



11265
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD

ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE LAS VARIACIONES DE LA SERINA
PLASMÁTICA SOBRE LA AFECTIVIDAD DE SUJETOS SANOS
(ESTUDIO FARMACOLOGICO)

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN PSIQUIATRIA
(PSIQUIATRIA CLINICA)

P R E S E N T A :

DRA. ADRIANA CECILIA AMARELLE LEITE

TUTOR: DR. GERHARD HEINZE MARTIN

MEXICO, D.F.

2003

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Autoría y la Dirección. Este tipo de documentos de la UNAM o filiales en los que se menciona el contenido de un artículo científico.

NOMBRE: ADRIANA CECILIA AMARELLO LEITE
FECHA: 19 NOVIEMBRE 2008
FIRMA: A. Amarello

Agradecimientos

Ai Mtro. Ramón de la Fuente Muñiz y a la Lic. Ana de la Parra Coria, por su impulso y apoyo.

A mis tutores, el Dr. Gerhard Heinze y el Ing. José Cortés.

A los doctores e investigadores que participaron en el estudio: Dr. Germán Raphael, Dr. Héctor Ortega, Lic. en Enf. Ofelia de la Luz, Q.F.B. Julia Moreno, Q.F.B. Guadalupe López Bello, Dra. Aurora Belmont.

A los voluntarios que, amable y pacientemente, participaron en el estudio.

A Enrique Arrúa y Yolanda Ortiz García.

La Fundación Camelo Martínez apoyó económicamente para la realización de este trabajo.

TESIS CON
CALIA DE ORIGEN

B

A María de la Encarnación Abelenda,
Constanza y
Celso.

TESIS EN
FALDA DE COTON

C

Tabla de Contenido

Introducción	3
Serina y trastornos neuropsiquiátricos	3
Antecedentes	5
Serina	5
Efectos de la L-Serina <i>in Vitro</i>	9
Serina y Receptores N-Metil D-Aspartato (NMDA)	11
Serina y Neurotransmisión	12
Recambio proteico y balance de Nitrógeno	15
Ciclo de un Carbono	16
El rol del Ciclo de Un Carbono en las enfermedades neuropsiquiátricas	17
Serina y Psicosis	19
La serina... ¿un marcador biológico para la psicosis?	20
Serina y Trastornos Depresivos	31
Planteamiento del problema	39
Hipótesis	41
Objetivos	42
Objetivos específicos	42
Método	43
Tipo de Estudio	46
Análisis estadístico	46
Instrumentos de Medición	47
Procedimiento	51
Análisis de los Resultados	53
Resultados	54
Despejado	56
Fatigado	57
Irritado	58
Preocupado	59
Decaido	60
Relajado	61
Contento	62

TESIS CON
FECHA DE ORIGEN

Inquieto	63
Angustiado	64
Tenso	65
Enojado	66
Tranquilo	67
Molesto	68
Lento	69
Ansiedad	70
Energía	72
Consoncio	73
Apétito	74
bienestar	75
Concentraciones plasmáticas de la L-serina en nuestra población	78
Farmacocinética de L-Serina a Dosis de 200 mg. g de peso en voluntarios sanos	81
Discusión	83
Apéndice A	89
Apéndice B	91
Referencias Bibliográficas	92

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

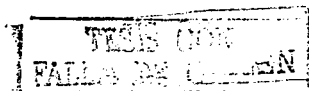
Introducción

Serina y trastornos neuropsiquiátricos

La relación entre los trastornos neuropsiquiátricos y las sustancias nutricionales (como vitaminas, aminoácidos y oligoelementos) es estudiada por la psiquiatría ortomolecular (Hoffer)¹.

A manera de ejemplo, esta disciplina ha elaborado diversas hipótesis de relación causal entre la ingestión de cereales y la esquizofrenia, basada en una mayor ocurrencia de enteropatía por gluten y esquizofrenia.

Otro ejemplo lo constituye la pelagra, que es una enfermedad producida por la deficiencia nutricional de vitamina B₃ llamada niacina, y del aminoácido triptófano. La pelagra clínicamente se caracteriza por la presencia de diarrea, dermatitis, depresión y demencia. Los estudios llevados a cabo en relación con la pelagra, tienen una importancia histórica dentro de la psiquiatría y del estudio de las bases metabólicas de los trastornos psicóticos, que contribuyeron en una gran parte al nacimiento y desarrollo de la psiquiatría biológica.

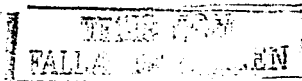


El metabolismo de la serina y de la glicina (dos aminoácidos estrechamente relacionados) se vuelve crucial dentro de esta disciplina, ya que a nivel fisiológico ambos aminoácidos cumplen varias funciones en el SNC.

Estas investigaciones tienen su papel culminante en el hallazgo reciente de que el dextro isómero de la serina se comporta de manera semejante a un neurotransmisor dentro de áreas específicas del SNC, donde hay gran distribución de receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), como por ejemplo, el cerebro anterior.²

Nuestra investigación, que es previa en sentido temporal a este relevante hallazgo, está enfocada a tratar de elucidar el papel de la L-serina con relación a la afectividad de los sujetos sanos, ya que hay una serie de datos que coinciden en que este aminoácido está aumentado en plasma y líquido cefalorraquídeo de sujetos depresivos.

Aún hoy se desconoce el papel que esta sustancia juega en la etiopatogénesis de dichos trastornos.



Antecedentes

Serina

La serina es un aminoácido neutro, de cadena corta. Constituye uno de los once aminoácidos no esenciales. Esto significa que la serina puede ser sintetizada en el organismo. Esta síntesis se hace en dos pasos a partir de 3- fosfoglicerato, producto intermedio en la glicólisis.

En la figura 1, vemos la conformación química del aminoácido serina.

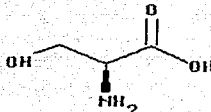
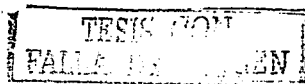


Fig. 1: Serina

La cadena lateral de la serina es químicamente equivalente a un grupo metanol sustituido. El grupo hidroxilo de su cadena lateral puede actuar como un dador de hidrógenos y tiene un carácter nucleofílico. Esta última propiedad es utilizada por las serina-proteasas, una clase de enzimas proteolíticas que incluye la tripsina,



quimiotripsina y subtilisina. El grupo hidroxilo también sirve frecuentemente como el punto de unión para restos carbohidratos, un fenómeno que se denomina O-glicosilización. En el caso de la serina, el carbohidrato ligado al O es usualmente la N-acetilgalactosamina, la cual es típicamente unida a proteínas al pasar por el aparato de Golgi celular. La serina también está implicada en la bioquímica de los lípidos, ya que su grupo hidroxilo se esterifica a ácido fosfatídico, convirtiéndose en fosfatidilserina, un fosfoglicerilo común. Estas vías metabólicas se pueden observar en la figura 2.

A su vez, la serina da origen a la glicina, a través de una reacción reversible, catalizada por la serina hidroximetiltransferasa, enzima que usa como cofactores el fosfato de piridoxina y el tetrahidrofolato. La serina es convertida en piruvato por desaminación directa, catalizada por la serina deshidratasa.

TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

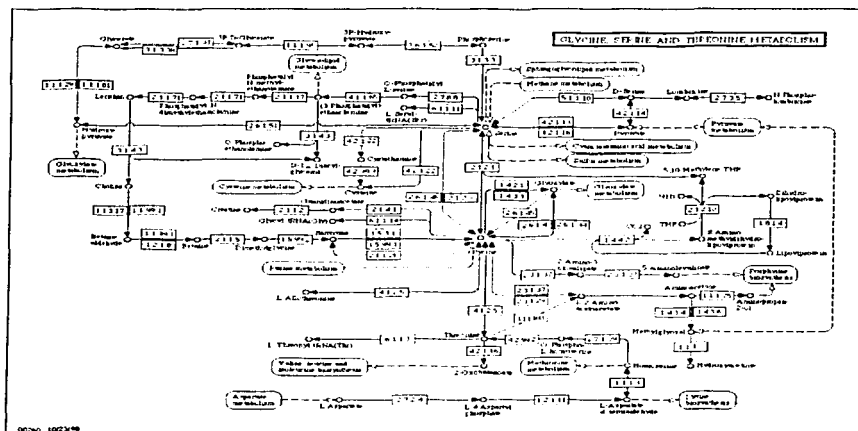


Figura 2: Metabolismo de la Serina-Glicina.- Fuente: <http://www.genomic.ad.jp/kegg/pathway/map/map00260.html> (29 de mayo, 2001)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La serina juega un importantísimo rol en el metabolismo intermedio como recurso en el "pool" de un carbono para la biosíntesis de nucleótidos, como precursor de glicina y de glucosa y contribuyendo a la biosíntesis de cisteína.

Siendo el precursor para la biosíntesis de nucleótidos, la serina es usada para la síntesis de novo de las purinas y del timidilato, las cuales son imprescindibles para la replicación del ácido desoxirribonucleico (DNA) y para la replicación celular. Su intervención en el desarrollo, en particular durante la fase de rápido crecimiento, ha sido bien documentada en ratas neonatas⁵⁴. Como proveedor para el "pool" de un carbono, con el cual contribuye en forma considerable, mantiene un balance de nitrógeno positivo y también es utilizada por el sistema inmunológico ya que asiste en la formación de inmunoglobulinas y durante la proliferación celular.⁵⁴

Ya que es utilizada en la síntesis de ácidos nucleicos durante la proliferación celular, sus niveles están disminuidos en la gestación (y disminuyen aun más a medida que avanza la misma) y durante la respuesta inmunológica.^{7,55}

La serina además es un precursor utilizado en la neoglucoogénesis (vías A y B).

La serina, a través de uno de sus derivados, la etanol amina, es la base para la formación de fosfolípidos, como la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamina, que tienen un importante papel en la fluidez de las membranas celulares,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

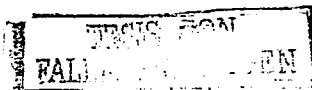
específicamente las nerviosas. Es a través de esta fluidez que modulan la sensibilidad de los receptores de membrana.¹⁰

Efectos de la L-Serina *in Vitro*

La neurobiología del desarrollo ha estudiado los efectos de la serina sobre cultivos neuronales. Han determinado así que la L-serina es un factor neurotrófico, ya que las dendritas crecen más y se desarrollan más ramificaciones en presencia de dicho aminoácido, en comparación con otros medios de cultivo que tenían otros suplementos tales como: insulina, tri-iodotironina, corticosterona o mezcla de vitaminas (pantenato, inositol, vitamina B12) que no tuvieron tales efectos.

Otros aminoácidos como glicina, glutamato o prolina producen crecimiento de las dendritas, en menor grado que la serina. Pero no produjeron un aumento en el número de dendritas por neurona, cosa que sucede con el empleo del medio de cultivo que contiene serina. Incluso este efecto es observable en ausencia de insulina.

Tales efectos son dependientes de la concentración de serina: a mayor concentración de serina, mayor número de dendritas y mayor longitud de las mismas.

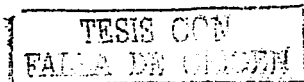


La serina también altera el patrón de crecimiento de las dendritas en la retina. Cuando los investigadores agregaron serina al cultivo de células retinales embrionarias de pollo, encontraron que las dendritas eran considerablemente más numerosas y presentaban más curvaturas en comparación a los cultivos de idénticas células a los que no se les agregó un medio con L-serina. En estas últimas, las dendritas muestran una apariencia rectilínea, y son menos numerosas. Este hallazgo es coherente con los niveles de serina medidos en el humor vítreo del embrión de pollo, que se presentan variables a lo largo de la embriogénesis, pero que son considerablemente más altos que en los medios de cultivo usados en el experimento.

En conclusión: la L-serina se comporta como un factor neurotrófico durante el desarrollo, produciendo un crecimiento y cambios morfológicos a nivel de las dendritas. Estos efectos son estereospecíficos (ya que la D-serina no los presenta) y son mediados por la L-serina y no por otros derivados de la misma.

Es poco probable que los efectos de la L-serina observados en la embriogénesis estén mediados por activación de los receptores NMDA, ya que no son reproducidos por la glicina ni por la D-serina, ni tampoco abolidos por la estricnina.

A pesar de que se acepta que la L-serina es un aminoácido no esencial, se ha reportado que tiene un marcado efecto en la sobrevivencia y el fenotipo de una gran variedad de células en cultivo. Al parecer, la L-serina tiene más la función de



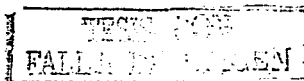
diferenciación que la de un promotor de la supervivencia neuronal. Los efectos tan importantes de la serina sobre las neuronas *in Vitro*, nos llevan al cuestionamiento de si la serina pueda mediar el crecimiento y la regeneración neuronal *in vivo*.

Serina y Receptores N-Metil D-Aspartato (NMDA)

La existencia de un sitio modulador para la glicina en el NMDA se conocía desde bastante tiempo antes del descubrimiento de las subunidades NR del receptor.

Como sabemos, el NMDA se ha estudiado mediante técnicas biomoleculares, descubriéndose que existen dos subunidades del mismo, que se han denominado NR1 y NR2. Hay cuatro tipos de subunidad NR2, denominadas NR2A, NR2B, NR2C y NR2D que en combinación con el NR1 dan los NMDA.

La subunidad NR1 se está distribuida en todo el sistema nervioso central, mientras que las subunidades NR2 tienen diferente ubicación según el tipo; por ejemplo, NR2A y NR2B se encuentran principalmente en el tálamo, la NR2A se encuentran en mayor proporción en el complejo ventrobasal del núcleo talámico lateral. Las NR2C se concentran principalmente a nivel del cerebelo y las NR2D se expresan durante las etapas tempranas del desarrollo más que en el adulto.



Asimismo, las subunidades NR2, darían las diferentes propiedades fisiológicas o farmacológicas de los receptores. La combinación de NR1-NR2C es la que presenta la mayor afinidad para la unión a la glicina.

En este mismo sitio, también actúan como agonistas tanto la L-serina como la D-serina, en rangos de micromoles. Parecería ser que la unión de los agonistas a este sitio, la cual se hace de manera estricnina-insensible, es un requerimiento para la activación del receptor.11

Serina y Neurotrasmisión

Debemos destacar que la serina es el único proveedor a nivel cerebral no sólo de la glicina (un neurotransmisor inhibitorio), sino también de la D-serina, a través de su conversión en las terminales nerviosas en su enantiómero.

En noviembre de 1999, el investigador Solomon Snyder y su equipo, reportaron la clonación de una enzima cerebral que produce el aminoácido D-serina.

Estos investigadores señalaron que dicha molécula juega un importante papel en el aprendizaje y la memoria, a través de su acción sobre el receptor NMDA (receptor, que como sabemos es fundamental en el desarrollo del cerebro, en la muerte neuronal y en el aprendizaje).

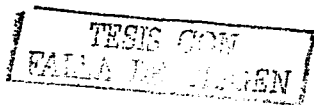
TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

Sin embargo el hallazgo a nivel cerebral primero de un Disómero, la D-serina (hasta ese entonces se suponía que en los mamíferos solamente se encontraban las formas levógiros de los aminoácidos) a principios de los 90, por investigadores japoneses que trabajaban con cortes cerebrales de ratas, intrigó a Snyder y su equipo. En un primer momento, se sintetizaron anticuerpos anti D-serina, los que aplicados a cortes cerebrales, demostró que la presencia de la D-serina se encontraba yuxtapuesta a los receptores NMDA. Mothet y colaboradores, aplicaron D-aminoácido oxidasa (que degrada la D-serina) a cultivos neuronales y cortes de cerebro de rata, demostrando que la presencia de dicha enzima reduce la transmisión del receptor NMDA.

Snyder por su parte, descubrió que la D-serina se aloja no en las neuronas, sino en los astrocitos, y que es liberada por éstos por estimulación del glutamato liberado por la neurona presináptica.

Posteriormente, se purificó la enzima que convierte la forma levógiro en dextrógiro de la serina, y también Snyder logró clonar el gen para la enzima, que está activo en los mismos astrocitos donde se encuentra la D-serina.

El estado del arte en cuanto a la D-Serina, implicaría que estamos frente a un aminoácido neurotransmisor, con muy relevantes funciones a nivel cerebral.¹²



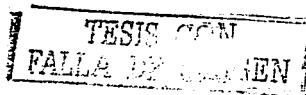
La D- serina es actualmente usada como complemento del tratamiento para disminuir los síntomas negativos de la esquizofrenia, pero aún no hay datos concluyentes sobre su eficacia.

Finalmente, la L-serina es uno de los principales abastecedores de unidades de 1 carbono a nivel sistémico y lo que es más importante, a nivel cerebral; participa de varias formas en el metabolismo de los neurotransmisores.

Por un lado, tiene participación en la síntesis de adenosina, la cual es un neuromodulador.¹³

Por otra parte, a través del ciclo de 1 carbono y del metiltetrahidrofolato y de la homocisteína produce metionina, la cual es un dador de grupos metil activados. ¹⁴ Dichos grupos metil, son imprescindibles en los procesos de metilación que toman parte en el metabolismo de sustancias a nivel cerebral; tales como las indolaminas, catecolaminas y la fosfatidiletanolamina. ¹⁵

Pasaremos ahora a revisar el Ciclo de Un carbono, ya que es importante a la luz de las diferentes explicaciones que se le han dado a los hallazgos que se han hecho de la serina en cuanto a su posible implicación en la etiopatogénesis de las enfermedades psiquiátricas y que revisaremos "in extenso" más adelante.



Recambio proteico y balance de Nitrógeno

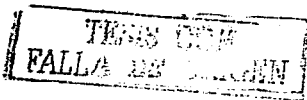
El llamado "pool" de aminoácidos es una abstracción usada para representar numerosos compartimentos en el cuerpo, que varían en sus concentraciones y patrón de aminoácidos.

En los compartimentos intracelulares la concentración de aminoácidos es considerablemente mayor que en el compartimento extracelular. Este gradiente es mantenido por un transporte activo de aminoácidos hacia el interior de las células. En el organismo humano hay 100 gramos de los cuales el 50% son glutamato y glutamina, y el 10% son aminoácidos esenciales. El resto está constituido por los aminoácidos no esenciales, entre los cuales está la serina.

El ingreso de aminoácidos al "pool" se hace en dos formas: una es a través de las proteínas provenientes de la dieta, y la otra es a través de la proteólisis de las proteínas celulares.

La salida de los aminoácidos del "pool" se hace a través de la síntesis proteica y el catabolismo de los aminoácidos. Los medios primarios por los cuales el nitrógeno derivado de los aminoácidos es metabolizado es a través de la acción secuencial de las transaminasas la glutamato deshidrogenasa, y el ciclo de la urea.

Transaminación. La transferencia de un grupo amino desde un aminoácido a un cetoácido para formar un nuevo aminoácido y un nuevo cetoácido. Esta



reacción química necesita de un cofactor, el fosfato de piridoxina (vitamina B6). La piridoxina funciona como cofactor en una serie de reacciones químicas tales como la que acabamos de mencionar, la descarboxilación, la deshidratación de los β -hidroxiaminoácidos, la racemización de los aminoácidos y la remoción de H_2S de la cisteína.

Ciclo de un Carbono

La transferencia de grupos de un carbono ocurre frecuentemente en el metabolismo. Estos fragmentos existen en un "pool" de rápida disponibilidad, para el intercambio entre diferentes estados de oxidación del carbono.

El organismo humano necesita grupos de un solo carbono para diferentes reacciones:

- a) Formación de metionina
- b) Síntesis de purinas
- c) Biosíntesis de pirimidinas
- d) Biosíntesis de glicina por la vía de CO_2 y NH_4 , catalizada por la glicina sintetasa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los diferentes transportadores que se usan para los grupos de un carbono son, la biotina, que es el transportador del dióxido de carbono; el tetrahidrofolato que transporta grupos de un carbono en todos los estados oxidativos, menos el dióxido de carbono. El tetrahidrofolato puede servir como aceptor de fragmentos de un carbono en distintas reacciones de oxidación y como donador de ellos en reacciones de biosíntesis.

El rol del Ciclo de Un Carbono en las enfermedades neuropsiquiátricas

La principal teoría de la formación endógena de sustancias alucinógenas es la hipótesis de la transmetilación.

Sin embargo, se necesita actualizar esta teoría que ha sufrido diversos cambios desde que fuera postulada por Harley-Mason, Osmond y Smythies en 1952. La similitud entre la mescalina y la noradrenalina fue lo que llevó a estos autores a sugerir que la esquizofrenia resultaba de una alteración en la metilación de las catecolaminas liberadas en forma excesiva bajo estrés.¹⁶

La hipótesis consiste en que existe una alteración en la metilación de las catecolaminas, con la producción de sustancias tóxicas relacionadas a la mescalina. Posteriormente, se amplió esta hipótesis para contemplar también

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

metabolitos tóxicos derivados de la serotonina y relacionados a la dimetiltryptamina.

Dado que no se pudo corroborar que estas sustancias estuvieran relacionadas a los estados clínicos, en 1963 Smythies presentó otra hipótesis relacionada al Ciclo de Un Carbono: aquí se introducía por primera vez la noción de que había un defecto no en las sustancias-producto de las reacciones, sino en el mecanismo del ciclo.

El Ciclo de Un Carbono es el mediador de todas las reacciones de metilación en el organismo a través de su producto, la sustancia S adenosilmetionina (SAM).¹⁷

La SAM se sintetiza a partir de la adenosina y la L-metionina a través de la enzima metionina adenosina transferasa (MAT).

En el campo de la clínica, se comenzó a tratar a estos pacientes deprimidos con el producto de dicha enzima. La S-adenosilmetionina (SAME) en pacientes depresivos evidenció que tener propiedades antidepresivas.¹⁸

En un estudio llevado a cabo por Berlanga y colaboradores, la S-adenosilmetionina usada por primera vez en combinación con imipramina, demostró acelerar la respuesta terapéutica al antidepresivo.¹⁹

Fue en 1978 que Carl y colaboradores, implicó por primera vez a otra enzima del ciclo de un carbono: la serina hidroximetiltransferasa (SHMT). En diferentes

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

poblaciones de pacientes encontró una disminución de la actividad de ambas enzimas del ciclo. Podemos observar las reacciones que median ambas sustancias en la Figura 2.

Se abrió entonces toda la línea de investigación a la luz de la hipótesis de la transemitilación y del ciclo de Un Carbono, sobre el metabolismo de la Serina-Glicina que comenzaremos a revisar como antecedentes a nuestro trabajo.

Serina y Psicosis

Los estudios que intentan relacionar la psicopatología con los aminoácidos plasmáticos son poco comunes. En 1969, Perry y colaboradores encontraron bajos niveles plasmáticos de prolina, valina, isoleucina y tirosina en pacientes con corea de Huntington, comparados con los niveles que presentaban pacientes esquizofrénicos crónicos. En dicho estudio, los aminoácidos plasmáticos no diferenciaron a los pacientes con esquizofrenia de los controles normales.²⁰

En 1978, Carl reportó que la actividad de la enzima serina hidroximetiltransferasa (SHMT) estaba disminuida (al igual que otras enzimas del ciclo de 1 carbono) en las células plasmáticas de los esquizofrénicos comparados a un grupo control.²¹

En 1980, Peppinkhuizen y colaboradores, reportaron una disminución en la excreción urinaria de glicina y serina en cuatro pacientes con psicosis aguda. A

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

dichos pacientes, los autores del estudio les administraron una dosis de 2 mmoles/kg. de peso, y observaron que los pacientes volvían a experimentar los síntomas psicóticos. ²²

Waziri y colaboradores en un estudio de 1983 encontraron niveles significativamente elevados de serina en el plasma de pacientes psicóticos ingresados en un hospital, comparados con pacientes no psicóticos. Los mismos autores encontraron en dichos pacientes una disminución de la actividad de la enzima serina hidroximetiltransferasa (SHMT), la cual en presencia de tetrahidrofolato metaboliza la serina a glicina y produce metileno-tetrahidrofolato. Los hallazgos de la alteración del metabolismo de la serina no estaban relacionados con la edad, sexo, dieta o medicamentos, por lo que se pensó por primera vez en que estos niveles plasmáticos elevados de serina podrían ser un marcador biológico para la psicosis.²³

La serina... ¿un marcador biológico para la psicosis?

En 1985, los autores arriba citados replicaron sus hallazgos previos y evaluaron las respuestas comportamentales en sujetos psicóticos y no psicóticos a los que les administraron una dosis oral de serina de 4 mmoles/kg de peso, midiendo también la actividad basal de la SHMT.²⁴

Los pacientes psicóticos eran 12 individuos internados en un hospital psiquiátrico con los siguientes diagnósticos: 4 sujetos padecían esquizofrenia, tres de manía, tres de psicosis orgánica y dos eran esquizoafectivos. Los controles eran individuos no psicóticos, con diagnóstico de depresión mayor (4 sujetos) hipomanía (2 sujetos) y controles normales (4 sujetos). Los investigadores no encontraron cambios en la sintomatología cognitiva ni perceptiva de los sujetos, pero los pacientes psicóticos sí mostraban niveles plasmáticos de serina más elevados así como una disminución de la actividad de la SHMT, con respecto a los sujetos del grupo control. Ni el sexo, ni la edad o la historia familiar de psicosis presentaron correlación con la actividad o niveles plasmáticos de serina, glicina o leucina.

Los autores esperaban que al duplicar la dosis de serina, los sujetos de estudio presentaran cambios similares al estudio de Pepplinkhuizen que vimos anteriormente. Sin embargo, este estudio fue consistente en el hecho de que los sujetos psicóticos presentaban niveles plasmáticos de serina significativamente más elevados que los sujetos del grupo control y este factor, conjuntamente con la disminuida actividad de la SHMT, podían diferenciar el grupo de pacientes psicóticos de los no psicóticos. Una de las conclusiones que también tiene interés, es que los autores encontraron que el pico en plasma de la serina, posterior a la ingesta de la misma, fue significativamente mayor en los no psicóticos, contrariamente a lo que ellos esperaban dada la disminución de la actividad de la SHMT que habían encontrado previamente en los psicóticos. La explicación de

TESIS CON
ALLA DE ORIGEN

este hallazgo que dan los autores, es que probablemente la absorción de la serina es menor en los sujetos psicóticos y que probablemente hay una facilitación de las vías que utilizan la serina (como la producción de fosfolípidos, cisteína y la glucogénesis) en estos individuos, a fin de remover el exceso de serina. Nosotros volveremos sobre esto más adelante, ya que tenemos otra explicación de estos hallazgos, a la luz de estudios más recientes. La importancia de este estudio estriba en que los autores postulan a la serina como un factor capaz de diferenciar a sujetos psicóticos de los no psicóticos; es decir, un marcador biológico de estado.

Sin embargo, los autores concluyen que desconocen si el metabolismo anormal de la serina tiene un papel etiológico en la patogénesis de la psicosis.

Bajo el título de "Nutrición y psicosis", A. Wunderink y colaboradores, en una publicación de 1986, retoma la relación que a lo largo de décadas de investigación se ha establecido entre la patogénesis de los trastornos psicóticos y el papel de la nutrición.

Dichos autores resaltan la importancia de la contribución de los síndromes de deficiencia nutricional en la comprensión de las bases bioquímicas de la enfermedad psiquiátrica; ya que ha sido bien establecido, que posteriormente a una deficiencia nutricional, aparecen síndromes orgánicos cerebrales usualmente precedidos de manifestaciones sistémicas de dicha deficiencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para probar la hipótesis de la transmetilación, Wunderink y colaboradores le administraron a 4 pacientes, una dosis oral de 2 mmoles/kg de peso de serina o glicina. Dichos pacientes tuvieron una reacción a la dosis de serina solamente, consistente en trastornos del humor, con reacciones que iban desde la hipomanía a la depresión, trastornos de la conducta motora acompañaban esta sintomatología afectiva, que iban desde la excitación hasta el retardo psicomotor. También se presentaron fenómenos de despersonalización y en algunos casos, alucinaciones visuales. Estos pacientes cumplían los criterios para trastorno esquizoafectivo de tipo maníaco-alucinatorio. En una segunda etapa, los autores seleccionaron otros 34 pacientes y un grupo control de pacientes con otros diagnósticos, a saber: esquizofrenia, psicosis maníaco-depresiva y trastornos esquizotípicos maníaco y depresivo, pero sin alteraciones perceptuales. Del total de 38 pacientes, 27 reaccionaron a la glicina, a la serina o a ambos aminoácidos. Las reacciones consistieron fundamentalmente en fenómenos de despersonalización y alucinaciones. Los pacientes refirieron que sus síntomas eran sorprendentemente similares a sus síntomas durante la fase activa de su enfermedad. Años después del test, se comprobó que 6 de los 11 pacientes que no respondieron al test, habían sido diagnosticado erróneamente como esquizoafectivos. De acuerdo a estas observaciones que se hicieron durante el seguimiento, ellos fueron posteriormente diagnosticados como esquizofrénicos, borderline, epilepsia del lóbulo temporal y psicosis histérica. En el grupo de los 15

voluntarios sanos, ni en el grupo control de los pacientes con otros diagnósticos, se observaron reacciones durante o después del test.

Los autores concluyeron que existe un subtipo de trastornos esquizoafectivos que es causado por un metabolismo alterado de la serina y la glicina. Factores dietéticos, tales como un exceso de serina o de glicina, contribuyen a la aparición de psicosis en estas personas susceptibles.

En búsqueda de establecer dicho marcador biológico para la psicosis, Fekkes y Bruinvels en 1986 estudian la SHMT, el tetrahidrofolato, y el piridoxal 5-fosfato, en un grupo de pacientes respondedores a la serina y los compararon con un grupo control, buscando encontrar una anomalía en la acción de dichas enzimas que diferenciara a ambos grupos. Estos pacientes, que cumplían criterios del DSM III para "Trastornos psicóticos no clasificados", que estaban en remisión de su síntomas psicóticos, recibieron una dosis de serina por vía oral. Después de algunas horas, se demostró que la serina fue capaz de reinducir la sintomatología psicótica y psicodélica. El análisis de los aminoácidos plasmáticos en estos pacientes indicó que tenían niveles bajos de serina después de una administración oral de glicina, y que tenían niveles altos de glicina posteriormente a una administración oral de serina, con respecto a sujetos normales. Los autores pensaron que estas alteraciones se podían adscribir a un anormal metabolismo del eje serina-glicina, y más precisamente, a la enzima serina hidroximetiltransferasa, que pudiera estar actuando en forma deficiente. Estudiaron también otros productos, que pudieran

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tener efectos psicodélicos y que son productos de la conversión de serina en glicina, reacción catalizada por la SHMT. Un posible candidato era el 5, 10 metileno-tetrahidrofolato, ya que podía ser escindido no enzimáticamente en tetrafolato y formaldehído, este último se condensaría con una amina biógena en una reacción de Pictet-Spengler, para formar tetraisoquinolina o un alcaloide tetrahidro- β carbólico.²⁵

Ambos compuestos poseen acción inhibitoria sobre la actividad de la monoamino oxidasa y sobre la recaptación de las aminas a nivel de las terminales nerviosas, además de que los β carbólicos son compuestos con potente acción psicomimética.²⁶

Por las razones arriba mencionadas, los autores decidieron estudiar los parámetros cinéticos de la SHMT, así como la actividad de otras tres enzimas del ciclo del ácido fólico, que pudieran llevar a la acumulación de 5, 10 metileno tetrahidrofolato.

Fekkes y Bruivels encontraron que ninguno de los parámetros cinéticos de la SHMT (K_m para serina, V_{max}) fue diferente en los pacientes respondedores a serina con respecto a sujetos normales. Tampoco se encontraron alteraciones en las enzimas del ciclo del ácido fólico en estos pacientes.

Con los resultados de este estudio, se puede descartar que los síntomas psicóticos que aparecen después de la administración de serina en estos pacientes NO se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

debe a malfuncionamiento de las enzimas investigadas. En lo que respecta a la SHMT, este estudio no replica los hallazgos de una baja actividad de esta enzima que se había reportado previamente en esquizofrénicos.^{2,27}

Los autores concluyen que "El hecho de que las enzimas implicadas en el metabolismo de la serina-glicina fueran normales en estos pacientes psicóticos, indica que existen otros factores, los cuales son desconocidos hasta este momento, que pueden estar actuando en la inducción de la psicosis psicodélica que sigue a la ingestión de serina en estos pacientes".²⁸

Siguiendo esta línea de investigación, Fekkes y colaboradores, utilizaron los fibroblastos de los mismos pacientes y sus controles, a los que cultivaron en el medio F10 de Ham, al que se agregó 10% de suero normal (obtenido de 8 voluntarios sanos) o 10% del suero de los pacientes con psicosis episódica, obtenido durante un episodio agudo de psicosis. También se utilizó suero de cinco pacientes obtenido durante la remisión de su trastorno psicótico. Se hicieron determinaciones de aminoácidos y de proteínas, así como la medición de la actividad de la SHMT y de la cistationina β sintetasa, después de tres días de cultivo en los medios citados.

Los autores encontraron que los únicos aminoácidos que presentaban variaciones en sus concentraciones fueron taurina, serina y metionina. La concentración de taurina era mayor en los fibroblastos que se habían cultivado en el medio con

suelo de pacientes. Por el contrario, las concentraciones de serina y de metionina tanto en el medio como en las células, eran significativamente menores cuando se cultivaron los fibroblastos con suero de los pacientes con respecto a los cultivados en suero normal. La serina también era menor en los medios y células de los pacientes, comparados con los fibroblastos bañados en medio con el agregado de suero de pacientes en fase de remisión.

Las enzimas SHMT y cistationina β sintetasa presentaron un aumento en sus actividades, en los cultivos con el medio problema. Sin embargo, la actividad de ambas enzimas fue normal en el cultivo con suero de pacientes en remisión.

Los autores concluyeron que hay algún factor presente en el suero de los pacientes psicóticos, que altera el metabolismo de la serina, metionina y taurina. Este factor no está presente o es inactivo en los pacientes psicóticos en remisión. El hecho que la concentración de serina y metionina eran menores tanto en el medio de cultivo como en las células, indicaría que dicho factor altera efectivamente el metabolismo descartando que el hallazgo fuera producto sólo de la alteración del transporte del aminoácido hacia el fibroblasto.

Estos resultados coinciden con el hallazgo previo de los autores con respecto a la concentración de serina plasmática en estos pacientes.²⁹

El desconocido factor sérico activaría las enzimas responsables de la metabolización de la serina, con el consiguiente decremento de la concentración

de la misma en las células; lo cual es compensado por la captación del aminoácido del medio de cultivo, que produce a su vez una disminución de la serina en este último.

La conclusión final del estudio es que en el suero de los pacientes con psicosis aguda, existen uno o varios factores que son responsables de los cambios en las concentraciones de la serina, metionina y taurina, a través de la alteración del ciclo de un carbono.

Perry y Hansen, en 1985, encontraron que no había evidencia de una alteración del metabolismo serina-glicina en los pacientes esquizofrénicos. Estos autores analizaron plasma, líquido cefalorraquídeo o incluso cortes cerebrales en estudios post mortem de pacientes esquizofrénicos.³⁰

En 1988, los investigadores encontraron un aumento en la actividad de la SHMT y de la cistationina B sintetasa (CBS), determinada en fibroblastos dérmicos obtenidos de pacientes esquizoafectivos respondedores a la serina. Dichos fibroblastos se cultivaron de dos a tres días con un medio que contenía 10% de suero de los pacientes. Este hallazgo, que contrasta con el hallazgo previo hecho por los mismos autores, en el cual no había alteración de las enzimas vinculadas al metabolismo de la serina y parece apoyar la teoría de que existe un factor en plasma de estos pacientes, que sería el responsable de los cambios observados en

la concentración de los aminoácidos y de la posible formación de sustancias con acción mescalinosímil.³¹

Lucca y colaboradores, en 1993, realizaron un estudio en el cual se evaluaron 17 pacientes esquizofrénicos (según criterios del DSM III-R) y 10 controles sanos, a los cuales se les administró una dosis de 200 mg por kg de peso de L-serina. Se les determinó en sangre tanto serina como glicina, en intervalos regulares, hasta cumplir las 4 horas post tratamiento, con el fin de evaluar la interconversión de serina en glicina en estos pacientes. Los autores no encontraron diferencia significativa en la concentración de glicina después de la administración de serina en pacientes esquizofrénicos con respecto a sus controles, en cada evaluación. Tampoco encontraron una prolongación en las concentraciones elevadas (tomando el pico plasmático de la serina como variable dependiente) en estos pacientes. Por lo anterior, los autores afirman que no hay deficiencias a nivel de la enzima SHMT en los pacientes esquizofrénicos, contrastando estos hallazgos con los de Waziri, y en concordancia con el estudio de Perry y Hansen. Concluyen que no hay datos que sugieran que la serina sea un marcador biológico para la esquizofrenia.³²

Sin embargo, Baruah y colaboradores reportaron no sólo un incremento en los niveles de serina de pacientes esquizofrénicos, sino también una menor actividad de la enzima SHMT de estos pacientes, independientemente de que estos estuvieran siendo medicados con neurolépticos o no.^{33, 34}

Estos autores estudiaron pacientes que tenían diagnóstico de esquizofrenia según el DSMIII-R, y que nunca habían recibido neurolepticos (n=11), o que estaban libres de neurolepticos como mínimo durante 3 semanas previas al estudio (n= 21) y otro subgrupo, en el cual se incluían los pacientes que estaban con neurolepticos por no más de tres semanas (n=18). Se les evaluó la serina, la glicina y la actividad de la SHMT, y se compararon los diferentes subgrupos contra un grupo control constituido por voluntarios sanos.

No se encontraron diferencias significativas entre aquellos pacientes que estaban con medicación de los que no estaban medicados.

En el mismo estudio, a los efectos de medir la influencia de los neurolepticos sobre la actividad de la SHMT y las concentraciones de serina y glicina, se analizaron cerebros de ratas a las que se les inyectaba 2.5 mg/kg de peso de decanoato de haloperidol y se comparó estos resultados a los de un grupo control de ratas a las que se inyectó el mismo volumen de aceite de sésamo.

Los autores encontraron que la actividad de la SHMT no fue sustancialmente modificada por la administración del haloperidol. Sin embargo, las concentraciones de la serina y glicina sí presentaron una significativa reducción en el cerebro de las ratas que recibieron haloperidol.

Los autores concluyeron que los neurolepticos no son la causa del aumento de la serina en el plasma de estos pacientes, así como tampoco de la disminución de la

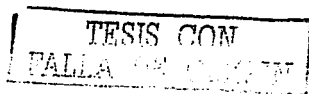
actividad de la SHMT. Por el contrario, el efecto de los neurolépticos sobre la concentración de estos aminoácidos parece ser, la reducción en ambos sin acción significativa sobre la SHMT. Baruah explica que la acción del neuroléptico es más importante ya que los niveles dichos aminoácidos en el cerebro son menos alterados por la dieta y que estas observaciones hacen menos probable que la disminución en la actividad de la SHMT y las concentraciones alteradas de serina y glicina en los esquizofrénicos sean producidas por los neurolépticos que toman estos pacientes.

Serina y Trastornos Depresivos

La serina pudiera estar implicada en una doble forma en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos, ya sea con un rol de neurotransmisor o de modulador sobre el receptor N Metil D Aspartato (NMDA), ya como parte (receptora) importante en las vías metabólicas del ciclo de un carbono.

Waziri y colaboradores diferenciaron en un estudio la depresión psicótica de la no psicótica usando las concentraciones elevadas de la serina.³⁵

En un estudio donde se evaluaron 22 aminoácidos plasmáticos de 59 pacientes que cumplían criterios para Depresión Mayor según el DSM III, y se compararon los resultados con un grupo control constituido por 164 sujetos sanos, Mathis y

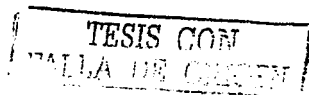


colaboradores hallan en el plasma de dichos pacientes deprimidos una mayor concentración de serina en ambos sexos, con significancia estadística. ($128 \mu\text{mol/l} \pm 30,2$ en sujetos deprimidos versus $115 \mu\text{mol/l} \pm 24,9$ en sujetos control; $p < 0,05$). Los autores explican el hallazgo de la serina (hecho entre otros aminoácidos), por una disminución de la actividad de la SHMT lo que entrañaría una disminución de la producción de glicina, catalogado como un neurotransmisor inhibitor, lo que favorecería la aparición de sintomatología psicótica.³⁶

Posteriormente, Pangalos y colaboradores estudiaron las muestras de líquido cefalorraquídeo de 52 pacientes con depresión resistente, que iban a recibir tratamiento quirúrgico para la misma.³⁷

Compararon los resultados en estos pacientes con los de un grupo de pacientes neurológicos que también iban a ser intervenidos quirúrgicamente.

Los autores determinaron las concentraciones de los siguientes aminoácidos: aspargina, aspartato, glutamina, ácido glutámico y serina tanto en LCR ventricular como lumbar. Encontraron que la concentración de serina estaba significativamente elevada en LCR ventricular de aquellos sujetos que recibían antidepressivos hasta el momento de la operación, con respecto al subgrupo de pacientes que no los estaban recibiendo desde 6 meses antes de la operación. La concentración de serina en LCR a nivel lumbar estaba dentro del rango de lo normal. Esto indicaría que la serina elevada procede del cerebro. Sin embargo, el



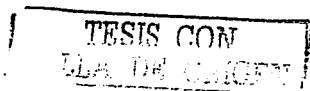
aumento de la serina en estos pacientes estaban por debajo de los valores observados en el grupo control constituidos por pacientes neurológicos. Los demás aminoácidos no mostraban diferencias en su concentración con respecto a los sujetos del grupo control. También observaron que la concentración más baja de serina encontrada en el subgrupo que no estaba siendo tratado con antidepresivos, identificaba a un subgrupo con mejor respuesta a la psicocirugía.

Los autores explican este hallazgo por el uso de antidepresivos, que influirían en la concentración de serina a través de un mecanismo desconocido. No obstante, otros autores desmienten que los antidepresivos tengan efecto sobre la concentración de la serina, como veremos a continuación.

En 1995, Michael Maes y sus colaboradores, publicaron un estudio en el cual se evaluó la serina plasmática de 123 sujetos depresivos y 50 sujetos normales. La novedad del estudio consistió en que no se admitieron pacientes que tuvieran sintomatología psicótica.³⁸

Dentro del grupo de depresivos, se incluyeron sujetos que tenían diagnóstico según el DSM-III de Depresión Menor (Trastorno de adaptación con estado de ánimo depresivo y Trastorno distímico); este un subgrupo estaba constituido por 41 individuos.

Cuarenta y siete sujetos tenían diagnóstico de Depresión Mayor Simple o Depresión Mayor sin Melancolía, mientras que los 35 restantes del grupo en estudio



estaban clasificados como Depresión Mayor con Melancolía. Todos estaban hospitalizados al momento del estudio.

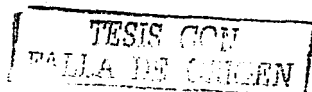
Los pacientes incluidos no presentaban otros diagnósticos en el Eje I, tales como esquizofrenia, alcoholismo o Trastorno mental orgánico; y se descartaron también pacientes que hubieran hecho uso de dosis antipsicóticas de neurolepticos en el año previo a su admisión al hospital.

Sólo 58 pacientes deprimidos no habían usado psicótropicos mayores un mes previo al momento de la admisión; los 65 restantes habían estado consumiendo antipsicóticos, antidepresivos y/o benzodiacepinas hasta su hospitalización. A todos los sujetos del grupo en estudio se les realizó un lavado farmacológico durante 6 a 8 días, en el que se les administró loracepam sólo en caso de agitación o trastornos del sueño severos.

En cuanto al grupo control, ninguno tenía enfermedades médicas o psiquiátricas ni era un consumidor de alcohol regular o de drogas psicótropicos.

En este estudio se controlaron las variables de edad, sexo, trastornos médicos, dieta, y estado nutricional.

Se evaluaron las concentraciones plasmáticas de L-Serina, L-Triptófano y sus aminoácidos competidores (valina, leucina, isoleucina, fenilalanina y tirosina) así como las de cortisol basales posteriores a un ayuno nocturno. En la noche de ese mismo día, se les administró 1 mg de dexametasona a 154 sujetos. Al día siguiente



se les determinó la L-serina (post-dexametasona) y las concentraciones de cortisol y dexametasona.

Los resultados mostraron que la concentración de serina en plasma de sujetos depresivos estaba aumentada significativamente con respecto a los sujetos control. Este aumento de la serina era independiente del tipo de trastorno depresivo que presentaban los sujetos en estudio, por lo que el aumento de la serina plasmática es una característica no sólo de los trastornos de tipo psicótico, sino de trastornos sin elementos psicóticos, como la depresión menor y mayor simple.

No se obtuvo una correlación significativa entre los valores de serina y lo de cortisol basal y cortisol post dexametasona, ni en los sujetos en estudio ni en los sujetos del grupo control.

Sin embargo, en los sujetos deprimidos se encontró que la dexametasona tenía un significativo efecto de supresión sobre los valores de la serina, mientras que este efecto no se observó en los sujetos control.

Un dato de relevancia que se desprende de este estudio es que no hubo diferencia significativa en los niveles de serina entre los pacientes supresores de los no supresores en el test de la dexametasona.

Los hallazgos arriba mencionados demuestran que la actividad glucocorticoide que en la depresión se encuentra incrementada, no es la causa del aumento de la concentración de serina en el plasma de los sujetos con este trastorno.

También se descarta con estos datos que los niveles de serina encontrados en estos pacientes sean debidos a otras variables, tales como dieta, edad, sexo, uso de psicotrópicos, efectos nutricionales, estrés psicológico o trastornos médicos.

Otro hallazgo importante del citado trabajo de Maes, es que el aumento de serina no se correlaciona con el tipo ni gravedad de la depresión.

Los autores del estudio concluyen que el aumento de serina en plasma no sólo podría ser un marcador para los trastornos psicóticos, sino también para los estados depresivos.

TESIS CON
TALLA DE CUC

Tabla 1: Estudios que demuestran la elevación de serina en sujetos con trastornos psiquiátricos

Autor	Pacientes	n	Controles	n	Muestra	Niveles	Resultados
Waziri, 1984	Psicóticos	29	Normales	21	Plasma	157 $\mu\text{mol/l}$	↑
Wilcox, 1985	Esquizofrénicos	21	Normales	11	Plasma	162 $\mu\text{mol/l}$	↑
Mathis, 1988	Depresivos	59	Normales	164	Plasma	152 $\mu\text{mol/l}$	↑
Waziri, 1990	Esquizofrénicos (autopsia)	6	No	-	Tejido cerebral	29,33 nmol/mg tejido.	↑
Pangalos, 1992	Depresivos	52	Pacientes neurológicos	12	LCR	49,5 nmol/ml	↑
Baruah, 1993	Esquizofrénicos	50	Normales	21	Plasma	95,9 \pm 22,0 ^a 89,6 \pm 23,7 ^b	↑
Maes, 1995	Depresivos (Mayor, menor, Mayor+Melancolía)	47DM 41dm 35M+M	Normales	50	Plasma	168 nmol/ml	↑

^a nmoles/ml. Pacientes esquizofrénicos sin medicación neuroléptica.

^b nmoles/ml. Pacientes esquizofrénicos con medicación neuroléptica.

TESIS CON
FECHA DE ENTREGA

Tabla 2: Estudios en que se administra una dosis de L-serina a sujetos y sus resultados

Autor	Pacientes	n	Controles	n	Dosis de L-Serina	Resultados en pacientes	Resultados en Controles
PEPPLINKUNZEN 1980	Esquizoafectivos	38	Normales	53	200 mg/kg	Reactivación Psíquica. Ansiedad severa. Trastornos del humor.	No se reportan cambios clínicos.
WUNDERINK 1986	Esquizoafectivos	4	Esquizoafectivos	4	200 mg/kg	Reactivación Psíquica. Ansiedad severa. Trastornos de humor.	No se reportan cambios clínicos.
BRUINVELS 1988	Esquizoafectivos	48	Psicóticos	45	200 mg/kg	Despersonalización Depresión	No se reportan cambios clínicos.
LUCCA 1993	Esquizofrénicos	17	Normales	10	200 mg/kg	No comprobó trastornos en Metabolismo de Serina.	No se constatan cambios clínicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Planteamiento del problema

Hemos visto anteriormente que la administración del aminoácido L-serina en pacientes asintomáticos produce cambios conductuales, reactivación psicótica y manifestaciones en la esfera del humor.

La L-serina ha sido administrada sólo en pacientes esquizofrénicos y esquizoafectivos.

Los estudios que se han realizado en estos sujetos, han tenido varias limitaciones, como por ejemplo el que se utilizara sólo la observación clínica para evaluar el efecto de la sustancia y la falta de seguimiento clínico a lo largo del periodo en el cual la L-serina aún se encuentra en cantidades importantes en sangre.

El hecho de que no se usaran escalas para evaluar a las poblaciones que se investigaron en los diferentes estudios, no nos deja saber cuáles fueron los efectos de la sustancia en la población control; esto es, los sujetos normales. Más allá de un escueto "Sin cambios observables", que se refería a la aparición de los fenómenos perceptivos; no se reportaron otros efectos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Lucca y colaboradores administraron este aminoácido a pacientes esquizofrénicos y a sujetos control, que consistieron en voluntarios sanos. El estudio consistió en varias evaluaciones a lo largo de las 5 horas posteriores a la ingesta de la sustancia. Sin embargo, no se estudió el efecto de la sustancia en ninguna de las dos poblaciones, ya que su objetivo fue el de estudiar el metabolismo de la L-serina y su interconversión en glicina en los pacientes esquizofrénicos.

Por otra parte, hay estudios en los que se halló que la concentración de L-serina plasmática y a nivel del líquido cefalorraquídeo se encuentra aumentada en pacientes portadores de depresión resistente, depresión mayor con y sin melancolía, y depresiones "menores" (distimia y trastornos de adaptación con estado de ánimo depresivo). Se ignora aún la relación del aumento de la L-serina en estos pacientes con la etiopatogénesis de la depresión.

La serina actúa con igual afinidad que la glicina sobre el receptor NMDA, responsable de los mecanismos excitatorios cerebrales.

Por lo anteriormente expuesto, cabe esperar que la administración de serina induzca cambios en la esfera afectiva del sujeto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hipótesis

Basados en lo anteriormente expuesto, en este estudio se plantea la hipótesis de que en sujetos normales será posible detectar cambios en el afecto posteriores a la administración de L-serina.

A los efectos de la comprobación de la hipótesis planteada, se ha diseñado y realizado un estudio con voluntarios sanos, a quienes se les administró L-serina, por vía oral.

TESIS COM
UNA DE ORIGEN

Objetivos

El objetivo principal del estudio es determinar los cambios en la afectividad del sujeto normal posteriores a la administración de L-serina en una dosis por vía oral de 200 mg/kg de peso en un grupo de 11 individuos.

Objetivos específicos

1. Determinar los cambios sobre la afectividad del sujeto normal posteriores a la administración de L-serina.
2. Determinar la relación entre los cambios del estado afectivo del sujeto con la concentración plasmática de serina.

TESIS CON
FALLA DE CINGEN

Método

Se incluyeron sujetos voluntarios quienes dieron su consentimiento informado por escrito, de edad entre 20 y 45 años, carentes de antecedentes personales y familiares psiquiátricos; en especial de depresión mayor, trastorno bipolar, distimia y trastornos psicóticos. Tampoco debían presentar antecedentes personales de patología orgánica, ni de consumo de alcohol y drogas. Todo esto para evitar algún efecto no controlado sobre los resultados.

Los sujetos incluidos en el estudio no consumieron psicofármacos, ni productos conteniendo cafeína por un periodo de 8 días previos al estudio, lo cual fue verificado a través de examen de orina para la detección de sustancias psicoactivas (EMIT).

Asimismo se realizó una evaluación clínica y paraclínica a fin de descartar patología orgánica en los sujetos participantes. La gestación en los sujetos de sexo femenino fue otro criterio de exclusión del estudio, que también se descartó en la evaluación previa al experimento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La evaluación clínica estuvo a cargo de un médico neurólogo y de un psiquiatra y consistió en entrevistas donde se les realizó una detallada anamnesis y examen físico exhaustivo.

La batería de exámenes paraclínicos incluyó perfil hepático, estudios de química sanguínea; estudio general y EMIT de orina para sustancias psicoactivas. A todos los sujetos se les realizó estudio electroencefalográfico y mapeo cerebral como complemento de su evaluación neurológica.

Se evaluaron un total de 18 sujetos, de los cuales 14 cumplieron los criterios de inclusión para el estudio. Tres individuos fueron eliminados del estudio debido a la presentación de alteraciones electroencefalográficas inespecíficas o la aparición de ondas francamente paroxísticas de tipo subclínico.

Los datos demográficos de los sujetos estudiados se pueden observar en la tabla 3.

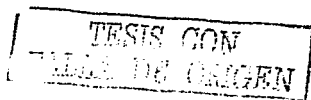


Tabla 3: Datos demográficos

SUJETO	EDAD	SEXO*	ESCOLARIDAD**
1	30.4	M	E
2	29.4	M	L
3	34.3	M	L
4	36.5	F	L
5	40.3	M	B
6	29.7	F	L
7	40.1	M	L
8	24.3	M	L
9	34.5	F	E
10	37.1	F	E
11	37.3	F	E
Media edad	33.9		
Desviación estándar	5.0		

*M=Masculino; F=Femenino

**B=Bachillerato; L=Licenciatura; E=Especialidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tipo de Estudio

El diseño del estudio es doble ciego cruzado, donde cada sujeto es su propio control.

La asignación de la maniobra fue mediante sorteo.

El sujeto y el clínico fueron ciegos con respecto a la maniobra, que se sorteó y se preparó en el laboratorio del Instituto.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron por medio de análisis de varianza para medidas repetidas 2 por 6.³⁹

Este tipo de diseño con 11 sujetos, de acuerdo a Cohen, permite discriminar una magnitud de efecto grande (0.60) con una confiabilidad del 95% y una potencia de 90% en un análisis de medidas repetidas.⁴⁰

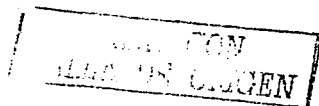
Instrumentos de Medición

En cuanto a los instrumentos de medición, se puso especial atención en el método de determinación de aminoácidos, ya que están descritas diversas técnicas, que difieren fundamentalmente en la especificidad.

Tradicionalmente, los aminoácidos han sido analizados por métodos basados en la tecnología desarrollada por Moore y Stein, a través de la cual dichos compuestos son separados por cromatografía por intercambio catiónico. A pesar de que esta aproximación es confiable y la resolución para los aminoácidos es razonable, el tiempo de análisis es muy largo (hasta cuatro horas para aminoácidos fisiológicos).

El HPLC permite un tiempo de análisis más corto, mayor especificidad y una instrumentación más sensible. La determinación se realizó de acuerdo al "estado de arte" de la técnica actualmente, ya que definitivamente es un factor importante la cuantificación confiable y específica de la serina en plasma.

La preparación de las muestras para el análisis puede ser el factor más significativo que afecte la calidad de los datos. Una técnica que no dé referencia cuantitativa de todos los aminoácidos o que cambia con las variaciones de volumen puede afectar drásticamente todos los resultados. Otro factor importante



puede ser el pre-tratamiento ya que aunque se tomen todas las precauciones en el almacenamiento de las muestras hay cambios que dependen de la temperatura y del tiempo, por ejemplo la conversión de asparagina y glutamina en ácido aspártico y ácido glutámico, así como la disminución de los niveles de triptófano si se deja pasar mucho tiempo después de la toma de la muestra. Otro factor utilizado en técnicas aceptadas a nivel internacional es el uso del precipitante a los efectos de desproteínizar la muestra: existen precipitantes como el ácido 5-sulfosalicílico que si se excede de una dosis de 200 mg puede afectar la resolución para treonina y serina.

La técnica que se usó ha sido descrita por O. Ladrón de Guevara, investigadora del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.⁴¹ Dicha técnica ha sido avalada internacionalmente y tenido una muy buena reproducibilidad, por lo cual se decidió utilizarla para el presente estudio. El procedimiento fue el siguiente: Se tomó una muestra de sangre venosa de unos 10 a 15 ml, se utilizándose el EDTA como anticoagulante. Se debió desproteínizar la muestra dentro de los 30 minutos posteriores a la toma, para lo que se la centrifugó y se utilizaron 500 microlitros de metanol HPLC (es el precipitante elegido dado que es el que menos afecta la resolución de la serina). Posteriormente, se almacenó la muestra a -70 C, dado que es la temperatura adecuada para muestras con un tiempo indeterminado de almacenamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anteriormente al estudio, se hicieron determinaciones de muestras con mezclas de aminoácidos y determinaciones en plasma, a los efectos de someter a pruebas de especificidad la técnica que hemos descrito.

Mediante estos estudios se pudo determinar el tiempo de retención de la serina que coincide con los tiempos de retención descritos internacionalmente. Asimismo, se pudo establecer que con esta técnica la resolución de la serina es buena, ya que presenta un pico totalmente diferenciable de los demás aminoácidos.

Se hicieron estudios de respuesta del detector para la serina (linealidad), donde se estableció que en el rango en el cual determinamos la concentración de serina plasmática, el método es preciso.

En la curva de linealidad y la curva de resolución de los aminoácidos con los distintos tiempos de retención, se obtuvo la serina en tercer lugar, con tiempo de retención de 12.06 minutos.

Los instrumentos utilizados para evaluar el estado afectivo del sujeto en cada tiempo de determinación fueron las escalas análogo-visuales (EAV), que se han documentado ampliamente como confiables.⁴²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para medir la afectividad de los sujetos se utilizó una serie de 19 escalas análogo visuales para que el sujeto se autocalificara mediante una línea de diez cm que medía la intensidad del reactivo desde "Para Nada" hasta "Totalmente". De esta manera el evaluador pudo calificar el reactivo de acuerdo a la medición de cada marca. En el Apéndice A se incluyen las EAV que se utilizaron.

Adicionalmente, se empleó otro cuestionario con 37 reactivos donde el sujeto indicaba el valor de cada ítem donde se les daba cinco opciones: 1 = Para Nada; 2 = Un Poco; 3 = Moderadamente; 4 = Mucho; 5 = Extremadamente. En el Apéndice B se puede apreciar dicho cuestionario.

Como se puede observar, ambos cuestionarios reúnen conceptos que permiten al sujeto expresar su nivel de angustia y ansiedad, así como variables relacionadas con afecto depresivo.

El uso de estos dos cuestionarios tiene como propósito el eliminar hasta donde sea posibles sesgos (la inconsistencia del sujeto al contestar o la perseveración en contestar siempre igual) al comparar los resultados de ambos.

Procedimiento

Se citó a todos los sujetos en ayuno de 12 horas, a las 8 AM.

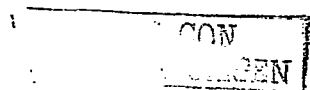
Se les instaló una llave de tres vías, en la cara anterior de antebrazo, a nivel del pliegue del codo, en el miembro superior no dominante. Dicha cánula permitió la extracción seriada de muestras sin mayor molestia ni estrés para el sujeto.

En ese momento, se les extrajo la primera muestra sanguínea para determinación basal de L-serina. Posteriormente, se les entregó a cada sujeto las escalas análogo visuales y el cuestionario; previamente se les proporcionó las instrucciones para su llenado.

Alrededor de las 8.40 AM., se les dio un desayuno pobre en proteínas, consistente en jugo y frutas, que fue igual para todos los sujetos.

A las 10 AM. se les administró la preparación en estudio o el placebo, de acuerdo al sorteo.

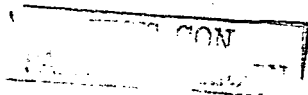
Las muestras sanguíneas se tomaron a las 10.30 A.M., 11 A.M., 12 P.M., 13 P.M. y 14 P.M. horas, respectivamente. Posteriormente a cada toma sanguínea, se les aplicó las escalas análogo visuales y el cuestionario.



La dosis de L-serina administrada fue de 200 mg/kg de peso (Test de tolerancia a la serina; Baumgartner, 1969)¹³ y se administró por vía oral, en forma de preparado, en 150 ml. de jugo reconstituido de fruta, que no contuviera proteínas.

La L-serina es una sustancia cristalina, de color blanco (muy parecida al azúcar refinada de caña), y totalmente soluble en agua.

Ya que el sabor de la L-serina es ligeramente dulce, se eligió un placebo de similar característica, como el azúcar glass, para que ni el sabor ni el color del preparado predispusieran a los sujetos en el llenado de los tests autoaplicables.



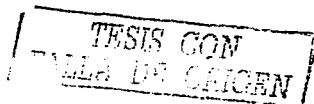
Análisis de los Resultados

El análisis de los datos se hizo mediante análisis de medidas repetidas dos por seis. Primero se recabaron los datos en Excel 2000, y se procesaron con el SPSS versión 10.

Se efectuaron tres comparaciones básicas:

- 1) Efectos principales: serina versus placebo; sin importar repetición.
- 2) Efectos principales por repetición: sin importar el grupo.
- 3) Interacción grupo-tiempo.

En cuanto al análisis de los datos plasmáticos, se aplicó el método de trapezoides, para sustancias multicomportamentales.

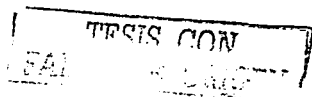


Resultados

Los resultados obtenidos para cada variable se muestran a continuación. Para cada reactivo se muestra una tabla y la gráfica correspondiente.

En las tablas se muestran las medias y sus respectivas desviaciones estándar para cada grupo en los 6 tiempos de medición. Debemos considerar que el tiempo 1 es el tiempo basal, es decir, previo a la asignación de la maniobra. El tiempo 2, corresponde a la media hora posterior a la administración de la sustancia; el tiempo 3, 4, 5 y 6, corresponden a las mediciones hechas a la hora, 2, 3 y cuatro horas posteriores, respectivamente. En la parte inferior de cada tabla, se anexan los datos observados en el análisis estadístico de comparación por grupo, en relación al tiempo y en la interacción grupo-tiempo. Se muestran los valores de F, así como los grados de libertad y el valor de significancia. Como podemos observar para todos los casos, no se alcanzó grado de significancia estadística con $p < .05$.

Se presenta asimismo, la gráfica de los promedios a lo largo del tiempo para cada reactivo, para observar más claramente el comportamiento de la variable en cada tiempo de evaluación. El grupo 1 es el grupo placebo y está graficado con



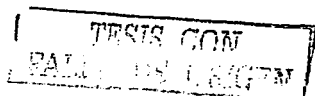
línea y círculos; el grupo 2 es el grupo que recibió la serina, y su comportamiento está graficado con línea y rombos.

Como se puede apreciar, no hay diferencias estadísticas al recibir placebo o serina, lo cual es consistente en los diferentes reactivos que miden tanto depresión y ansiedad.

Sin embargo debemos llamar la atención del lector sobre el reactivo ansiedad, ya que a pesar de no mostrar diferencias significativas, muestra un comportamiento claramente distinto de los demás reactivos.

Finalmente, se muestran los valores que fueron obtenidos de la suma de los 29 ítems de nuestro cuestionario (Apéndice B), ya que se excluyeron de esa suma aquellos reactivos que mostraron puntuaciones constantes a lo largo de las pruebas. A este total de calificaciones se le aplicó el Análisis de Medidas Repetidas (ANOVA), tomando en cuenta la lectura basal. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los dos grupos, y como vemos en su correspondiente gráfica (gráfica 20; pág. 77), los dos grupos se comportaron de manera casi idéntica. Estos resultados son consistentes con los que encontramos con las EAV, ya que tampoco muestran una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

En las gráficas de las diferentes variables se puede apreciar que algunas de ellas muestran curvas ascendentes y descendentes en diferentes tiempos que el grupo



placebo. Estos comportamientos de las medias, que algunas veces parecieran ser significativos a quien observa la gráfica, obedecen no tanto a una diferencia importante sino a que de dan en un rango estrecho de valores, pero en realidad no son significativos estadísticamente hablando.

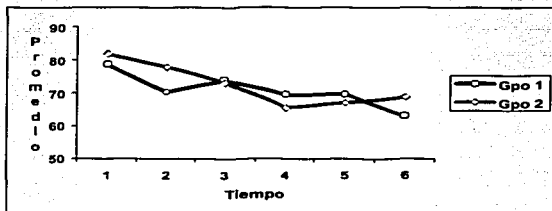
Despejado

Tabla 4

	Gpo 1	Gpo 2
Tiempo	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	78,7 \pm 22,3	81,9 \pm 21,9
2	70,4 \pm 29,0	77,9 \pm 23,4
3	74,0 \pm 20,4	73,2 \pm 25,3
4	69,5 \pm 26,7	65,5 \pm 27,8
5	69,6 \pm 27,5	67,1 \pm 25,9
6	63,1 \pm 28,0	68,9 \pm 26,3

F Grupo (1)=0.02 p=0.88
 F Tiempo (5)=2.99 p=0.04
 F Tiempo X Grupo (5)=1.96 p=0.14

Gráfica 1



TESIS CON
 FALLA DE CUBIEN

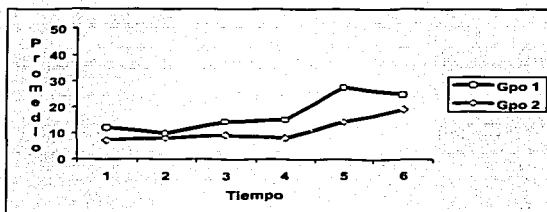
Fatigado

Tabla 5

Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	12.1 \pm 16.2	7.3 \pm 9.1
2	9.8 \pm 16.3	8.1 \pm 11.9
3	14.4 \pm 20.8	9.4 \pm 12.9
4	15.1 \pm 19.4	8.2 \pm 9.2
5	27.5 \pm 34.0	14.4 \pm 24.0
6	24.9 \pm 32.0	19.4 \pm 26.8

F Grupo (1)=0.79 p=0.38
F Tiempo (5)=2.69 p=0.06
F Tiempo X Grupo (1,5)=0.57 p=0.71

Gráfica 2



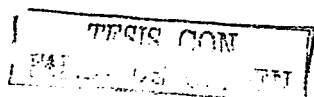
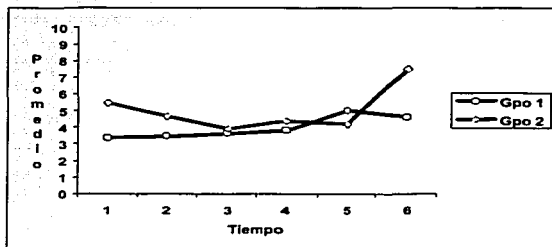
Irritado

Tabla 6

	Gpo 1	Gpo 2
Tiempo	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	3.4 \pm 7.3	5.5 \pm 8.9
2	3.5 \pm 8.3	4.6 \pm 7.7
3	3.6 \pm 7.5	3.9 \pm 6.0
4	3.8 \pm 9.1	4.4 \pm 4.9
5	5.0 \pm 9.6	4.2 \pm 5.7
6	4.6 \pm 8.8	7.5 \pm 10.3

F Grupo (1)=0.10 p=0.74
F Tiempo (5)=0.58 p=0.71
F Tiempo X Grupo (1,5)=1.50 p=0.24

Gráfica 3



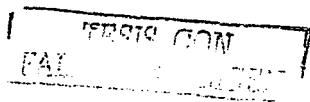
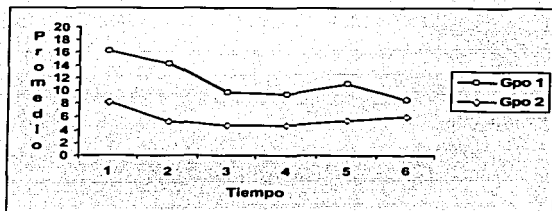
Preocupado

Tabla 7

Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	16.2 \pm 19.6	8.2 \pm 11.8
2	14.3 \pm 20.6	5.3 \pm 7.5
3	9.6 \pm 13.3	4.7 \pm 6.3
4	9.5 \pm 14.5	4.6 \pm 5.5
5	11.0 \pm 16.6	5.5 \pm 7.3
6	8.5 \pm 16.9	6.1 \pm 8.7

F Grupo (1)=1.37 p=0.25
F Tiempo (5)=1.12 p=0.38
F Tiempo X Grupo (1,5)=0.27 p=0.92

Gráfica 4



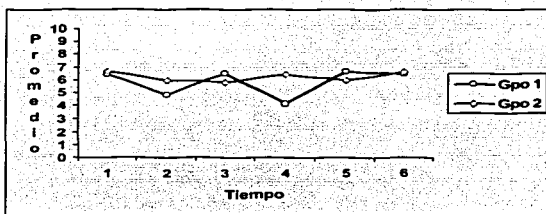
Decaido

Tabla 8

Tiempo	Gpo 1		Gpo 2	
	Media	D.S.	Media	D.S.
1	6.5	11.0	6.6	6.9
2	4.8	10.7	6.0	9.7
3	6.5	11.8	5.8	8.8
4	4.2	9.0	6.5	8.9
5	6.6	12.8	6.0	9.8
6	6.5	12.4	6.6	7.6

F Grupo (1)=0.01 p=0.92
F Tiempo (5)=0.37 p=0.86
F Tiempo X Grupo (1,5)=0.67 p=0.84

Gráfica 5



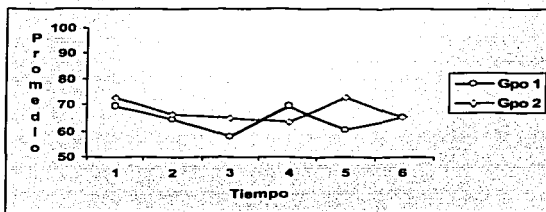
Relajado

Tabla 9

Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	69.5 \pm 31.5	72.8 \pm 29.5
2	64.9 \pm 31.4	66.6 \pm 33.5
3	58.0 \pm 37.4	65.1 \pm 30.3
4	69.6 \pm 26.8	63.5 \pm 37.6
5	60.8 \pm 33.1	72.8 \pm 27.6
6	65.5 \pm 28.6	65.4 \pm 28.0

F Grupo (1)=0.08 $p=0.77$
F Tiempo (5)=0.63 $p=0.67$
F Tiempo X Grupo (1,5)=0.36 $p=0.86$

Gráfica 6



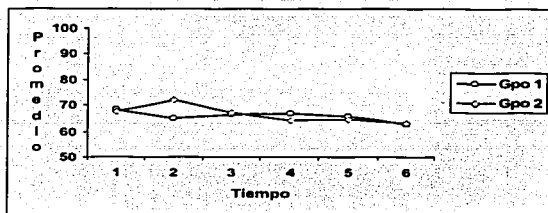
Contenido

Tabla 10

Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	68.5 \pm 30.0	67.9 \pm 30.4
2	65.3 \pm 29.1	71.9 \pm 28.1
3	66.5 \pm 27.7	67.5 \pm 26.9
4	67.0 \pm 27.6	64.4 \pm 31.9
5	65.8 \pm 27.9	64.9 \pm 29.5
6	63.0 \pm 29.1	63.3 \pm 29.7

F Grupo (1)=0.003 p=0.95
F Tiempo (5)=0.72 p=0.61
F Tiempo X Grupo (1,5)=0.38 p=0.85

Gráfica 7



TESIS CON
FALLA EN EL CEN

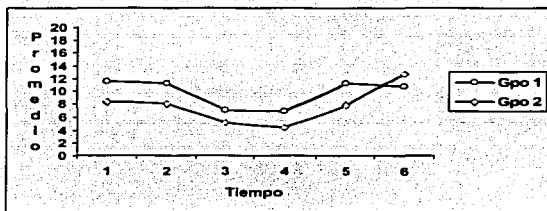
Inquieto

Tabla 11

Tiempo	Gpo 1		Gpo 2	
	Media	D.S.	Media	D.S.
1	11.5	13.6	8.3	11.0
2	11.2	17.0	8.0	10.2
3	7.2	10.4	5.1	10.5
4	6.9	11.3	4.4	5.3
5	11.2	14.5	7.8	17.0
6	10.7	12.2	12.7	17.0

F Grupo (1)=0.29 p=0.59
F Tiempo (5)=1.68 p=0.19
F Tiempo X Grupo (1,5)=0.36 p=0.86

Gráfica 8



TESIS CON
EL ASESORAMIENTO DE
UN ASESOR

Angustiado

Tabla 12

Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	4.3 \pm 10.9	4.2 \pm 9.1
2	4.9 \pm 9.9	4.9 \pm 7.0
3	4.2 \pm 8.9	5.6 \pm 11.5
4	4.1 \pm 10.3	3.8 \pm 4.4
5	6.0 \pm 10.9	3.5 \pm 5.3
6	4.9 \pm 10.1	3.4 \pm 4.4

F Grupo (1)=0.01 p=0.89
F Tiempo (5)=0.51 p=0.76
F Tiempo X Grupo (1,5)=3.51 p=0.025

Gráfica 9

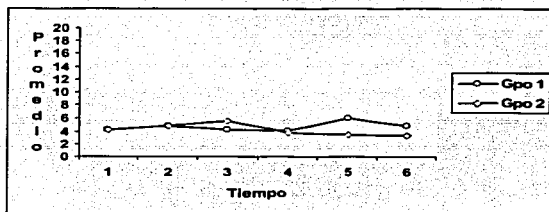
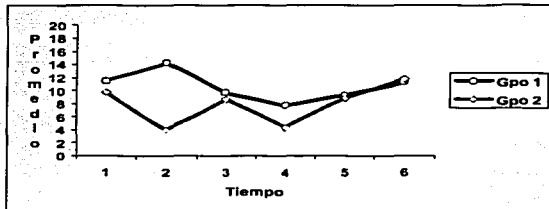


Tabla 13

	Gpo 1	Gpo 2
Tiempo	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	11.5 \pm 13.3	9.7 \pm 12.9
2	14.2 \pm 19.0	4.0 \pm 5.7
3	9.6 \pm 14.3	8.6 \pm 15.2
4	7.7 \pm 14.8	4.4 \pm 5.0
5	9.3 \pm 16.8	8.8 \pm 16.3
6	11.3 \pm 21.9	11.7 \pm 19.0

F Grupo (1)=0.24 p=0.62
 F Tiempo (5)=1.06 p=0.41
 F Tiempo X Grupo (1,5)=0.41 p=0.83

Gráfica 10



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

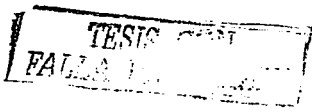
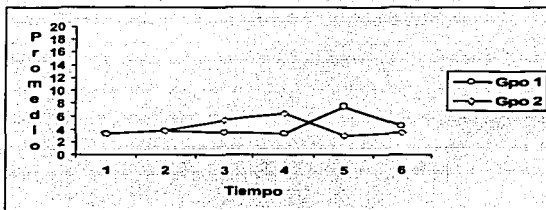
Enojado

Tabla 14

Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	3.3 \pm 8.6	3.4 \pm 7.9
2	3.7 \pm 7.1	3.7 \pm 5.7
3	3.5 \pm 7.9	5.5 \pm 11.3
4	3.3 \pm 6.5	6.5 \pm 9.9
5	7.6 \pm 13.2	3.0 \pm 4.0
6	4.5 \pm 8.7	3.5 \pm 4.1

F Grupo (1)=0.001 p=0.98
F Tiempo (5)=0.99 p=0.45
F Tiempo X Grupo (1,5)=1.42 p=0.26

Gráfica 11



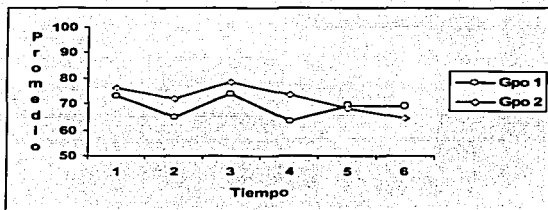
Tranquilo

Tabla 15

Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	73,3 \pm 26.8	76.0 \pm 26.5
2	65,2 \pm 29.7	72.0 \pm 31.1
3	73,8 \pm 26.5	78.4 \pm 21.0
4	63,5 \pm 32.2	73.5 \pm 26.6
5	69,5 \pm 29.0	68.6 \pm 32.2
6	69,3 \pm 26.3	64.8 \pm 31.5

F Grupo (1)=0.08 p=0.78
F Tiempo (5)=1.67 p=0.19
F Tiempo X Grupo (1,5)=0.47 p=0.79

Gráfica 12



ESTADO CON
1997

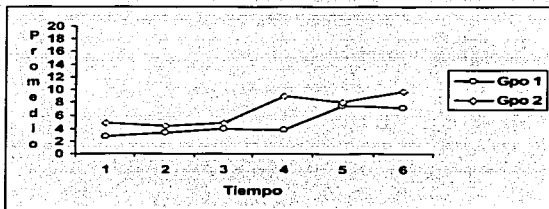
Molesto

Tabla 16

Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	2.7 \pm 3.7	4.9 \pm 10.3
2	3.4 \pm 4.3	4.5 \pm 7.0
3	4.0 \pm 5.7	4.9 \pm 7.9
4	3.7 \pm 6.0	8.9 \pm 10.9
5	7.6 \pm 9.0	8.0 \pm 15.1
6	7.3 \pm 9.9	9.6 \pm 14.9

F Grupo (1)=0.40 p=0.53
F Tiempo (5)=1.04 p=0.42
F Tiempo X Grupo (1,5)=0.75 p=0.59

Gráfica 13



TESTS CON

Lento

Tabla 17

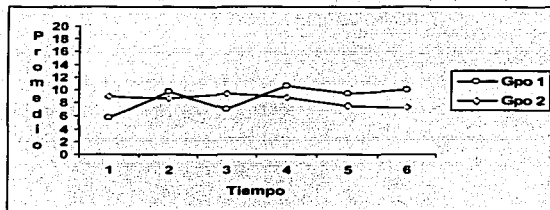
Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	5.7 \pm 10.4	9.0 \pm 16.4
2	9.7 \pm 15.1	8.6 \pm 12.2
3	7.2 \pm 11.2	9.4 \pm 12.6
4	10.5 \pm 19.1	8.8 \pm 12.2
5	9.5 \pm 14.2	7.6 \pm 11.1
6	10.0 \pm 13.3	7.4 \pm 10.4

F Grupo (1)=0.003 $p=0.95$

F Tiempo (5)=0.40 $p=0.83$

F Tiempo X Grupo (1,5)=0.77 $p=0.58$

Gráfica 14



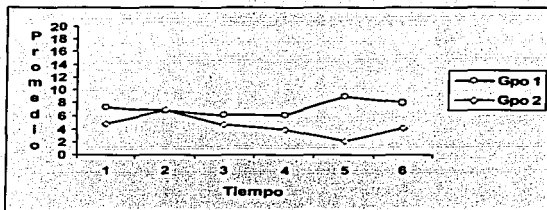
Ansiedad

Tabla 18

Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	7.5 \pm 9.1	4.9 \pm 8.3
2	6.8 \pm 9.4	6.9 \pm 10.6
3	6.3 \pm 10.9	4.6 \pm 6.1
4	6.3 \pm 10.0	4.0 \pm 4.6
5	8.9 \pm 14.2	2.2 \pm 4.7
6	8.1 \pm 13.8	4.3 \pm 5.8

F Grupo (1)=0.66 p=0.42
F Tiempo (5)=0.63 p=0.67
F Tiempo X Grupo (1,5)=1.31 p=0.30

Gráfica 15



En cuanto a la variable ansiedad, vemos que sí hay una diferencia en el comportamiento del grupo serina con respecto al del grupo placebo a lo largo del tiempo.

En la gráfica 15 se puede ver que el grupo que tomó serina mostró un aumento de ansiedad a la hora posterior a la ingesta de serina, lo que coincide con su pico plasmático, como podemos observar en la gráfica de la farmacocinética de la sustancia (pág. 81), para luego presentar una disminución de su ansiedad a lo largo del tiempo, mientras que el grupo control presentó mayor ansiedad a partir de las tres horas de la administración del placebo.

Este aumento de la ansiedad en el grupo placebo pudiera estar relacionado con la duración de la prueba, por lo que la disminución de la ansiedad en el grupo que ingirió la serina es más llamativa.

Sin embargo, cuando se realizó el proceso estadístico, no se encontraron valores significativos de p ($p < .05$). Es decir que la interacción que encontramos aquí es estadísticamente espuria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

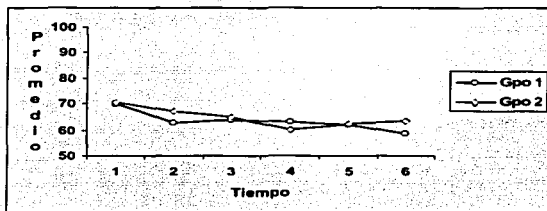
Energía

Tabla 19

	Gpo 1	Gpo 2
Tiempo	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	70.2 \pm 28.6	70.5 \pm 22.9
2	63.0 \pm 32.1	67.5 \pm 25.8
3	63.9 \pm 28.4	65.0 \pm 26.2
4	63.1 \pm 29.3	60.1 \pm 30.6
5	62.1 \pm 30.3	62.5 \pm 31.0
6	58.6 \pm 32.0	63.8 \pm 29.2

F Grupo (1)=0.01 $p=0.90$
F Tiempo (5)=2.59 $p=0.06$
F Tiempo X Grupo (1,5)=2.1 $p=0.10$

Gráfica 16



TESIS CON
FALLA DE OXIGEN

Cansancio

Tabla 20

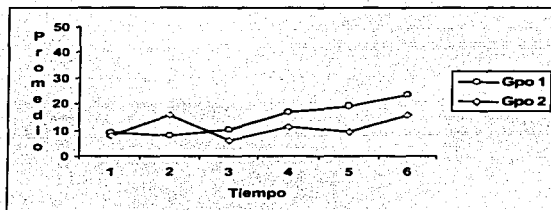
Tiempo	Gpo 1		Gpo 2	
	Media	D.S.	Media	D.S.
1	9.3	11.2	8.1	8.6
2	8.0	9.5	16.1	21.2
3	10.3	11.2	6.1	8.3
4	17.2	15.9	11.5	15.1
5	19.2	21.0	9.4	11.1
6	23.5	30.8	16.1	17.2

F Grupo (1)=0.39 p=0.53

F Tiempo (5)=2.11 p=0.11

F Tiempo X Grupo (1,5)=1.75 p=0.17

Gráfica 17



TESIS CON
FACULTAD DE CIENCIAS

Apetito

Tabla 21

	Gpo 1	Gpo 2
Tiempo	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	45.2 \pm 29.5	40.4 \pm 31.1
2	36.8 \pm 30.0	37.1 \pm 33.0
3	40.4 \pm 29.3	39.7 \pm 37.5
4	48.1 \pm 24.9	49.8 \pm 36.4
5	47.1 \pm 32.8	42.6 \pm 35.1
6	63.5 \pm 34.3	57.0 \pm 29.7

F Grupo (1)=0.03

$\rho=0.84$

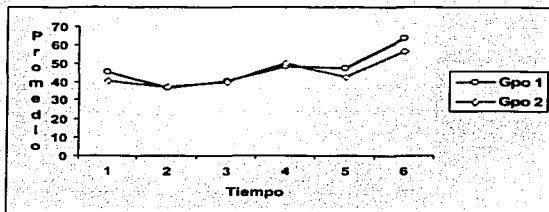
F Tiempo (5)=6.09

$\rho=0.002$

F Tiempo X Grupo (1,5)=0.28

$\rho=0.91$

Gráfica 18



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Bienestar

Tabla 22

Tiempo	Gpo 1	Gpo 2
	Media \pm D.S.	Media \pm D.S.
1	77.3 \pm 17.7	74.1 \pm 24.7
2	69.0 \pm 23.5	73.7 \pm 24.1
3	72.7 \pm 22.3	74.8 \pm 26.2
4	71.0 \pm 21.8	74.0 \pm 22.1
5	68.5 \pm 23.2	72.4 \pm 26.0
6	67.5 \pm 26.0	68.6 \pm 28.3

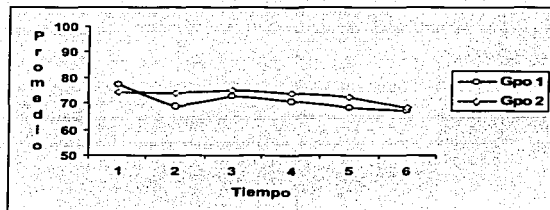
F Grupo (1)=0.04 p=0.84

F Tiempo (5)=1.17 p=0.36

F Tiempo X Grupo (1,5)=0.54

p=0.74

Gráfica 19



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En cuanto a los reactivos que se llenaron por parte de los sujetos y que podemos observar en el Apéndice B, comprobamos la unidimensionalidad del instrumento ya que casi todos ellos se comportan como un factor.

Al Reactivo 4, Despejado se le cambió el sentido; el Reactivo 25, Furioso se quitó porque la calificación fue constante en todos los sujetos y en las dos pruebas.

Otros reactivos que se quitaron porque no mostraron peso importante en ningún factor fueron Relajado (R11), Enojado (R2), Despejado (R4) y Tranquilo (R32).

El α de Cronbach de la suma de los reactivos restantes es alta, de 0.94. Los reactivos se comportaron unidimensionalmente y eso permitió calcular un total de calificaciones que fueron los valores que entraron en el análisis.

Se les realizó el análisis de medidas repetidas (ANOVA), tomando en cuenta la medición basal.

Los resultados de dicho procesamiento se pueden observar en la siguiente tabla:

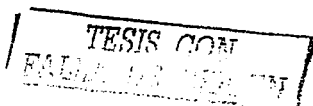
Tabla 23

Tiempo	Placebo	Serina
1	45.4	46.7
2	44.4	46.1
3	43.7	45.1
4	45.6	46.0
5	44.3	46.5
6	45.6	48.6

F Grupo (1)=0.12 p=0.72

F Tiempo (5)=0.89 p=0.50

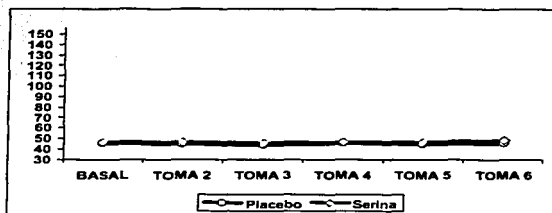
F Tiempo X Grupo (1,5)=0.29 p=0.90



Vemos que las medias de los dos grupos no difieren mucho entre sí ni en relación a la medición basal. La serina en la toma seis muestra un valor más elevado con respecto a la medición basal y con respecto a la misma medición del otro grupo, pero las diferencias no son significativas.

En la siguiente gráfica observamos el comportamiento de los dos grupos, que a lo largo del tiempo son muy similares.

Gráfica 20



TESIS CON
FALLA DE CALIDAD

Concentraciones plasmáticas de la L-serina en nuestra población

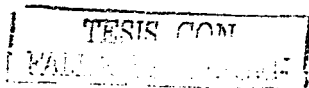
En cuanto a la farmacocinética de la serina, pueden observarse los parámetros que se obtuvieron de la sustancia en la tabla 24, en la pág. 82.

Vemos que el pico plasmático ocurre a la hora de la administración por vía oral de la L-serina. Esto coincide con los datos que encontramos en la literatura.^{31,43}

El estudio de Lucca y colaboradores que tomaremos por ejemplo, se realizó en pacientes esquizofrénicos y en voluntarios normales. El defecto de este estudio es que no presenta una tabla de valores; por lo que la comparación se efectuará con los valores que encontramos en su gráfico y que son, por lo tanto, aproximados.

Estos autores emplearon la misma dosis y la misma vía de administración que se aplicaron en el presente estudio: la población control estuvo compuesta de 10 individuos sanos, con una media de edades de 30 ± 6 años (ligeramente menor a nuestra media de edades de $33,9 \pm 5$ años) todos de sexo masculino, de origen italiano.

Comparando los valores aquí encontrados con los hallazgos hechos por los autores, vemos que la concentración basal de L-serina se encuentra en torno a los 100 μ moles/l y el pico plasmático de la sustancia fue mayor a 1000 μ moles/l, lo



cual es francamente mayor a la concentración basal y la C_{pmax} respectivamente, encontradas en nuestra población. También parecería que la concentración a las cuatro horas post ingesta es mayor en los sujetos italianos que en la población de origen mexicano, con lo que podríamos afirmar que el metabolismo de la sustancia parece ser más acelerado en nuestra población.

Un argumento que se podría dar es que en la muestra del presente estudio también incluye individuos de sexo femenino, lo que podría ser la causa de las diferencias en los valores con la población de Lucca, que eran todos de sexo masculino. No se encontraron datos en la literatura, que sustenten una diferencia en la concentración de serina plasmática entre mujeres y hombres.

Sin embargo, la concentración media de serina basal fue de $57.59 \pm 8.89 \mu\text{mol/l}$ en la población total. Si calculamos la media de nuestra subpoblación de individuos de sexo masculino ($n=6$), esta fue de $55.08 \pm 1.33 \mu\text{mol/l}$. Es decir, continúa estando muy por debajo de los valores que aparecen en el estudio de Lucca y colaboradores.

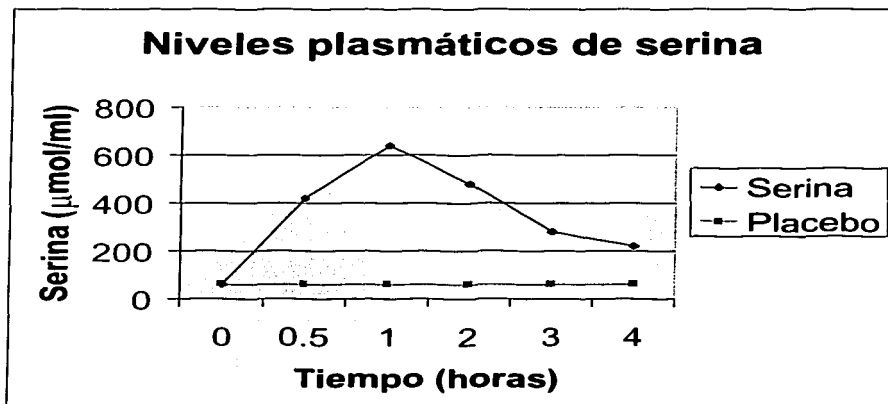
Por nuestra parte, se calculó la concentración media basal de serina en nuestra subpoblación femenina ($n=5$), que resultó ser de $54.56 \pm 1.29 \mu\text{mol/l}$. Es decir, que los valores en mujeres y hombres en este estudio, resultaron ser similares; por lo que confirmamos la diferencia que hay entre la población italiana y la mexicana en los valores medios de la serina basal.

Nos gustaría poder hacer más comparaciones entre el estudio de Lucca y el presente, pero como expresamos anteriormente, los citados autores presentan un estudio a nuestro entender incompleto, ya que los valores no son consignados y los que se pueden obtener del gráfico que presentan, son valores aproximados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Farmacocinética de L-Serina a Dosis de 200 mg./kg de peso en
Voluntarios Sanos-**

Gráfica 21



* HPLC Detector Fluorimétrico
Método de Trapezoides
Coeficiente Δ Intraensayo: 4.8 %; n=5
Coeficiente Δ Interensayo: 5.65 %; n=13

TESIS CON
FALLA DE CINGEN

Tabla 24. Parámetros Farmacocinéticos de L-Serina En Sujetos Sanos A Dosis de 200 mg/kg De Peso

Parámetros	X ± DS
t _{max} (hr) ¹	1
C _{pmax} (μmol/ml) ²	621.9 ± 210.1
t _{1/2} (hr) ³	1.83 ± 0.33
V _d (l/kg) ⁴	.019 ± .002
ABC (μmol/ml/hr) ⁵	2184 ± 785.3
Cl (ml/h/kg) ⁶	0.1387 ± 0.020

⁽¹⁾ t_{max} (tiempo para alcanzar la C_{pmax})

⁽²⁾ C_{pmax} (concentración máxima en plasma)

⁽³⁾ t_{1/2} (vida media de eliminación)

⁽⁴⁾ V_d (volumen aparente de distribución)

⁽⁵⁾ ABC (área bajo la curva)

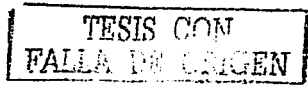
⁽⁶⁾ Cl (depuración)

Discusión

Con los resultados obtenidos podemos concluir que no existe efecto directo de la L-serina sobre las variables relacionadas con angustia y depresión.

Sin embargo, los hallazgos en relación a la variable ansiedad, aunque no alcanzaron significancia estadística, y por lo tanto quedan sin relevancia clínica, muestran un comportamiento que nos llama la atención. Parecería que la L-serina en sujetos normales tiene un ligero efecto ansiolítico. Esto no es coincidente con los hallazgos de Bruinvels en pacientes esquizoafectivos asintomáticos, en los que se encontraron fenómenos de despersonalización y de desrealización muy evidentes (y que son expresión de ansiedad severa) cuando se les administró dicha sustancia.

El hallazgo de esta tendencia ansiolítica de la L-serina es justamente lo opuesto a lo que se esperaba, dados los antecedentes en los pacientes en remisión. En el momento de la realización del presente estudio, la información que se disponía en aquellos momentos, indicaba precisamente que la L-serina podía tener efectos distóricos sobre los sujetos. Sin embargo, las investigaciones más recientes sobre la D-serina y sus efectos sobre la evolución de la esquizofrenia, parecen coincidir con



los datos que se consignan aquí, aunque dichos estudios no son aún concluyentes.

La D-serina, es considerada un modulador alostérico de los receptores NMDA, al igual que la L-serina y la D-cicloserina, y de la cual se ha visto que mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia, previene la progresión de la enfermedad y en algunos casos mejora las funciones cognitivas de estos pacientes. Aunque aún son pocos los estudios y la disponibilidad de la sustancia no es amplia, algunos autores consideran que su efecto comprobable es de leve a moderado.⁴⁴

Llama la atención que una sustancia que al parecer tiene efectos tan importantes sobre la evolución y cuadro clínico de una patología tan grave como lo es la esquizofrenia, no muestre efectos sobre la población normal.

Es necesario efectuar más estudios para corroborar este efecto de la serina sobre la ansiedad, de preferencia en diferentes grupos de pacientes y en sujetos sanos con una "n" mayor.

Aquí cabe hacer referencia a nuestro tamaño de población que aunque se consideró que era suficiente para ver efectos fisiológicos, quizás fue insuficiente y fue el factor que más intervino en los niveles de significancia que se obtuvieron.

TESIS CON
FALLA DE CALIBRACION

Otra crítica que podríamos hacer al estudio es que se utilizaron escalas autoaplicables y por lo tanto subjetivas; que requieren cierta habilidad al transformar una experiencia de tipo subjetivo en una forma visuo-espacial.⁴⁵

A pesar de que han sido usada ampliamente como herramientas en el campo de la clínica y de la investigación, hay estudios que indican que hay ciertas condiciones en las que el error al responder puede aumentar y la confiabilidad de la escala, por consiguiente, disminuir.⁴⁶

La larga duración del estudio (más de seis horas) podría haber sesgado las respuestas de los sujetos por la fatiga natural que implicaba estar en aislamiento durante tantas horas.

Como una sugerencia para futuras publicaciones, en el proceso estadístico se podrían agrupar las variables que indican estados afectivos "positivos" y los estados afectivos "negativos" y hacer el análisis estadístico de dichos constructos en la prueba con serina versus placebo.

Así pues, se debe seguir trabajando en esta línea de investigación para tratar de esclarecer las causas que determinan este aumento plasmático de la L-serina en los pacientes con depresión y su implicación en la etiopatogenia de dicha patología. Un estudio de seguimiento en los pacientes deprimidos, para saber cómo se comporta la concentración en sangre de esta sustancia durante los periodos de depresión y de mejoría del estado depresivo, podría indicarnos si el

aumento de la L-serina es un marcador de estado o de rasgo. También proponemos la investigación acerca de si los niveles plasmáticos altos de L-serina son un factor de riesgo para la aparición de trastornos depresivos en situaciones específicas. Un estudio importante e interesante sería ver si los niveles de L-serina pudieran diferenciar a las embarazadas que cursarán depresión postparto de las que no lo harán. Resultaría interesante la comparación de los niveles de serina en sujetos con antecedentes familiares de depresión y en sujetos en los que no hay dichos antecedentes.

Continúan siendo una incógnita los hallazgos en relación a esta sustancia y su efecto en pacientes esquizoafectivos asintomáticos, como vimos en los antecedentes y en relación a su elevación a nivel plasmático en la depresión. Quizás los efectos observados en los estudios previos al presente, tienen que ver más con una especial vulnerabilidad de los pacientes a este aminoácido. O tenga que ver más con la alteración de los aspectos cognitivos en las diferentes patologías.

El problema parece ser bastante más complejo y no un simple determinismo de que el aumento del aminoácido puede por sí solo, producir cambios en las conductas del sujeto o de su afectividad.

Con todo, el presente estudio aporta un par de elementos importantes a esta línea de investigación. En primer lugar, no hay estudios previos de los efectos sobre

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la esfera afectiva en los seres humanos normales ni de la L-serina ni de la D-serina, por lo que se constituye como un importante antecedente en ese sentido.

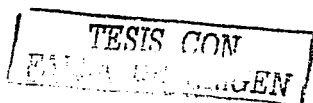
En segundo término, el estudio que se llevó a cabo con una población compuesta por individuos mexicanos, permite establecer cuál es la farmacocinética de la sustancia en nuestra población general.

Comparando nuestros hallazgos con los estudios de Lucca y colaboradores, vemos que existen diferencias de tipo racial en la farmacocinética de la serina.

En su estudio, el pico plasmático fue mayor a una concentración de 1000 $\mu\text{mol/l}$ (aunque una crítica al estudio que realizó este autor es que no nos muestra valores en ninguna tabla ni en la gráfica) mientras que nuestra población a pesar de haber recibido la misma dosis de la sustancia, tiene una $C_{p\text{max}}$ de la sustancia de $621.9 \pm 210.1 \mu\text{mol/l}$, lo cual está francamente por debajo de la concentración que alcanzó en la población italiana.³²

También vimos que la concentración media basal de serina fue similar en hombres y mujeres, y que los valores encontrados en nuestra población fueron diferentes a los valores del estudio citado más arriba, lo que apoya la idea de que existen diferencias de tipo racial, no sólo en el metabolismo de la sustancia, sino en su concentración basal.

Esto tiene un especial valor para los clínicos, ya que se puede aplicar en la posología del tratamiento con la D-serina en nuestra población mexicana, ya que



al eliminarse más prontamente la sustancia, se requerirán intervalos más cortos entre las dosis, para mantener una cierta concentración de la misma en plasma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Apéndice A

¿Cómo se siente en este momento?

Para nada	<u>Despejado</u>	Totalmente
Para nada	<u>Fatigado</u>	Totalmente
Para nada	<u>Irritado</u>	Totalmente
Para nada	<u>Preocupado</u>	Totalmente
Para nada	<u>Decidido</u>	Totalmente
Para nada	<u>Relajado</u>	Totalmente
Para nada	<u>Contento</u>	Totalmente
Para nada	<u>Inquieto</u>	Totalmente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

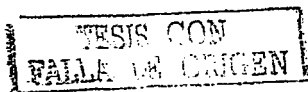
Para nada	<u>Angustiado</u>	Totalmente
Para nada	<u>Tenso</u>	Totalmente
Para nada	<u>Enojado</u>	Totalmente
Para nada	<u>Tranquilo</u>	Totalmente
Para nada	<u>Molesto</u>	Totalmente
Para nada	<u>Lento</u>	Totalmente
Para nada	<u>Ansiedad</u>	Totalmente
Para nada	<u>Energía</u>	Totalmente
Para nada	<u>Cansancio</u>	Totalmente
Para nada	<u>Apetito</u>	Totalmente
Para nada	<u>Bienestar</u>	Totalmente

Apéndice B

Nombre: _____ Edad _____ Sexo: _____

A continuación encontrará una lista de palabras que describen sentimientos que la gente tiene: Por favor lea cada uno cuidadosamente y después marque el espacio que se encuentra a la derecha que mejor describa...¿CÓMO SE SIENTE EN ESTE MOMENTO? Las opciones de respuesta a cada palabra son 1=para nada, 2=un poco, 3=moderadamente, 4=mucho, 5=extremadamente.

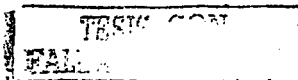
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
1. Tenso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20. Ansioso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Enojado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. Lento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Extenuado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. Agotado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Despejado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. Aturdido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Desatento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Alerta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Furioso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Activo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Cansado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Angustiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Preocupado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Malhumorado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Despierto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Decaído	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29. Desorientado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Relajado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Melancólico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Inquieto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	31. Con mucha energía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Distráido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	32. Tranquilo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Fatigado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	33. Ido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Desanimado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	34. Molesto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Nervioso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	35. Atarantado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Atontado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	36. Rendido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Contento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	37. Irritado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Exhausto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						



Referencias Bibliográficas

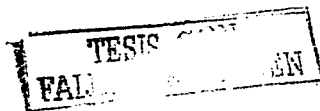
- ¹ Hoffer A: Mecanism of action of nicotinic acid and nicotinamide in the treatment of schizophrenia. En D. Hawkins y L. Pauling (ED): *Orthomolecular Psychiatry*. W.H: Freeman Co., San Francisco, pp. 202-262. Citado por Wunderink A., Peppelhuizen L. y Bruinvels J (1986): Nutrition and Psychosis. *Progress in Brain Research*, 65, 49-57.
- ² Snyder SH, Ferris CD (2000): Novel Neurotransmitters and their Neuropsychiatric Relevance. *Am J Psychiatry*, 157, 1738-1751.
- ³ Snell K (1980): Liver Enzymes of Serine Metabolism During Neonatal Development of the Rat. *Biochem J*, 190, 451-455.
- ⁴ Snell K (1984): Enzymes of serine metabolism in normal, developing and neoplastic rat tissues. *Adv En Reg*, 22, 325-400.
- ⁵ Snell K, Fell DA (1990): Metabolic control analysis of mammalian serine metabolism. *Adv En Reg*, 30, 13-32.
- ⁶ Fallon HJ: (1967): Regulatory phenomena in mammalian serine metabolism. *Adv En Reg*, 5, 107-120
- ⁷ Kalhan SC; Gruca LL; Parimi PS, O'Brien A, Dierker L, Burkett E (2003): Serine metabolism in human pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 284, E733-E740.

- ⁸ Hume DA, Radik JL, Ferber E, Weidemann MJ (1978): Aerobic Glycolysis and lymphocyte transformation. *Biochem J*, 174, 703-709.
- ⁹ Argiles JM, López-Soriano FJ, Wiggins D, Williamson DH (1989): Comparative effects of tumour necrosis factor.alpha (cachectin), interleukin-beta and tumour growth on amino acid metabolism in the rat in vivo: Absorption and tissue uptake of alpha-amino [1-14C]isobutyrate. *Biochem J*, 216, 357-362.
- ¹⁰ Axelrod J (1982): Phospholipid methylation in signal transduction. *Neurosci Res Prog Bull*, 20, 327-338.
- ¹¹ Sall TE y Eaton SA (1996) (en prensa): Functions of ionotropic and metabotropic glutamate receptors in sensory transmission in the mammalian thalamus; *Progress in Neurobiology*
<http://www.ucl.ac.uk/~smgx101/frameh.htm?page=pnbrev.htm>
- ¹² Wickelgren, Ingrid (1999): Key Brain Receptor Gets An Unusual Regulator. *Science*, 286 (5443), pp1265-1266.
- ¹³ Phyllis JW, Wu PH (1981): The role of adenosine and its nucleotides in central synaptic transmission. *Prog Neurobiol*, 16, 187-239.
- ¹⁴ Benesh FC, Karl GF (1978): Methyl biogenesis. *Biol Psychiatry*, 13, 465-480.
- ¹⁵ Wilcox J, Waziri R, Sherman A, Mott J (1985) : Metabolism of an ingested serine load in Psychotic and Nonpsychotic Subjects. *Biol Psychiatry*, 20, 41-49.
- ¹⁶ Osmond H., Smythies J.R. (1952) : Schizophrenia: A new approach. *J Mental Sci*, 98, 309-315.



- ¹⁷ Smythies J.R. (1984): The role of the One-Carbon Cycle in Neuropsychiatric Disease. *Biol Psychiatry*, Vol.19, 5, 755-758.
- ¹⁸ Agnoli A, Andreoli V, Casacchia M, Cerbo R (1976): Effect of S-adenosimetionina (SAME) upon depressive symptoms. *J. Psychiat. Res.* 13, 43-54.
- ¹⁹ Berlanga C, Ortega-Soto HA, Ontiveros M, Senties H (1992): Efficacy of S-Adenosyl-L-Methionine in speeding the onset of action of Imipramine. *Psychiatry Research* 44:257-262.
- ²⁰ Perry TL, Diamond S, Hansen S y colaboradores (1969): Plasma amino acid levels in Huntington's chorea. *Lancet* 1, 806-808.
- ²¹ Carl CF, Crews EL, Carmichael SM, Benesh FC, Smythies JR (1978): Four enzymes of one carbon metabolism in blood cells of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 13, 773-776
- ²² Pepplinkhuizen L, Blom W, Bruinvels J, Moleman P; (1980): Schizophrenia-like psychosis caused by a metabolic disorder. *Lancet* 1, 454-456.
- ²³ Waziri R, Wilson R, Sherman AD (1983): Plasma serine to cysteine ratio as a biological marker for psychosis. *Br J Psychiatry* 143, 69-73.
- ²⁴ Wilcox J, Waziri R, Sherman A, Molt J (1985): Metabolism of an ingested serine load in Psychotic and Nonpsychotic Subjects. *Biol Psychiatry*, 20, 41-49.
- ²⁵ Meller E, Friedhoff AJ (1979): 5Methyltetrahydrofolate and metabolism of biogenic amines. En Botez MI, Reynolds EH (eds), *Folic Acid in Neurology, Psychiatry and Internal Medicine*. New York, Raven, pp. 157-164. Citado por: Fekkes D, Bruinvels J (1986): Serine and Folate Metabolism in Fibroblasts from Episodic Psychotic Patients with Psychedelic Symptoms. *Biol Psychiatry*, 21, 951-959.

- ²⁶ Meller E, Friedman E, Schwelizer JW, Friedhoff AJ (1977): Tetrahydro- β -carbolines: Specific inhibitors of type A monoamine oxidase in rat brain. *J Neurochem*, 28, 995-1000.
- ²⁷ Waziri R, Wilcox J, Sherman AD, Mott J (1984): Serine metabolism and Psychosis. *Psychiatry Res*, 12, 121-136.
- ²⁸ Fekkes D, Bruivels J (1986): Serine and Folate Metabolism in Fibroblasts from Episodic Psychotic Patients with Psychedelic Symptoms. *Biol Psychiatry*, 21, 951-959.
- ²⁹ Bruivels J, Pepplinkhuizen L (1984): Impaired glycine-serine conversion and increased plasma taurine levels in episodic psychotic patients with psychaedelic symptoms. *J Psychiatry Res*, 18, 307-318.
- ³⁰ Perry TL y Hansen S; (1985): Interconversion of Serine and Glicine is normal en Psychotic Patients. *Psychiatry Res*, 15, 109-113.
- ³¹ Fekkes y colaboradores, manuscrito en preparación: citado por Bruivels J, Pepplinkhuizen L, Fekkes D (1988): Derangement of One-Carbon Metabolism in Episodic Schizoaffective Psychoses. *Pharmacopsychiat*, 21, 28-32.
- ³² Lucca A, Cortinovis S, Lucini V (1993): Serine and Glicine metabolism in Schizofrenic Patients. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat*, 17, 947-953.
- ³³ Baruah S, Waziri R, Hegwood T, Mallis LM (1991): Plasma Serine in schizophrenics and controls measured by gas chromatography-mass spectrometry. *Psychiatry Res*, 37, 261-270.
- ³⁴ Baruah S, Waziri R, Sherman A (1993): Neuroleptic Effects on Serine and Glycine Metabolism. *Biol Psychiatry*, 34, 544-550.



- ³⁵ Waziri R, Mott J, Wilcox J: (1985): Differentiation of psychotic from non psychotic depression by a biological marker. *J Affective Dis* 9, 175-180.
- ³⁶ Mathis P, Schmitt L, Benatia M, Granier F, Ghisolfi J, Moron P: (1988): Perturbations des acides aminés plasmatiques et dépression. *L'Encéphale*, XIV,77-82.
- ³⁷ Pangalos MN, Malizia AL, Francis PT; Lowe SL, Bertolucci PHF, Procter AW, Bridges PK, Bartlett JR, Bowen DM (1992): Effect of psychotropic Drugs on Excitatory Amino Acids in Patients Undergoing Psychosurgery for Depression. *British Journal of Psychiatry*, 160,638-642.
- ³⁸ Maes M, De Backer G, Suy E, Minner B (1995): Increased Plasma Serine Concentration In Depression. *Neuropsychobiology* 31,10-15.
- ³⁹ Hair, JF; Anderson RE; Tatham RL; Black WC (1995): *Multivariate Data Analysis*. New Jersey: Prentice Hall.
- ⁴⁰ Cohen, J (1977): *Statistical power analysis for behavioral sciences*. Ed. Rev. Academic Press, New York, San Francisco, London: Jovanovich Publishers.
- ⁴¹ Ladrón de Guevara O, Cortinas de Nava C, Padilla P, Espinosa J, Cebrian M, García L (1990): Rapid determination of β -aminoisobutyric acid by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 528,35-41.
- ⁴² Zealley AK & Aitken RCB (1969): Measurement of mood. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 62,993-996.
- ⁴³ Baumgartner R. (1969): Nonketonic hyperglycemia. *J of Pediatr*, 75, 6,1022-1030.

⁴⁴ Lewis DA, Biederman JA (2000): Catching Up on Schizophrenia: Natural History and neurobiology; *Neuron*, 28, 325-334.

⁴⁵ Carlsson AM (1983): Assessment of chronic pain I. Aspects of reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain*, 16,87-101.

⁴⁶ McCormack HM, Horne D JL, Sheather S (1988): Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Physiological Medicine*, 18,1007-1019.

FA TESIS COM