

Los genes de los receptores a dopamina D2 y D4 distinguen la presencia clínica de tics en el trastorno obsesivo-compulsivo

Humberto Nicolini,* Carlos Cruz, Francisco Páez, Beatriz Camarena

Recepción versión modificada 22/07/98; aceptación 07/08/98

Resumen

Se llevó a cabo un estudio de asociación alélica entre polimorfismos de los genes a los receptores a dopamina D2 (DRD2) y D4 (DRD4), en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) con trcs [TOC(+)] y sin trcs [TOC(-)] motores o vocales. Se estudiaron 66 pacientes con TOC de acuerdo a los criterios del DSMIV (12 presentaron trcs). Se tipificaron 54 sujetos controles. Los genotipos moleculares se determinaron por medio de la reacción en cadena de la polimerasa.

Los pacientes con TOC(+) tuvieron mayor frecuencia del alelo TaqI A2 ($p=0.014$) comparados con el grupo control, así como un exceso de individuos homocigotos A2A2 ($p=0.001$). La prevalencia de individuos con al menos una copia del alelo, así como la frecuencia total de alelos, del alelo mayor 7 del gene DRD4 fueron significativamente mayores en los pacientes TOC (+) comparados con los TOC (-) (91% vs 48%). El TOC(+) mostraron una frecuencia aumentada del alelo 7 del polimorfismo DRD4 que el TOC(-) (48% vs 9%, $p=0.018$). Cuando ambos alelos se combinaban (al menos una copia del DRD2-A2 y una del DRD4-R7), los TOC(+) mostraban una mayor frecuencia de este haplopro (83.3% vs. 40% $p=0.016$).

El TOC con trcs, podrían representar un subtipo genético/clínico de la enfermedad.

Palabras clave: Obsesivo-compulsivo, genes, dopamina.

Summary

An allelic association study between dopamine receptor gene polymorphisms D2 (DRD2) and D4 (DRD4), in obsessive-compulsive patients (OCD) with or without chronic motor or vocal trcs (OCD + or OCD-) was performed.

Molecular genotypes were obtained using the polymerase chain reaction method (PCR) in 66 patients diagnosed according DSMIV criteria, 12/66 OCD patients presented trcs, 54 Control subjects were also typed.

OCD patients with trcs compared to control had a higher frequency of TaqI A2 allele ($p=0.014$), and an excess of homozygous individuals A2A2 ($p=0.001$). In DRD4 genes polymorphisms, allele 7 showed a higher prevalence and frequency in those OCD+ trcs compared to OCD-tics (91% vs 48%). Most of the OCD patients with trcs compared to those without trcs showed an increased frequency of the DRD2-A2 (58% vs 27% respectively, $p=0.048$) as well as an increased frequency of the DRD4-7-fold variant (48% in OCD with trcs vs 9% in OCD without trcs, $p=0.018$).

Similarly, when both alleles were combined (at least one copy of DRD2-A2 and DRD4-R7), patients with trcs showed a higher frequency of this haplotype (83.3% vs 40%, $p=0.016$).

OCD patients with trcs may represent a different clinical and genetic subtype of the disorder.

Key words: Obsessive-compulsive, genes, dopamine.

Académico numerario.

Correspondencia y solicitud de sobresitos: Departamento de Genética, División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco México D.F., 14370 México. Teléfonos 573-24-37 o 655-28-11 ext. 172 Fax: 513-37-22. Email hnicolia@mailier.main.mx cruz@cenids.ssa.gob.mx camare@cenids.ssa.gob.mx.

Introducción

Los estudios familiares en gemelos y los análisis de segregación han puesto de manifiesto la existencia de una base genética del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).¹⁻³ Estudios epidemiológicos y análisis genéticos-familiares han sugerido que ciertas formas de presentación del TOC (particularmente aquellas relacionadas con la presencia de tics), pudieran estar vinculadas con otros trastornos como el síndrome de Gilles de la Tourette (SGT).⁴ La alta comorbilidad entre estos trastornos ha llevado a proponer que el TOC, el SGT y los tics crónico-motores (TCM), pudieran representar diferentes grados de manifestación clínica de un mismo fenotipo, expresados a través de un supuesto gene autosómico dominante.^{5,6}

Aun cuando el origen de la enfermedad se conoce con exactitud, la eficacia farmacológica y la falta en general de efectos colaterales desfavorables de una gama de compuestos que actúan inhibiendo la recaptura de serotonina (IRS), los cuales se han establecido como los medicamentos de primera elección en el tratamiento de las obsesiones, apoyan la hipótesis de una alteración serotoninérgica cerebral como uno de los posibles mecanismos patofisiológicos del trastorno.^{7,8} Sin embargo, cerca del 40-50% de los pacientes TOC que reciben este tipo de medicación no muestran una respuesta terapéutica favorable a los IRS, aun cuando han sido tratados concomitantemente con fármacos que potencian la transmisión serotoninérgica?

Recientemente se han reportado datos de casos clínicos abiertos y de estudios doble ciego controlados que muestran una mejoría clínica general de los síntomas principales del TOC, al añadir antagonistas dopaminérgicos (neurolépticos) a los regímenes farmacológicos de pacientes de otra forma resistentes a los IRS.¹⁰ De manera adicional se ha reportado una mejoría sintomática significativa del TOC al administrar risperidona, un antagonista mixto de receptores 5HT₂ y de receptores a dopamina tipos D₂, D₃ y D₄.¹¹ Otras evidencias que apoyan un posible papel de la dopamina en el desarrollo del TOC provienen de estudios que muestran la emergencia de síntomas obsesivos-compulsivos como resultado de daños ocasionados a los ganglios basales, a través de distintos mecanismos (infecciones virales, intoxicación por

CO, traumatismo cerebral). Esta región rica en dopamina es uno de los sitios anatómicos que se sugiere pudieran estar implicados en la expresión de SGT y TOC.¹²⁻¹⁴ Estos datos farmacológicos y neuroanatómicos sugieren que además del sistema 5-HT antes mencionado, el sistema de neurotransmisión dopaminérgico pudiera estar involucrado en el tratamiento y quizás en la patofisiología de los subtipos específicos del TOC.

Materiales y métodos

El estudio se realizó en el Instituto Mexicano de Psiquiatría (IMP) de la cd. de México y contó con la aprobación de la Comisión de Investigación y Ética del IMP de acuerdo a la Ley General de Investigación en Salud.

Probandos TOC

Fueron considerados como probandos 67 individuos (29 hombres y 38 mujeres) que acudieron consecutivamente a los servicios de consulta externa e interna del IMP y que cumplieron con los criterios diagnósticos del DSM-III-R (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders third edition-revised*) para TOC, mediante su evaluación a través de una entrevista clínica estructurada DIS (*Diagnostic Interview Schedule*; versión en español).¹⁵ A todos los pacientes se les evaluó adicionalmente mediante la aplicación de la escala de Yale-Brown para el trastorno obsesivo-compulsivo (Y-BOCS, versión en español).¹⁶ y se obtuvieron sus historias familiares (familiarogramas), cuyo análisis ha sido reportado anteriormente.¹⁷ La presencia o ausencia de tics se evaluó clínicamente utilizando los criterios del DSM-IV para el trastorno por tics motores o vocales.

Controles

Se descartó cualquier tipo de trastorno psiquiátrico en 54 individuos sanos (43 hombre y 20 mujeres), así como problemas en su patrón de consumo de alcohol (mediante la aplicación del DIS y el AUDIT: *Alcohol Use Disorders Identification Test*) fueron considerados como controles, trece

de estos sujetos, fueron familiares en primer grado de un número correspondiente de probandos.

La edad promedio de controles y de individuos TOC fue 36.4 ± 11.4 años (edades entre 20-74 años) y 32.3 ± 10.8 años (margen de 16-63 años) respectivamente.

Al subagrupar a los individuos TOC se consideraron las siguientes variables: edad de inicio (edad de inicio temprano <16); severidad (evaluada en base al valor de la mediana del Y-BOCS: no severo <27, severo >27); comorbilidad con tics y la presencia o ausencia historia familiar positiva (al menos un familiar de primer grado afectado con TOC).

Todos los probandos y sujetos control provenían de padres y abuelos mexicanos por nacimiento. Se obtuvo el consentimiento por escrito de sujetos sanos probandos y familiares incluidos en este protocolo.

Análisis del ADN

Se colectaron muestras sanguíneas (20 cc) en tubos vacutainer que contenían ACD como anticoagulante. Se purificó el ADN genómico del botón de leucocitos mediante el procedimiento descrito por John y cols.¹⁸ En algunos casos se utilizó ADN purificado según lo descrito en Kawasaki y cols.¹⁹

El sistema alélico RFLP (Restriction fragment length polymorphism) denominado DRD2 TaqI-A fue tipificado por hibridación tipo Southern como se describe en Cruz y cols.,²⁰ utilizando como sonda molecular el inserto contenido en el plásmido pH22BamHI1.7 (amablemente proporcionado por el Dr. DK Grandy, Vollum Institute of Biomedical Research, Oregon Health Sciences University, Portland, OR). Alternativamente se amplificó por PCR (Polymerase chain reaction) la región que contiene el polimorfismo TaqIA usando los primeros y condiciones descritos en Grandy et al.²¹ Los genotipos obtenidos por cada uno de los métodos, mostraron una concordancia del 100%.

El sitio polimórfico del tipo minisatélite VNTR (variable number of tandem repeats) descrito en el gene DRD4,²² fue amplificado por PCR utilizando las condiciones descritas en Lichter y cols.²³

Los productos de amplificación por PCR y/o digestión fueron analizados en geles de agarosa entre 2-3%, teñidos con bromuro de etidio.

Resultados

TOC vs. controles

Las frecuencias de alelos y genotipos de los polimorfismos DRD2 TaqI-A, y VNTR DRD4 en los grupos de pacientes TOC y controles de acuerdo a una prueba estándar de Chi-cuadrada no reveló ninguna relación estadísticamente significativa para ninguno de los polimorfismos estudiados con el diagnóstico de TOC. Se llevó a cabo un análisis por separado de los individuos sanos no relacionados ($n=41$) vs. los parientes de individuos TOC ($n=13$). Ambos grupos no mostraron ser diferentes en cuanto a la frecuencias de alelos o prevalencias de genotipos, de manera que todas las comparaciones subsecuentes fueron hechas considerándolos como un solo grupo control homogéneo.

Se observó un incremento no significativo en el número de individuos homocigotos A2A2 del polimorfismo DRD2/TaqI en el grupo TOC comparado con el grupo control ($2 \times 3 \chi^2 = 4.32$; $p=0.11$) (cuadro I). Sin embargo, cuando se analizaron los porcentajes de los individuos que poseen al menos un alelo A1 como un grupo único (A1A1 y A1A2 combinados), se observó una tendencia hacia la significancia al comparar el grupo TOC homocigoto A2A2 contra los otros genotipos ($2 \times 2 \chi^2 = 3.3$; $p=0.069$; relación de probabilidades = 2.44, 95% intervalo de confianza 1.03-5.83).

Cuadro I. Frecuencia de alelos y genotipos del gene DRD2/TaqI-A en pacientes TOC y controles sanos

	n	Genotipo			Alelos	
		A1A1(%)	A1A2(%)	A2A2(%)	f(A1)	f(A2)
TOC	67	14(21)	31(46)	22(33)	59(0.44)	75(0.56)
Controles	54	12(22)	33(61)	9(17)	57(0.53)	51(0.47)

Análisis por subgrupos en pacientes TOC

El subgrupo de pacientes TOC con tics mostró un exceso del alelo A2 del sistema DRD2/TaqIA comparado con el grupo TOC que no los presentaban, aun cuando la diferencia no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2=3.33$; $p=0.067$). Sin embargo comparado con el grupo control, el grupo de pacientes TOC que presentaron

tics comórbidos, mostró una frecuencia mayor del alelo A2 ($x^2=6.07, p=0.014$); así como un exceso de individuos homocigotos A2A2 ($x^2=9.34, p=0.001$).

De manera similar tanto la prevalencia del alelo mayor 7 del gene DRD4 (número de individuos que presentaron al menos una copia del alelo 7, PR7), así como la frecuencia del alelo (porcentaje del total de alelos 7 por grupo, FR7) fueron significativamente mayores (Cuadro II) en los pacientes con tics comparados con aquellos sin tics; TOC+ PR7 =91% (11112) vs. TOC- PR7 =48% (24149) (X^2 corregida por Yates 5.54, $p=0.018$). TOC+ FR7=62.5% vs. TOC- FR7= 35.7% (X^2 corregida por Yates ($s=4.66; p=0.03$).

tics mostraban una mayor frecuencia de este haplotipo (83.3% en TOC con tics vs. 40% en TOC sin tics, x^2 Yates corrected=5.71, $p=0.016$).

Discusión

La clara disminución de los síntomas obsesivos-compulsivos en un cierto porcentaje de pacientes TOC, como resultado de la intervención farmacológica de los IRS, sugiere que posiblemente cambios adaptativos en la función cerebral serotoninérgica (quizá a través de la desensibilización de autoreceptores 5HT) podrían formar parte de una

Cuadro II. Genotipos y frecuencia de los alelos del gene DRD4 en pacientes TOC con tics v sin tics

	n	Genotipo						Alelo			
		24	27	44	47	57	77	R2	R4	R5	R7
TOC + tics	12	0	0	1	7	0	4	0	0.37	0	0.63
TOC - tics	49	4	1	21	11	1	11	0.05	0.58	0.01	0.36

Por otra parte el análisis de los genotipos mostró una frecuencia significativamente más baja del grupo homocigoto 44 entre los TOC con tics 8.3% (1112) comparada con el 44.9% (22149) presente en pacientes TOC sin tics (X^2 corregida por Yates 4.04; $p=0.021$).

Los pacientes OCD no mostraron ser diferentes ni en frecuencia de los alelos, ni en la prevalencia de los genotipos par los diferentes polimorfismos estudiados al ser subdivididos de acuerdo a la edad de iniciación del trastorno, grado de severidad o historia familiar positiva.

Por otro lado, la mayoría de los pacientes TOC con tics comparados contra aquellos TOCs sin tics mostraron una frecuencia aumentada tanto del alelo DRD2-A2 (58% vs. 27% respectivamente, Fisher's exact test $p=0.048$) como del alelo número 7 del polimorfismo DRD4 (48% in TOC con tics vs. 9% en TOC sin tics, x^2 Yates corrected= 5.54, $p=0.018$). De manera similar cuando ambos alelos se combinaban (cuando menos una copia del DRD2-A2 y una del DRD4-R7), aquellos pacientes con

cascada sucesos neuroquímicos involucrados en el controlar de la posible disfunción de ese sistema de neurotransmisión.⁹ Por otra parte, se ha mostrado que la adición de neurolépticos a los regímenes de pacientes TOC resistentes a los IRS, podría ser una alternativa terapéutica útil, particularmente para aquellos individuos con un trastorno comórbido de tics crónicos y posiblemente también en aquellos sujetos TOC con trastornos psicóticos concurrentes.¹⁰ Se ha sugerido que este tipo de pacientes podrían representar un subtipo del trastorno en el cual un desequilibrio en la función combinada de los sistemas 5HT/DA, sería el responsable del desarrollo de los síntomas obsesivos-compulsivos? Jacobsen reportó recientemente que la administración de risperidona (un agente antipsicótico atípico que actúa como un potente antagonista de los receptores 5HT2 y 5HT7 y que posee además una alta afinidad por los receptores a dopamina D2, D3 y D4), produjo una mejoría notable de los síntomas en pacientes TOC, quienes no habían respondido al uso previo de fluoxetina o clomipramina.¹¹

En base a estos antecedentes en este trabajo buscamos una posible asociación entre polimorfismos descritos en la secuencia nucleotídica de los genes que codifican a los receptores DRD2 v DRD4 con algún subgrupo de pacientes con diagnóstico de TOC.

De manera interesante el análisis de los genes a los receptores a dopamina DRD2 y DRD4 permitió identificar un subgrupo de pacientes TOC; mostrando una clara diferencia en la frecuencia y prevalencia del alelo TaqIA2 y del alelo VNTR-7 en aquellos individuos TOC que manifestaron tics comórbidos al compararlos con los sujetos no afectados y/o con aquellos pacientes TOC carentes de tics, respectivamente.

El sistema alélico DRD2/TaqIA ha sido objeto de gran interés debido a la supuesta participación del denominado alelo A1 en la susceptibilidad y desarrollo de una gama de trastornos adictivos-impulsivos-compulsivos, los cuales han sido agrupados en el denominado síndrome de deficiencia del "bienestar" (*reward deficiency syndrome*).^{26,27} Estudios farmacocinéticos llevados a cabo en tejido cerebral post-mortem de alcohólicos y de sujetos no alcohólicos, han puesto de manifiesto que aquellos individuos que poseen al menos una copia del alelo A1 (A1 +, genotipos A1 A1 + A1 A2) presentan en promedio un 30 % de reducción en el número de sitios de unión D2 a dopamina comparados con aquellos que no lo poseen (A1-, genotipo A2A2).²⁸ Aun más, la Bmax reportada en estos sujetos muestra una disminución progresiva dependiendo del genotipo que posean (A2A2, A1 A2, o A2A2 respectivamente).²⁹ Es posible especular que la alta frecuencia del alelo A2, así como el exceso de individuos homocigotos A2A2 en el grupo de pacientes con tics podría tener relación con la emergencia de los movimientos motores anormales.

Comings y cols.,²⁹ así como Devor y cols.,³⁰ han reportado de manera independiente un incremento en la prevalencia del alelo DRD2 TaqI-A1 en pacientes afectados por el síndrome de la Tourette, trastorno caracterizado por múltiples tics motores y vocales. Sin embargo, otro estudio de asociación en este sistema polimórfico que utilizó a los padres de los probandos SGT como controles, no apoyó la participación del receptor a dopamina D2 en la susceptibilidad al desarrollo de este trastorno.³¹ A la fecha no existen datos de enlace génico (linkage)

positivo entre SGT con el gene DRD2.³²⁻³⁴ Recientemente Novelli y cols.³⁵ reportaron la presencia de una mutación en el exón 6 del gene DRD2 tanto en pacientes TOC con y sin tics comórbidos, como en controles sanos.

En cuanto al gene para el receptor a dopamina 94, Gelernter³⁶ utilizando el método del haplotipo de riesgo relativo (HRR),³⁷⁻³⁹ (en una muestra de 93 familias compuestas por el triplete: probando SGT, padre y madre), reportó una frecuencia significativamente mayor de transmisión del alelo con 7 repeticiones en los pacientes afectados, comparado con los otros alelos. Este sistema alélico es de gran interés dado que se encuentran en la región del exón III del gene, la cual codifica para la tercera asa citoplásmica del receptor (región posiblemente asociada al acoplamiento funcional con proteínas G).⁴⁰ De esta manera la longitud de esta región predicha a partir de la secuencia de nucleótidos-, diferiría según el alelo específico que se utilice como template. Esto podría tener un efecto funcional importante en los mecanismos de unión al ligando y/o acoplamiento con los sistemas de transducción intracelulares de segundos mensajeros. Por ejemplo, se ha mostrado que las células transfectadas con los cDNAs sintetizados a partir de la secuencia de los alelos denominados cortos (2, 3 y 4 repeticiones) manifiestan características de unión distintas al desplazamiento del agonista dopaminérgico espiperona por acción de la clozapina con respecto a las células transfectadas con el cDNA que codifica para el receptor relacionado con el alelo de 7 repeticiones (DRD4-7R).⁴⁰

Se ha reportado recientemente una relación entre la posesión del alelo DRD4-7R con el rasgo de temperamento denominado de "búsqueda de novedades" (*Novelty seeking*)^{41,42} añadiendo una nueva dimensión a la posible relación de las conductas obsesivas-impulsivas-adictivas con la posesión de alelos específicos predisponentes de rasgos de personalidad específicos en los individuos. Esto quizá se relacione con una mayor frecuencia a manifestar compulsiones sexuales o conductas agresivas en adolescentes TOC con tics, en comparación con aquellos que no manifiestan estos síntomas motores.⁴³

Diferencias raciales y étnicas en la frecuencia de los alelos podrían llegar a producir resultados espurios o difíciles de replicar debido a la posibili-

dad de que los grupos de comparación estén compuestos por individuos con un bagaje genético distinto. Hemos reportado previamente que las frecuencias de los alelos del sistema TaqIA DRD2 en la población mexicana son diferentes a las descritas en otras poblaciones (caucásicos blancos, asiáticos, negros).^{20,44} Por el contrario, las frecuencias de los diferentes alelos del sistema polimórfico minisatélite DRD4 no mostraron ser significativamente distintas de lo reportado en población caucásica blanca por otros grupos.⁴⁵

La población mexicana se compone en general de una combinación de ancestros amerindios y españoles. Con el objeto de contrarrestar los posibles efectos de heterogeneidad genética; todos los sujetos analizados fueron mexicanos de al menos tercer generación. Además analizó un subgrupo de sujetos no afectados, consanguíneos en primer grado de un número limitado de pacientes TOC. Asumiendo estas limitaciones de nuestro estudio, nuestros datos muestran claramente que tanto el alelo A2 del sistema DRD2/TaqIA, como el VNTR del alelo mayor de 7 repeticiones del gene al receptor DRD4, distinguen a un subgrupo de pacientes TOC que presentan comorbilidad con tics. Es posible que estos alelos funcionen como genes modificadores interactuando y asepiísticamente entre ellos o con otros locus provocando así, una mayor susceptibilidad al desarrollo de TOC con tics. Una hipótesis similar ha sido propuesta por Comings y Comings⁴⁶ al describir una mayor frecuencia tanto del alelo DRD2/TaqIA1, como de individuos homocigotos para un polimorfismo descrito en el receptor DRD3.⁴⁶

Nuestro propósito actual es el de replicar y extender este hallazgo en una muestra distinta de pacientes, particularmente utilizando el paradigma HRR, con el objeto de solventar los posibles problemas de estratificación poblacional asociados a este tipo de análisis.

Agradecimientos: Deseamos expresar nuestro reconocimiento a los doctores, J.L. Kennedy, P. Seeman, C.M. Hageman y W.E. Parris por los comentarios y sugerencias en la realización de este trabajo, así como a N. King por su excelente asistencia técnica. Proyecto subvencionado por donativos del CONACyT y PUIS UNAM a H. Nicolini.

Referencias

1. Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbecker K, Spence MA. Segregation of obsessive-compulsive and a associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus* 1991;1: 25-28.
2. Rasmussen SA. Genetic studies of obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiat*, 1993;5:241-247.
3. Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman J. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiat* 1995; 152: 76-84.
4. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1986; 43:1180-1182.
5. Pauls DL, Leckman JF. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviours. Evidence for autosomal dominant transmission. *New Eng J Med* 1986; 315: 993-997.
6. Comings BG, Comings DE. A controlled study of Tourette syndrome V Depression and mania. *Am J Hum Gen* 1987;41: 804-821?
7. Insel TR, Zohar J. Psychopharmacological approaches to obsessive-compulsive disorder. In Meitzer HY, Coyle JT, Kopin IJ et al, (eds) *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press; New York 1987, pp. 1205-1210.
8. Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Palumbo J, Krystal JH, Nagy LM, Rasmussen SA, Heininger GR, Charney DS. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:577-585.
9. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:36-43.
10. McDougle CJ, Goodman-WK, Price-LH. Dopamine antagonists in tic-related and psychotic spectrum obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:3 (suppl): 24-31.
11. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995 56: 423-429.
12. Stahl SM. Basal ganglia neuropharmacology and obsessive-compulsive disorder: the obsessive-compulsive disorder hypothesis of basal ganglia dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:370-374.
13. Rapoport JL, Wise SP. Obsessive-compulsive disorder: evidence for basal ganglia dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:380-384.
14. Lanser JB, Santen HC, Jennekens-Schinkel A, Rode RA. Tourette's Syndrome and right hemisphere dysfunction. *Br J Psychiatry* 1988; 163: 116-118.
15. Caraveo J, Gonzalez C, Ramos L. Concurrent Validity of the DIS Experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic Journal Behavioral Sciences* 1991; 13: 63-67.

16. Nicolini H, Kuthy I, Henández E, Cortes J, **Onzalez H, Bauer J.** Translation and reliability of the Spanish version of the Yale-Brown obsessive-compulsive scale. *Anales del IMP* 1991; 3:25-28.
17. Nicolini H, Sánchez de Carmona M, Weissbecker K. Family study of obsessive-compulsive disorder on a Mexican population. *Arch Med Res* 1993;24:193-198.
18. **John SW, Weitzer G, Rozen R, Scriber CR.** (1991) A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes. *Nud Acid Res* 19:408.
19. Kawasaki ES. Sample preparations from blood, cells, and other fluids In: PCR Protocols: a guide to Methods and applications Innis MA, Geifand DH, Sninsky JJ, White TJ (eds) Academic Press, San Diego 1990, 146-152.
20. **Cruz C, Camarena B, Mejia, Páez F, Erosa V, de la Fuente JR, Kershenovich D, Nicolini H.** Dopamine D2 receptor gene TaqI-A1 polymorphism and alcoholism in a Mexican population. *Arch Med Res* 1995;26: 421-426.
21. **Grandy DK, Zhang Y, Civelli O, PCR** Detection of the TaqI A RFLP at the DRD2 locus. *Hum Mol Genet* 1993;2:2197.
22. **Van Tol H, Wu C, Guan Hch, Ohara K, Bunzow J, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik H, Jovanovic V.** Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 1992;358:149-152.
23. **Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HHM, Kidd KK, Livak KJ.** A hypervariable segment in the dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Hum Molec Genet* 1993;2:767-773.
24. Warren JT, Peacock ML, Rodríguez LC, Fink JK. MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2): detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum Mol Genet* 2;338.
25. Inayama Y, Yoneda H, **Ishida T, Nonomura Y, Kono Y, Koh J, Kuroda K, Higashi H, Asaba H, Sakai T.** An association between schizophrenia and a serotonin receptor marker (5HT2R). *Neuropsychopharmacology*. 1994;10:36S.
26. **Arranz M, Collier D, Sodhi M, ball D, Roberts G, Price J, Kerwin R.** Association between clozapine response and allelic variation in 5HT2A receptor gene *The Lancet* 1995; 346:281-282.
27. Noble EP. The gene that rewards alcoholism *Scientific American Science and Medicine* March 1996:52-61.
28. Blum K, **Cull JG, Braverman ER, Comings DE.** Reward deficiency syndrome *American Scientist* 1996;84:1321-45 1996.
29. Noble EP, Blum K, **Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ.** Allelic association of the D2 receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1993;48:648-654.
30. Comings DE, Comings BG, Mulsman **D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, Knell E, Kocksis P, Baumgartner R, Kovacs BW, Levy DL, Smith M, Borison RL, Evans DD, Klein DN, Macmurray J, Tosk JM, Sverd J, Gysin R, Flanagan SD.** The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *Jama* 1991;266:1793-1800.
31. Devor EJ. The D2 dopamine receptor and Tourette's syndrome. *Jama* 1992;267:651. Devor y TS.
32. Nothen MM, Hebebrand J, Knapp M, Flebebrand K, **Campus A, Van Gontard A, Wettke-Schafer R, Lisch S, Cechon S, Poustka F, et al.** Association analysis of the dopamine D2 receptor in Tourette's syndrome using the haplotype relative risk method. *Am J Med Genet* 1994;5:249-252.
33. Pakstis AJ, **Heuntink P, Pauls DL, Kurlan R, Van Der Wetering BJ, Leckman JF, Sankuyi LA, Kidd JR, Breedveld GJ, Castiglione CM, et al.** Progress in the search for genetic linkage with Tourette's syndrome: an exclusion map covering more than 50% of the autosomal genome. *Am J Hum Genet* 1991;48:281-294.
34. Devor EJ. Linkage studies in 26 St. Louis families. Present status and pursuit of adjunct strategy. *Av Neuro* 1992;58:181-187.
35. Gelernter J, Pauls DL, Leckman J, Kidd KK, Kurlan R. D2 dopamine receptor alleles do not influence severity of Tourette's syndrome: results from four large kindreds. *Arch Neuro* 1994;5:397-400.
36. **Novelli E, Nobile M, Diaferia G, Sciuto G, Catalano M.** A molecular investigation suggest no relationship between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D2 receptor *Biol Psychiatry Neuropsychobiology* 1994;29:61-63.
37. Gelernter DRD4 alleles are associated with Tourette syndrome. *Psychiatric Genet* 1995;vo 5 s.ppl 1 s20
38. Falk CT, **Rubinstein P.** Haplotype relative risk: an easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. *Ann Hum Genet* 1987;51:227-233.
39. Ott J. Statistical properties of the haplotype relative risk. *Genet Epidemiol* 1989;6:127-130.
40. **Knapp M, Seuchter SA, Bauer MP.** The haplotype relative risk (HRR) method for analysis of association in nuclear families. *Am J Genet* 1993;52:1085-1093.
41. **Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan H-C, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O.** Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine *Nature* 1991;350:610-614.
42. **Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH.** Population and familial association between D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genetics* 1996;12: 81-84.
43. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel **B Osher Y, Blaine D, Bennette ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH.** Dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nature Genetics* 1996;12:78-80.
44. Zohar AH, Pauls D, Apter A. OCD with and without tics in an epidemiological sample of Israeli adolescents: are they distinct sub-types?. *Psychiatric Genetics* 1995;vol 5 s.ppl 1 s32.
45. Barr CL, Kidd KK. Population frequencies of the allele at the dopamine D2 receptor locus. *Biol Psychiatry* 1993; 34:204-209.
46. **Rao P, Pickar D, Gejman P, Ram A, Gershon E, Gelernter J.** Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51:912-917.
47. Comings DE, Comings BG. Alternative hypotheses on the inheritance of Tourette Syndrome. *Adv Neuro*. 1992;58: 189-199.

VIÑETA HISTÓRICA DE GACETA MÉDICA DE MÉXICO

Descubrimiento del Flúor

En las páginas del Periódico de la Academia Nacional de Medicina de México, antes ordenada nuestra *Gaceta Médica de México*, en el año de 1837 tomo II página 15, se hace mención al descubrimiento del flúor; la noticia se dio de la siguiente manera: Baudvimont ha presentado al Instituto de París dos botellas con flúor, radical del ácido fluórico. El fluor, dice, es gaseoso, de un amarillo muy oscuro, su olor es análogo al del cloro o al que despiden el azúcar quemada; su acción sobre el vidrio es nula, descolora el índigo y se combina directamente con el oro. Primero lo obtuvo Baudvimont haciendo pasar fluorato de boro sobre minio calentado al rojo, y recogiendo en un vaso seco, como se hace para obtener el cloro. Luego propuso un medio más simple y consiste en tratar en una redoma de vidrio, una mezcla de fluoruro de calcio y de óxido de manganeso por el ácido sulfúrico. (Fluanto de cal).

☒ veneno de los Borgia

En las páginas de nuestra *Gaceta Médica de México*, en el año de 1914 tomo IX página 290, se hace mención a uno de los venenos más famosos en el mundo, ¿cuál es la composición del veneno de los Borgia del que se ha hablado tanto, y cómo se le preparaba? El doctor Marc Robert ha publicado, según Garelli, médico de Carlos IV, los detalles más

minuciosos. Se escogía un marrano o de preferencia una marrana embarazada, se le administraba arsénico a dosis suficiente para provocar la muerte o el aborto; cuando el animal estaba muerto se le abría el vientre y se cubrían con polvo de ácido arsenioso sus órganos abdominales, y se esperaba hasta que la putrefacción fuese completa. Los líquidos que escurrían eran concentrados por evaporación y bajo la forma de un polvo blanco. Que este veneno fuese sumamente violento en obrar, no tiene nada de asombroso, porque a la acción del ácido arsenioso hay que agregar el de todas lasptomains engendradas por la putrefacción.

Tarifa aduanera para una momia

Como dato curioso, en el año de 1914 tomo IX página 298, se relata de unas excavaciones llevadas a cabo en el alto Nilo, en las cuales descubrieron una momia en la tumba de un Faraón de la genealogía de los Ramsés. La momia fue adquirida por un lord inglés, quien desea trasportarla a su Museo de Londres, para efectuar el traslado se tuvo que pagar derechos aduaneros, pero en la tarifa no estaba prevista tal mercancía y entonces los peritos tuvieron que asimilarla, hecho esto el lord inglés pagó por la momia del Faraón los derechos marcados para "el bacalao seco".

Oscar R. Fuentes **Porragas.***

* *Gaceta Médica de México*. Bloque "B" Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS Tel. 576-2044 y 761-3119 e-mail ofuentes@starnet.net.mx