



Universidad Nacional Autónoma de México

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
“RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ”**

**“Estudio de asociación entre variantes genéticas del gen DRD2 y la
respuesta clínica a los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia”**

MODALIDAD DE GRADUACIÓN POR TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS PRESENTA:

ALUMNO: IVÁN DERSU VARGAS CARDOSO

**TUTORA: M. en C. BEATRIZ CAMARENA MEDELLÍN,
INVESTIGADORA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA INPRFM**

México D.F. 22 de Octubre del 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Tabla de Contenidos

MARCO TEÓRICO	3-16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	17-18
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17-18
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODO	18-25
TIPO DE ESTUDIO	18
POBLACIÓN EN ESTUDIO; SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	19-20
PROCEDIMIENTO	20
ANÁLISIS GENÉTICO	21
TIPOS DE VARIABLES	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
ESCALAS DE MEDICIÓN	23-24
IMPLICACIONES ÉTICAS	25
ORGANIZACIÓN	25
RESULTADOS	26-35
DISCUSIÓN	36-41
REFERENCIAS	42- 48

MARCO TEÓRICO

La esquizofrenia es un síndrome psicopatológico profundamente disruptivo que involucra la cognición, percepción, el ánimo y otros aspectos de la conducta. La expresión de sus manifestaciones varía entre cada paciente y a lo largo del tiempo, pero el efecto de la enfermedad usualmente es severo y de duración crónica¹.

De acuerdo al DSM IV-TR los criterios para su diagnóstico son los siguientes²:

Las características esenciales de la esquizofrenia son una mezcla de signos y síntomas que han estado presentes durante un período de 1 mes en forma significativa (o durante un tiempo más breve) en el caso de haber tenido un tratamiento con éxito, y con algunos signos del trastorno que han persistido durante al menos 6 meses (Criterios A y C). Estos signos y síntomas están asociados a una marcada disfunción social o laboral (Criterio B).

La alteración no es explicable por un trastorno esquizoafectivo o un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos y no es debida a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia o a una enfermedad médica (Criterios D y E).

Los síntomas característicos (Criterio A) pueden conceptualizarse como pertenecientes a dos amplias categorías: los positivos y los negativos. Los síntomas positivos parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales, mientras que los síntomas negativos parecen reflejar una disminución o pérdida de las funciones normales. Los síntomas positivos (Criterios A1-A4) incluyen distorsiones o exageraciones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), la percepción (alucinaciones), el lenguaje y la comunicación (lenguaje desorganizado) y la organización comportamental (comportamiento gravemente desorganizado o catatónico).

Los síntomas negativos de la esquizofrenia (Criterio A5) constituyen una parte sustancial de la morbilidad asociada con el trastorno. Tres síntomas negativos —aplanamiento afectivo, alogia y abulia— están incluidos en la definición de esquizofrenia. La alogia (pobreza del habla) se manifiesta por las réplicas breves, lacónicas y vacías. La abulia está caracterizada por una incapacidad para iniciar y persistir en actividades dirigidas a un fin. La persona puede permanecer sentada durante largo tiempo y mostrar poco interés en participar en el trabajo o las actividades sociales.

GENÉTICA Y ESQUIZOFRENIA

Los estudios de familias y de gemelos han proporcionado la base para la sospecha de factores de riesgo genéticos en el desarrollo de la esquizofrenia. Ernst Rüdin quien fuera discípulo de Kraepelin, fue quien condujo el primer estudio sistemático de familias en trastornos psiquiátricos. Desde entonces, los estudios de familias han mostrado evidencia que indica que los hijos de padres con esquizofrenia tienen un riesgo elevado en comparación con la población general.

Por otro lado, los estudios de ligamiento genético y de asociación, han reportado varias regiones cromosómicas y genes asociados a la esquizofrenia, sin embargo hasta el momento, no existe un gen al que se le pueda identificar como el principal causante⁵.

CONCEPTO DE FARMACOGENÉTICA.

Debido a que este es un estudio de farmacogenética en psiquiatría, es necesario recordar la definición de la misma; la farmacogenética estudia la forma como las variaciones del genoma influyen en la respuesta a medicamentos⁶. Su principal valor médico consiste en:

- 1) la identificación individualizada de la respuesta a fármacos o por el contrario si el fármaco se debe evitar por alto riesgo de toxicidad.

- 2) Identificar blancos moleculares susceptibles para una enfermedad en particular.

Recientemente la introducción de los conceptos de farmacogenética al campo clínico ha tenido como objetivo, la individualización del tratamiento farmacológico con el propósito de incrementar la eficacia y seguridad.

En el tratamiento de la esquizofrenia resulta importante que para que un fármaco sea eficaz como antipsicótico, es necesario que presente afinidad por los receptores D2 y capacidad para bloquearlos, independientemente de que presente afinidad por otros receptores, la capacidad para poder bloquear el receptor D2 es indispensable para cualquier tipo de antipsicótico, incluidos los típicos y atípicos.

Kapur et al⁷, reportaron los porcentajes de ocupación de los receptores D2 (medidos con Tomografía por Emisión de Positrones) de distintos antipsicóticos empleados a dosis terapéuticas, los cuales se describen en la tabla 1.

TABLA 1. PORCENTAJE DE OCUPACIÓN DE LOS RECEPTORES D2 MEDIDO POR NEUROIMAGEN FUNCIONAL.

Antipsicótico	Dosis	Ocupación del receptor (%)
Haloperidol	5 mg	82 a 86%
Perfenazina	5 mg	75 a 79%
Sulpiride	400 mg	72 a 82%
Olanzapina	10 mg	75 a 82%
Risperidona	3 mg	80 a 87%
Amisulpiride	300 mg	72 a 79%

En este sentido, el receptor a dopamina D2 (DRD2) se ha convertido en uno de los principales blancos farmacológicos de tratamiento actual contra la esquizofrenia; de tal manera, que el gen que lo codifica denominado *DRD2*, ha sido analizado en diversos estudios genéticos.

El gen *DRD2* se encuentra localizado en el cromosoma 11q22- q23⁸ y se han identificado diversos polimorfismos de nucleótido único (SNPs), de los cuales, uno de los más estudiados es el C957T (rs6277). El polimorfismo C957T (rs6277) está localizado en el exón 7 del gen *DRD2* y se ha reportado que el alelo T se asocia *in vitro* a un decremento del 50% del nivel de síntesis del *DRD2*⁵. Otro de los polimorfismos del gen *DRD2* es el Taq1A (rs1800497) que presenta una sustitución de C>T, y en el que el alelo T ha sido asociado con una reducción de la densidad del receptor D2 en la corteza prefrontal y el estriado⁹.

El polimorfismo Taq1A (rs1800497) se encuentra localizado 10 Kb río abajo de la región codificante del *DRD2*, lo cual ha sugerido que se encuentra situado dentro del gen que

codifica para una kinasa llamado ANKK1, miembro de un grupo de genes que codifican para proteínas implicadas en las vías de transducción de señales. El polimorfismo TaqIA (rs1800497) ha sido asociado con abuso de sustancias, dependencia a etanol y trastornos de la alimentación⁹.

Los estudios genéticos que asocian los polimorfismos del gen DRD2 a la esquizofrenia iniciaron en 1994, cuando Arinami et al¹¹ reportaron una asociación entre el alelo C del polimorfismo C957T (rs6277) del gen DRD2 y la esquizofrenia, dato que fue replicado años después por el mismo grupo¹². Sin embargo, otro estudio no encontró esta asociación¹³.

Más tarde, estudios de transfección mostraron que construcciones portadoras del alelo T del polimorfismo C957T (rs6277) se relacionaban con una disminución de la síntesis del DRD2 comparado con las portadoras del alelo C¹⁴.

Glatt et al¹⁵, realizaron un meta-análisis de 24 estudios de casos y controles publicados hasta ese momento encontrando que el alelo C del polimorfismo C957T (rs6277) se asociaba con la esquizofrenia.

En el 2007, Vijayan et al¹⁶ examinaron los polimorfismos Taq1B (rs708272), S311C (rs1801028), H313H (rs6275) y TaqIA (rs1800497) del gen DRD2 y la respuesta al tratamiento con antipsicóticos tanto típicos como atípicos en pacientes con esquizofrenia de la india y encontraron que las variantes H313H (rs6275) y TaqIA (rs1800497) se asociaron a una mejor respuesta al tratamiento.

Más tarde, Glatt et al¹⁷ reportaron asociación entre el polimorfismo S311C (rs1801028) y la esquizofrenia en una población de 1214 sujetos afectados de 616 familias chinas.

Recientemente, un estudio reportó asociación entre esquizofrenia y el alelo C/C del polimorfismo C957T (rs6277)¹⁸; y otro estudio mostró asociación entre un predominio de

síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia y el polimorfismo C957T (rs6277) del gen DRD2¹⁹.

Xing et al²⁰ realizaron un estudio donde evaluaron 6 polimorfismos del gen DRD2 en 125 pacientes chinos con esquizofrenia utilizando para la medición de la mejoría clínica la escala BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*). Los resultados mostraron que los pacientes portadores del alelo A del polimorfismo A-241G (rs4680) presentaban una mejoría clínica al ser tratados con risperidona en comparación con los portadores del alelo G; mientras que los otros polimorfismos que estudiaron, incluyendo 141C Ins/Del (rs1799732), TaqIB (rs708272), C604T (rs1076562), C939T (rs6275) y TaqIA (rs1800497) no presentaban ninguna asociación con la respuesta a la risperidona.

Recientemente Zhang et al²¹ realizaron el primer meta-análisis que demuestra la importancia de las variaciones genéticas del DRD2 en la respuesta clínica a los antipsicóticos, el cual abordaremos más a fondo, ya que en él, se encuentran fundamentados varios conceptos que serán aplicados en esta investigación.

El meta-análisis consistió en la búsqueda en MEDLINE de todas las publicaciones posteriores al 31 de diciembre del 2008 que examinaran la asociación entre el gen DRD2 y la respuesta clínica a los antipsicóticos.

Los estudios que fueron seleccionados para formar parte del meta-análisis debían cumplir los siguientes criterios:

- 1) Se incluyeron estudios de asociación entre los polimorfismos del DRD2 y la respuesta clínica a los antipsicóticos.

2) Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, basados en el DSM-IV.

3) La respuesta clínica, fue evaluada utilizando una escala estandarizada como la BPRS, PANSS o CGI, aplicándola a los pacientes en el estado basal y en las evaluaciones de seguimiento.

4) El periodo de seguimiento no fue mayor a 3 meses, debido a que el principal objetivo era identificar la respuesta aguda al tratamiento y periodos mayores a 3 meses podrían reflejar otros factores como curso de la enfermedad, variables psicosociales, mismas que pudieran ser confusoras.

Con el objetivo de tener un meta-análisis robusto se seleccionaron polimorfismos que fueran reportados en al menos tres estudios y estos fueron los siguientes:

-141C Ins/Del (rs1799732). Es una delección/inserción de una citosina en la posición -141, localizada en la región promotora 5' del gen DRD2.

Taq1A (rs1800497), (mismo que ha sido descrito en párrafos anteriores).

El aspecto más importante desde el punto de vista de esta investigación, es la descripción del concepto "**Respuesta clínica**", misma que es definida como una reducción del 50% en el puntaje total, desde el estado basal a la evaluación de seguimiento en 8 semanas, mediante la aplicación del BPRS, PANSS o CGI.

Los hallazgos más importantes que reportan estos investigadores son:

1. Existen muy pocos estudios (únicamente fueron incluidos 10) que reporten la asociación entre las variantes del gen DRD2 y la respuesta clínica a los antipsicóticos.

2. A pesar de que el estudio incluyó pacientes de diversos grupos étnicos, existe una sobre-representación de pacientes asiáticos, y es importante resaltar que no existe ningún estudio con población latina.
3. Se observó diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta a los antipsicóticos con el polimorfismo -141C Ins/Del (rs1799732). Los portadores de la variante Del presentaron una menor respuesta a los antipsicóticos en comparación con los portadores Ins/Ins. Esto puede ser debido a que este SNP está localizado en la región promotora 5' del DRD2, donde podría modular la actividad transcripcional.
4. No encontró asociación entre el polimorfismo Taq1A (rs1800497) y la respuesta a los antipsicóticos.
5. Los SNPs, en la región promotora del DRD2, podrían estar relacionados con la respuesta clínica a los antipsicóticos.
6. Son necesarios estudios de cohortes, con diseños prospectivos para confirmar los hallazgos encontrados hasta la fecha.

Estas investigaciones previamente descritas sugieren que variaciones en el gen DRD2 podrían estar involucradas en la respuesta clínica a los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia.

DEFINICIÓN DEL CONCEPTO “RESPUESTA CLÍNICA”, EN ESQUIZOFRENIA.

En la práctica clínica cotidiana, son tres los términos que se suelen emplear para caracterizar a los pacientes con esquizofrenia que no mejoran con los medicamentos antipsicóticos, estos son: resistencia al tratamiento, tratamiento refractario y no respondedores²⁰. Desafortunadamente esto dificulta la investigación ya que en numerosas

ocasiones estos términos son empleados como sinónimos, lo que dificulta la replicación de los hallazgos.

Con la finalidad de evitar confusiones, es importante mencionar que este estudio de investigación se centra en la definición del concepto: “**respuesta clínica**”, que es empleado en el meta – análisis de **Zhang J.P. et al**²¹. Este concepto lo define como una disminución del 50% del puntaje total del estado basal a la evaluación de seguimiento a 8 semanas, medido con las escalas PANSS, BPRS o CGI.

Con la finalidad de poder medir adecuadamente la respuesta clínica, así como la posible aparición de efectos adversos, en los estudios de farmacogenética es muy importante estar pendientes de que los pacientes tengan una adecuada adherencia a su tratamiento, evitando con esto registrar falsos resultados. Con respecto a lo anterior, Everett Koop menciona: *“Los medicamentos no funcionan en aquellos pacientes que no los toman”*⁴¹.

La magnitud de la falta de adherencia terapéutica se estima cercana al 50% en los pacientes que padecen enfermedades crónicas⁴². Al menos en la mitad de éstos, los beneficios potenciales de la terapia prescrita se ven mermados a causa de esta falta de adherencia. Según las patologías la variabilidad de los datos encontrados es significativa: 75% de incumplimiento en los trastornos psiquiátricos, 70% en asmáticos, 50% en hipertensos y diabéticos, 30-40% en patología aguda⁴³.

DEFINICIÓN DEL CONCEPTO “ADHERENCIA AL TRATAMIENTO” EN ESQUIZOFRENIA

Durante varias décadas los investigadores han tratado de encontrar las causas de la pobre adherencia a los fármacos antipsicóticos y han propuesto estrategias para intentar

mejorarla. Desafortunadamente no existe hasta el momento un consenso general acerca de cómo debe ser definida y medida. A nivel internacional la definición más empleada es la propuesta por Fenton W., et al⁴⁴ que la define como: “La medida en que el comportamiento de un paciente coincide con la indicación médica”.

Existen diversas maneras de medir la adherencia a los antipsicóticos, a menudo son dicotomizadas en “subjetivas/indirectas” y “objetivas/directas”.⁴¹⁻⁴⁸

Subjetivas/Indirectas: incluyen los auto-reportes del paciente, reportes del proveedor del tratamiento (familiar, cuidador primario, enfermera o psiquiatra) o aplicación de escalas dentro de las que podemos encontrar la escala ROMI (*Rating of Medication Influences*) “valoración de influencia de los medicamentos”, TCI (*Treatment Compliance Interview*) “Entrevista del cumplimiento al tratamiento”, la DAI (*Drug Attitude Inventory*) “Inventario de la actitud al medicamento” o la MARS (*Medication Adherence Rating Scale*) “escala de medición de la adherencia al medicamento.

En cuanto a las formas “objetivas/directas” se encuentran el conteo de píldoras, monitorización electrónica, medición de los niveles plasmáticos en sangre o en orina del fármaco y de forma reciente, el método denominado MEMS (*Medication Event Monitoring System*) que consiste en un pequeño contenedor que es capaz de llevar un registro electrónico exacto del número de ocasiones en la que es abierto, con fecha y hora.

Velligan, et al⁴⁹ llevó a cabo una revisión sistemática internacional de todos los artículos que implicaban la medición de la adherencia a los fármacos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia durante los últimos 30 años, reportando un total de 161 estudios que miden la adherencia a los antipsicóticos. Es importante mencionar que Velligan et al⁴⁹ reporta que 107 de estos estudios a nivel internacional, es decir el 66.45% se basa en auto-reportes del paciente o reportes del proveedor del tratamiento. Es evidente que este

tipo de medición conlleva un componente subjetivo, el cual es susceptible de sesgo, sin embargo, es el método más usado a nivel internacional.

Además resalta el hecho de que formas “objetivas de medición”, aunque son más confiables, como la medición de los niveles plasmáticos de los antipsicóticos, quizá no sea la mejor opción debido a la gran variabilidad entre cada paciente y a que se carece de datos acerca de los niveles terapéuticos óptimos, sobre todo con los antipsicóticos atípicos.

Para la presente investigación se emplearon los criterios propuestos por O'Donnell et al.⁵⁰, los cuales son los más empleados a nivel internacional de acuerdo a lo reportado en la revisión de Velligan D, et al⁴⁹, y los cuales se basan en información clínica obtenida del paciente y del proveedor del tratamiento (familiar, cuidador, enfermera, psiquiatra). Consta de 4 categorías que equivalen al porcentaje de tiempo que el paciente cumplió con su tratamiento:

Adherencia:

1. Ninguna o irregular (0-24%),
2. Predominantemente irregular (25 – 49%),
3. Predominantemente regular (50-74%),
4. Constante (75-100%).

De forma posterior se dicotomiza a los pacientes en “Buena adherencia” aquellos que presentan un puntaje $\geq 75\%$ o “Pobre adherencia” $\leq 74\%$.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Los efectos adversos son todas aquellas reacciones perjudiciales e inesperadas a los medicamentos administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos^{1,2,4}.

Los eventos adversos más frecuentes provocados por el uso de los medicamentos antipsicóticos podrían dividirse en términos generales en dos grandes grupos:

1. Relacionados con los antipsicóticos de primera generación: efectos extrapiramidales como distonía, bradicinesia, temblor, acatisia, coreatetosis; anhedonia; sedación; ganancia de peso moderada, hiperprolactinemia, galactorrea y amenorrea en mujeres y ginecomastia en hombres, disminución de la función sexual en ambos géneros; hipotensión postural, prolongación del intervalo QT.

2. Relacionados con los antipsicóticos de segunda generación: ganancia de peso (con olanzapina y clozapina); diabetes mellitus, hipercolesterolemia (hipertrigliceridemia, trastornos del movimiento moderados (risperidona, aripiprazol, ziprasidona); hipotensión postural; hiperprolactinemia (con risperidona); convulsiones (con clozapina); salivación nocturna (clozapina); agranulocitosis (clozapina); miocarditis (clozapina); opacidades oculares (con clozapina)]^{1,2,4}.

En este estudio en particular, nos enfocamos en la aparición de los Efectos Extrapiramidales (EPS) debido a que estos se presentan hasta en un 75% de los pacientes que reciben antipsicóticos convencionales.

Los efectos extrapiramidales son aquellos signos y síntomas que se presentan debido al bloqueo de los receptores D2 en la vía dopaminérgica nigroestriatal; estos incluyen una variedad de trastornos del movimiento que pueden presentarse de forma aguda o tardía^{1,4}.

A continuación se describen brevemente los principales Efectos Extrapiramidales (EPS):

Distonías agudas: Son movimientos no coordinados con espasmos musculares y posturas anormales de las extremidades, de los cuales el paciente es consciente. Se presentan principalmente en hombres jóvenes. Los sitios más comunes de presentación son: la boca (trismus, apertura involuntaria, protrusión y torsión lingual), ojos y nuca^{2,4}.

Acatisia: Es el efecto adverso más frecuente por la administración de antipsicóticos, manifestado como un sentimiento de agitación e inquietud motora de miembros inferiores, con dificultad para permanecer sentado.

Parkinsonismo: Se presenta después de la segunda semana del tratamiento con rigidez muscular, con fascies en máscara, salivación, micrografía, habla monótona, fatiga y temblor de reposo (afectando principalmente extremidades y cabeza)².

Disquinesia Tardía: Consiste en movimientos coreiformes, atetósicos o rítmicos (estereotipados), de carácter involuntario y tics orales (síndrome buco-linguo-masticador), de inicio insidioso y que llevan a trastornos en la deglución y el habla, problemas respiratorios [disquinesia respiratoria con ritmo irregular y respiraciones poco profundas], anomalías en la marcha, posturas anormales, disminución de peso (por hiperactividad), fracturas, ansiedad, depresión y suicidio⁴.

Síndrome Neuroléptico Maligno: Trastorno de vías dopaminérgicas de aparición rápida (horas a días) por la prescripción de altas dosis de antipsicóticos convencionales de alta potencia, por ascensos rápidos en la dosificación en pacientes jóvenes (< 40 años) o por la administración concomitante de clozapina con litio y prolíxina con Haloperidol en pacientes con diagnóstico de trastornos afectivos. Se manifiesta con hipertermia,

disfunción autonómica (sudoración de rápida desaparición, piel pálida, estremecimiento), hipertonía muscular y delirium (síntomas cardinales); adicionalmente, disfagia, temblor, incontinencia, taquicardia, hipertensión arterial, mutismo, disartria, convulsiones, estupor y coma^{1,2,4}.

FARMACOGENÉTICA DE LOS EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES.

Hasta el momento solo la Disquinesia Tardía (DT) ha sido el único efecto extrapiramidal estudiado en la farmacogenética de los antipsicóticos. Aunque los mecanismos precisos de la DT no están completamente explicados, se ha postulado que el exceso de actividad de la neurotransmisión de la dopamina en los ganglios basales y el aumento de la expresión de la familia D2 de los receptores de la dopamina (DRD2, DRD3 y DRD4) desempeñan un papel importante en su fisiopatología⁵⁵.

Zai et al⁵³ investigaron 12 polimorfismos que abarcaban el gen DRD2 y su asociación con la Disquinesia Tardía (DT) en muestras de pacientes blancos europeos (n=202) y afroamericanos (n=30). Se encontró que el polimorfismo C957T, y el polimorfismo adyacente C939T, se asociaban de forma significativa con la DT ($p=0.013$ y $p=0.022$, respectivamente). Sin embargo, los polimorfismos del gen DRD2 no se asociaron con la gravedad de la DT medida con la escala AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*). Concluyeron que las variaciones genéticas del DRD2 podrían estar implicadas en la DT en la población blanca, aunque se necesitan nuevas investigaciones.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las variantes del gen DRD2 se encuentran asociadas con la respuesta clínica al tratamiento con antipsicóticos en los pacientes con esquizofrenia?

3. JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no existe información en el campo de la farmacogenética en la esquizofrenia en población mexicana. Ha sido descrito que hasta 1 de cada 3 pacientes presenta una pobre respuesta al tratamiento²². Aunado a esto, la experiencia clínica ha mostrado que los pacientes que tienen un predominio de síntomas negativos de la enfermedad presentan una pobre respuesta a los antipsicóticos en general. Es por esta razón, que se vuelve imprescindible realizar investigaciones que nos den conocimiento acerca de variantes genéticas asociadas con una falta de respuesta clínica.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar si variantes genéticas del DRD2 se encuentran asociadas con la respuesta clínica al tratamiento con antipsicóticos en pacientes mexicanos con esquizofrenia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Analizar si los SNP rs1799978, rs6479, rs6277 y rs1800497 del gen DRD2 se encuentran asociados a la respuesta clínica a los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia.

2) Analizar si los SNP rs1799978, rs6479, rs6277 y rs1800497 del gen DRD2 están asociados a la presencia de síntomas extrapiramidales, en los pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos de acuerdo a las escalas SAS y AIMS.

5. HIPÓTESIS

Variantes alélicas del DRD2 están asociadas con la respuesta clínica a los antipsicóticos en los pacientes con esquizofrenia.

6. MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio, De acuerdo a la clasificación de Feinstein A²³:

Se trata de un estudio comparativo, de causa efecto (analítico).

De acuerdo al tipo de agente, se trata de una maniobra.

En cuanto a la asignación del agente, se trata de un escrutinio.

En cuanto a la dirección en el tiempo y recolección de datos, se clasifica como longitudinal- prospectivo.

De acuerdo a los componentes de los grupos, homodémico.

Población en estudio; selección y tamaño de la muestra

Se estudió a pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos del DSM-IV TR para esquizofrenia. La muestra fue obtenida de pacientes de la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM).

El cálculo del poder de la muestra para 100 pacientes fue de 0.88 ($\alpha=0.05$), bajo un modelo de herencia aditivo, con una prevalencia de la enfermedad en población mexicana del 1% y tomando en cuenta la frecuencia más baja del alelo de riesgo= 0.25 fue estimado mediante el programa estadístico Quanto, versión 1.2.3.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con esquizofrenia diagnosticada de acuerdo a los criterios del DSM-IV-TR, de la Clínica de Esquizofrenia del INPRFM.
- Hombres y Mujeres entre 18 y 69 años de edad.
- Que les sea iniciado tratamiento con alguno de los siguientes antipsicóticos típicos: haloperidol, trifluoperazina, zuclopentixol, flupentixol, perfenazina, sulpiride o atípicos: risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulpidire o paliperidona (tomando en cuenta la mayor afinidad hacia los receptores D2) como único antipsicótico.
- Que hayan permanecido durante un periodo de al menos una semana libre de antipsicóticos. (periodo de lavado).
- Que presenten un puntaje global de al menos 90 puntos en la escala PANSS, en su evaluación del estado basal.
- Que tengan la capacidad de comprender y otorgar su consentimiento para participar en el estudio por medio de la firma de la carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes gravemente desorganizados o con riesgo de agitación psicomotriz.
- Que no estén de acuerdo en participar en el estudio.

Criterios de eliminación:

- Si habiendo aceptado al principio y una vez iniciado el estudio quieran dejar de participar.
- Que no sea posible su evaluación al menos hasta la semana 4.
- Que presenten una “pobre adherencia” al tratamiento de acuerdo a lo propuesto por O'Donnell et al⁵⁰.

PROCEDIMIENTO.

Se llevó a cabo la selección de pacientes candidatos en coordinación muy estrecha con el Dr. Raúl Escamilla y el Dr. Ricardo Saracco, médicos psiquiatras adscritos a la Clínica de Esquizofrenia del INPRFM. Se invitó a los pacientes a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado, se procedió a realizar una entrevista con la finalidad de obtener antecedentes y datos sociodemográficos, durante esa misma cita el alumno, realizó las escalas PANSS de 5 factores, CGI de esquizofrenia, escala Simpson – Angus de síntomas extrapiramidales y la escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIM) estas medidas fueron consideradas como: “medidas del estado basal”, al finalizar la entrevista se tomó una muestra de 5 ml de sangre venosa del paciente, misma que se mantuvo bajo resguardo del Laboratorio de Genética del instituto. El alumno llevó un seguimiento de los pacientes durante 8 semanas, como es propuesto por la mayor parte de los estudios de farmacogenética en esquizofrenia a nivel internacional²¹. El seguimiento consistió de dos citas, en las que se aplicaron las mismas escalas mencionadas anteriormente, en la semana 4 y al finalizar el seguimiento en la semana 8. Al finalizar el seguimiento se procedió a realizar el análisis genético, garantizando con esto, que el alumno y los otros investigadores implicados, se mantuvieran ciegos a las variantes genéticas de los pacientes hasta la finalización del estudio.

Finalmente, para el análisis de los datos, se procedió a categorizar a los pacientes que cumplieron los criterios de “respuesta clínica” y fueron agrupados como “respondedores” y “no respondedores”.

ANÁLISIS GENÉTICO

1- Extracción de ADN genómico.

Se obtuvo el ADN mediante el uso del kit de extracción "Wizard Genomic DNA Purification", a partir de 5 ml de sangre periférica.

2- Análisis genético de los SNPs rs1799978, rs6479, rs6275 y rs1800497 del gen DRD2.

La genotipificación de cada una de las regiones fue realizada mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción fue de 5 ml y contuvo las siguientes condiciones de reacción: 20 ng of genomic DNA, 2.5 μ L de TaqMan Master Mix, y 0.125 μ L de 20x de las sondas “Assay made to order”. La amplificación fue llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación alélica fue llevada a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

A continuación se resumen en la tabla 2, los tipos de variables investigadas en este estudio, así como los instrumentos empleados en su medición.

TABLA 2. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Variables	Tipo	Medición
Sociodemográficas		
Edad	Dimensional	Años
Sexo	Dicotómica	Masculino/Femenino
Estado Civil	Dicotómica	Con pareja/ Sin pareja
Escolaridad	Dimensional	Años de estudio.
Características clínicas		
Duración de la Psicosis no Tratada	Dimensional	Semanas
Edad de inicio del padecimiento	Dimensional	Años
Antecedentes familiares	Categórica	Sin antecedentes familiares, de 1er grado, de 2do grado
Síntomas Negativos, Positivos, Cognitivos, Excitación y Depresión/ansiedad.	Ordinal	Calificación PANSS
Gravedad del cuadro clínico.	Ordinal	Calificación CGI-G
Mejoría en el cuadro clínico	Ordinal	Calificación CGI-M
Síntomas extrapiramidales secundarios de los antipsicóticos	Ordinal	Calificación Escala de Acatisia de Simpson Angus
Movimientos involuntarios asociados a los antipsicóticos	Ordinal	Calificación escala AIMS.
Respuesta Clínica	Dicotómica	Disminución del 50% del score total de la PANSS del estado basal a las 8 semanas. Zhang J.P. et al ²¹ "Respondedores" "No respondedores"
Adherencia al Tratamiento	Dicotómica	"Buena Adherencia" \geq 75% o "Pobre adherencia" \leq 74%. O'Donnell et al. ⁵⁰
Polimorfismos del DRD2	Categórica	rs 6479, rs1799978, rs6275, rs1800497

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de las características socio-demográficas se llevó a cabo mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, medias y desviación estándar (D.E.) para las variables continuas. Se realizó una comparación entre cada una de las variables de los grupos de pacientes “respondedores” y “no respondedores” con prueba χ^2 . El análisis de frecuencias de genotipo y alelos se realizó con la prueba de χ^2 en tablas de contingencia de 2x2 y 2x3. Se realizó para cada SNP el análisis del equilibrio de Hardy–Weinberg mediante el programa HWE.

El análisis de desequilibrio de enlace entre los SNPs analizados se llevó a cabo mediante el cálculo del parámetro D' utilizando el programa THESIAS (*Testing Haplotype Effects in Association Studies*) (Tregouet and Garelle, 2007). Este programa también fue utilizado para analizar el efecto de cada haplotipo, expresado como OR en relación al haplotipo más frecuente en la muestra analizada.

ESCALAS DE MEDICIÓN

En tabla 3, se resumen las principales propiedades psicométricas de las escalas que se emplearon en el estudio^{24 - 38}.

TABLA 3. PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LAS ESCALAS

ESCALA	SENSATEZ	CONSISTENCIA	VALIDEZ
<p>Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia.</p> <p>(PANSS)</p> <p>Kays et al. 1987.</p>	<p>Consta de 30 ítems que evalúan severidad de los síntomas y diferencian cada uno de los grupos de síntomas (positivos, negativos y psicopatología en general) con una escala tipo Likert, del 1 al 7 en severidad.</p> <p>Es la escala más empleada para valorar respuesta al tratamiento y el cambio en el mismo</p>	<p>Externa: coeficiente de correlación inter evaluador: 0.81 a 0.90. Coeficiente de correlación intra clase 0.85.</p> <p>Interna: Se reporta un alfa de Cronbach de 0.92 para su homogeneidad interna.</p>	<p>Validez de Convergencia: SAPS y S. positivos (r=0.77), SANS Y S. negativos (r=0.77), Psicopatología Gral y CGI (r= 0.75).</p> <p>Análisis factorial realizado por Lindenmayer et al, obtuvieron un modelo de 30 variables agrupadas en 5 subgrupos (positivo, negativo, cognitivo, excitación y depresión/ansiedad)</p>
<p>Escala de Impresión Clínica Global – Esquizofrenia.</p> <p>(CGI – SCH)</p> <p>Haro et al. 2003.</p>	<p>Evalúa la severidad de los grupos de síntomas y su cambio.</p> <p>Tiene 2 categorías; severidad y grado de cambio, cada una tiene 5 grupos de síntomas (positivos, negativos, depresivos, cognitivos y global) en una escala tipo Likert, del 1 al 7 en severidad.</p>	<p>Externa: coeficiente de correlación inter evaluador: 0.85.</p> <p>Interna: test re test: 0.71</p>	<p>Validez de convergencia con PANSS: coeficiente de correlación de Pearson de 0.86.</p> <p>Se ha reportado una sensibilidad al tratamiento de 0.79, con PANSS.</p>
<p>Escala de Acatisia de Simpson – Angus. (SAS)</p> <p>Simpson – Angus et al. 1970.</p>	<p>Instrumento de 10 ítems que evalúa la presencia y severidad de los síntomas extrapiramidales.</p> <p>Se evalúan en una escala del 0 a 4.</p>	<p>Externa: confiabilidad inter evaluador. Coeficiente de correlación de = 0,80.</p> <p>Interna: Coeficiente alfa de Cronbach global de la escala de 0,92.</p>	<p>Validez de Convergencia: Coeficiente de correlación de Pearson = 0,86, con CGI.</p>
<p>Escala de Movimientos Involuntarios Anormales. (AIMS)</p> <p>Guy et al. 1976.</p>	<p>Instrumento de 12 ítems que evalúa los movimientos involuntarios asociados con los fármacos antipsicóticos.</p> <p>Los primeros 6 ítems valoran la gravedad de los movimientos en tres grandes áreas anatómicas (facial/oral, extremidades y tronco), luego hay 3 ítems para emitir un juicio global y otros 2 para el estado dental del paciente. Su puntuación es de 0 a 4.</p>	<p>Externa: Confiabilidad inter observador oscila entre 0.5 y 0.81.</p> <p>Interna: Coeficiente alfa de Cronbach global de la escala de 0,82.</p>	<p>La validez del instrumento ha sido estudiada mediante aparatos electrónicos que detectan movimientos musculares en boca, obteniendo valores de correlación de 0.72</p>

IMPLICACIONES ÉTICAS

Se trató de un estudio de riesgo mínimo debido a la extracción de 5 ml de sangre venosa³⁹. El estudio se adaptó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki. A todos los participantes se les explicó verbalmente el procedimiento a realizar y se solicitó su consentimiento por escrito para su participación en el estudio guardando su confidencialidad. Además, se pidió el consentimiento de un testigo, para garantizar el entendimiento y comprensión de los procedimientos a seguir para la realización del estudio.

El estudio contó con la aprobación del comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

ORGANIZACIÓN (*Recursos humanos y materiales*)

Las entrevistas, aplicación de las escalas y seguimiento de los pacientes, fueron llevados a cabo por el alumno (Iván Dersu Vargas Cardoso), siendo asignados códigos numéricos a los datos obtenidos para mantener la confidencialidad de cada paciente. La toma de la muestra fue realizada por técnicos especializados. La genotipificación de cada polimorfismo fue realizada en el laboratorio de genética.

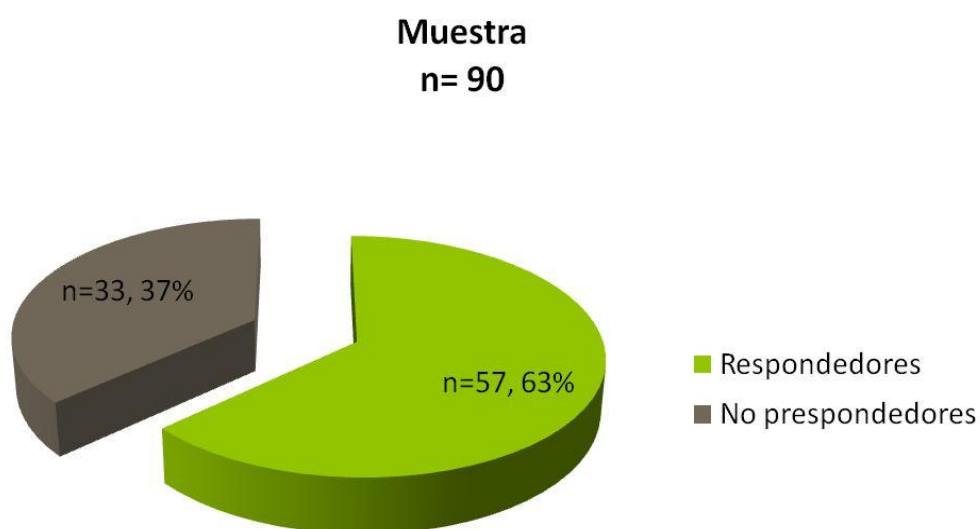
7. RESULTADOS

Características socio-demográficas:

El tamaño de muestra del estudio en su fase inicial fue de 100 sujetos, que cumplieron con los criterios de inclusión del protocolo y que aceptaron participar mediante la firma de la carta de consentimiento informado. De estos 100 sujetos, 10 fueron eliminados del estudio debido a los siguientes motivos: 7 sujetos cumplieron los criterios para una "pobre adherencia al tratamiento", de acuerdo a los criterios de O'Donnell et al⁵⁰, y a 3 sujetos no fue posible localizarlos para su seguimiento final en la semana 8. De tal manera, el total de sujetos incluidos en el estudio fue de 90 sujetos.

De estos 90 sujetos, el 63% (n=57) fue categorizado en el grupo de "respondedores" y el 37% (n=33) como "no respondedores" de acuerdo a los criterios ya expuestos como se muestra en la gráfica 1.

GRÁFICA 1. PORCENTAJE DE CADA GRUPO DE SUJETOS DE LA MUESTRA.



La tabla 4, presenta las características socio-demográficas, así como el resultado del análisis estadístico.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.

MUESTRA n= 90	"RESPONDEDORES" n=57	"NO RESPONDEDORES" n= 33	P
Género			P = 0,48
Masculino	37 (64%)	19 (57%)	
Femenino	20 (36%)	14 (43%)	
Edad (años)	33.95 (DE= 10.29)	36.18 (DE=8.82)	p= 0.16
Escolaridad (años)	9.33 (DE= 2.70)	9.8 (DE=2.38)	p= 0.21
Edo. Civil			p= 0.21
Sin pareja	47 (83%)	30 (91%)	
Con pareja	10 (17%)	3 (9%)	
Ocupación			p=0.75
Desempleado	26 (44%)	15 (46%)	
Hogar	15 (27%)	6 (19%)	
Estudia	2 (4%)	1 (2%)	
Empleado	14 (25%)	11 (36%)	
Nivel Socioeconómico			p= 0.09
Bajo	44 (77%)	20 (60%)	
Medio	13 (23%)	13 (40%)	
Alto	0	0	

Como podemos observar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características socio-demográficas entre el grupo de respondedores y no respondedores.

En la tabla 5, se muestran los resultados obtenidos en relación a las características clínicas de la muestra.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA

MUESTRA n= 90	"Respondedores" n= 57	"No respondedores" n= 33	p
Diagnóstico			p= 0.68
E. Paranoide	42 (74%)	26 (79%)	
E. Catatónica	1 (2%)	0	
E. Indiferenciada	14 (24%)	7 (21%)	
Edad de inicio (años)	24.7 (DE= 9.4)	23.4 (DE=6.2)	p= 0.24
*DPNT (semanas)	26.90 (DE= 41.48)	20.80 (DE=84.57)	p= 0.57
Antecedente familiar			p= 0.43
Sin antecedente	34 (60%)	22(67%)	
1er grado	12(21%)	8 (24%)	
2do grado	11(19%)	3 (9%)	
Tipo de Antipsicótico			p = 0.02
¹ Típicos	22 (39%)	21 (63%)	
² Atípicos	35(61%)	12 (37%)	
1. Típicos			
Haloperidol	12 (55%)	9 (43%)	
Sulpiride	8 (36%)	7 (33%)	
Trifluoperazina	2 (9%)	1 (5%)	
Perfenazina	0	4 (19%)	
2. Atípicos			
Olanzapina	12 (34%)	3 (25%)	
Risperidona	20 (57%)	7 (58%)	
Amisulpiride	3 (9%)	2 (17%)	

*DPNT=Duración de la Psicosis No Tratada.

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos de sujetos y el tipo de antipsicótico, en el grupo de sujetos "respondedores" fue más frecuente el tratamiento con antipsicóticos atípicos, en tanto que, en el grupo de sujetos "no respondedores" fue más común el tratamiento con antipsicóticos típicos.

Al llevar a cabo el análisis de Hardy-Weinberg, encontramos que las cuatro regiones se encontraron en equilibrio ($p \geq 0.05$).

A continuación se muestran las tablas de las frecuencias de genotipos y alelos para cada región estudiada.

TABLA 6. FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO TAQ1A (rs1800497) Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESPUESTA CLÍNICA

	n	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			FRECUENCIA DE ALELOS	
		A1A1	A1A2	A2A2	A1	A2
	90					
RESPONDEDORES	57	21 (0.37)	22 (0.38)	14 (0.25)	64 (0.56)	50 (0.44)
NO RESPONDEDORES	33	7 (0.21)	16 (0.49)	10 (0.30)	30 (0.45)	36 (0.55)

Genotipos: $\chi^2=2.38$ gl=2 p=0.35
 Alelos: $\chi^2=1.91$ gl=1 p=0.16

En la tabla 6, se muestran las frecuencias de genotipos observadas en nuestro estudio y que resultaron ser similares a las ya reportadas en las bases de datos de acceso internacional para el polimorfismo rs1800497 en población Mexicana⁵⁶. Las frecuencias por genotipo fueron para el A1A2 (0.57), A1A1 (0.30) y el homocigoto a A2 (0.12). Las frecuencias alélicas que encontramos en nuestra muestra fueron similares a las reportadas, siendo para el alelo A1 (0.59) y el alelo A2 (0.41). Como podemos observar no encontramos ninguna asociación entre las variantes genéticas de este polimorfismo y la respuesta clínica (Tabla 6).

TABLA 7. FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO rs1799978 (-241 A/G) Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESPUESTA CLÍNICA.

	n	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			FRECUENCIA ALÉLICA	
		AA	AG	GG	A	G
"RESPONDEDORES"	57	44 (0.77)	13 (0.23)	0	101 (0.89)	13 (0.11)
"NO RESPONDEDORES"	33	26 (0.79)	7 (0.21)	0	59 (0.90)	7 (0.10)

Genotipos: $X^2=0.03$ gl=2 p=0.98
 Alelos: $X^2=0.03$ gl=1 p=0.86

En cuanto al polimorfismo rs1799978 (Tabla 7), encontramos que las frecuencias de genotipos en nuestra muestra, resultaron ser similares a las ya reportadas en las bases de datos de acceso internacional en población Mexicana⁵⁶. Las frecuencia de genotipos fueron AA (0.80), seguido por el AG (0.20)⁵⁶ y no se encontró ningún paciente homocigoto al alelo G. En cuanto a la frecuencia de alelos también resultaron ser similares a las ya reportadas para la población mexicana, siendo para el alelo A de (0.90) y para el alelo G (0.10). No encontramos ninguna asociación entre las variantes genéticas de este polimorfismo y la respuesta clínica.

TABLA 8. FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO rs6275 (C939T) Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESPUESTA CLÍNICA.

	n	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			FRECUENCIA ALÉLICA	
		TT	CT	CC	C	T
RESPONDEDORES	57	25 (0.43)	25 (0.43)	7 (0.14)	39 (0.34)	75 (0.66)
NO RESPONDEDORES	33	8 (0.24)	16 (0.48)	9 (0.28)	34 (0.51)	32 (0.49)

Genotipos: $X^2=4.93$ gl=2 p=0.08
 Alelos: $X^2=5.19$ gl=1 p=0.02

En cuanto al polimorfismo rs6275 (Tabla 8), las frecuencias de genotipos en nuestra muestra son diferentes a las reportadas en mexicanos de la población general⁵⁶. Las frecuencias por genotipo fue para el CC (0.52), CT (0.40) y TT (0.08). En cuanto a la frecuencia de alelos también encontramos diferencias respecto a lo ya reportado, la frecuencia para el alelo C (0.72) y el alelo T (0.28). Sin embargo, vale la pena mencionar que las frecuencias que estamos reportando son en pacientes con esquizofrenia, a diferencia de las que fueron reportadas en población general⁵⁶. Como se puede observar, encontramos una diferencia estadísticamente significativa al realizar el análisis; el alelo T se encontró con mayor frecuencia en el grupo de sujetos "respondedores" comparado con los "no respondedores".

TABLA 9. FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO rs6279 (C1856G) Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESPUESTA CLÍNICA.

	n	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			FRECUENCIA ALÉLICA	
		CC	CG	GG	C	G
RESPONDEDORES	57	31 (0.55)	21 (0.36)	5 (0.09)	83 (0.73)	31(0.27)
NO RESPONDEDORES	33	16 (0.49)	14 (0.42)	3 (0.09)	46 (0.70)	20 (0.30)

Genotipos: $X^2=0.31$ gl=2 p=0.85
 Alelos: $X^2=0.2$ gl=1 p=0.65

En cuanto a la aparición de Efectos Extrapiramidales (EPS) encontramos que de los 90 sujetos, 29 (32%) presentó EPS, mientras que 61 (68%) no los presentó.

A continuación se muestran los resultados que obtuvimos realizar el análisis de frecuencia de genotipos y alelos de cada región estudiada y su asociación con la aparición de EPS.

Tabla 10. Frecuencia de Genotipos y Alelos del polimorfismo Taq1A (rs1800497) y su asociación con los Efectos Extrapiramidales (EPS)

	n	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			FRECUENCIA ALÉLICA	
		A1A1	A2A2	A1A2	A1	A2
CON EPS	29	9 (0.31)	14 (0.49)	6 (0.20)	32 (0.56)	26 (0.44)
SIN EPS	61	19 (0.31)	29 (0.48)	13 (0.21)	67 (0.55)	55 (0.45)

Genotipos: $X^2=0.01$ gl=2 p=0.99
 Alelos: $X^2=0.02$ gl=1 p=0.88

Tabla 11. Frecuencia de Genotipos y Alelos del polimorfismo rs1799978 (-241 A/G) y su asociación con los EPS.

	n	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			FRECUENCIA ALELOS	
		AA	AG	GG	A	G
CON EPS	29	19 (0.66)	10 (0.34)	0	48 (0.82)	10 (0.18)
SIN EPS	61	48 (0.79)	13 (0.21)	0	109 (0.90)	13 (0.10)

Genotipos: $X^2=1.79$ gl=2 p=0.40
 Alelos: $X^2=1.53$ gl=1 p=0.21

Tabla 12. Frecuencia de Genotipos y Alelos del polimorfismo rs6275 (C939T) y su asociación con los EPS.

	n	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			FRECUENCIA ALÉLICA	
		CC	CT	TT	C	T
"CON EPS"	n=29	6 (0.21)	14(0.48)	9 (0.31)	26 (0.45)	32 (0.55)
"SIN EPS"	n=61	11(0.48)	27 (0.44)	23 (0.38)	49 (0.40)	73 (0.60)

Genotipos: $X^2=0.39$ gl=2 p=0.82
 Alelos: $X^2=0.35$ gl=1 p=0.55

Tabla 13. Frecuencia de Genotipos y Alelos del polimorfismo rs6279 (C1856G) y su asociación con los EPS.

	n	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			FRECUENCIA ALELOS	
		CC	CG	GG	C	G
CON EPS	29	11 (0.38)	16 (0.55)	2 (0.07)	38 (0.66)	20 (0.34)
SIN EPS	61	35 (0.57)	21 (0.35)	5 (0.08)	91 (0.75)	31 (0.25)

Genotipos: $X^2=3.55$ gl=2 p=0.16
 Alelos: $X^2=1.59$ gl=1 p=0.20

Como podemos observar, no encontramos asociación entre la aparición de efectos extrapiramidales y las cuatro regiones estudiadas en nuestra muestra.

Finalmente, la tabla 14, muestra el análisis por haplotipos del gen DRD2 y su asociación con la respuesta clínica.

TABLA 14. ANÁLISIS POR HAPLOTIPOS DEL GEN DRD2 Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESPUESTA CLÍNICA.

HAPLOTIPOS				FRECUENCIAS		OR		VALOR
rs1800497	rs1799978	rs6275	rs6279	Respondedores (57)	No respondedores (33)	(95% IC)		p
T	A	T	C	0.36	0.18	REFERENCIA		
C	A	C	C	0.14	0.27	2.97	(1.09-8.08)	0.03
C	A	C	G	0.08	0.05	0.67	(0.11-3.84)	0.66
C	A	T	C	0.11	0.10	1.07	(0.27-4.22)	0.91
T	A	C	C	0.04	0.07	2.42	(0.47-12.44)	0.28
T	A	T	G	0.08	0.17	3.52	(0.79-15.66)	0.09

Nota: rs1800497 A1=T, A2=C

Como podemos observar el haplotipo C-A-C-C se presentó de manera más frecuente en los pacientes “no respondedores”, comparado con los “respondedores”, lo que podría representar un haplotipo de riesgo casi tres veces mayor de no respuesta a los AP (OR=2.97, CI 1.09-8.08) (Tabla 14).

El análisis por haplotipos en los grupos de pacientes que presentaron o no EPS, no mostró asociación estadísticamente significativa (Tabla 15).

TABLA 15. ANÁLISIS POR HAPLOTIPOS ENTRE PACIENTES “CON EFECTOS” Y “SIN EFECTOS EXTRA PIRAMIDALES”.

HAPLOTIPOS				FRECUENCIAS		OR		VALOR
rs1800497	rs1799978	rs6275	rs6279	Sin EPS (61)	Con EPS (29)	(95% IC)		p
T	A	T	C	0.32	0.25	REFERENCIA		
C	A	C	C	0.19	0.14	0.75	(0.27-2.06)	0.57
C	A	C	G	0.07	0.08	1.07	(0.22-5.00)	0.92
C	A	T	C	0.10	0.11	1.08	(0.29-4.02)	0.90
T	A	C	C	0.04	0.07	2.42	(0.47-12.44)	0.28
T	A	T	G	0.09	0.13	1.47	(0.39-5.50)	0.56

Nota: rs1800497 A1=T, A2=C

8. DISCUSIÓN

Si bien la medicina individualizada podría ser una estrategia útil en el futuro para todos los tratamientos, existe un grupo de terapias en las que cobra especial relevancia, aquellas en las que los efectos secundarios son graves y frecuentes y aquellas en las que la optimización de la dosis, utilizando el método del ensayo y error, conlleva un periodo de tiempo demasiado largo, como es el caso de los fármacos antipsicóticos.

La mayoría de los fármacos antipsicóticos presentan una ventana terapéutica muy estrecha con lo cual la detección de la dosis óptima es una tarea muy difícil para los clínicos. En esto radica la importancia de la farmacogenética en el campo de la esquizofrenia⁵⁵.

La investigación farmacogenética en el área de los Trastornos Psiquiátricos y las Enfermedades Neurodegenerativas está aumentando considerablemente, con lo que cabe esperar que a mediano plazo se disponga de herramientas farmacogenéticas, que en la práctica clínica ayuden a tomar decisiones acerca del tratamiento individual de cada paciente.

En la última década han sido reportados interesantes avances en este campo, en particular en poblaciones asiáticas. Sin embargo, debemos recordar que estos hallazgos no pueden ser extrapolados a nuestra población, debido a que las frecuencias de los genotipos y alelos varían entre cada población.

En nuestro estudio encontramos que tanto las frecuencias de genotipos, como de alelos de los polimorfismos rs1800497 (Taq1A) y rs1799978 (-241A/G) resultaron similares a las reportadas previamente para población mexicana⁵⁶. Respecto a estos dos polimorfismos no encontramos asociación estadísticamente significativa con la respuesta clínica o con la aparición de efectos extrapiramidales.

El polimorfismo rs6275 (C939T) mostró resultados interesantes en nuestro estudio. En primer lugar las frecuencias de genotipos y alelos en pacientes con esquizofrenia fueron similares a las reportadas para población general mexicana⁵⁶.

Sin embargo, debemos resaltar que encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el alelo T del polimorfismo rs6275 (C939T) y la “respuesta” al tratamiento. Resulta muy interesante que este hallazgo no ha sido reportado en estudios previos de farmacogenética de los antipsicóticos para ningún grupo étnico, por lo que lo consideramos una de las aportaciones más importantes de este estudio. Estudios de transfección han reportado que este polimorfismo altera el plegado del mRNA, lo que lleva a una disminución de su estabilidad y su capacidad de movilidad, lo que a su vez se relacionó con una disminución de la expresión del receptor DRD2. (Duan et al⁵¹, 2003; Hirvonen et al⁵², 2004).

Aunado a los anteriores investigadores, Zai et al⁵³, reportaron la asociación entre el alelo T del polimorfismo rs6275 (C939T) y la aparición de disquinesia tardía en pacientes chinos con esquizofrenia. En su discusión comentan que esto podría implicar que estos pacientes son más “sensibles” a los antipsicóticos, ya que tienen un menor número de receptores DRD2.

Estas investigaciones, así como nuestro hallazgo, nos llevan a pensar que el polimorfismo rs6275 (C939T) probablemente tenga un papel relevante en la clínica, en particular en lo que respecta a la falta de respuesta en población mexicana.

En nuestro estudio no encontramos ninguna asociación entre la aparición de efectos extrapiramidales, no replicando los hallazgos de Zai et al⁵³, por lo que nuevas investigaciones son necesarias para aclarar la importancia clínica de este polimorfismo.

Respecto al polimorfismo rs6279 (C1856G) no se encuentran reportadas las frecuencias de genotipos y alelos específicamente para la población mexicana; sin embargo, comparado con la población europea, la frecuencia del alelo C fue mayor en pacientes mexicanos con esquizofrenia. No encontramos asociación estadísticamente significativa entre este polimorfismo y la respuesta clínica o la aparición de efectos extrapiramidales.

Otro hallazgo interesante encontrado en nuestro estudio, es el que concierne al análisis por haplotipos. En nuestra muestra encontramos que el haplotipo C-A-C-C podría representar un haplotipo de riesgo casi tres veces mayor para los pacientes "no-respondedores" (OR=2.97, CI 1.09-8.08).

Previamente ha sido reportada la asociación entre haplotipos del DRD2 y la "respuesta" a los fármacos antipsicóticos. Giegling et al⁵⁴, en el 2012, reportaron dos haplotipos del DRD2 asociados con la "respuesta" en una muestra de pacientes alemanes con esquizofrenia tratados con haloperidol. Estos fueron C-G-T-G-C-C (rs1124492-rs1124493-rs1079595-rs1079594-rs6277-rs6275) y A-C-C-C-C-A-T-C (rs2075654-rs2002453-rs2245805-rs2734836-rs1116313-rs1125393-rs7131440-rs12800853). El diseño de nuestro estudio consideró los antipsicóticos con mayor afinidad por el receptor D2 y no se enfocó en un solo antipsicótico, en nuestra muestra únicamente 21 pacientes recibieron tratamiento con haloperidol. De tal manera, el estudio de Giegling et al⁵⁴

representa un antecedente muy importante para nuestro estudio, ya que apoya el hallazgo sobre variantes del gen del DRD2 asociados con la "respuesta" al tratamiento con antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia.

Es de suma importancia comentar que el estudio cuenta con limitaciones relevantes. En primer lugar el tamaño de la muestra es pequeño y debido a esto, los resultados tienen poco poder estadístico y no pueden ser generalizables.

En segundo lugar la selección de los candidatos de acuerdo a su grupo étnico (mestizos mexicanos) fue realizada en base a selección clínica es decir; no fueron seleccionados mediante marcadores de ancestría para corroborar su grupo étnico.

En tercer lugar, no fue analizado cada fármaco antipsicótico de forma individualizada, sino que fueron analizados en grupo de acuerdo a su mayor afinidad por el receptor D2.

Aun así, consideramos que el estudio también tiene fortalezas. En primer lugar, este es a nuestro entender, el primer estudio de farmacogenética que investiga la asociación entre la "respuesta al tratamiento" con fármacos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia en población mestiza mexicana. Además el estudio tuvo un diseño longitudinal, prospectivo y se apegó a los criterios internacionales empleados en los estudios de farmacogenética de los antipsicóticos. Subrayamos el hecho de que la adherencia al tratamiento fue medida en cada uno de los participantes de acuerdo al consenso para medir adherencia al tratamiento con fármacos antipsicóticos, método que no está exento de limitaciones, ya que se basa en auto reportes del paciente, sus familiares y cuidadores, por lo que tiene un componente subjetivo; sin embargo, es el método más empleado por los investigadores a nivel internacional.

Consideramos que nuestro estudio aporta información relevante, ya que hasta el momento no ha sido reportada ninguna asociación entre haplotipos del DRD2 y la respuesta clínica a los antipsicóticos en la población mestiza mexicana, por lo que es necesario continuar con esta línea de investigación.

Actualmente, la capacidad de predecir la eficacia o la seguridad de un antipsicótico para un determinado paciente es limitada y se espera que la farmacogenética pueda constituir una herramienta eficaz. Los estudios de investigación en esta área se basan en la investigación de genes candidatos, seleccionados por su participación en los procesos farmacocinéticos (transportadores y enzimas metabólicas) o farmacodinámicos (receptores dopaminérgico) de los fármacos.

En la actualidad se encuentran disponibles en los mercados de países como España, test farmacogenéticos, que emplean en sus estrategias de mercadotecnia, mensajes que los hacen ver como herramientas infalibles para la prescripción de antipsicóticos. Uno de ellos es el AmpliChip CYP450 (Roche, Basel, Switzerland), que estima la capacidad metabólica del paciente basándose en polimorfismos del CYP2D6 y CYP2C19. Otro caso es el de PGxPredict (Clinical data, Inc., New Haven, CT) para la clozapina, que se anuncia como predictor del riesgo de aparición de agranulocitosis como efecto secundario. En este sentido, debemos subrayar el hecho de que al menos para la población mestiza mexicana, aún no se cuenta con suficientes estudios de farmacogenética que nos brinden la información que necesitamos conocer antes de que este tipo de herramientas sean usadas de forma generalizada.

Debido a lo anterior, consideramos que es necesario replicar estudios como este con muestras más grandes de nuestra población y consideramos que este estudio, a pesar de

sus limitaciones, es una buena base para continuar las investigaciones de farmacogenética de los antipsicóticos en México.

CONCLUSIONES

1. El alelo T del polimorfismo rs6275 (C939T) presentó asociación estadísticamente significativa con el grupo de sujetos "respondedores", comparado con los "no respondedores, en pacientes con esquizofrenia de la población mestiza mexicana.
2. El haplotipo C-A-C-C del gen DRD2, podría representar un haplotipo de riesgo casi tres veces mayor asociado con la no respuesta a los antipsicóticos.
3. No encontramos asociación para ninguna de las regiones del gen DRD2 y la aparición de Efectos Extrapiramidales en nuestra muestra.
4. Este es a nuestro entender el primer estudio de farmacogenética de los antipsicóticos en una muestra de pacientes con esquizofrenia de población mestiza mexicana.

REFERENCIAS

1. Kaplan and Sadock. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8a Ed. Edit. Lippincott Williams & Wilkins. 2005, pp 1330-1345.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4° Ed. Text Revision, 2000.
3. De la Fuente R, Medina Mora M, Caraveo J. Salud Mental en México. 1ª Ed. Edit. Fondo de Cultura Económica. 1997. Pp 117-124.
4. Schatzberg A. Psicofarmacología clínica, 4a edición, edit Ars Medica, 2007 pp 48 – 60
5. Hoenicka J, Aragüés M, Rodríguez G. et al. C957T DRD2 polymorphism is associated with schizophrenia in Spanish patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 2006; 114: 435–438.
6. Isaza C, Sepulveda – Arias JC, Henao J. La farmacogenómica en Medicina. *Colombia médica.* 2009.(40). 327 – 46
7. Kapur, S. & Seeman, P. Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, (2001). 158, 360 -369.
8. Kirov G., O'Donovan MC., Owen MJ. Finding schizophrenia genes. *J. Clin. Invest.* 2005;115:1440–1448.
9. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat.* 2004;23(6):540–5.
10. Windemuth A. Physiogenomic Analysis of Localized fMRI Brain Activity in Schizophrenia. *Ann Biomed Eng.* 2008 June; 36(6): 877–888.

11. Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, et al. Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet* 1994; 343: 703–704.
12. Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, Tagaya H, Yano S, Shimizu H et al. Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet* 1994; 343: 703–704.
13. Verga M, Macciardi F, Pedrini S, Cohen S, Smeraldi E. No association of the Ser/Cys311 DRD2 molecular variant with schizophrenia using a classical case control study and the haplotype relative risk. *Schizophr Res* 1997; 25: 117–121.
14. Duan J, Wainwright MS, Comeron JM et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum. Mol. Genet.* 2003;12:205–216.
15. Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Mol. Psychiatr.* 2003; 8: 911–915.
16. Vijayan N.N. et al. Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population. *Behav Brain Funct.* 2007; 3: 34.
17. Glatt SJ. et al. Family-based association testing strongly implicates DRD2 as a risk gene for schizophrenia in Han Chinese from Taiwan. *Mol Psychiatry.* 2009 September; 14(9): 885–893.
18. Lawford BR, Young RM, Swagell CD et al. The C/C genotype of the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor is associated with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005;73:31–37.

19. Voisey J. et al. DRD2 polymorphism predicts PANSS score variability in schizophrenia patients treated with antipsychotics. *Psychiatry Research* 177 (2010) 367–368A.
20. Xing Q. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007 Oct;10(5):631-7.
21. Zhang J.P et al. Dopamine D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: A meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2010 July; 167(7): 763–772
22. Cervera E, Seva A. Esquizofrenia resistente al tratamiento farmacológico. *Actas Esp Psiquiatria.* 2006; 34(1):48-54.
23. Feinstein A. *Clinical Epidemiology.* Ed W.B. Saunders Company, 1985, pp 12 – 25.
24. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. The positive and negative symptom scale (PANSS). *Soc Behav Sci Doc* 1986;17:28–29.
25. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. *Positive and Negative Síndrome Scale Manual.* North Tonawanda, NY, Multi-Health Systems, 1994.
26. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 1962; 10: 799-912.
27. Lancon C, Auquier P, Nayt G, Reine G. Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res* 2000;42:231–239.
28. Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. Five-factor model of schizophrenia. Initial validation. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 631-8.

29. Peralta Martin V, Cuesta Zorita MJ. [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients.] *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1994;22:171–177.
30. Lancon C, Reine G, Llorca PM, Auquier P. Validity and reliability of the French-language version of the positive and negative syndrome scale (PANSS). *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:237–243.
31. Muller MJ, Rossbach W, Dannigkeit P, Muller-Siecheneder F, Szegedi A, Wetzel H. Evaluation of standardized rater training for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res* 1998; 32:151–160.
32. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1990;24:73-88.
33. Lindström E, Wieselgren IM, von Knorring L. Interrater reliability of the Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 192-5.
34. Guy W, ed. Clinical global impression. In: 2 ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (revised). Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976: 217–221.
35. Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, Rodriguez MJ, Rele R, Orta J, Kharbeng A, Araya S, Gervin M, Alonso J, Mavreas V, Lavrentzou E, Lontos N, Gregor K, Jones PB; SOHO Study Group. The Clinical Global Impression- Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;(416):16-23.
36. Van Os J. Assessment of remission in schizophrenia with the CGI and CGI-SCH scales. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115:164.

37. Leucht S, Engel R: The relative sensitivity of the Clinical Global Impressions Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale in antipsychotic drug trials. *Neuropsychopharmacol* 2006, 31:406-412.
38. Naber D, Vita A: Tools for measuring clinical effectiveness. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004, 14(Suppl 4):S435-S444.
39. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 17.
40. Peuskens J, Risperidone Study Group (1995). Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multinational, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 166: 712–726.
41. Sabate E. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción (Documento OMS traducido). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004
42. Sotoca-Momblona JM, Codina-Jané C. Cómo mejorar la adherencia al tratamiento. *JANO* 2006;1605:39-40.
43. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull.* 1997;23:637–651.
44. Velligan DI, Lam F, Ereshefsky L, Miller AL. Psychopharmacology: perspectives on medication adherence and atypical antipsychotic medications. *Psychiatr Serv.* 2003;54:665–667.
45. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102(suppl):83–86.
46. Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1653–1664.

47. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res.* 2000;42:241–247.
48. Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101:119–124.
49. Velligan D, Lam F, Glahn D, et al. Defining and Assessing Adherence to Oral Antipsychotics: A Review of the Literature. *Schizophrenia Bulletin* vol. 32 no. 4 pp. 724–742, 2006
50. O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey L, et al. Compliance therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia. *BMJ.* 2003;327:834.
51. Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, Gejman PV (2003). Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet* 12:205–216.
52. Hirvonen M, Laakso A, Nagren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J (2004). C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Molecular Psychiatry* 9, 1060–1061.
53. Zai CC, De L, V, Hwang RW, et al. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 2007;12:794-5.
54. Giegling I, Balzarro B, Porcelli S. Influence of ANKK1 and DRD2 polymorphisms in response to haloperidol. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* August 2012.

55. Lattuada E, Cavallaro R, Serretti A, Lorenzi C, Smeraldi E. Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(4):489-93.
56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>.