en hipotálamo y tálamo.

La cloropromacina, que fué descubierta en la -- búsqueda de un medicamento antihistamínico, inhibe parcial mente la N-metiltransferasa, y aumenta la concentración de histamina. (Cooper, 1982).

El interés por el metabolismo de la histamina - en los pacientes psicóticos se despertó casi con el siglo, ha tenido épocas de auge y épocas en las que casi ha es-

tado olvidado por completo; últimamente ha vuelto a cobrar importancia (Rauscher, 1980; Aggernaes, 1982; Schayer, 1982), principalmente por su relación con 2 áreas:

- 1.- La observación de que las respuestas alérgicas (tales como el asma) rara vez se encuentran en los pacientes psicóticos, y que cuando a un paciente asmático se le agrega un cuadro psicótico, generalmente sufre una remisión de los síntomas asmáticos, los que reaparecen al abatirse la psicosis (Jodrey L, 1959).
- 2.- Su probable importancia en la génesis y tratamiento de las psicosis. Aunque el uso de la histamina intravenosa como tratamiento de la esquizofrenia no dió resultados satisfactorios, existen numerosos estudios en los que se ha probado que los pacientes esquizofrénicos presentan una tolerancia anormal a la histamina (Jodrey, 1959; Weckowicz, 1958; Rauscher, 1980).

Con respecto a la respuesta cutánea de la histamina Spiess fué el primer autor que sugirió que la vasodilatación periférica que ocurre al estimular la piel es debida a un reflejo nervioso.

Posteriormente Bruce postuló que este reflejo estaba mediado en su totalidad por axones ramificados de los nervios sensoriales.

Por último Lewis describió la famosa triple respuesta que lleva su nombre.

JUSTIFICACION

Se realizó esta investigación tomando en cuenta que el papel de la histamina en las enfermedades mentales está poco estudiado, a pesar de que ya se ha demostrado - que la histamina tiene un papel importante como neuromodulador; que cuando se inyecta directamente dentro de los ventrículos cerebrales ocasiona cambios conductuales que podrían explicar algunas de las manifestaciones de la esquizofrenia, por lo que es necesario introducirse en esta importante área de investigación.

Desgraciadamente, por lo general la investigación requiere de una infraestructura adecuada, y de grandes recursos materiales, lo que dificulta su realización, sin embargo este estudio, nos muestra una forma sencilla y económica de medir indirectamente los niveles periféricos de la histamina, y por ende se puede, con éste conocimiento obtener varios datos a saber: si los medicamentos neurolépticos alteran la respuesta histaminérgica periférica, si hay alteraciones en la respuesta histaminérgica periférica en los pacientes con esquizofrenia paranoide, etc.

Este estudio se realizó en parte para comprobar observaciones hechas en estudios anteriores, ya que hay discrepancia entre los resultados de diferentes investi-

gaciones sobre si la respuesta histaminérgica periférica se encuentra o no alterada en los sujetos que padecen de esquizofrenia paranoide, con respecto a éste punto hay - varios factores que pueden intervenir, como el hecho de que los sujetos estén recibiendo medicación antipsicótica, y sea ésta la que altere la respuesta histaminérgica y no la esquizofrenia per sé.

El estudio en un principio se enfocó a tratar de encontrar una prueba diagnóstica sencilla y de bajo - costo que permitiera aplicarse masivamente para esclarecer dudas referentes al diagnóstico. Ya que desgraciadamente en Psiquiatría hay pocas pruebas diagnósticas de certeza y la mayor parte de los diagnósticos es necesario obtener los por medio de la clínica, lo cual aumenta el grado de subjetividad y hace difícil su comprobación, fué por ésta misma razón por la que para poder incluir a los sujetos - en el estudio se hizo necesario que reunieran los criterios diagnósticos de 3 diferentes clasificaciones (criterios del DSM-III, Feighner y cols y síntomas de primer rango - de Schneider).

Este estudio también puede ser de utilidad para ayudar a conocer un poco mas sobre el efecto de los neuro - lépticos en el organismo y sus repercusiones en los nive - les de histamina del organismo.

Por último, en el caso de que se demostrara que había diferencias entre los pacientes con esquizofrenia que recibían tratamiento y los que no recibían tratamiento se podría intentar depurar la técnica para ver si es posible utilizando éste método determinar a un bajo costo los niveles aproximados de neuroléptico circulante.

PROPOSITO DE LA INVESTIGACION

Se ha reportado en la literatura que las respuestas de hipersensibilidad mediadas por histamina, como en el caso del asma bronquial, remiten cuando se agrega un cuadro psicótico, asimismo, al remitir la psicosis, se reinstala el cuadro de hipersensibilidad Tipo I. También existe la observación clínica de que los pacientes psicóticos, como es el caso de los pacientes que padecen de esquizofrenia rara vez se encuentran afectados por padecimientos de hipersensibilidad.

Con respecto a las alteraciones en la triple respuesta de Lewis (la cual es una forma de medir la reacción de la histamina en la piel), la información es contradictoria; hay diferentes reportes en la literatura que mencionan que la triple respuesta de Lewis se encuentra disminuida en los sujetos esquizofrénicos, y al mismo tiempo hay varios otros artículos que señalan que la respuesta se encuentra sin alteraciones.

Por último, sabemos que la clorpromazina fue descubierta cuando se buscaba un medicamento antihistamínico; que modifica el metabolismo de la histamina y que tiene propiedades antipsicóticas. Por lo tanto se puede

considerar que los sujetos que están bajo tratamiento con ella pueden tener alterada su triple respuesta, por las modificaciones que ocasiona éste y otros psicofármacos a nivel del metabolismo o de los receptores de la histamina.

En vista de lo anterior, el problema de la investigación se puede dividir en dos fases:

- 1.- Saber si hay alteración de la respuesta histaminérgica periférica midiendo la magnitud de la triple respuesta de Lewis tanto en sujetos normales como en -- sujetos que padezcan de esquizofrenia paranoide, para poder ver si hay diferencias.
- 2.- Ver si la alteración es debida a los medicamentos de tipo neuroléptico administrados, para el control de la psicosis, o si es debida a la esquizofrenia en sí misma.

En base a lo anterior se formularon 2 hipótesis de trabajo:

- 1.- Si los sujetos que sufren de esquizofrenia paranoide presentan alteraciones en el sistema histaminérgico, luego entonces la triple respuesta de Lewis, inducida por la administración intradérmica de histamina, - estará modificada en los sujetos que padezcan esquizofrenia paranoide, comparados con los sujetos normales.

- 2.- Si las alteraciones que se han encontrado en la respuesta histaminérgica son debidas a la medicación a base de fármacos neurolépticos, entonces habrá diferencias entre los sujetos que padecen esquizofrenia paranoide y están bajo tratamiento con antipsicóticos y los sujetos que padecen esquizofrenia paranoide y no reciben medicación.

Por lo tanto puede decirse que los objetivos de este estudio serían:

- 1.- Demostrar que hay alteraciones en la respuesta histaminérgica periférica en los sujetos que padecen de esquizofrenia paranoide.
- 2.- Determinar si la alteración es debida o está modificada por el tratamiento a base de neurolépticos.

DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOS

Se formaron tres grupos (dos grupos de estudio y un grupo control). El grupo control constaba de 10 sujetos de sexo masculino cuyas edades fluctuaban entre los 20 y 40 años de edad. Se solicitó que se encontrasen sanos después de ser valorados por historia clínica completa y exámen mental, que tampoco tuvieran antecedentes familiares o personales de enfermedad mental y que no estuvieran utilizando ningún tipo de fármacos en el momento del estudio, ni que los hubiesen utilizado durante el mes anterior al estudio.

Para el grupo de estudio I se solicitó que tuvieran diagnóstico de esquizofrenia paranoide, llenando los criterios del DSM-III, los de Feighner y colaboradores y síntomas de primer rango de Schneider. Constó de 6 sujetos de sexo masculino entre los 20 y 40 años de edad, que no estaban recibiendo ningún tipo de fármacos en el momento del estudio, ni que los hubiesen utilizado en el mes anterior al mismo.

El grupo de estudio II constó de 25 sujetos que tuvieran el diagnóstico de esquizofrenia paranoide, según los criterios ya señalados. Fueron sujetos de sexo masculi

no, cuyas edades estaban entre los 20 y los 40 años de edad y que tuvieran por lo menos 5 días bajo tratamiento con neurolépticos. Posteriormente, al tener los resultados éste grupo se subdividió entre los que tenían tratamiento con neuroléptico de depósito y los que no lo tenían de depósito, ya que había diferencias estadísticamente significativas entre los mismos.

Los criterios de exclusión para todos los grupos fueron que hubiese antecedentes de hipersensibilidad a medicamentos o alergias de cualquier tipo, que tuvieran antecedentes heredofamiliares de hipersensibilidad a medicamentos o antecedentes heredofamiliares alérgicos de cualquier tipo. Que fueran sujetos cardiopatas, asmáticos, -- diabéticos, hipertensos, ateroscleróticos o con dermatitis atópica, ya que pueden presentar una respuesta cutánea a la histamina alterada.

Se utilizaron ampulas con difosfato de histamina, diluidas en agua bidestilada inyectable, para obtener dos soluciones : una que contuviera 10 mcg/ml; y otra que fuera de 1 mcg/ml, de histamina base.

Se utilizaron jeringas de tuberculina, para inyectar 0.05 ml de solución en la cara interna del brazo, en la línea media, en el tercio proximal. En el brazo --

izquierdo se aplicó la solución de mayor concentración y en el derecho la de menor concentración.

La respuesta se midió con una regla de plástico transparente a los 5 minutos, a los 10 minutos y a los 15 minutos después de la inyección; cuando la respuesta adoptó una forma elóptica, se midieron los diámetros mayor y menor, para así poder obtener el área de respuesta.

Para evitar en lo posible las alteraciones que se pudieran presentar debidas a los ciclos circadianos, - la prueba se realizó a las 12:00 hrs. \pm 1 hora.

En los casos en los que no fué evidente el área de la "Llamarada", se tomó el área de la mancha roja localizada como la medición de la llamarada.

Para corroborar las mediciones, se dibujaron con bolígrafo sobre la piel de los sujetos el contorno de la mancha roja localizada y de la "Llamarada" y se transfirieron al papel (Micropore # 1530), a los 10 minutos de la inyección.

Durante el estudio se tuvo disponible maleato - de clorofeniramina y epinefrina en soluciones parenterales y salbutamol en aerosol (por el riesgo de hipersensibilidad mediada por histamina), aunque afortunadamente no hubo necesidad de emplearlos.

RESULTADOS

Con la dosis de 0.05 mcg de histamina, a los 5 minutos, la media de las respuestas en los sujetos normales fué de 2.4 centímetros, con una desviación standard de ± 0.88 ; a los 5 minutos, la media de las respuestas en los sujetos esquizofrénicos sin tratamiento fué de 2.02 centímetros, con una desviación standard de ± 0.83 ; a los 5 minutos, la media de la respuesta de los sujetos con esquizofrenia paranoide con tratamiento neuroléptico no de depósito fué de 0.96 centímetros, con una desviación standard de ± 0.31 ; a los 5 minutos, la media de las respuestas de los sujetos con esquizofrenia paranoide bajo tratamiento con neuroléptico de depósito fué de 0.56 cm. una desviación standard de ± 0.21 .

Con la misma dosis, a los 10 minutos, la media de las respuestas en los sujetos normales fué de 2.58 centímetros, con una desviación standard de ± 1.04 ; a los 10 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide sin tratamiento fué de 2.13 centímetros, con una desviación standard de ± 0.70 ; a los 10 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide con tratamiento neuroléptico no de

depósito fué de 1.19 centímetros, con una desviación standard de ± 0.29 ; a los 10 minutos la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide bajo tratamiento con neuroléptico de depósito fué de 0.53 centímetros con una desviación standard de ± 0.14 .

Con igual dosis, a los 15 minutos, la media de las respuestas en los sujetos normales fué de 2.48 centímetros, con una desviación standard de ± 1.18 ; a los 15 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide sin tratamiento fué de 2.25 centímetros, con una desviación standard de ± 0.69 ; a los 15 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide con tratamiento a base de neurolépticos no de depósito fué de 1.18 centímetros, con una desviación standard de ± 0.32 ; y por último, a los 15 minutos la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide bajo tratamiento con neuroléptico de depósito fué de 0.53 centímetros, con una desviación standard de ± 0.16 .

Con la dosis de 0.5 mcg de histamina, a los 5 minutos, la media de las respuestas en los sujetos normales fué de 2.28 centímetros, con una desviación standard de ± 0.65 ; a los 5 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide sin tratamiento -

fué de 2.00 centímetros, con una desviación standard de 0.00; a los 5 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide con tratamiento neuroléptico no de depósito fué de 1.36 centímetros, con una desviación standard de ± 0.47 ; a los 5 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide bajo tratamiento con neuroléptico de depósito fué de 0.73 centímetros, con una desviación standard de ± 0.2

Con la misma dosis, a los 10 minutos, la media de las respuestas en los sujetos normales fué de 2.18 centímetros, con una desviación standard de ± 0.64 ; a los 10 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide, sin tratamiento fué de 2.33 centímetros, con una desviación standard de ± 0.55 ; a los 10 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide con tratamiento a base de neurolépticos no de depósito fué de 1.46 centímetros, con una desviación standard de ± 0.36 ; a los 10 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide bajo tratamiento con neuroléptico de depósito fué de 0.72 centímetros, con una desviación standard de ± 0.16 .

Con igual dosis, a los 15 minutos, la media de las respuestas en los sujetos normales fué de 2.11 centímetros, con una desviación standard de ± 0.83 ; a los 15 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide sin tratamiento fué de 2.35 cen-

tímetros, con una desviación standard de ± 0.55 ; a los 15 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide con tratamiento con neurolépticos - no de depósito fué de 1.51 centímetros, con una desviación standard de ± 0.39 ; a los 15 minutos, la media de las respuestas en los sujetos con esquizofrenia paranoide con tratamiento a base de neurolépticos de depósito fué - de 0.67 centímetros, con una desviación standard de ± 0.21 .

TABLA # 1

MEDIA DE LAS RESPUESTAS HISTAMINERGICAS, CON DESVIACION STANDARD (.05 MCG) DE
HISTAMINA

	NOR	EPST	EPTN	EPTND
5 MIN.	2.4± 0.88	2.02± 0.83	0.96± 0.31	0.56 ±0.21
10 MIN	2.58 ±1.04	2.13 ±0.70	1.19 ±0.29	0.53 ±0.14
15 MIN	2.48 ±1.18	2.25 ±0.69	1.18 ±0.32	0.49 ±0.16

TABLA # 2

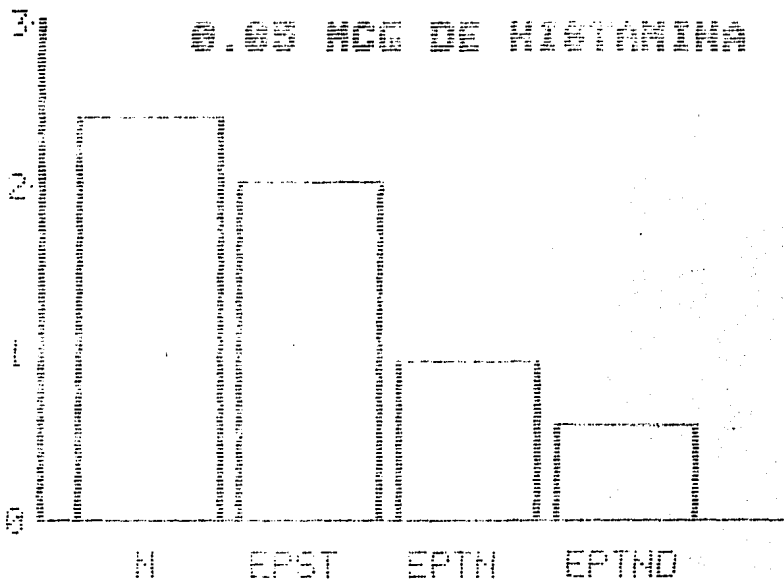
MEDIA DE LAS RESPUESTAS HISTAMINERGICAS, CON DESVIACION STANDARD (.5 MCG) DE
HISTAMINA

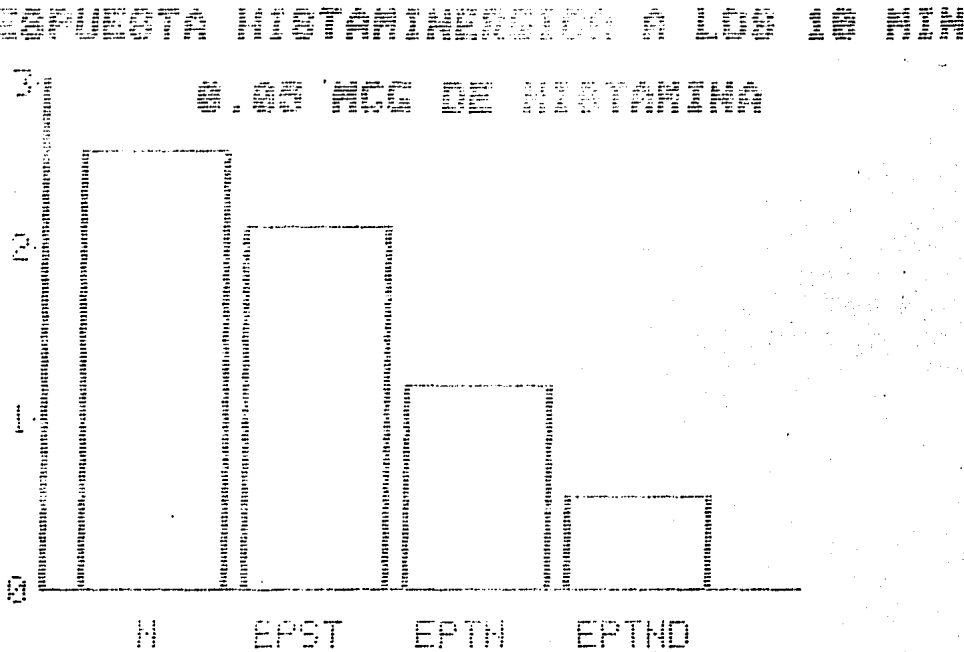
	NOR	EPST	EPTN	EPTND
5 MIN	2.28 \pm 0.65	2.00 \pm 0.00	1.36 \pm 0.47	0.73 \pm 0.20
10 MIN	2.18 \pm 0.64	2.33 \pm 0.55	1.46 \pm 0.36	0.72 \pm 0.16
15 MIN	2.11 \pm 0.83	2.35 \pm 0.55	1.51 \pm 0.39	0.67 \pm 0.21

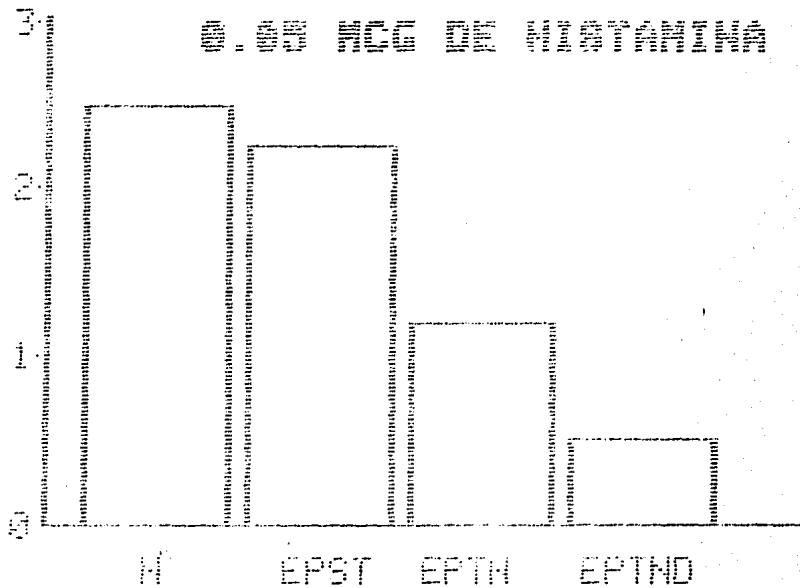
TABLA # 3

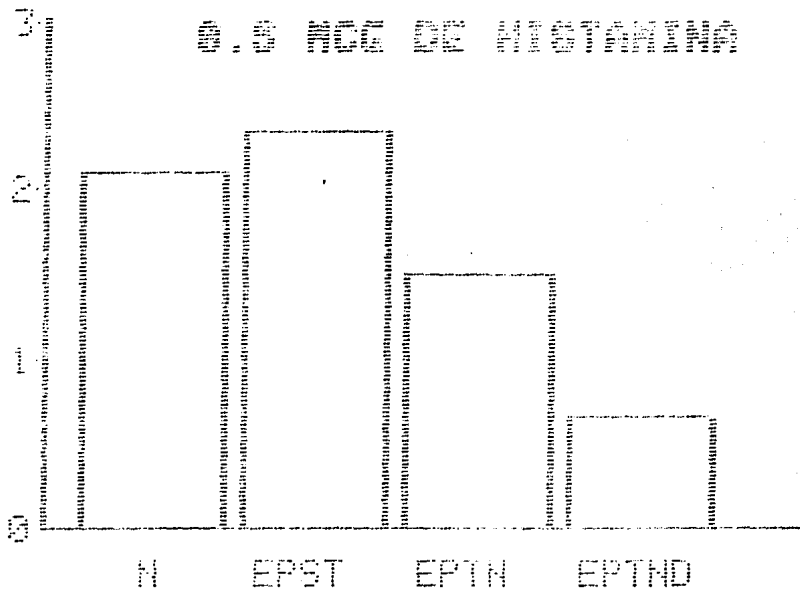
MEDIA DE LAS RESPUESTAS HISTAMINERGICAS

		NOR	EPST	EPTN	EPTND
0.05 mcg de histamina	5 MIN	2.4 ± 0.88	2.02 ± 0.83	0.96 ± 0.31	0.56 ± 0.21
	10 MIN	2.58 ± 1.04	2.13 ± 0.70	1.19 ± 0.29	0.53 ± 0.14
	15 MIN	2.48 ± 1.18	2.25 ± 0.69	1.18 ± 0.32	0.49 ± 0.16
0.5 mcg de histamina	5 MIN	2.28 ± 0.65	2.00 ± 0.00	1.36 ± 0.47	0.73 ± 0.20
	10 MIN	2.18 ± 0.64	2.33 ± 0.55	1.46 ± 0.36	0.72 ± 0.16
	15 MIN	2.11 ± 0.83	2.35 ± 0.55	1.51 ± 0.39	0.67 ± 0.21

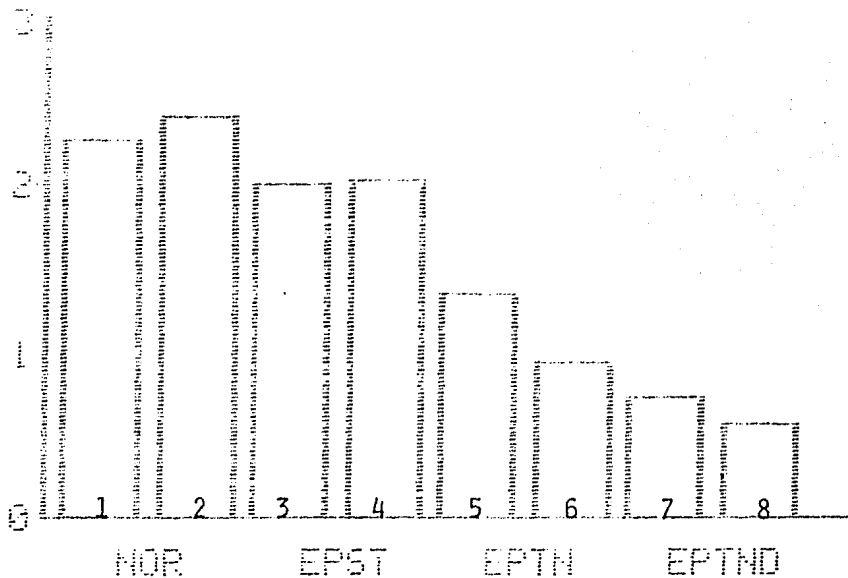




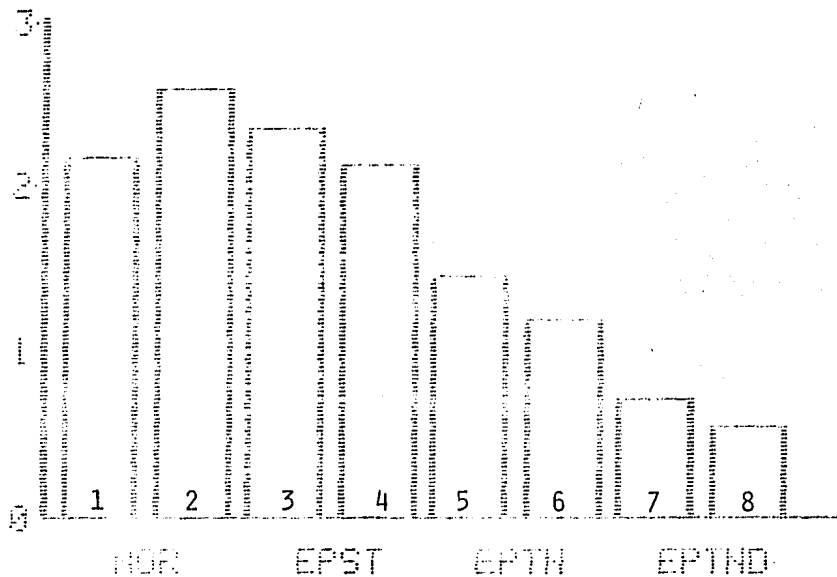




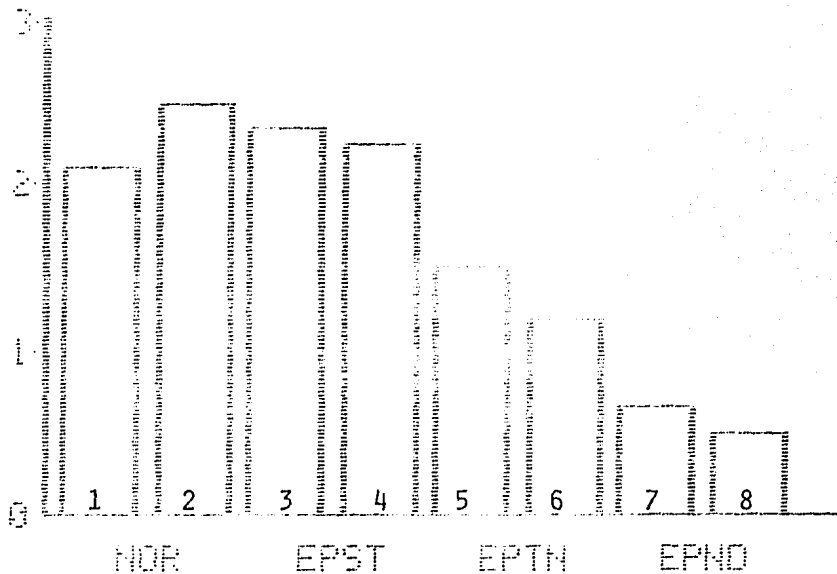
GRAFICA # 7



ESTRATEGIA DE LOS INGENIEROS

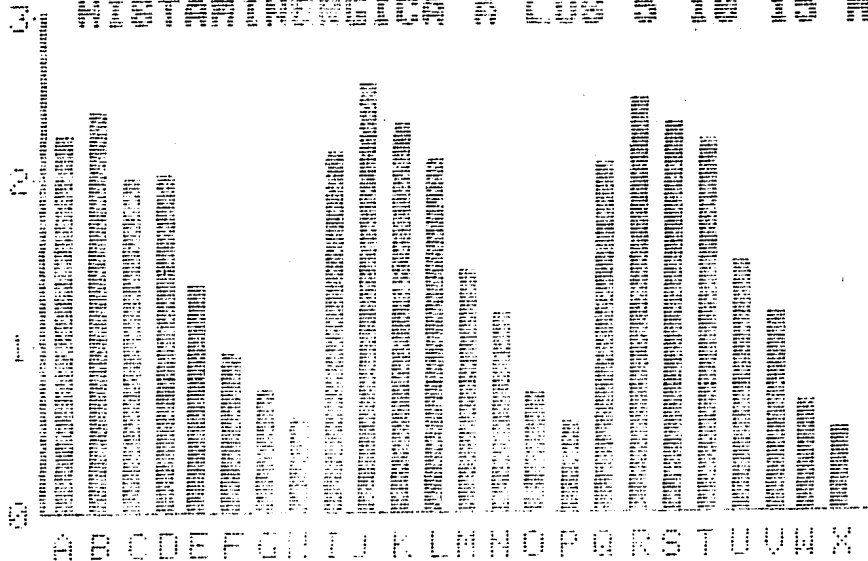


- 1- .05 MCG DE HISTAMINA
- 2- .5 MCG DE HISTAMINA
- 3- .05 MCG DE HISTAMINA
- 4- .5 MCG DE HISTAMINA
- 5- .05 MCG DE HISTAMINA
- 6- .5 MCG DE HISTAMINA
- 7- .05 MCG DE HISTAMINA
- 8- .5 MCG DE HISTAMINA



- 1- .05 MCG DE HISTAMINA
- 2- .5 MCG DE HISTAMINA
- 3- .05 MCG DE HISTAMINA
- 4- .5 MCG DE HISTAMINA
- 5- .05 MCG DE HISTAMINA
- 6- .5 MCG DE HISTAMINA
- 7- .05 MCG DE HISTAMINA
- 8- .5 MCG DE HISTAMINA

MAGNITUDES DE LA RESPUESTA
HISTAMINERGICA A LOS 5 10 15 MIN



M-EPTN .05 MCG A 10 MIN
 N-EPTN .5 MCG A 10 MIN
 O-EPTND .05 MCG A 10 MIN
 P-EPTND .5 MCG A 10 MIN
 Q-NOR .05 MCG A 15 MIN
 R-NOR .5 MCG A 15 MIN
 S-EPST .05 MCG A 15 MIN
 T-EPST .5 MCG A 15 MIN
 U-EPTN .05 MCG A 15 MIN
 V-EPTN .5 MCG A 15 MIN
 W-EPTND .05 MCG A 15 MIN
 X-EPTND .5 MCG A 15 MIN

A-NOR .05 MCG A 5 MIN
 B-NOR .5 MCG A 5 MIN
 C-EPST .05 MCG A 5 MIN
 D-EPST .5 MCG A 5 MIN
 E-EPTN .05 MCG A 5 MIN
 F-EPTN .5 MCG A 5 MIN

G-EPTND .05 MCG A 5 MIN
 H-EPTND .5 MCG A 5 MIN
 I-NOR .05 MCG A 10 MIN
 J-NOR .5 MCG A 10 MIN
 K-EPST .05 MCG A 10 MIN
 L-EPST .5 MCG A 10 MIN

ANALISIS ESTADISTICO

Los grupos fueron sometidos a la prueba de hipotesis "análisis de varianza", de tal forma que pudieran ser comparados el grupo de sujetos normales, el de esquizofrénicos paranoides sin tratamiento, el de esquizofrénicos paranoides con tratamiento a base de neurolépticos no de depósito y el grupo de esquizofrénicos paranoides con tratamiento a base de neurolépticos de depósito.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con $0.01 > p > 0.025$; a los 5 minutos, a los 10 minutos y a los 15 minutos, tanto con la dosis de 0.05 microgramos de histamina, como con la dosis de 0.5 microgramos de histamina.

Posteriormente los datos fueron sometidos a una prueba de comparación múltiple "Prueba de Scheffe". Encontrándose diferencias tanto a los 5 minutos, a los 10 minutos, como a los 15 minutos entre el grupo de pacientes normales y el grupo de pacientes esquizofrénicos paranoides con tratamiento a base de neurolépticos de depósito, también hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes esquizofrénicos paranoides sin tratamiento y el grupo de pacientes esquizofrénicos paranoides con tratamiento a base de neurolépticos de --

depósito, tanto para la dosis de 0.05 microgramos, como -
para la dosis de 0.5 microgramos.

DISCUSION

En este estudio no se confirmaron los reportes previos que mencionan una respuesta histaminérgica periférica disminuida en los pacientes esquizofrénicos paranoides, sino que estadísticamente se encontró que tanto a los 5, 10, como a los 15 minutos los pacientes esquizofrénicos paranoides sin tratamiento respondieron de igual forma que los sujetos normales.

Sin embargo, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto a los 5 minutos, a los 10 minutos, como a los 15 minutos entre el grupo de sujetos normales, como en el grupo de sujetos con esquizofrenia paranoide y tratamiento a base de neuroléptico de depósito; así como también se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes esquizofrénicos paranoides sin tratamiento y el grupo de pacientes esquizofrénicos paranoides con tratamiento a base de neurolépticos de depósito, tanto para la dosis de 0.05 microgramos de histamina, como para la dosis de 0.5 microgramos de histamina.

Estos resultados nos hacen pensar que probablemente sí haya una relación entre la disminución de la respuesta histaminérgica periférica y la magnitud de el neu-

roléptico circulante. Es decir, que el neuroléptico de depósito disminuye la capacidad de respuesta histaminérgica periférica a la inyección intradérmica de histamina independientemente de la dosis.

Sin embargo será de importancia mencionar que existen otros factores que pueden influir en los resultados obtenidos como podrían ser la duración del padecimiento o la edad; ya que habitualmente los sujetos comienzan a recibir neurolépticos de depósito después de un cierto número de años de estar bajo tratamiento, es importante señalar que en nuestro medio, con frecuencia se utilizan los neurolépticos de depósito para evitar, en lo posible que el sujeto abandone el tratamiento, o cuando el paciente ha presentado varias recaídas por no seguir adecuadamente las indicaciones, aunque en ocasiones ésto queda únicamente a nivel de sospecha por parte del psiquiatra, ya que los familiares no lo confirman. En éste caso pudiera deberse a que la evolución del padecimiento es mas tormentosa y en realidad ésta evolución es lo que altera la respuesta histaminérgica periférica.

Debido a que sólo se incluyeron sujetos que padecieran esquizofrenia paranoide, nuestros resultados no se pueden generalizar a otros tipos de esquizofrenia.

Es pertinente aclarar que hay reportes en la -

literatura que afirman que las respuestas histaminérgicas presentan una reducción mas pronunciada en los sujetos que padecen de esquizofrenia catatónica, sin embargo como ya se mencionó, no se incluyeron a estos sujetos.

Se excluyeron a los sujetos del sexo femenino por que hay reportes de que las mujeres muestran una respuesta de mayor magnitud, y se intentó en lo posible homogeneizar la muestra.

La esquizofrenia parece ser un padecimiento el cual se puede clasificar en varios subgrupos biológicos, y no sólo por su sintomatología clínica.

Quizá se puedan encontrar subgrupos de esquizofrenia estimando los defectos neurofisiológicos, incluyendo los niveles de histamina y su distribución.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

Aggernaes, H, et al.: The Histamine Test in Schizophrenia
J Clin Psychiatry 43: 479-480, 1982.

Asociación Mundial de Psiquiatría.: Declaración Propuesta
de Hawaii, IV Congreso Mundial de Psiquiatría. Honolulu,
Hawaii, 1977.

Bartko, J., Carpenter, W. Jr: On the methods and Theory
of realibility. J Nerv Ment Dis 163:307-317, 1976.

Casell, W., Fisher, S.: Body-image Boundaries and Histami-
ne Flare reaction. Psychosom Med 25:344-50, 1963.

Cooper, I.: Neurologic evaluation of the Cutaneous Hista-
mine Reaction. J Clin Invest 20:465-469, 1950.

Cooper, J. R., Bloom, P.E., Roth, R.H.: AMP Ciclico, Pros-
taglandinas, Sustancia P e Histamina.: Las bases Bioquimi-
micas de la Neurofarmacología (Cooper J.R., Bloom, F.E.,
Roth R.H. eds), El Manual Moderno, D.F. E.U.M.. 1977,
pp 201-207.

Douglas, W.W.: Histamina y 5-hidroxitriptamina (Serotonina)
y sus antagonistas. ; Las bases farmacologicas de la tera-
peutica (googman, A., Goodman, L., Gilman, A., eds).
VI Edicion, Queretaro E.U.M., 1981, pp604-639.

Duner, H., Pernow, B.: Cutaneous reactions produced by local administration of acetylcholine, acetyl-b-methylcholine, piperidine, and Histamine. Acta Physiol Scand 25: 38-48, 1952.

Feinbner, J.P., Robins, E., Guze, S.B., et al.: Diagnostic criteria for use in Psychiatric research. Arch Gen Psychiatry 26: 57-63, 1972.

Gulland, B.B.: Introduction to clinical immunology. en: Principles of Internal Medicine (Isselbacher, K., Adams, R.D., Braunwald, E., Persdorf, G.G., Wilson, D.J., eds) 9° ed., Mac Graw-Hill Kogakush, Tokio, Japon, 1980, pp 315-325.

Guyton, A.C.: Resistencia del cuerpo a la infeccion. Sistema reticuloendotelial. Leucocitos. Inflamacion. En: Tratado de Fisiologia Medica (Guyton, A.C. eds.) 5° Ed., Interamericana, D.F. E.U.M., 1977, pp 66-74.

Guyton A.C.: Inmunidad y alergia. En: Tratado de Fisiologia Medica (Guyton A.C. eds.) 5° Ed., Interamericana, D.F. E.U.M. 1977, pp 75-85.

Jodrey, L., Smith, J.: Releasable Histamine Levels and Histamine tolerance in Tissues of 291 psychotic patients. M.J. Psychiatry 115: 801-807, 1959.

Lieberman, J.A., Kane, J.M., Gadaleta, D., Brenner, R., Lesser, M.S., Kinon B.: Methylphenidate Challenge as a predictor of relapse in schizophrenia. Am J Psychiatry 141:633-638, 1984.

Rauscher, P.P., Nasrallah, H.A., Wyatt, R.J.: Cutaneous Histamine response in Schizophrenia. J Clin Psychiatry 41: 44-51, 1980.

Simpson, G., Kline, N.: Histamine Wheal formation and mental illness, J Nerv Ment Dis 133:19-24, 1961.

Schayer, R.W., Pilic, A., Zaborwski A., Kasimierczak, W., Mallinski, Cz.: The Histamine-Induced skin reaction in schizophrenic and normal subjects, L Clin Psychiatry 43:7-9, 1983.

Tsuang, M.T., Dempsey, M.G., Rauscher, F.: A study of "atypical schizophrenia". Arch Gen Psychiatry 33:1157-1160 1976.

Weckowicz, T.E., Hall, R.,: Skin Histamine Reaction in Schizophrenic and non-schizophrenic mental patient. J Nerv Ment Dis 126: 415-420, 1958.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos tributar nuestro agradecimiento al Dr. Héctor Pérez-Rincón García, Jefe de la Unidad de Psicofisiología del Departamento de Psiquiatría, Psicología Médica y Salud Mental, de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M., por su dirección, apoyo y colaboración que hizo posible la realización de éste trabajo.

Especial mención merece el Dr. Juan Cerrud Sánchez, de la Unidad de Psicofisiología del Departamento de Psiquiatría, Psicología Médica y Salud Mental, de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M. por su participación, elaborando los programas de computación, que hicieron posible el análisis estadístico de la investigación.