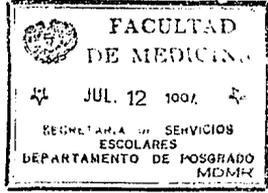


11241

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL**

12  
201



**Título:**

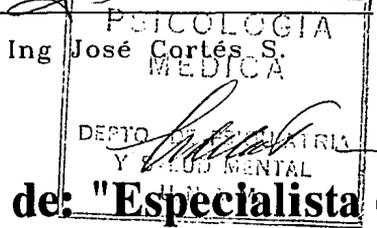
**"DENSIDAD DE PROBABLES RECEPTORES  
DOPAMINERGICOS TIPO D2 EN  
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA PARANOIDE  
Y SUS FAMILIARES**

**Alumno: Jaime P. Raul Ariza**

**Asesor Teórico**

Dr Gerhard Heinze M.

**Asesor Metodológico**



**Tesina para obtener el grado de: "Especialista en  
Psiquiatría General".**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1994



## **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.

# **DENSIDAD DE LOS PROBABLES RECEPTORES DOPAMINERGICO D2 EN LOS LINFOCITOS DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS PARANOIDE**

## **INTRODUCCION**

En la actualidad, una de las principales hipótesis para explicar la etiopatogenia de la esquizofrenia, es la que se refiere a las alteraciones en los sistemas dopaminérgicos de neurotransmisión a nivel encefálico.

Esta hipótesis se sustenta primordialmente por evidencias farmacológicas. Virtualmente todos los fármacos antipsicóticos conocidos producen una acción antidopaminérgica, bloqueando los receptores para dopamina.

Por otro lado, encontramos que fármacos que interfieren con la función dopaminérgica, son también antipsicóticos, como en el caso de la reserpina y agentes semejantes. Otra evidencia fundamental es la generación de cuadros psicóticos al emplear agonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina, lisuride, anfetaminas y levo-dopa.

Estudios postmortem realizados en cerebros de pacientes con esquizofrenia, han mostrado también alteraciones en las vías dopaminérgicas, que se relacionan con los hallazgos anteriores.

Los estudios de receptores en tejidos periféricos como plaquetas y linfocitos han sido empleados como una aproximación in vivo de la actividad del SNC.

Los principales estudios sobre este tema, han sido realizados por Bondy y cols., encontrando un incremento en el número de receptores dopaminérgicos tipo D2 en linfocitos de pacientes con esquizofrenia; lo anterior se presentó en pacientes crónicos, agudos y sin tratamiento con neurolépticos; esto sugiere que pudiese tratarse de un marcador de rasgo.

Otros autores reportan que la espiperona empleada como marcador selectivo de los receptores dopaminérgicos, no se está acoplando al receptor antes mencionado; ellos reportan un sitio de unión específico, saturable y reversible en el receptor sigma linfocitario. Una investigación farmacológica exhaustiva, determinó que se trata de un receptor no opioide y no dopaminérgico, que se une con gran afinidad a drogas antipsicóticas.

En nuestro estudio, incluimos a 22 pacientes con esquizofrenia paranoide, 11 de éstos, nunca habían sido expuestos a tratamiento farmacológico con neurolépticos, y los otros once pacientes sí había recibido tratamiento previo. Ambos grupos fueron comparados con un grupo control que consistió en 8 sujetos sanos, 6 varones y 2 mujeres, cuyas edades se encontraron entre los 26 años (+/- 2 años). Se incluyó a los familiares de los pacientes: 7 hermanos cuyas edades fueron de 23.7 años +/- 4.4 años y 8 madres cuyas edades se encontraron en 50.7 +/- 6.5 años.

Se empleó espiperona tritiada para determinar los sitios de unión a neurolépticos y determinar si el incremento en el número de estos receptores es una consecuencia del tratamiento, o bien, es un marcador de rasgo.

## **ANTECEDENTES**

La hipótesis dopaminérgica en la esquizofrenia, se basa, casi en su totalidad en evidencias farmacológicas. A pesar de que las alteraciones en la función de la dopamina no se ha establecido más allá de la incertidumbre en la esquizofrenia, la reciente investigación básica de los mecanismos dopaminérgicos, abre las posibilidades para el desarrollo de instrumentos farmacológicos capaces de descubrir los subtipos de los receptores dopaminérgicos, que pueden modificar las alteraciones de la esquizofrenia. Estos instrumentos farmacológicos, también pueden probar que son útiles en la terapéutica.

La esquizofrenia es, probablemente, un grupo heterogéneo de trastornos, con una biopatología mixta, según Arvid Carlsson M:D:

Para facilitar la investigación de los mecanismos no dopaminérgicos y de la posible importancia patogénica, existe un modelo hipotético que trata de explicar el papel de las vías dopaminérgicas subcorticales, de las funciones mentales y de su interacción con otros sistemas. Se propone que los circuitos de la retroalimentación negativa corticoestriatotalamocorticales, que también involucran a la formación reticular mesencefálica, están modulados por las vías mesoestriatales dopaminérgicas, para el control de los mecanismos de filtración talámica. Las acciones psicomiméticas de los agentes dopaminérgicos y la fenciclidina, pueden deberse a la interferencia con estos mecanismos de retroalimentación.

Es bien conocido el papel crucial de la dopamina en la acción de agentes antipsicóticos, que ejercen una acción antidopaminérgica. El mecanismo dominante de la acción de estos agentes, es de bloquear a los receptores de dopamina. Sin embargo, es importante recordar que los medicamentos interfieren con la función de la dopamina de otra manera, y que también son antipsicóticos. Esto es válido para la reserpina y los agentes relacionados, que causan una depresión de la dopamina en los sitios de almacenamiento del transmisor. Se ha demostrado que la alpha-metil-paratirostina, que inhibe la tasa del paso limitante en la síntesis

de la dopamina, potencia la acción antipsicótica de estos agentes que bloquean al receptor. (Carlsson, 1987)

En ocasiones este panorama se anticipa a que algunos agentes antipsicóticos no actúen mediante un bloqueo del receptor a la dopamina. Dicha evidencia para Carlsson, no es convincente. Los recientes datos de Farde y col., (1988b), con la técnica de PET, se demuestra que todos los agentes investigados, con variaciones en su estructura química, cuando se administraron a pacientes esquizofrénicos, en dosis clínicas triadas, a fin de provocar una respuesta antipsicótica satisfactoria, ocasionando un desplazamiento en el ligando raclopride, que es altamente selectivo para el receptor dopaminérgico D2, en los sitios de unión estriatales. La ocupación del receptor, requirió que se produjera una respuesta clínica satisfactoria, que varía desde un 65 a un 85%. Resulta inútil mencionar que esto no excluye a otros mecanismos a contribuir a la acción antipsicótica, al menos en algunos casos.

En apoyo al papel crucial de la dopamina en la psicosis, existen numerosas observaciones que demuestran que los agonistas dopaminérgicos puedan inducir varias reacciones psicóticas, entre ellas está la imagen de la esquizofrenia paranoide. Esto es cierto en el caso de las anfetaminas , L-DOPA, bromocriptina y el lisuride, que son agonistas directos del receptor a dopamina. Aunque un papel contribuyente de otros mecanismos, no puede excluirse, y la conclusión de que la estimulación de los receptores dopaminérgicos, puede conducir a reacciones psicóticas ineludibles. (Angrist, 1987).

De esta manera, y aunque la evidencia farmacológica del papel de la dopamina en la psicosis, incluyendo a la esquizorenia, es muy discutible y la evidencia para considerar una alteración de la función de la dopamina en tales condiciones, no es convincente. En el análisis postmortem de los cerebros de pacientes que sufrían una esquizofrenia crónica, ha demostrado un aumento en el número de receptores D2 de dopamina, sin embargo, las opiniones difieren respecto a si estos cambios son secundarios al tratamiento, o están relacionados al trastorno como tal (Henn, 1987). Los datos recientes, obtenidos con la técnica PET, también

han proporcionado datos contradictorios. Mientras que Farde y col., en 1987, no detectaron alguna diferencia en la densidad de los receptores D2, entre los esquizofrénicos tratados con neurolépticos, y sus controles, pacientes que nunca habían sido expuestos a tratamiento farmacológico. Wong y col. en 1986 mencionaron haber observado un aumento en la densidad entre pacientes esquizofrénicos, con estos medicamentos. Estos resultados se basan en un análisis matemático complicado de la columna de datos, y no muestra una diferencia significativa. En un tercer estudio, se obtuvieron resultados inconclusos (Crawley y col. 1986).

En un estudio postmortem se reportó que los receptores D1 disminuían; en tanto que la densidad de los D2, se elevaron en los esquizofrénicos, obteniendo un cambio altamente significativo en la tasa de D1-D2 (Hess y col., 1987). Por otra parte la adenilciclasa, estimulada por la dopamina, se ha reportado que se encuentra sin cambios, o que está elevada en los cerebros de los esquizofrénicos cuando se analizaron postmortem (Memo y col. 1983). Se ha especulado que la reducida densidad de los receptores D1, se debe a un mecanismo compensatorio que intenta contra atacar la elevada actividad de la adenilciclasa.

En 1980 Le Fur y cols., identificaron en linfocitos periféricos de mamíferos, sitios de unión estereo específicos para la 3H espiperona que por tanto, podrían corresponder a los receptores D2 neuronales. Desde entonces, varios grupos han coincidido en estas conclusiones, aunque para algunos, las curvas de los ensayos de unión son compatibles con la existencia de dos sitios de unión.

Todo parece indicar que estos sitios de unión para neurolépticos (NLP) se pueden identificar tanto en los linfocitos B, como en los T, pero la densidad es significativamente mayor en los primeros. Aún cuando no existen datos concluyentes sobre si las proporciones de linfocitos B y T están alteradas en los pacientes esquizofrénicos, se ha reportado que la presencia de linfocitos anormales llamados P, que en apariencia proceden de los linfocitos T, y podrían en teoría, incrementar la unión específica del NLP a la fracción total de linfocitos.

El mismo Le Fur en 1983, encontró que los linfocitos de los pacientes esquizofrénicos, muestran un incremento aproximado del 40 %, comparado con los controles sanos, en la densidad de los sitios de unión para NLP. En la Universidad de Munich se han intentado reproducir los hallazgos de Le Fur. En 1984 se observó que en los linfocitos de pacientes esquizofrénicos, tanto con tratamiento de neurolépticos, como sin él, (8 y 28 pacientes respectivamente), un incremento del 380 % en la densidad de sitios de unión para NLP comparados con los de controles sanos, y los de un grupo de pacientes psiquiátricos no esquizofrénicos. Además, se encontró que el incremento era mayor en los pacientes esquizoafectivos (535%, n=3), intermedio en los paranoides (357%, n=20) y menor en los hebefrénicos (252%, n=5). Un reporte más, con una muestra ligeramente mayor (n=40), reproduce sus resultados. También se ha estudiado la presencia de esta alteración en familiares de primer grado de los pacientes esquizofrénicos. De ocho familias estudiadas, en siete de ellas se detectó a un familiar que, sin tener manifestaciones clínicas de la enfermedad, sus linfocitos mostraron una elevación en la densidad de los sitios de unión para NLP, sugiriendo con esto la posibilidad de que esta elevación corresponda a un marcador de vulnerabilidad genética para esquizofrenia.

En síntesis, las evidencias de que al menos una proporción de pacientes esquizofrénicos cursan con un incremento en el número de receptores D2 a nivel de ganglios basales y de que estas puedan ser independientes del tratamiento farmacológico, son cada vez más contundentes. Sin embargo, las técnicas empleadas para este tipo de investigaciones con sujetos vivos, son sofisticadas y costosas. Por esto, es deseable contar con un modelo más accesible; en este sentido, los linfocitos parecen constituir uno apropiado. De hecho, los pocos estudios que han cuantificado la densidad de sitios de unión para NLP (que por lo menos en su comportamiento en ensayos de unión, se parecen a los receptores D2 neuronales) en linfocitos de pacientes esquizofrénicos encuentran resultados similares, con aquellos obtenidos en los estudios postmortem y en los realizados por tomografía por emisión de positrones.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia se ve cada día más apoyada por los resultados de múltiples líneas de investigación; la modalidad más favorecida es aquella que propone un aumento en el número de receptores dopaminérgicos tipo D2. Hasta hace poco, la única evidencia directa estaba proporcionada por los estudios postmortem, más recientemente, la tomografía por emisión de positrones se ha sumado a esta, permitiendo por un lado, corroborar los hallazgos previos y por el otro, sugiriendo que esta alteración, es independiente del tratamiento psicótico. Sin embargo, esta última técnica es poco accesible y muy costosa, por lo que, por el momento, esta plenamente justificado buscar modelos alternativos, uno de ellos esta representado por los sitios de unión a NLP que poseen los linfocitos. Dos grupos de investigadores vide supra han encontrado que, como se esperaba, estos síntomas son más abundantes en los pacientes esquizofrénicos. El número de pacientes estudiados es todavía bajo, los controles no psiquiátricos tampoco han sido muchos; por tanto, es deseable intentar reproducir estos hallazgos antes de asignarle algún valor relevante a este dato. Por otro lado, en caso de confirmarse este aumento en el número de los sitios de unión a NLP en linfocitos de una población de esquizofrénicos, resulta conveniente investigar si este número reúne los criterios para ser considerado como un factor de vulnerabilidad genética en esquizofrenia. Por tal motivo, se decidió realizar este proyecto.

Los objetivos en esta investigación fueron: determinar si existen diferencias en la densidad de sitios de unión para NLP en linfocitos, entre un grupo de pacientes con esquizofrenia paranoide, sus familiares, y un grupo control compuesto por voluntarios sanos.

Asimismo, determinar si la administración de NLP, modifica la densidad de sitios de unión para NLP en linfocitos en pacientes esquizofrénicos.

Señalar si existe alguna asociación entre la severidad de la sintomatología psicótica y la densidad de sus sitios de unión para NLP, en pacientes psicóticos.

Indicar si entre los familiares de primer grado de los pacientes esquizofrénicos, existen individuos con una densidad elevada de sitios para unión para NLP en linfocitos.

Por último, en caso de que exista una elevación en la densidad de sitios de unión para NLP en linfocitos de familiares de pacientes esquizofrénicos, determinar si este incremento cosegrega con el cuadro clínico esquizofrénico dentro de las familias estudiadas.

Para tal efecto, se estudiaron 2 grupos de pacientes y uno de voluntarios sanos, así como a los familiares de primer grado del grupo de pacientes esquizofrénicos; cada grupo se conformó por 20 sujetos, excepto el de familiares, que dependió del número de sujetos detectados. Las características de los individuos que conformaron cada grupo fueron: grupo de esquizofrenia paranoide: pacientes internados o externos; de sexo masculino; entre 18 y 40 años de edad, con diagnóstico de esquizofrenia, de acuerdo a los criterios del DSM-III-R y el RDC; con un tiempo de evolución de la enfermedad, menor de 5 años, y calificación mayor a 3 en cualquiera de los ítems 1,3,4,7,11,12 al 15 del BPRS. No haber estado expuesto a preparaciones orales de NLP, en los dos meses previos o en los 4 meses previos a preparaciones de depósito. Asimismo, ausencia de enfermedad física determinada por la historia clínica, y carta de consentimiento informado, firmada por el paciente, unfamiliar de éste, o por ambos.

El grupo de voluntarios sanos se conformó por los sujetos de sexo masculino, entre 18 y 40 años de edad, presentar ausencia de antecedentes psiquiátricos en la familia, así como ausencia de cualquier trastorno psiquiátrico o antecedentes del mismo (incluyendo abuso de drogas y trastorno grave de personalidad). No presentar enfermedad física, determinada por la historia clínica y carta de consentimiento informado, firmada por el sujeto.

## **MATERIAL Y METODOS**

Cabe aclarar que el presente estudio es prospectivo, observacional y analítico, en donde el investigador le propone al paciente una evaluación, a fin de determinar si puede ser candidato para formar parte en este proyecto. De ser aceptado, se aplica una entrevista no estructurada, misma en la que están presentes el entrevistador y un observador, ambos psiquiatras; lo anterior con fines diagnósticos. Durante la entrevista, se aplica la escala de BPRS. Si se satisfacen los criterios de inclusión, ya señalados anteriormente, incluyendo las cartas firmadas de consentimiento, se cita al paciente a las 8:00 hrs. del día siguiente, para extraer una muestra de sangre (40 cc). Después de esta toma se instituye el tratamiento que proceda, ya bien el del protocolo en el que este participando el paciente, o el indicado por su médico. Se cita al paciente 60 días después, a la misma hora, a fin de tomar una segunda muestra, y se le pide que mantenga contacto con los investigadores.

En el caso de los voluntarios sanos, éstos son captados por medio de propaganda distribuida por los investigadores. Quienes desean participar, son evaluados primero por un residente, quien elabora la historia clínica, y después por un psiquiatra experimentado. En caso de cumplir con los requisitos, se cita a los sujetos para el día siguiente a las 8:00 hrs., en que se toma una muestra sanguínea (40 cc) y se les vuelve a citar 60 días después, a la misma hora, para la toma de la segunda muestra.

En el caso de familiares de los pacientes esquizofrénicos, se contacta con ellos por medio de un servicio de Trabajo Social, y se les cita para que un investigador realice una historia familiar y proponga a la familia, participar en el estudio. Si aceptan, se les pide que firmen la carta de consentimiento y se les cita el día más accesible para ellos, a las 8:00 hrs. en que se tomará una muestra sanguínea de 40 cc.

Las muestras se procesan como se indica más adelante, en el apartado **PROCEDIMIENTO**, y se realiza ensayo de radio ligando para determinar la  $B_{max}$  del sitio de unión para 3H spiroperidol, según la técnica de Bondy y cols.

## **PROCEDIMIENTO**

La selección y evaluación inicial, con respecto a los grupos de pacientes se lleva a cabo con el apoyo de investigadores de la institución, quienes evalúan que los pacientes llenen los requisitos para ser incluidos en el estudio; de localizarlos, se les cita a la brevedad para aplicarles una entrevista diagnóstica.

La entrevista diagnóstica no estructurada, la aplicarán un observador y un entrevistador, ambos psiquiatras experimentados. Sólo se incluyen los casos en donde ambos evaluadores hayan acordado que el paciente satisface los criterios diagnósticos correspondientes. En la misma entrevista se aplica la escala clinimétrica correspondiente (BPRS para psicóticos). En caso de que el paciente reúna los requisitos ya señalados con anterioridad, se les cita para el día siguiente a las 8:00 hrs. y en ayunas, para tomar una muestra.

Con respecto al grupo de voluntarios sanos, los investigadores promueven el proyecto entre sus conocidos, para recolectar la muestra. Al obtener la aceptación de algún sujeto para participar en el proyecto, se le cita para ser entrevistado, primero por el residente en turno, quien elabora la historia clínica completa. De no existir algún dato anormal, se entrevista al paciente por un psiquiatra experimentado, a fin de corroborar que no existan antecedentes de trastornos psiquiátricos personales, familiares o ambos. De no existir estos, se le pide que firme la carta de consentimiento, y se le cita al siguiente día, a las 8:00 hrs. y en ayuno, a fin de tomar una muestra sanguínea.

En el casos de familiares de pacientes, el investigador que haya entrevistado a un paciente que satisfaga los criterios de inclusión para el grupo de esquizofrénicos, debe obtener los datos necesarios para contactar con la familia del paciente. Estos datos se proporcionan a la trabajadora social, quien se comunica con los familiares lo más pronto posible y los cita, por lo menos a uno de ellos, para que un investigador le explique con lujo de detalle el proyecto y, en caso de aceptar, realiza una historia familiar completa. Además de acordar los días en que acudan el

mayor número de familiares de primer grado, para tomar la muestra sanguínea.

La evaluación subsecuente se realiza de la siguiente manera: en todos los grupos, excepto los familiares, se cita a los sujetos 60 días después de la primera muestra: en esta ocasión se aplican las escalas correspondientes, por un par de evaluadores y de preferencia los que realizaron la primera evaluación, y se registran los datos sobre el tratamiento farmacológico al que han estado expuestos los sujetos. Antes de la dosis matutina, entre las 8:00 y las 9:00 hrs. se toma una nueva muestra.

Con respecto a la toma de muestras de sangre, cabe señalar que se obtienen de pacientes y voluntarios sanos, en ayunas, entre las 8:00 y las 10:00 hrs. A 60 ml. de sangre venosa, se le adicionan 0.6 ml. de heparina y un volumen igual de solución amortiguadora de fosfatos (PBS = NaCl 130 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 26.7 y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.4 mM). La muestra así diluida, se centrifuga sobre Ficoll-Hypaque a 15 000 r.p.m. durante 20 min., para aislar a los linfocitos. Después estas células se lavan tres veces con un PBS que contenga sacarosa 87.64 mM y glucosa 41.6 mM. Los linfocitos se cuentan en un hematocitrómetro y se verifica su viabilidad por exclusión de azul de tripano. Para el ensayo de unión ligando - receptor, se incuban 1 000 000 de linfocitos con 3H-Espiperona (0.04 a 0.4 nM) durante una hora a 37 C, en una solución amortiguadora que contenga mgCl<sub>2</sub> 0.983mM, KCl 5.2mM, sacarosa 87.64 mM, NaCl 110 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 2mM, CaCl<sub>2</sub> 1.8 mM y glucosa 41.6 mM. La unión inespecífica se determina en muestras en paralelo incubadas en presencia de 10 mM de haloperidol. Al final del tiempo de incubación se homogeneizan durante 15 segundos en un homogeneizador de tejidos de Teckman y los homogenizados se filtran a través de filtros de fibra de vidrio GF/B en un cosechador automático de Brandel. Los filtros se lavan con una solución amortiguadora de fosfatos 1 mM pH 7.4. Después se secan y la radiactividad se cuenta en un contador de centelleo líquido de Beckman.

**Materiales.-** La H-Espiperona (40-70 Ci/mMole) se obtiene de NEN-Dupont; El Ficoll-Hypaque fue de Pharmacia, los filtros de fibra de vidrio de Brandel y el resto de los reactivos de Sigma.

Volviendo a la toma de muestras, todas se toman entre las 8:00 y las 9:00 hrs., después de un ayuno de 10 horas como mínimo. Se punciona la vena más accesible del brazo, mediante la técnica habitual, usando una jeringa de plástico de 20 cc., que contenga 0.1 cc de heparina y aguja hipodérmica de 20 x 38; se extrae 40 cc. de sangre por lo que usan dos jeringas con heparina

## **ANALISIS DE RESULTADOS**

Los valores de Kd y Bmax fueron calculados por medio del programa EnSeszfiter, con el modelo de unión a sitio, y los contrastes estadísticos empleados, fueron la prueba U de Mann-Whitney, y el análisis de varianza de Kruskal-Wallis., como se presenta en la tabla 1 (última hoja).

Para contrastar los parámetros Bmax y Kd basales y subsecuentes, así como la diferencia entre los grupos diagnósticos, se efectúa un análisis de varianza de dos vías (estratificado para medidas repetidas) para cada uno de los parámetros.

Se calcula el riesgo aproximado para cada una de las alteraciones en los parámetros señalados en cada grupo diagnóstico.

Se calcula la frecuencia de anormalidades en los parámetros señalados, en los familiares de primer grado.

Para determinar el grado de asociación entre la severidad de la sintomatología y los valores en los parámetros Bmax y Kd se calcula el coeficiente de correlación de Spearman, para cada grupo diagnóstico.

## RESULTADOS

El grupo de pacientes nunca medicados fue comparado con el grupo de pacientes libres de medicación por tres meses o más, comparándose también ambos grupos con sus familiares. Se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes nunca medicados y los pacientes libres de tratamiento, difiriendo en el número de sitios de unión, con un valor medio para (Bmax) de (11.03) y (28.9) respectivamente, con un nivel de significancia de  $p < .10$ . (gráfica 1)

Los pacientes nunca tratados, en comparación con los controles, no mostraron diferencias de capacidad, pero si de afinidad con valores medios para Kd, de (0,187) y (0.01) respectivamente con un nivel de significancia de  $p < .01$  (gráfica 2)

Se buscó la asociación entre a severidad de la sintomatología y los valores de los parámetros para Bmax y Kd. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman, buscando dicha asociación sin encontrarla.

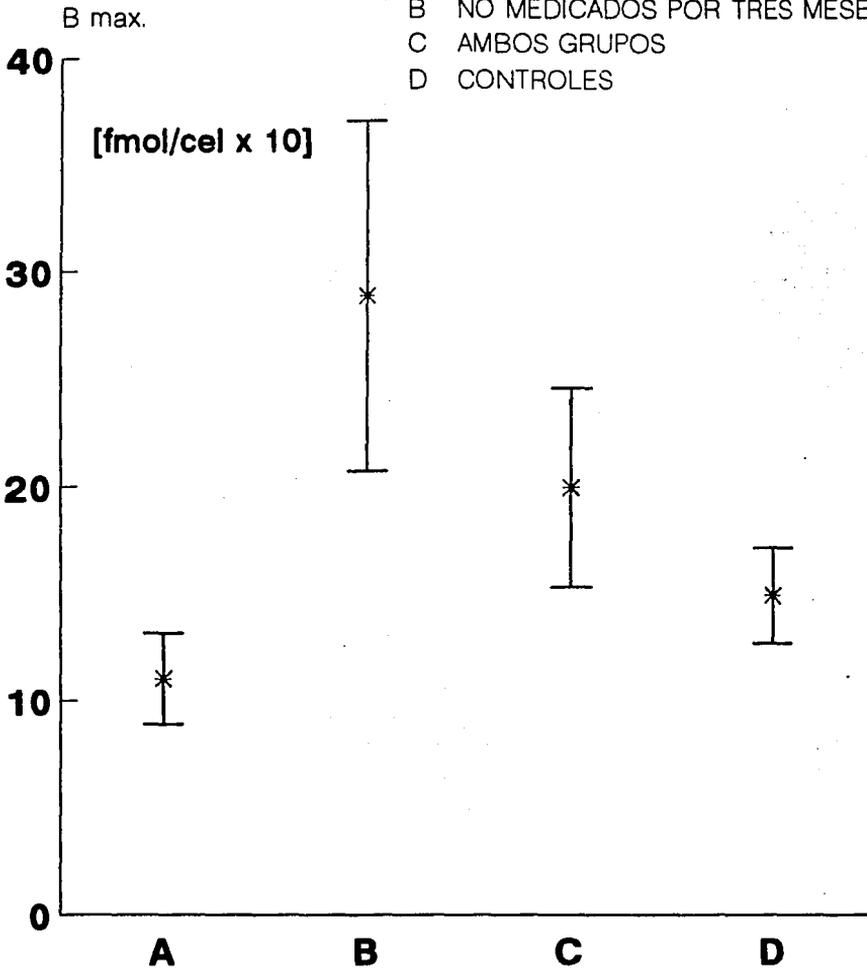
## **CONCLUSIONES**

No se encontró un incremento significativo de los sitios de unión ( $B_{max}$ ) en los diferentes grupos. Sin embargo, si se identificó un aumento de los valores de  $K_d$ , lo que significa que existe una menor afinidad por el sitio de unión, en los pacientes libres de tratamiento, tratados con anterioridad, así como el grupo de hermanos que se compararon con el grupo de controles sanos.

Por último cabe señalar que el hecho de que los pacientes y hermanos sí muestren un comportamiento biológico semejante, diferente al de los controles así como al resto de los familiares, apoya la hipótesis de que existe un posible componente genético, en la expresión de la esquizofrenia.

PACIENTES

- A NUNCA MEDICADOS
- B NO MEDICADOS POR TRES MESES
- C AMBOS GRUPOS
- D CONTROLES

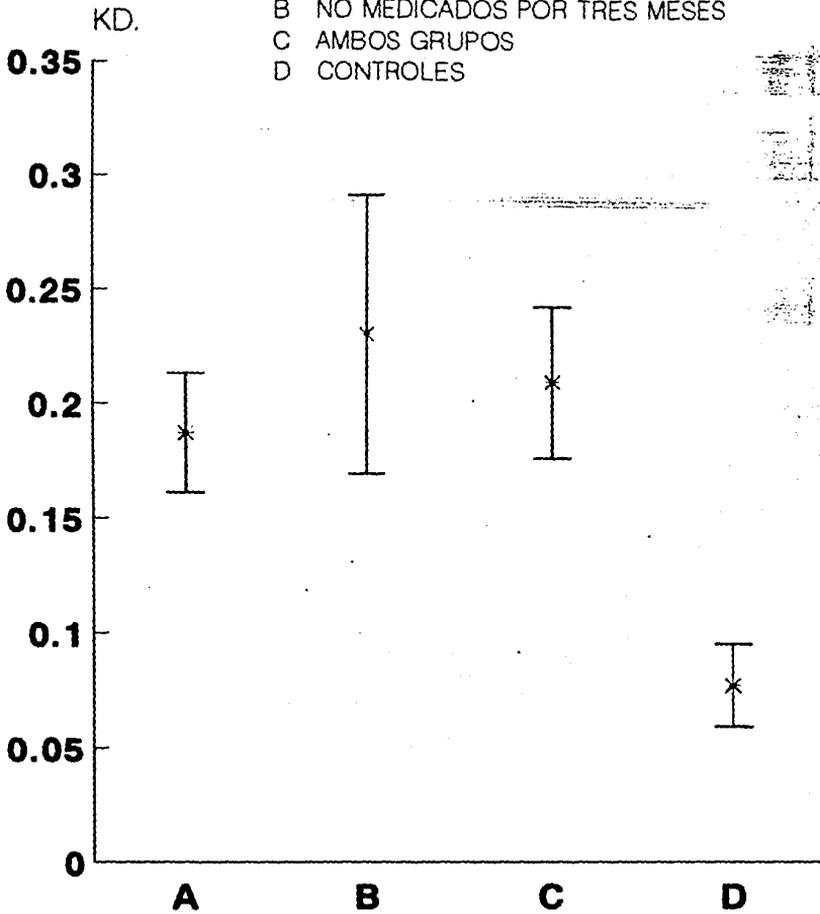


I MEDIA +/- EEM

MEDIAS DE Bmax. EN LINFOCITOS DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS PARANOIDES

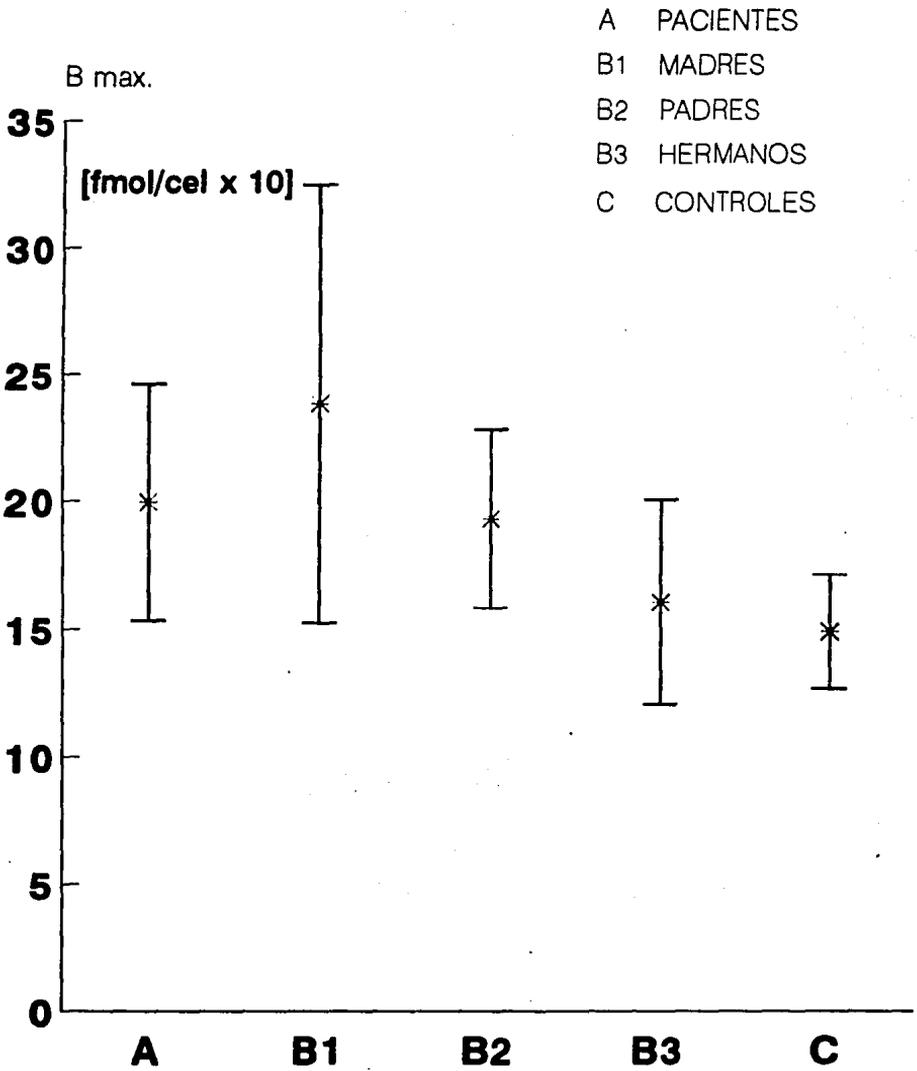
PACIENTES

- A NUNCA MEDICADOS
- B NO MEDICADOS POR TRES MESES
- C AMBOS GRUPOS
- D CONTROLES



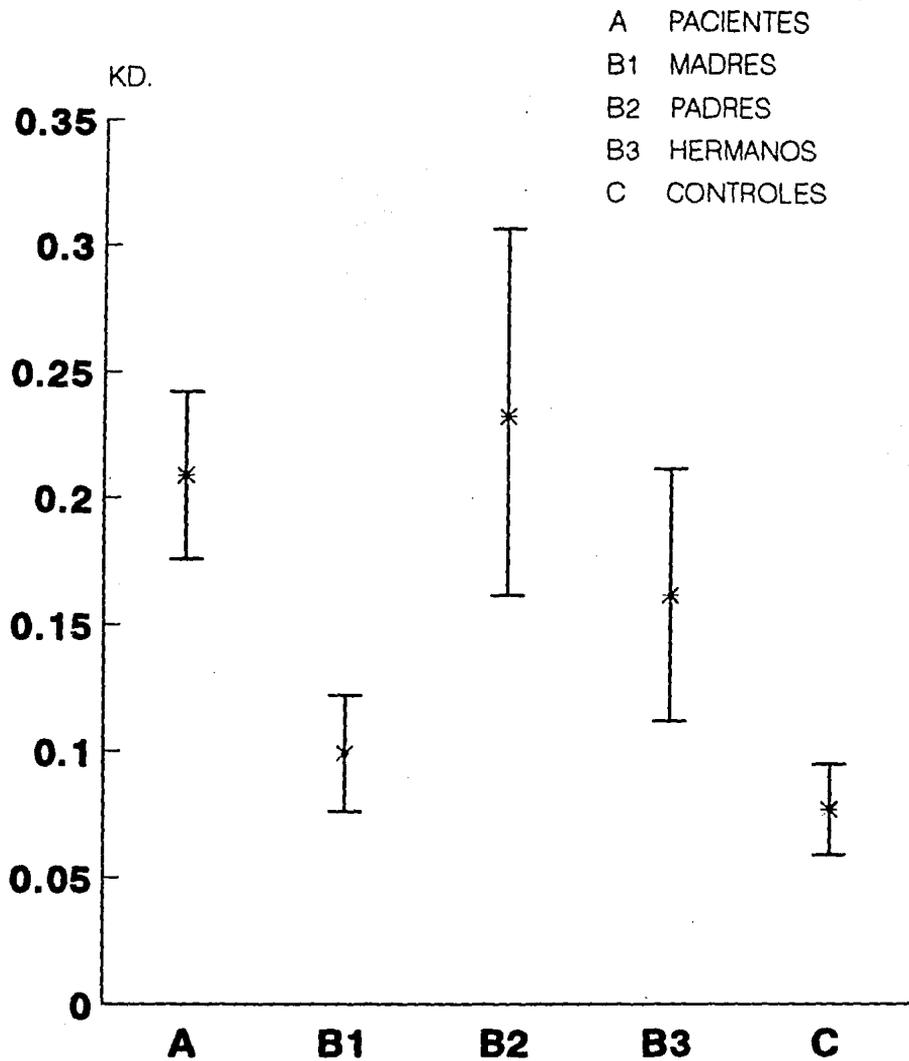
I MEDIA +/- EEM

MEDIAS DE KD. EN LINFOCITOS DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS PARANOIDES



I MEDIA +/- EEM

MEDIAS DE Bmax. EN LINFOCITOS DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS PARANOIDES



I MEDIA +/- EEM

MEDIAS DE KD EN LINFOCITOS  
DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS  
PARANOIDES

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**Unión de 3H espiperona en lifoncitos de esquizofrénicos, sus familiares y controles.**

TEST	B <sub>max</sub>		K <sub>D</sub>	
A1 VS C	U(11, 8) = 59	n.s.	U(11, 8) = 76	p < 0.01
B1 VS C	U(11, 8) = 52	n.s.	U(11, 8) = 65	p < 0.05
(A1+B1) VS C	U(22, 8) = 95	n.s.	U(22, 8) = 141	p < 0.02
A1 VS B1	U(11,11) = 89	p < 0.10	U(11,11) = 61.5	n.s.
(A1+A2) VS D VS E VS F	H(22,8,4,7) = 1.61	n.s.	H(22,8,4,7) = 4.09	n.s.
C VS D VS E VS F	H( 8,8,4,7) = 1.22	n.s.	H( 8,8,4,7) = 4.61	n.s.
C VS D			U(11,8) = 38	n.s.
C VS E			U( 8,4) = 20	n.s.
C VS F			U( 8,7) = 45	p < 0.10

A1 Pacientes nunca medicados  
B1 Sin medicación por 3 meses o más  
C Control  
D Madre  
E Padre  
F Hermanos

U Prueba MANN-WHITNEY  
H Prueba KRUSKALL-WALLIS

**Este trabajo se llevó a cabo con la participación de: GERARDO HEINZE, HECTOR ORTEGA, GLORIA BENITEZ-KING, JOSE CORTES Y LOURDES HUERTO.**

## **BIBLIOGRAFIA**

**DIAZ J L:** Biología de la esquizofrenia: estado actual y perspectivas del conocimiento. Rev. Invest. Clin (Méx) 38:89 - 110,1986.

**ORTEGA SOTO H A:** Estudios postmortem de pacientes esquizofrénicos. Salud Mental 8(2):31-40,1985.

**RUPNIK N M J, JENNER P, MARSDEN C D:** The effect of chronic neuroleptic administration on cerebral dopamine receptor function. Life Sci. 32:2289-2511,1983

**MULLER P, SEEMAN P:** Dopaminergic super sensitivity after neuroleptics: Time course and specificity. Psychopharmacol 60:1-11,1978.

**SEEMAN P:** Brain dopamine receptors. Pharmacol Rev 32(3): 229-313,1981.

**SEEMAN P, ULIAN C, BERGERON C y cols:** Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brains of schizophrenics. Science 225:728-751,1984.

**CROW T J:** The biology of schizophrenia. Experientia 38: 1275-1282.1982.

**STAHL SM, LEENDERS KL, BOWERY NG:** Imaging neurotransmitters and their receptors in the living human brain by positron emission tomography. TINS 241-245,1986.

**WONG D F, WAGNER H N, TUNE L E y cols:** Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. Science 234:155-1563,1986.

**STAHL SM:** Platelets as pharmacologic models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons, on the platelets: physiology and pharmacology. Academic Press Inc. USA,307-340,1985.

**NADI NS, NURNENBERGER JL, GERSHON ES:** Muscarinic cholinergic receptors on skin fibroblasts in familial affective disorder. *NEJM.* 311 (4): 225-230, 1984.

**LE FUR G, PHAN T, UZAN A:** Identification of stereospecific binding 3 H spiperone binding sites in mamalian lymphocytes. *Life Sci.* 32: 249-255, 1980.

**BLOXHAM CA, CROSS AJ, CROW TJ, OWEN F:** Characteristics of 3 H spiperone binding to human lymphocytes. *Brit J Pharmacol* 74: 233 P, 1981.

**BIDART JM, MOTTE P, ASSICOT M y Cols.** Cethecol-o-methyl transferase activity and aminergic binding distribution in human peripheral blood lymphocyte subpopulation. *J. Clin Immunol Immunopathol* 26: 1-9, 1983.

**DE LISI LE, GOODMAN S, NECKERS LM, WYATT RJ:** An analysis of lymphocytes subpopulations. *Biol. Psychiat* 17: 1003-1009, 1983

**HIRATA-HIBI M, HIGASHI S, TACHIBANA T, WATANABE N.** Stimulated lymphocytes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39: 82-86, 1982

**BONDY B, ACKENEILM, ELBERS R, FROHLER M.** Biochemical classifications of schizophrenia subtypes. *Pharmacopsychiat* 19: 52-54, 1986.

**MATUSSEK N, BONDY B:** Receptor binding proteins in endogenous psychoses, trabajo presentado en el Simposium: Ethnic Differences in reaction to drugs and other xenobiotics. *International Tifisee Conferences Boehringer Ingelheim Fonds. Munich Alemania Federal* 2 al 6 de octubre, 1985

**APA.** Diagnostic and Statistical Manual c/Mental Disorders. Third Edition. American Psychiatric Association Washington DC, USA, 1980.

**SPITZER R2,ENDICOTT J,ROBINS E:** Reserarch diagnostic criteria (RDC) for a slected group of functional disorders. Third edition. New York State Psychiatric INSTITUTE,1981.

**BECH P,KARTRUP M,RAFAELSEN O J:** Minicompedium of rating scales for states of anxiety,depression,mania and schizophrenia with corresponding DSM-III SYNDROMES. aCTA pSYCHIAT sCAND 3326 (SUPPL 73): 7-36,1986

**FEINSTEIN A R:** Clinical biostatistics. C V mosby Co St Louis,MO;USA,1977.

**KEPPEL G:** Desing and analysis: a researcher's handbook.Prentice Hall Inc,Enlewood Cliffs,NJ;USA;1973.

**COCCINI T,MANZO L,COSTA L G:** 3H-spiiperone labels sigma receptors,not dopamine D2 receptors,in rat and human lymphocytes.Department of enviromental health,sc-34,University of Washington, Seattle,USA:Inmunopharmacology.22 2 (93-105)1991

**CARLSSON ARVID M.D.:**The currente status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology.vol.1 n0.3.1988.