



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

EL GEN MDR1 Y LOS SÍNTOMAS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA

DRA. ITZEL TOLEDANO GONZÁLEZ

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ



DRA. BEATRIZ CAMARENA MEDELLÍN

TUTORA METODOLÓGICA

DR. RICARDO ARTURO SARACCO ÁLVAREZ

TUTOR TEÓRICO

México D.F. JUNIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a mis tutores **Dra. Beatriz Camarena Medellín** y **Dr. Ricardo A. Saracco Hernández** por siempre estar dispuestos a enseñarme y guiarme, con paciencia y dedicación ya que sin ellos esta investigación no hubiera podido realizarse con éxito.*

*Así mismo, agradezco al equipo del Laboratorio de Genética, en especial a los biólogos **Sandra Hernández Muñoz** y **Alejandro Aguilar García**, que sin su ayuda y conocimientos una parte importante de este proyecto no se hubiera completado.*

*Al **Dr. J. Jorge Palacios Casados** que con sus enseñanzas logró adentrarme en el maravilloso mundo de la genética y hacer que lo más complicado pudiera comprenderlo de una forma más sencilla.*

*En especial agradezco a **mis padres**, ya que gracias a su apoyo y cariño he llegado hasta este punto en mi vida profesional.*

*Y por último, pero no menos importante, a **Juan Carlos**, por estar siempre a mi lado y que gracias a su amor y comprensión me fue impulsando a seguir adelante en cada momento de este largo camino.*

ÍNDICE

	PÁGINA
1. MARCO TEÓRICO.....	3
1.1 Esquizofrenia	
1.1.1 Etiología	
1.1.2 Diagnóstico	
1.1.3 Sintomatología	
1.1.4 Escalas para valoración de sintomatología	
1.2 Teorías Neuroquímicas de Esquizofrenia	
1.3 Genética	
1.3.1 Genes candidatos para Esquizofrenia	
1.3.2 Proteína Resistente a Multidroga (MDR1)	
1.3.3 MDR1 y Farmacogenética en Psiquiatría	
1.3.4 MDR1 y Esquizofrenia	
2. JUSTIFICACIÓN.....	19
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
4. HIPÓTESIS.....	20
5. OBJETIVOS.....	20
5.1 Objetivo general	
5.2 Objetivos específicos	
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
6.1 Tipo de estudio	
6.2 Población estudiada	
6.3 Criterios de Inclusión	
6.4 Criterios de Exclusión	
6.5 Criterios de Eliminación	
6.6 Variables y Escalas Utilizadas	
6.7 Flujograma	
6.8 Análisis genético y estadístico	
6.9 Consideraciones éticas	
7. RESULTADOS.....	24
8. DISCUSIÓN.....	43
9. CONCLUSIONES.....	48
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
11. ANEXO 1.....	53

1. MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES DE ESQUIZOFRENIA

Los trastornos psicóticos constituyen un grupo de trastornos mentales graves, los cuales involucran un deterioro global y una alteración en la prueba de realidad. Dentro de este grupo podemos encontrar a la esquizofrenia,¹ la cual se considera un trastorno del neurodesarrollo que afecta a la población joven, aparece desde la pubertad y se manifiesta por una alteración persistente en varias áreas de la vida, en la cognición y en las emociones, además de la presencia de sintomatología de carácter negativo o deficitario (abulia, alogia, apatía, funcionamiento social pobre o inexistente) y síntomas de carácter positivo o productivo (alucinaciones e ideas delirantes).²

Es una enfermedad que afecta alrededor del 1% de la población adulta a nivel mundial; la prevalencia es alrededor de 5/1000 habitantes, con una incidencia de 0.2/1000 habitantes por año. El promedio de la edad de inicio en ambos géneros es entre los 20-25 años.² Hasta la fecha, se ha dividido a esta enfermedad en varios subtipos: paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada, residual y simple; siendo el subtipo paranoide el más diagnosticado.¹

Teóricamente las anormalidades en el neurodesarrollo, en particular durante el segundo trimestre de la vida, pueden llevar a la formación de circuitos neuronales que reflejan durante la adolescencia y edad adulta la expresión de la enfermedad. Los pacientes con síntomas predominantemente negativos presentan anormalidades neurobiológicas más graves en comparación con pacientes que presentan síntomas positivos.³

ETIOLOGÍA

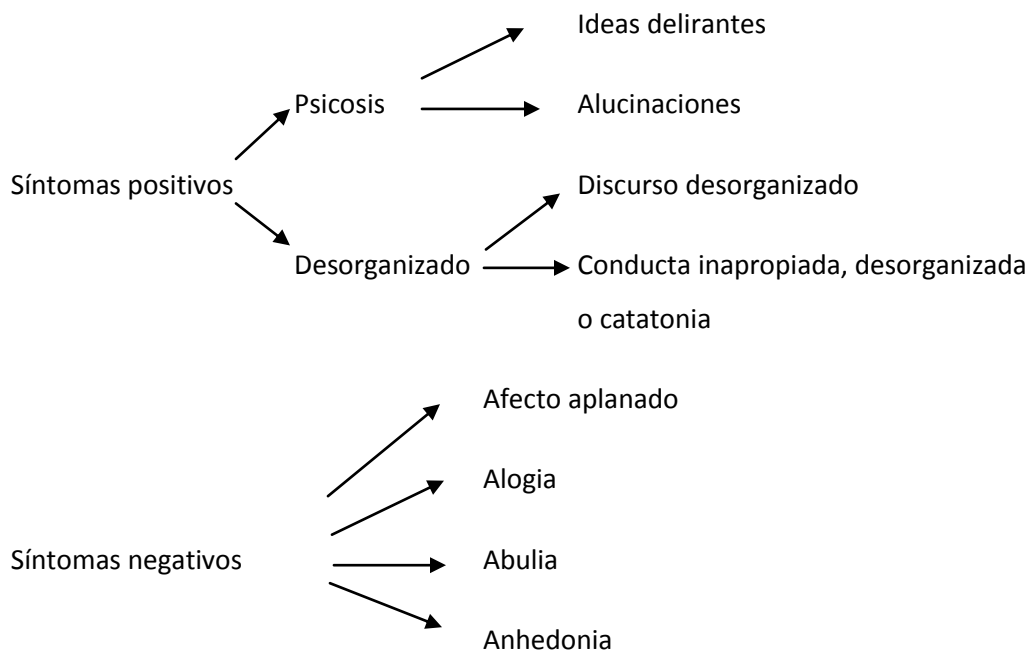
La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico clínica y genéticamente complejo, se considera muy heterogéneo y probablemente presenta una asociación entre la presentación clínica y los factores genéticos. Los factores genéticos y otros factores etiológicos coexisten para formar escenarios específicos de manifestaciones clínicas, donde es probable que se presenten dinámicas interactivas a través de las cuales los genes y otras vías se integran.⁴ Los estudios en gemelos han

reportado una tasa de concordancia en gemelos monocigotos del 58% comparado con 26% en los dicigotos. Se estima que la heredabilidad de esta enfermedad es de aproximadamente un 80%. Su curso es generalmente crónico y se caracteriza por alternancia de periodos de remisión y recaídas.¹

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de esquizofrenia se utilizan los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de las enfermedades mentales texto revisado (DSM-IV TR) o la clasificación internacional de las enfermedades (CIE), apartado enfermedades mentales. Los principales síntomas de la Esquizofrenia, que se incluyen dentro de los criterios diagnósticos mencionados en DSM-IV TR y CIE-10 se resumen en el siguiente esquema:¹

Clasificación de los síntomas



Además de los síntomas ya comentados, dentro de los criterios descritos en el DSM-IV TR se encuentran:

- **Disfunción Social:** En una o más áreas como el auto-cuidado, relaciones interpersonales y laborales que están por debajo del nivel previo al inicio de la enfermedad.¹
- **Duración:** Signos continuos visibles por al menos seis meses y deben incluir un mes de síntomas de fase-activa. (Se excluyen aquellos cuyos síntomas sean secundarios a una condición médica o uso de alguna droga o sustancia)¹

SINTOMATOLOGÍA

Síntomas positivos

La esquizofrenia es caracterizada por síntomas que influyen en los pensamientos, percepciones, discurso, afecto y conductas. Los síntomas positivos incluyen alucinaciones auditivas como ideas delirantes, que en la mayoría de las ocasiones son de características paranoides.⁵ Estos síntomas pueden encontrarse en las diferentes fases del trastorno, desde la prodrómica hasta la fase psicótica grave y hasta un nivel menor en la fase residual o post psicótica más estable. Generalmente estos síntomas se consideran sensibles a los antipsicóticos.⁶

Las ideas delirantes se definen como creencias falsas, en las que el paciente está firmemente convencido y ante las cuales se muestra insensible a cualquier prueba externa que lo contradiga. Hay diferentes tipos de ideas delirantes como las de persecución o paranoides, de referencia, de control, inserción y transmisión del pensamiento, de culpa, de grandeza, religiosas y somáticas. Una alucinación se define como una percepción sensitiva en ausencia de cualquier estímulo o percepción generados en el exterior. Estas pueden ser auditivas (presentes en el 50-70% de los pacientes con esquizofrenia) y pueden ser voces que conversan entre ellas o con el paciente, algunas veces son amenazadoras otras dan ordenes y en menor frecuencia son sonidos distintos de voces. Se pueden presentar alucinaciones visuales, somáticas, táctiles y olfativas en menor frecuencia.⁶

Dentro de este apartado se pueden encontrar cambios en el aspecto y vestimenta de los pacientes ya sea modificando su aspecto de manera excéntrica o despreocupándose por el mismo, cambios en el comportamiento social y sexual mediante conductas inapropiadas, cambios en comportamiento motor como presencia de movimientos ritualistas y estereotipados o bien mantener una postura rígida o no natural, junto con una apariencia desorganizada y artificial. Finalmente afecto inapropiado, es decir, la presencia de un afecto no congruente con el contenido de las ideas que el paciente expresa.⁶

Síntomas negativos

Los síntomas negativos son una característica habitual y continua en la esquizofrenia y pueden aparecer muy pronto durante el estadio prodrómico del trastorno, incluso antes de la aparición del primer episodio psicótico. Se ha aceptado la presencia de síntomas negativos primarios y secundarios, los primarios son síntomas deficitarios que pueden preceder la aparición de la psicosis y suelen persistir entre los episodios; incluyen anhedonia, aplanamiento y estrechamiento afectivo, pobreza de lenguaje, abulia y reducción de la función social. Los secundarios en cambio, son síntomas no deficitarios, los cuales establecen correlaciones con los episodios psicóticos, la depresión o la desmoralización y en ocasiones se presentan con los efectos secundarios de los medicamentos. Suelen responder al tratamiento de la causa secundaria a la cual se presentaron. Varios estudios reportan que los síntomas negativos son más estables que los positivos y es menos probable que mejoren en el transcurso de la enfermedad.⁶

Los síntomas negativos se identifican dentro de dos dominios principales: 1) disminución en la expresión, lo cual incluye el afecto aplanado y la alogia y 2) desmotivación el cual incluye disminución en la volición, anhedonia y aislamiento social.⁷

Se han asociado más fuertemente los síntomas negativos que los positivos, como predictivos de la funcionalidad que tendrán los pacientes posterior al diagnóstico de esquizofrenia. La disminución en la motivación y psicomotricidad es uno de los síntomas más comunes dentro de los llamados síntomas prodrómicos de un primer episodio psicótico, sugiriendo que la apatía es un síntoma prominente durante las primeras etapas de esquizofrenia y una parte intrínseca de esta patología.^{7,8}

Estudios neuropsicológicos han revelado que la alteración cognitiva, es en gran parte, independiente de los síntomas positivos. Por el contrario, los síntomas negativos están relacionados con una alteración de la capacidad intelectual general y de la función ejecutora como la fluidez verbal y la ejecución de tareas relacionadas con la memoria de trabajo.^{6,9}

La apatía es definida como una disminución en la motivación y no es atribuible a una disminución en el nivel de conciencia, ni a un deterioro cognitivo o alteración emocional. Se manifiesta clínicamente por una disminución en el comportamiento intencionado, en la cognición y respuesta afectiva ante algún evento. Tanto Bleuer como Kraepelin describen los signos de apatía en esquizofrenia como una indiferencia o falta de interés, como aspectos centrales de esta enfermedad.^{7,8} Se ha visto que la apatía se identifica como una manifestación frecuente de la esquizofrenia y se ha relacionado con otros síntomas negativos como el afecto aplanado, y la pobreza del pensamiento y discurso.⁸

El embotamiento o aplanamiento afectivo se caracteriza por la ausencia y disminución de la reacción emocional a los estímulos, y a pesar de esta falta de afecto los individuos experimentan sensaciones derivadas de las emociones negativas y positivas. Con frecuencia estos pacientes presentan disminución en los movimientos espontáneos, escasez de los gestos expresivos, poco contacto visual, ausencia de inflexiones vocales, disminución en la comunicación verbal y no verbal, hasta la alogia. Los individuos con retraimiento social pasivo o apático mantienen pocas interacciones con otros individuos, lo cual a la larga puede llegar a originar alogia. Además, presentan disminución en la actividad e interés sexual, incapacidad para sentir intimidad, reconocer las necesidades emocionales de otros, además de disminución de las relaciones de amistad. Es frecuente que los pacientes con esquizofrenia presenten pensamiento estereotipado que se manifiesta como pensamientos repetitivos que pueden infringir en sus pensamientos, esto los lleva a tener dificultades para cambiar de tema durante sus conversaciones. La alogia hace referencia a la fluidez o a la producción insuficiente de pensamientos y del lenguaje relacionado con la abulia o apatía.⁶

Síntomas cognitivos

En investigaciones recientes, se ha encontrado que los trastornos del pensamiento representan otra dimensión de síntomas dentro de esta enfermedad. Dentro de estos se incluyen el lenguaje desorganizado, afecto inapropiado, comportamiento extraño o bizarro, desorganización conceptual, dificultades en el pensamiento abstracto, desorientación, falta de atención y preocupación.⁶

Síntomas de excitación

Los síntomas que se atribuyen a este ámbito son la hostilidad (sarcasmo, comportamiento agresivo y pasivo, capacidad de atacar, irritación, sospecha y ausencia de cooperación) excitación, falta de cooperación y poco control de los impulsos.⁶

Síntomas de depresión y ansiedad

Dentro de estos síntomas se encuentran la ansiedad, depresión, sentimientos de culpabilidad y tensión. Estos síntomas tienden a estar relacionados con fases concretas de la enfermedad y no parecen presentarse como respuesta a la evolución crónica de la enfermedad. La presentación de estos síntomas se ha relacionado con una mayor probabilidad de posible recaída. Los síntomas depresivos se manifiestan en aproximadamente 25% de los pacientes psicóticos y se caracteriza por una anhedonia significativa. En periodos post psicóticos se presenta primordialmente afecto depresivo y lentitud motora generalizada. Una cuarta parte de los pacientes que experimentan depresiones post psicóticas y esquizofrénicas manifiestan crisis de angustia. El 40% de los pacientes presentan ideación e intentos suicidas y un 10% lo logran. La ansiedad es habitual en la fase psicótica grave y prodrómica y es menos intensa durante los estados crónicos de la enfermedad. El 45% de los pacientes con esquizofrenia pueden presentar un trastorno de ansiedad.⁶

ESCALAS PARA VALORACIÓN DE LA SÍNTOMATOLOGÍA

Existen una gran variedad de instrumentos disponibles para la evaluación de los síntomas en esquizofrenia, entre los cuales se incluyen:

- **Escala de Valoración de Síntomas Negativos (SANS por sus siglas en inglés)**, desarrollada por Andreasen en 1983, incluye una subescala de “abulia/apatía” con cuatro reactivos que representan aliño e higiene, pobre persistencia en trabajo o escuela, anergia y una escala global.¹ Esta escala incluye 19 reactivos, los cuales derivan de 5 escalas: afecto aplanado o embotado, alergia, apatía o alteración en volición, anhedonia-aislamiento social e inatención.¹⁰
- **Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS por sus siglas en inglés)** fue desarrollada por Kay y col en 1987, esta escala mide la gravedad de los distintos síntomas presentes en esquizofrenia y permite evaluar los cambios en el tratamiento. Dos de los siete ítems en la subescala negativa miden apatía “aplanamiento emocional” hacia eventos de la vida y “aislamiento social apático-pasivo”. Se ha observado que dentro de esta escala se evalúan otros síntomas negativos dentro de los cuales se incluyen afecto aplanado, retraimiento afectivo, pobre relación con los demás, deficiencia en espontaneidad y fluidez en el discurso, dificultad para el pensamiento abstracto y pensamiento estereotipado, así como en el apartado de síntomas generales donde se incluye aislamiento social, retraso psicomotor y alteraciones en la volición.¹⁰
- **Escala Breve de Clasificación de Síntomas Psiquiátricos (BPRS por sus siglas en inglés)** solo cuenta con un ítem relacionado a apatía.⁵ Esta escala tiene como limitante el no contar con una gama completa de síntomas negativos ya que carece de reactivos asociados a anhedonia o aislamiento social, por lo que pudiera no representar adecuadamente la estructura de los síntomas de la esquizofrenia.¹⁰
- **Escala de Evaluación de Apatía (AES por sus siglas en inglés)** contiene 18 reactivos que puntúan para aspectos relacionados con comportamiento, cognición y aspectos emocionales de la apatía como una dimensión psicológica.⁸

- **Escala de Valoración de Síntomas Positivos** (SAPS por sus siglas en inglés): Desarrollada por Andreasen, consta de 35 reactivos para valorar síntomas positivos y desorganización incluyendo alucinaciones, delirios, conductas extrañas y trastornos del pensamiento formal. Agrupa síntomas positivos en cinco subescalas de síntomas (alucinaciones, delirios, conducta extraña, trastorno del pensamiento formal positivo y afecto inapropiado) con 30 elementos individuales. Se ha descrito una fiabilidad de la puntuación resumen de esta escala de hasta 0.84 en una muestra de pacientes con esquizofrenia.¹¹
- **Escala de Impresión Clínica Global** (CGI por sus siglas en inglés). El objetivo de esta escala es puntuar la gravedad de la enfermedad y su cambio con el tiempo, tomando en cuenta el cuadro clínico del paciente. Incluye dos medidas: 1) la gravedad de la enfermedad y 2) mejoría global. Se puntúa con una escala de siete puntos. Se ha descrito una fiabilidad de hasta 0.66.¹¹
- **Escala de Depresión de Calgary para pacientes con Esquizofrenia** (CDSS por sus siglas en inglés): Es una escala de nueve elementos diseñada para estimar la gravedad de la depresión en pacientes con esquizofrenia; cada elemento es graduado en una escala de cuatro puntos tipo Likert.¹¹

TEORÍAS NEUROQUÍMICAS DE ESQUIZOFRENIA

Durante los últimos 50 años han surgido diversas hipótesis respecto a la fisiopatología de la esquizofrenia. La primera formulación planteaba que la hiperactividad en la transmisión dopaminérgica, en neuronas del estriado, era la responsable de los síntomas positivos, pero no explicaba los síntomas negativos y cognitivos. Posteriormente se sugirió que estos síntomas podían ser debidos a alteraciones en la función de la corteza prefrontal en los receptores D₁ de dopamina. La hipótesis se refería a que un déficit en la transmisión dopaminérgica en los receptores D₁ de la corteza prefrontal podía suponer el deterioro cognitivo de la esquizofrenia. La coexistencia de un desequilibrio entre el exceso de dopamina subcortical y el déficit de dopamina prefrontal en la esquizofrenia ha dado lugar a la hipótesis dopaminérgica más reciente.

Hay varias líneas de evidencia que respaldan que la esquizofrenia puede estar asociada a una disfunción continua de la transmisión de glutamato, la cual involucra a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta hipótesis arranca básicamente del reconocimiento que la exposición a los fármacos, los cuales perjudican la transmisión de NMDA, conduce, en los individuos sanos, a una constelación de síntomas clínicos y cognitivos que reflejan una gama de síntomas y sistemas de la esquizofrenia. De tal manera que esta hipótesis consigue explicar no solo la presencia de los síntomas positivos, sino también los negativos y cognitivos. Tanto la hipofunción de NMDA como las teorías de desequilibrio en la dopamina han evolucionado de tal forma que los datos más recientes indican que estas alteraciones podrían estar íntimamente relacionadas en la fisiopatología de esta enfermedad.⁶

GENÉTICA

Actualmente es comúnmente aceptado que los genes contribuyen a la etiología de muchos de los trastornos psiquiátricos. En psiquiatría la búsqueda de genes asociados a enfermedades pudiera contribuir a conocer las causas etiológicas, identificar una respuesta favorable ante una intervención farmacéutica o conductual, así como también para predecir los eventos adversos ante ciertos tratamientos y de esta manera poder predecir la respuesta frente a una gama de opciones terapéuticas.

Existen algunos loci en donde se han identificado polimorfismos, es decir, las diferentes formas o secuencias de un gen, conocidas como variantes genéticas o marcadores genéticos entre los cuales están los de polimorfismos de nucleótidos simple (SNPs por sus siglas en inglés), inserción-delección y duplicación. Los polimorfismos son cambios que ocurren con una frecuencia en 1 de cada 1000 bases. Las inserciones-delecciones son debido a que en la secuencia de DNA es insertada o depletada una secuencia genética de uno o varios nucleótidos. Finalmente las duplicaciones o “microsatélites” son pequeñas secuencias de DNA que se repiten muchas veces y están distribuidos a lo largo del genoma y son altamente polimórficos, de tal manera que existen diferentes longitudes repetidas en la misma localización entre una persona y otra.

Los estudios de ligamiento se basan en la observación de la cosegregación de alelos de marcadores genéticos y rasgos a través de las familias. El concepto de ligamiento se refiere a la probabilidad de recombinación entre dos localizaciones en un cromosoma durante la meiosis.

El concepto clave en el análisis de la enfermedad es que uno presume que la enfermedad es causada por un locus genético. Los estudios de ligamiento analizan la congregación de marcadores de locus alélicos y el estado de enfermedad, a través de las familias.

Los estudios de asociación comparan la frecuencia entre marcadores genotípicos en casos y un grupo control apropiado. La fuente de medición genética más comúnmente utilizada en los estudios de asociación es mediante los SNPs.

La secuencia lineal de marcadores alélicos que segregan juntos en la población debido a ligamiento en el mismo cromosoma se denomina haplotipo. Los haplotipos multi-locus son análogos a un alelo de locus-simple. Los haplotipos pueden ser usados como unidades de medidas genéticas para los análisis de asociación del mismo modo que los genotipos.¹²

GENES CANDIDATOS PARA ESQUIZOFRENIA

Las variaciones detectadas por estudios de asociación y las ya conocidas funciones de los genes, han establecido la base para la selección de genes candidatos para el estudio de la genética en esquizofrenia. Diversos estudios genéticos utilizando polimorfismos silenciosos y funcionales han reportado asociación con síntomas clínicos de la esquizofrenia y aspectos cognitivos, ambos considerados relevantes en esta enfermedad. Por mencionar algunos de ellos, los genes marcadores o haplotipos de DISC 1, han demostrado asociación con esquizofrenia y con alteraciones en el funcionamiento cognitivo, incluyendo memoria visual y verbal. Las variantes en este gen han demostrado asociación con anhedonia y aspectos relacionados con la psicosis en población general.¹³

El gen receptor a glutamato, ionotrópico, AMPA 1 (GRIA1) en el cromosoma 5q33.2 muestra múltiples asociaciones con la gravedad de los síntomas positivos en esquizofrenia. De especial interés se ha encontrado que el gen ERBB 4 (*Oncogen homólogo eritoblástico de leucemia viral*) mostró asociación con la gravedad de los síntomas positivos y las alteraciones en aspectos

relacionados con la atención y habilidad verbal, así como, en la memoria de trabajo verbal. De forma similar, EPHA5 (*EPH receptor A5*) se ha asociado con las alteraciones graves en el aprendizaje verbal y en aspectos relacionados con la memoria.¹³

Estudios genéticos han reportado la asociación entre diversas variantes polimórficas de genes como DRD2, DRD4, BDNF, MTHFR y COMT y síntomas negativos. Por otro lado, se ha descrito la asociación significativa entre el gen DISC 1, variantes alélicas de DRD4 y SCLC6A4 y la severidad en ideas delirantes y síntomas positivos. En un estudio realizado en pacientes mexicanos se encontró la asociación entre polimorfismo rs1799836 de MAOB y la severidad de aplanamiento afectivo, principalmente en mujeres con genotipo homocigoto a G. Además de que la severidad de los síntomas negativos puede estar asociada a las variantes modificadoras de los genes MAOA y MAOB, particularmente en la dimensión de aplanamiento afectivo.¹⁴

Estos resultados revelan varias asociaciones significativas respecto a los diferentes genes, lo que fomenta el uso de fenotipos intermedios, como lo son los síntomas, en la búsqueda de la predisposición de variantes genéticas para la esquizofrenia.¹³

PROTEÍNA RESISTENTE A MULTIDROGAS (MDR1)

La superfamilia de proteínas transportadoras cassette unidas a ATP (ABC por sus siglas en inglés), consiste en varias proteínas membranales que se encargan de transportar diversos tipos de sustratos. El genoma humano codifica para 49 distintos tipos de estas proteínas, de las cuales solo una fracción se ha clasificado por su función y estructura bioquímica, clasificándolas en siete subfamilias.^{15,16} Las P-glicoproteínas de aproximadamente 1300 aa de largo consisten en dos mitades, cada una de las cuales cuenta con un segmento N-terminal hidrofílico, una región larga hidrofóbica con seis segmentos transmembranales y una región relativamente hidrofílica que contiene secuencias concluyentes que corresponden al sitio de unión de un nucleótido. Este sitio aparentemente es responsable de la unión de ATP e hidrólisis por la p-glicoproteína.¹⁷ Se ha descrito que la P-glicoproteína humana se expresa en tejidos como hígado, riñón, intestino delgado y grueso, cerebro, testículos, tejido muscular, placenta y suprarrenales. Durante la década pasada se elucidó que les confiere a estos tejidos una resistencia intrínseca mediante la exportación no necesaria y tóxica de sustancias exógenas o metabolitos fuera del cuerpo.¹⁶

Esta P-glicoproteína (Pgp) utiliza mecanismo de transporte ATP-dependiente para minimizar la exposición a compuestos potencialmente tóxicos hacia el ambiente intracelular y es expresada primariamente en regiones que actúan como barreras epiteliales o intervienen en funciones excretoras incluyendo la barrera hematoencefálica, en las células endoteliales de los capilares cerebrales donde limita el acceso de substratos al cerebro, en el tracto gastrointestinal, donde expulsa algunos fármacos hacia la luz intestinal para de esta forma reducir su absorción y biodisponibilidad oral, en la barrera hematopoyética en las células progenitoras protegiendo a la médula ósea de drogas quimioterapéuticas, en los linfocitos periféricos, glándula adrenal, hígado, riñón, testículos y placenta.^{15,18}

Dentro de esta superfamilia se encuentra la proteína Resistente a Multidrogas (MDR1). El gen humano MDR1 o ABCB1, está localizado en el cromosoma 7q21.1, contiene una región promotora, 29 exones y 28 intrones y codifica para una P-glicoproteína de 1280 aminoácidos,^{12,16} la cual es una proteína de transporte membranal cuya función consiste en expulsar una gran variedad de compuestos lipofílicos, incluyendo agentes quimioterapéuticos, xenobióticos naturales, pesticidas y metabolitos celulares.¹⁵

Polimorfismos de MDR1 y expresión y función de P-glicoproteína

Se han identificado más de 50 polimorfismos de nucleótido simple a lo largo del gen para MDR1, dentro de los cuales se han descrito 8 en intrones y 11 en cambios en aminoácidos^{1,15,16}. Del mismo modo, el análisis de los SNPs C1236T, G2677T y C3435T permitió conocer al haplotipos más frecuente en población Europea, Americana, y Africana, el C1236C-G2677T-C3435C.¹⁵

Uno de los polimorfismos identificados, fue en células normales, descrito por Mickley et al (1998) (G2677T, G2995A). La mutación silente C3435T (Ile1145Ile), que se localiza en el exón 26, se encontró en ligamiento con el polimorfismo G2677T (Ala823Ser) y a otros polimorfismos sinónimos (C1236T).¹⁹

Hoffmeyer y cols. (2000) describieron la distribución de diversos polimorfismos en un grupo de voluntarios sanos caucásicos y reportaron una correlación significativa de la expresión de P-glicoproteína y su función con un SNP sinónimo localizado en exón 26 en la posición 3435 (C3435T), el cual se ha asociado con una menor expresión de MDR1 a nivel intestinal.^{18,19,20} Los individuos con el genotipo CC presentaron dos veces mayor expresión de P-glicoproteína en

intestino delgado en comparación con individuos con genotipo GG. Una tendencia similar pero no significativa, de la expresión de MDR1 en relación con el genotipo en la posición 3435 se observó en 100 placentas humanas (CC>CT>TT). En la determinación de RNAm del MDR1 por PCR Taqman en sangre periférica de 31 voluntarios sanos, correspondiente a la expresión de MDR1 dependiente del genotipo en posición 3435, se observó una tendencia similar a la reportada en placenta e intestino delgado. Este resultado se confirmó en pacientes con VIH en quienes los niveles de RNAm del MDR1 y de proteína en células mononucleares de sangre periférica eran mayores en el grupo con genotipo 3435CC.¹⁹ En otros estudios, la mutación silente C3435T se ha encontrado en población caucásica con una frecuencia del 43-54%.²¹

El polimorfismo G2677T/A/C, en el exón 21, resulta en un cambio de aminoácidos, Ala893Ser, Ala893Thr y Ala893Phe que proporciona cambios tanto en especificidad de sustratos y propiedades cinéticas de la ATPasa.¹⁵ El polimorfismo en el aminoácido 893 también ha demostrado diferencias en frecuencias de sus alelos en diferentes grupos étnicos, en la población caucásica se ha encontrado con una frecuencia de 57%.²¹ Este polimorfismo puede influir en la disposición y eficacia terapéutica de varios fármacos administrados. La existencia de asociación entre el polimorfismo del gen ABCB1 que afecten la expresión o actividad de esta P-glicoproteína, y cambios en la farmacocinética de los fármacos, puede explicar la relación entre los sustratos farmacológicos de MDR1 y la mejoría clínica en los pacientes.¹⁵

En estudios con pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), los inhibidores de la proteasa VIH son conocidos como sustratos para MDR1 por lo que se esperaría que la actividad de transporte reduciría tanto la absorción por vía oral como la penetración a nivel cerebral. Estudios en pacientes con epilepsia han reportado una asociación entre epilepsia refractaria a tratamiento con múltiples fármacos y el polimorfismo C3435T del gen MDR1.¹⁵

MDR1 y FARMACOGENÉTICA EN PSIQUIATRÍA

Estudios previos han demostrado una correlación entre polimorfismos de MDR1 y la acumulación de fármacos en el cerebro. Respecto a los antipsicóticos se ha descrito que tienen diferente afinidad por MDR1.^{22,23}

Aunque el polimorfismo C3435T se presenta como una mutación silenciosa, se relaciona con la distribución y biodisponibilidad de sustratos de MDR1, esto probablemente secundario a que este polimorfismo se ha descrito en desequilibrio de ligamiento con otros polimorfismos que modifican el funcionamiento de ABCB1.^{22,23}

El flujo del transportador transmembranal MDR1 juega un papel mayor en el rol de absorción, distribución y eliminación de fármacos. Reportes in-vitro sugieren que risperidona, sertralina, paroxetina son sustratos de esta P-glicoproteína a diferencia de clozapina, haloperidol, clorpromazina, citalopram y venlafaxina. Utilizando la actividad de ATP-asa como un marcador para la afinidad de unión de MDR1, se ha demostrado que esta puede variar en varios grados la influencia de la entrada de antipsicóticos al cerebro.²¹ En un estudio realizado con metadona como sustrato del transportador de MDR1 en pacientes con dependencia a heroína se encontró que los pacientes portadores de los genotipos TT-TT-TT (rs1045642, rs2032582 y rs1128503, en el 13.3% de la muestra) necesitaron un incremento en la dosis de metadona para evitar síntomas de abstinencia y recaída, esto posiblemente por una disminución en la actividad de esta P-glicoproteína de forma sustrato dependiente.²⁴

Fukui y cols (2007) investigaron los efectos del polimorfismo C3435T sobre la estabilidad de las concentraciones plasmáticas de fluvoxamina en pacientes que recibieron diferentes dosis observaron que las concentraciones de fluvoxamina en dosis de >200 mg/d se encontraron asociadas con aquellos pacientes portadores de alelo T.²⁵ Por otro lado, se ha investigado la influencia de los polimorfismos funcionales de MDR1, como parte de la bomba de flujo hacia sistema nervioso central, sobre la biodisponibilidad de algunos antidepresivos como escitalopram o venlafaxina en pacientes con trastorno depresivo mayor. El análisis del SNP rs1045642 con otros SNP's, previamente reportados en desequilibrio de ligamiento (rs2032582 y rs1128503) se observó que los pacientes portadores del alelo C requerían casi el doble de dosis de escitalopram para lograr la remisión de los síntomas. Respecto a aquellos pacientes en tratamiento con

venlafaxina se observó una menor remisión de los síntomas en aquellos portadores de CC, en comparación a los portadores de TT. Lo anteriormente señalado, apoya la hipótesis acerca de que los portadores de alelo C del rs1045642 pueden tener un mayor funcionamiento de ABCB1 y por lo tanto una reducción en la biodisponibilidad de algunos antidepresivos (escitalopram y venlafaxina) en SNC.²⁶ En un estudio en Japón, se encontró una asociación significativa entre el SNP G2677T/A y la respuesta a tratamiento con paroxetina en pacientes con depresión. Por otro lado, el haplotipo 3435C-2677G-1236T del gen ABCB1 se asoció con una mayor gravedad de síntomas depresivos posterior a 6 semanas de tratamiento. Esto quizá porque la presencia de estas variantes lleva a una expresión mayor de MDR1 o a la formación de proteínas más activas.²⁷

Se han generado hipótesis respecto a la influencia de ciertos genotipos de ABCB1 en la presencia de efectos adversos de algunos medicamentos como la nortriptilina (metabolito de amitriptilina); esto mediante la disminución del transporte activo de la amitriptilina hacia la circulación de la barrera hemato-encefálica secundario a la pérdida del funcionamiento de la P-gp en las células capilares del endotelio cerebral. En este estudio se encontró que aquellos pacientes portadores de alelo T del rs1045642 presentaban un mayor riesgo de hipotensión postural cuando eran tratados con nortriptilina, esto probablemente secundario a la acumulación de nortriptilina o sus metabolitos en el cerebro.²³

MDR1 Y ESQUIZOFRENIA

Las variantes funcionales junto con alteraciones en la expresión genética pudieran constituir un factor de susceptibilidad para enfermedades complejas, como la esquizofrenia, donde tanto factores genéticos como ambientales han demostrado afectar la expresión de la enfermedad, se cree que MDR1 puede jugar un papel importante en esta enfermedad.²¹

Respecto a esta enfermedad, se han realizado varios estudios de farmacogenética principalmente relacionados a los efectos adversos y eficacia de los antipsicóticos. Dentro de los estudios que se han realizado en pacientes con esquizofrenia se ha encontrado que los pacientes con enfermedad crónica en tratamiento con antipsicóticos comparados con sujetos sanos tienen una disminución significativa en la recaptura de verapamilo, que es normalmente expulsado de la barrera hematoencefálica por P-glicoproteína, en la corteza temporal, ganglios basales, amígdala y una

tendencia hacia una disminución significativa alrededor del cerebro, correlacionándose con un incremento en la actividad de la bomba de P-glicoproteína, lo cual pudiera ser un factor de resistencia a los medicamentos en la esquizofrenia.²⁸

En estudios de pacientes con esquizofrenia y discinesia tardía se ha observado que los haplotipos de MDR1 pueden jugar un rol importante en la gravedad de la misma.²² En este mismo contexto pero en pacientes Sudafricanos con esquizofrenia se encontró una posible asociación entre el polimorfismo C3435T del gen MDR1 y la predisposición a desarrollar disquinesia tardía.¹ En otro estudio realizado en pacientes eslovacos con esquizofrenia en tratamiento con risperidona se observó que aquellos heterocigotos a polimorfismo G2677T/A y polimorfismo C3435T presentaban síntomas ligeramente más severos de acatisia y distonia que los homocigotos a GG o CC respectivamente. En pacientes japoneses con esquizofrenia, el alelo T de C3435T se presentó con mayor frecuencia en aquellos que desarrollaron polidipsia, otro efecto adverso asociado al tratamiento prolongado con antipsicóticos.²⁹

En un estudio que se realizó en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con bromperidol, evaluados mediante escala de BPRS, antes y después de tres semanas de recibido el tratamiento, se encontró que la variante genotípica TT en el polimorfismo C3435T del gen MDR1 se correlacionó con las fallas cognitivas, ya que se encontró una tendencia a una pobre mejoría en síntomas cognitivos. Se encontró además una asociación entre un menor funcionamiento de la P-glicoproteína y el polimorfismo de nucleótido simple en exón 21 de gen MDR1 (G2677T/A).³⁰ En otro estudio en pacientes en tratamiento con olanzapina, aquellos homocigotos a T en el polimorfismo C3435T presentaron mayores alteraciones respecto a la sociabilidad.²⁹

Recientemente, en pacientes con esquizofrenia de la población Mexicana se encontró asociación significativa entre el haplotipo (T-TA) de los polimorfismos C3435T y G2677T/A del gen MDR1 y el incremento de la gravedad de síntomas depresivos de acuerdo a la escala PANSS.³²

Existe controversia respecto a la asociación entre polimorfismos funcionales de MDR1 y la respuesta clínica en pacientes con esquizofrenia, debido posiblemente a la heterogeneidad de esta patología. Sin embargo, aunque los resultados no han sido concluyentes si nos dan la pauta para continuar estudiando la influencia de los factores genéticos sobre las variaciones en cuanto a respuesta a tratamiento y presentación de síntomas en la esquizofrenia.

2. JUSTIFICACIÓN

La acumulación de conocimientos acerca de los factores que pueden predisponer o bien modificar la evolución clínica de una enfermedad como la esquizofrenia, puede llegar a mejorar el diagnóstico, tratamiento y establecer un pronóstico más acertado. Un ejemplo de ello es el estudio de los genes modificadores, los cuales pueden relacionarse con la evolución de la gravedad de los síntomas de una enfermedad como la esquizofrenia. Existen pocos reportes en la literatura respecto a la asociación de polimorfismos (C3435T y G2677T/A) del gen MDR1, y cambios en cuanto a la evolución y/o gravedad en los síntomas de la esquizofrenia. De acuerdo a estos antecedentes ya comentados, el presente trabajo podría contribuir a buscar una relación del gen MDR1 con la presentación o una mayor gravedad de síntomas en pacientes mexicanos con esquizofrenia y de esta forma contribuir al estudio de los múltiples factores genéticos que determinan la evolución y desarrollo de dicha enfermedad.

En base a los estudios que han reportado la relación de genes como GRIA1, ERBB 4, EPHA5, DISC 1, DRD2, DRD4, BDNF, MTHFR y COMT y síntomas negativos, incremento en la gravedad de algunos síntomas psicóticos y/o alteraciones cognitivas características de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia; se han sugerido genes moduladores, es decir regiones en el genoma que actúan modificando la presentación de la sintomatología psicótica, pobreza afectiva o bien alteraciones cognitivas.^{13,14}

Con el antecedente del estudio realizado por Yasui-Furukori et al (2006) respecto a la tendencia a una pobre mejoría en cuanto a síntomas cognitivos en pacientes con esquizofrenia y la variante genotípica TT en el polimorfismo C3435T del gen MDR1; el reporte de Alenius et al (2008) de mayores alteraciones en cuanto a socialización en pacientes homocigotos a T en el mismo polimorfismo; y por último, el antecedente del hallazgo encontrado por Vargas et al (2011) en una muestra de pacientes mexicanos con esquizofrenia acerca de la relación entre el haplotipo (T-TA) de polimorfismos C3435T y G2677T/A del gen MDR1 y el incremento de la gravedad de los síntomas depresivos de acuerdo a la escala PANSS, SAPS y SANS que miden de manera objetiva la gravedad de síntomas positivos y/o negativos; resulta importante llevar a cabo un nuevo análisis en una muestra de mayor tamaño, con el propósito de comprobar que el resultado obtenido no se debió a un falso positivo debido al tamaño de muestra, y además estudiar al gen MDR1 como posible gen modulador de la sintomatología en la esquizofrenia.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El gen MDR1 actúa como gen modulador de la presentación clínica de los síntomas en pacientes con esquizofrenia?

4. HIPOTESIS

Variantes del gen MDR1 (C3435T y G2677T/A) se encuentran relacionados con la gravedad de los síntomas de la esquizofrenia

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Establecer si existe asociación entre el gen MDR1 y los alelos de los polimorfismos C3435T y G2677T/A y la gravedad de los subtipos de síntomas presentes en pacientes con esquizofrenia.

OBJETIVOS SECUNDARIO

Analizar si los pacientes portadores del haplotipo TA presentan una mayor gravedad de los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia.

6. MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Comparativo, transversal, homodémico.

POBLACIÓN EN ESTUDIO

-Pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia mediante los criterios del DSM-IV versión TR, obtenidos de Consulta Externa de la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" (INPRF)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia (cualquiera de los subtipos) según criterios de DSMIV-TR que acudan al INPRF
2. Que aceptaran participar en el estudio a través de la firma de carta de consentimiento informado.
3. Paciente con dos generaciones de origen mexicano
4. Que se encontraran estables en su padecimiento, con puntaje PANSS entre 60 y 120.
5. Que tuvieran al menos 6 meses de evolución de la enfermedad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que presentaran fase aguda de la enfermedad.
2. Que no aceptaran participar en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

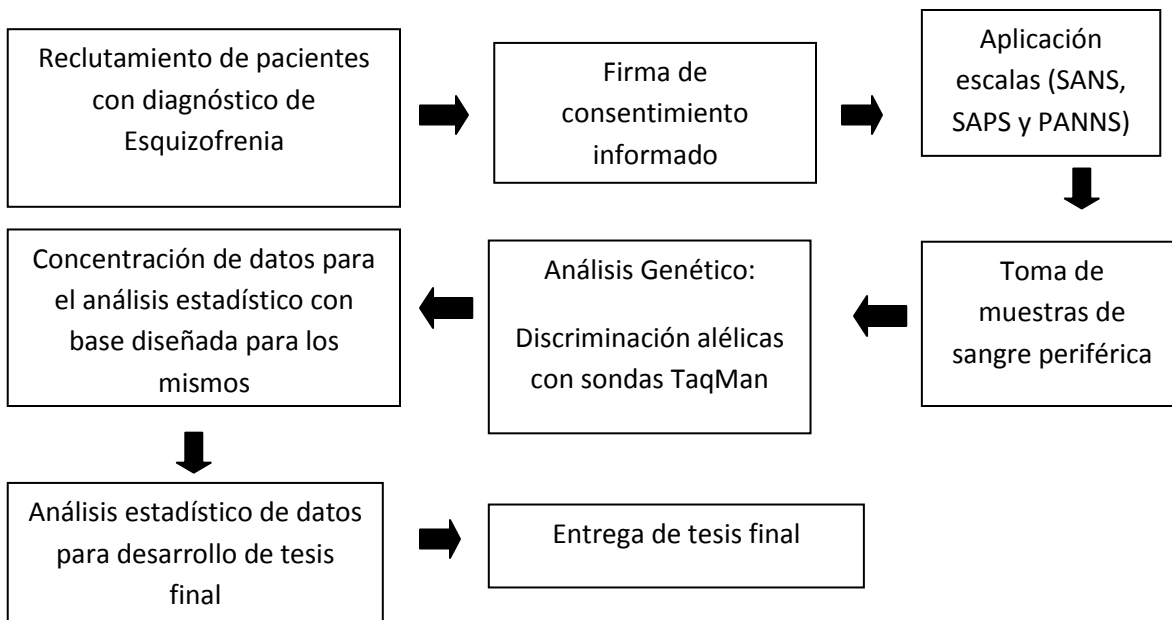
1. Aquellos pacientes que decidieran dejar de participar a lo largo del estudio.

VARIABLES y ESCALAS A UTILIZAR

VARIABLES	MEDICION	TIPO
Sexo	Mujer, hombre	Dicotómica
Edad	Años	Continua
SANS	“En remisión” o “sin remisión”	Ordinal
SAPS	“En remisión” o “sin remisión”	Ordinal
PANSS	Escala	Ordinal
Polimorfismos del gen MDR1	C3435T , G2677T/A	Dicotómica

PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN

Flujograma



Para llevar a cabo este proyecto de investigación se reclutaron los pacientes del INPRF con diagnóstico de Esquizofrenia, a quienes se les otorgó y explicó un consentimiento informado y una vez firmado, se les aplicaron las escalas (SANS, SAPS y PANSS). Al terminar se tomó una muestra de sangre periférica, la cual sirvió para la realización del análisis genético mediante discriminación alélica con sondas TaqMan. Una vez finalizado dicho análisis, se elaboró la concentración de datos para posteriormente realizar el análisis estadístico, de acuerdo a las variables referidas con anterioridad.

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 de los polimorfismos C3435T y G2677T/A del gen MDR1.

La genotipificación de cada una de las regiones se realizó mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción fue de 5 ml y presentó las siguientes condiciones de reacción: 20 ng de genomic DNA, 2.5 µL de TaqMan Master Mix y 0.125 µL 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 será llevado a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se realizó una comparación entre los subgrupos de síntomas de PANS SANS y SAPS y las variables alélicas de cada polimorfismo en estudio mediante χ^2 ; para corroborar que las variables alélicas se encontraran bajo equilibrio de ligamiento se utilizó el equilibrio de Hardy – Weinberg.

Posteriormente se llevó a cabo un análisis por haplotipos para considerar su asociación con cada uno de los subgrupos de síntomas de la PANSS, SANS y SAPS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trató de un estudio observacional con riesgo mínimo para el paciente ya que solo se extrajeron 5 ml de sangre periférica. Los procedimientos fueron explicados al paciente y a su familiar, así como el motivo del estudio, apoyados en la carta de consentimiento informado. Se utilizaron métodos de asepsia y antisepsia, así como material estéril para reducir al mínimo el riesgo de infección en los pacientes. Se aplicaron tres escalas a cada paciente, en un tiempo aproximado de dos horas y cuyos resultados son completamente confidenciales y anónimos, a los resultados de cada una de las escalas se le identificó mediante un número, el cual corresponde al mismo número de la muestra de sangre de cada paciente. Debido a que durante la aplicación de las escalas se tocaron temas sensibles para algunos pacientes, se les dio contención cuando fue necesario. El estudio contó con la aprobación de la comisión de ética en investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRF).

7. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

La muestra consistió en 220 pacientes, los cuales en su mayoría fueron hombres (62.7 vs 37.3%). La generalidad de los pacientes, al momento del estudio, se encontraban solteros (78.18%), nivel socioeconómico medio (58.64%), desempleados (52.73%). Respecto a los antecedentes heredofamiliares se encontró que la mayoría no contaban con algún familiar afectado (74.10%) y dentro de los que sí, el 14.10% eran de primer grado y el 11.80% de segundo grado. 124 (56.36%) de los pacientes habían consumido al menos una sustancia en toda su vida, siendo la nicotina la más consumida (38.10%). Se encontró que solo 50 (22.73%) pacientes habían presentado algún intento suicida a lo largo de su vida en el momento del estudio. Respecto al tratamiento la mayoría de los pacientes se encontraba bajo tratamiento con antipsicótico atípico en comparación con los que se encontraban con típico (69.54 vs 30.46%) (**Tabla 1**).

Tabla 1 Características Sociodemográficas

Variable		n=220 (%)
Género		
	Hombres	138 (62.73)
	Mujeres	82 (37.27)
Estado Civil		
	Casado	34 (15.46)
	Soltero	172 (78.18)
	Viudo	3 (1.36)
	Divorciado/Separado	11 (5)
Nivel socioeconómico		
	Alto	3 (1.36)
	Medio	129 (58.64)
	Bajo	88 (40)
Ocupación		
	Desempleado/Hogar	116 (52.73)
	Estudiante	17 (7.73)
	Empleo medio tiempo/completo	87 (39.54)
Antecedentes Familiares		
	No	163 (74.10)
	Si	
	Primer grado	31 (14.10)
	Segundo grado	26 (11.80)
Consumo Sustancias		
	No	96 (43.64)
	Si	124 (56.36)
	Alcohol	85 (37.60)
	Nicotina	86 (38.10)
	Cannabis	35 (15.46)
	Cocaína	9 (4.00)
	Inhalables	7 (3.10)
	Opioides	4 (1.74)
Intentos Suicidas		
	Si	50 (22.73)
	No	170 (77.27)
Antipsicótico		
	Típico	67 (30.46)
	Atípico	153 (69.54)

El promedio de edad de los pacientes participantes en el estudio fue de 37 años, la escolaridad promedio en los pacientes fue de 11.68 años, la edad de inicio de la enfermedad fue de 23.81 años con un promedio de semanas de psicosis no tratada de 81.98. **(Tabla 2)**

Tabla 2 Características Sociodemográficas

Variable	n=190 X ± DE
Edad (años)	37 ± 10.18
Escolaridad (años)	11.68 ± 3.61
Edad de Inicio	23.81 ± 7.43
Duración Psicosis No Tratada (semanas)	81.98 ± 173.05

X= Promedio

ANÁLISIS DE LA SÍNTOMATOLOGÍA EN LOS PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.

Para la valoración de la sintomatología de los pacientes con Esquizofrenia se utilizaron las escalas de PANSS, SANS y SAPS. Se realizó el análisis estadístico mediante una t-Student respecto a la gravedad de síntomas de acuerdo al género, dentro del cual no se encontraron diferencias significativas con ninguna de las tres escalas. **(Tabla 3)**

Tabla 3. Gravedad en cuanto a síntomas mediante escalas de PANSS, SANS y SAPS por género

Variable	Mujeres (n=82) X ± DE	Hombres (n=138) X ± DE
PANSS		
Positivos	16.52±7.10	17.57±6.48
Negativos	18.02±6.87	18.37±6.15
Cognitivos	13.48±5.86	13.54±5.78
Excitabilidad	6.30±3.01	6.10±3.11
Ansiedad/Depresión	7.56±3.64	7.47±3.05
SANS		
Aplanamiento afectivo	1.99±1.16	2.01±1.10
Alogia	1.57±1.20	1.62±1.01
Abolición/apatía	1.62±1.01	1.75±1.06
Anhedonia	1.90±1.08	2.02±1.08
Atención	1.23±1.21	1.17±1.14
SAPS		
Alucinaciones	1.29±1.30	1.25±1.15
Delirios	1.30±1.18	1.49±1.17
Comportamiento bizarro	0.77±0.95	0.72±0.93
Trastornos del pensamiento	1.02±1.10	1.15±1.15

FRECUENCIAS DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL rs1045642 y rs2032582 DEL GEN MDR1

En la tabla 4 se muestra las frecuencias de alelos y genotipos del SNP rs1045642 del gen MDR1 en pacientes con esquizofrenia y controles sanos.

El análisis estadístico, mediante chi cuadrada, de las frecuencias de genotipos y alelos por regiones, respecto a pacientes con esquizofrenia vs controles sanos (muestra tomada de Camarena et al 2013) encontró una diferencia estadísticamente significativa respecto a la frecuencia de genotipos; dicho hallazgo pudiera deberse a la presencia de una mayor frecuencia de homocigotos a C, sugiriéndolo como de mayor riesgo comparado con la muestra control. Por otro lado, también se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las frecuencias alélicas, encontrando al alelo C como posible alelo de riesgo en esta enfermedad. **(Tabla 4)**

Tabla 4. Frecuencias de genotipos y alelos del SNP rs1045642 del gen MDR1

rs1045642	Frecuencia genotipos			Frecuencia alelos	
	CC	CT	TT	C	T
Esquizofrenia (n=220)	55 (0.25)	106 (0.48)	59 (0.27)	216 (0.49)	224 (0.51)
Controles* (n=223)	34 (0.15)	113 (0.51)	77 (0.34)	181 (0.40)	267 (0.60)

*Camarena et al 2013.

Genotipos $\chi^2 = 7.5$; gl = 2; **p = 0.0229**.

Alelos $\chi^2 = 6.8$; gl = 1; **p = 0.009**

Al realizar el análisis estadístico por género no se encontró diferencia significativa respecto a las frecuencias por genotipos tanto en pacientes como controles; sin embargo, al realizar el análisis por alelos se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres controles, dada principalmente por el alelo T, el cual se encontró con mayor frecuencia en hombres **(Tabla 5)**.

Al comparar a pacientes vs controles por género se encontró en el género masculino una diferencia estadísticamente significativa por genotipos. Al realizar el análisis por alelos, se encontró una diferencia significativa debido a que se encontró el alelo C como posible alelo de riesgo para esta enfermedad. **(Tabla 5).**

Tabla 5. Frecuencias de genotipos y alelos en rs1045642 del gen MDR1 en 220 pacientes y 223 controles por género

rs1045642	Frecuencia genotipos			Frecuencia alelos	
	CC	CT	TT	C	T
Hombres Esquizofrenia (n=138)	30 (0.22)	73 (0.53)	35 (0.25)	133 (0.48)	143 (0.52)
Mujeres Esquizofrenia (n=82)	25 (0.31)	33 (0.40)	24 (0.29)	83 (0.51)	81 (0.49)
Hombres controles* (n=112)	13 (0.12)	54 (0.48)	45 (0.40)	80 (0.36)	144 (0.64)
Mujeres controles* (n=111)	21 (0.19)	58 (0.52)	32 (0.29)	100 (0.45)	122 (0.55)

*Camarena et al 2013.

Hombres vs mujeres controles, alelos $\chi^2 = 4.0$; gl = 1; **p = 0.042.**

Hombres pacientes vs hombres controles, genotipos $\chi^2 = 8.2$; gl = 2; **p = 0.017;**

alelos $\chi^2 = 7.87$; gl = 1; **p = 0.005**

Al realizar el análisis estadístico de las frecuencias de genotipos y alelos de la rs2032582, se encontró una diferencia significativa al comparar los genotipos entre pacientes y controles, dada principalmente por portadores de AT/TT/AA como posible genotipo de riesgo para Esquizofrenia, y una diferencia significativa por alelos dada principalmente por la presencia de alelo T como un posible alelo de riesgo. **(Tabla 6)**

Tabla 6. Frecuencias de genotipos y alelos en rs2032582 del gen MDR1

rs2032582	Frecuencia genotipos			Frecuencia alelos		
	GG	GA/GT	AT/TT/AA	G	A	T
Esquizofrenia (n=220)	62 (0.28)	102(0.46)	56 (0.26)	226 (0.51)	104 (0.24)	110 (0.25)
Controles* (n=165)	72 (0.44)	71 (0.43)	22 (0.13)	215 (0.65)	100 (0.30)	15 (0.05)

*Camarena et al 2013.

Genotipos $\chi^2 = 13.5$; gl = 2; **p= 0.001**.

Alelos $\chi^2 = 58.0$; gl = 2; **p=<0.0001**

Al realizar el análisis estadístico por género, en el grupo de hombres, se encontró una diferencia significativa respecto a los genotipos al comparar los pacientes contra los controles, determinado principalmente por aquellos portadores de genotipos AT/TT/AA como de riesgo, y al realizarlo por alelos se encontró una diferencia significativa, principalmente dada por aquellos portadores de alelo T como posible alelo de riesgo. Este mismo hallazgo fue encontrado al comparar mujeres pacientes contra controles. (**Tabla 7**)

Tabla 7. Frecuencias de genotipos y alelos en rs2032582 del gen MDR1 en 220 pacientes y 223 controles por género

rs2032582	Frecuencia genotipos			Frecuencia alelos		
	GG	GA/GT	AT/TT/AA	G	A	T
Hombres Esquizofrenia (n=138)	37 (0.27)	62 (0.45)	39 (0.28)	136 (0.49)	61 (0.22)	79 (0.29)
Mujeres Esquizofrenia (n=82)	25 (0.30)	40 (0.49)	17 (0.21)	90 (0.55)	43 (0.26)	31 (0.19)
Hombres controles* (n=83)	36 (0.43)	37 (0.45)	10 (0.12)	109 (0.66)	50 (0.30)	7 (0.04)
Mujeres controles* (n=82)	36 (0.44)	34 (0.41)	12 (0.15)	106 (0.65)	50 (0.30)	8 (0.05)

*Camarena et al 2013

Hombres pacientes vs hombres controles genotipos $\chi^2 = 10.4$; gl = 2; **p = 0.006**;

alelos $\chi^2 = 39.4$; gl = 2; **p = < 0.0001**.

Mujeres pacientes vs mujeres controles por alelos $\chi^2 = 15.4$; gl = 2; **p = 0.0008**.

ANÁLISIS DE LAS VARIANTES DEL GEN MDR1 Y LOS SÍNTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA

Para saber si existía alguna asociación significativa entre alguno de los alelos de los dos polimorfismos en estudio del gen MDR1, y los síntomas de la Esquizofrenia, se realizó el análisis estadístico mediante una t-Student, de los alelos de interés de cada región por separado y utilizando las diferentes escalas clinimétricas encontrando los siguientes resultados.

Análisis de portación del Alelo T rs1045642 y la sintomatología en esquizofrenia.

El análisis estadístico entre los pacientes portadores y no portadores de alelo T y su asociación con la gravedad del subgrupo de síntomas medidos mediante la escala de PANSS, mostro únicamente una asociación significativa con la presencia de una menor gravedad en los síntomas de ansiedad/depresión en aquellos pacientes portadores de alelo T. **(Tabla 8)**

Tabla 8. Frecuencia de portadores y no portadores de alelo T, en rs1045642 del gen MDR1 y los subgrupos de síntomas de PANSS

rs1045642	n	Positivos	Negativos	Cognitivos	Excitabilidad	Ansiedad/ Depresión
		X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE
Portadores T	165	16.98±6.76	18.10±6.52	13.38±5.86	6.12±3.13	7.15±2.98
No portadores T	55	17.80±6.60	18.67±6.13	13.95±5.65	6.36±2.91	8.58±3.87

X=Promedio

Ansiedad/Depresión t = -2.85; gl = 218, p = **0.0048**

Posteriormente, se realizó el análisis por género de portadores y no portadores del alelo T en la región ya comentada y el subgrupo de síntomas de PANSS, encontrando únicamente una diferencia estadística al comparar a pacientes masculinos portadores y no portadores de este alelo y una menor gravedad en los síntomas de ansiedad/depresión en aquellos portadores de alelo T. (Tabla 9)

Tabla 9. Frecuencia de portadores y no portadores de alelo T por género, en rs1045642 del gen MDR1 y los subgrupos de síntomas de PANSS

rs1045642	Género (n)	Positivos	Negativos	Cognitivos	Excitabilidad	Ansiedad/ Depresión
		X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE
Portadores T	Mujeres (57)	16.37±7.37	17.88±6.60	13.46±6.12	6.30±2.96	7.14±3.07
	Hombres (108)	17.30±6.43	18.21±6.51	13.33±5.75	6.02±3.22	7.15±2.94*
No portadores T	Mujeres (25)	16.88±6.56	18.36±7.57	13.52±5.34	6.32±3.18	8.52±4.63
	Hombres (30)	18.57±6.64	18.93±4.73	14.30±5.95	6.40±2.72	8.63±3.19

*Hombres portadores de alelo T y no portadores y síntomas ansiedad/depresión $t = -2.4$; $gl = 136$; $p = 0.018$

Al realizar el análisis estadístico en esta región respecto a portadores y no portadores de alelo T y por género y su asociación con los síntomas medidos mediante las escalas de SANS y SAPS no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Análisis de la portación del Alelo C rs1045642 y la sintomatología en esquizofrenia.

Se realizó el análisis estadístico de los pacientes portadores y no portadores del alelo C y su asociación con la gravedad del subgrupo de síntomas de la escala PANSS sin encontrar alguna diferencia estadística de relevancia. Pero al realizar el análisis por géneros se encontró una diferencia significativa en el grupo de hombres portadores vs no portadores del alelo C determinada por una menor gravedad en los síntomas cognitivos, de excitabilidad y de ansiedad/depresión en aquellos pacientes portadores del alelo C. (Tabla 10)

Tabla 10. Frecuencia de portadores y no portadores de alelo C por género, en rs1045642 del gen MDR1 y los subgrupos de síntomas de PANSS.

rs1045642	Género (n)	Positivos	Negativos	Cognitivos	Excitabilidad	Ansiedad/ Depresión
		X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE
PortadoresC	Mujeres (58)	16.09±6.97	18.40±7.28	13.69±5.86	6.33±3.25	7.72±3.89
	Hombres (103)	17.10±6.43	18.29±5.85	12.88±5.24*	5.65±2.66*	7.15±2.86*
No portadores C	Mujeres (24)	17.58±7.42	17.13±5.79	12.96±5.93	6.25±2.40	7.17±2.99
	Hombres (35)	18.97±6.51	18.60±7.07	15.49±6.87	7.43±3.93	8.43±3.42

*Hombres portadores y no portadores del alelo C y síntomas cognitivos t = -2.3, gl= 136, p= **0.0205**.
excitabilidad t=-3.0, 136 gl, p=**0.0032**
ansiedad/depresión t=-2.2, gl=136, p=**0.0315**

Al realizar el análisis estadístico de los pacientes portadores y no portadores del alelo C y su asociación con los síntomas de las escalas SANS y SAPS, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa. De la misma forma, no se encontró alguna diferencia significativa al hacer este análisis por género.

Análisis de la portación del Alelo T rs2032582 y la sintomatología en esquizofrenia.

Se realizó el análisis de los pacientes portadores y no portadores del alelo T en rs2032582 y su asociación con el subgrupo de síntomas de la escala PANSS, encontrando una asociación significativa con una menor gravedad en los síntomas positivos, cognitivos y de excitabilidad en aquellos portadores de alelo T. **(Tabla 11)**

Tabla 11. Frecuencia de portadores y no portadores de alelo T, en rs2032582 del gen MDR1 y los subgrupos de síntomas de PANSS

rs2032582	n	Positivos	Negativos	Cognitivos	Excitabilidad	Ansiedad/ Depresión
		X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE
Portadores T	100	15.56±5.72	18.43±6.52	12.21±5.15	5.49±2.26	7.04±3.37
No portadores T	120	18.53±7.20	18.08±6.35	14.61±6.10	6.75±3.52	7.89±3.16

Síntomas positivos t = -3.3; gl = 218; p = 0.001.

Síntomas cognitivos t = -3.1; gl = 218; p = 0.002.

Síntomas de excitabilidad t = -2.9; gl = 218; p = 0.004

Al analizar a los portadores y no portadores de este alelo por género y su asociación con los subgrupos de síntomas de la escala PANSS, se encontró una diferencia significativa entre mujeres portadoras y no portadoras y una menor gravedad en cuanto a síntomas cognitivos y de excitabilidad asociado posiblemente a aquellas portadoras del alelo T. Con respecto a los hombres se encontraron estas mismas asociaciones además de agregarse también respecto a una menor gravedad en los síntomas positivos en aquellos portadores de alelo T. **(Tabla 12)**

Tabla 12. Frecuencia de portadores y no portadores de alelo T por género, en rs2032582 del gen MDR1 y los subgrupos de síntomas de PANSS

rs2032582	Género (n)	Positivos	Negativos	Cognitivos	Excitabilidad	Ansiedad/ Depresión
		X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE
Portadores T	Mujeres (28)	15.00±5.34	18.00±7.33	11.61±4.75	5.25±1.90	7.04±4.62
	Hombres (72)	15.78±5.88*	18.60±6.23	12.44±5.31*	5.58±2.40*	7.04±2.78
No portadores T	Mujeres (54)	17.31±7.78	18.04±6.69	14.44±6.18	6.85±3.34	7.83±3.03
	Hombres (66)	19.53±6.57	18.12±6.11	14.74±6.07	6.67±3.68	7.94±3.28

Mujeres portadoras y no portadoras de alelo T y síntomas cognitivos $t = -2.1$; $gl = 80$; $p = 0.037$;
síntomas de excitabilidad $t = -2.34$; $gl = 80$; $p = 0.021$.

*Hombres portadores y no portadores de alelo T y síntomas positivos $t = -3.5$; $gl = 136$; $p = 0.0006$;
síntomas cognitivos $t = 2.4$; $gl = 136$; $p = 0.019$;
síntomas de excitabilidad $t = -2.1$; $gl = 136$; $p = 0.039$.

Se realizó el análisis estadístico de los pacientes portadores y no portadores de alelo T en esta misma región y su asociación con los síntomas de las escalas de SANS y SAPS, encontrando una asociación significativa entre aquellos pacientes portadores del alelo T y una menor gravedad en las alteraciones de la atención, en la presencia de alucinaciones y trastornos del pensamiento. (Tabla 13 y 14)

Tabla 13. Frecuencia de portadores y no portadores de alelo T, en rs2032582 del gen MDR1 y los síntomas de la escala SANS.

rs2032582	n	Aplanamiento afectivo X ± DE	Alogia X ± DE	Abolición/ apatía X ± DE	Anhedonia X ± DE	Atención X ± DE
Portadores T	100	2.00±1.15	1.58±1.16	1.70±1.11	2.02±1.11	0.90±1.09
No portadores T	120	2.00±1.09	1.62±1.01	1.71±0.99	1.94±1.06	1.43±1.18

Atención t = -3.4, gl = 2.18, p = 0.0007

Tabla 14. Frecuencia de portadores y no portadores de alelo T, en rs2032582 del gen MDR1 y los síntomas de la escala SAPS.

rs2032582	n	Alucinaciones X ± DE	Delirios X ± DE	Comportamiento Bizarro X ± DE	Trastornos del Pensamiento X ± DE
Portadores T	100	0.94±1.04	1.27±1.04	0.56±0.82	0.79±0.91
No portadores T	120	1.53±1.26	1.54±1.26	0.89±1.00	1.37±1.22

Alucinaciones t = -3.7, gl = 218, p = 0.0002; trastornos del pensamiento t = -3.9, gl=218 p=0.0001

Posteriormente se realizó el análisis de pacientes portadores y no portadores de alelo T por género y su asociación con los síntomas medidos mediante la escala de SANS y SAPS encontrando una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a una disminución en la gravedad de las alteraciones en la atención en mujeres, y una tendencia en este mismo ámbito al analizar los grupos de hombres en aquellos pacientes portadores del alelo T.

Por otro lado respecto al grupo de los hombres portadores y no portadores de alelo T, se encontró una diferencia significativa en cuanto a una menor gravedad de las alucinaciones y trastornos del pensamiento en aquellos pacientes portadores del alelo T. (Tabla 15 y 16)

Tabla 15. Frecuencia de portadores y no portadores de alelo T por género, en rs2032582 del gen MDR1 y los síntomas de la escala SANS.

rs2032582	Género (n)	Aplanamiento afectivo X ± DE	Alogía X ± DE	Abolición/apatía X ± DE	Anhedonia X ± DE	Atención X ± DE
Portadores T	Mujeres (28)	1.93±1.15	1.61±1.45	1.54±1.14	1.93±1.21	0.68±1.06
	Hombres (72)	2.03±1.16	1.17±1.03	1.76±1.09	2.06±1.07	0.99±1.09*
No portadores T	Mujeres (54)	2.02±1.17	1.56±1.06	1.67±0.95	1.89±1.02	1.52±1.19
	Hombres (66)	1.98±1.03	1.67±0.98	1.74±1.03	1.98±1.10	1.36±1.17

Mujeres portadoras y no portadoras alelo T y atención t = -3.14, gl = 80, p = 0.0023.

*Hombres portadores y no portadores alelo T y atención t = 1.9, gl = 136, p = 0.058.

Tabla 16 Frecuencia de portadores y no portadores de alelo T por género, en rs2032582 del gen MDR1 y los síntomas de la escala SAPS.

rs2032582	Género (n)	Alucinaciones X ± DE	Delirios X ± DE	Comportamiento Bizarro X ± DE	Trastornos del Pensamiento X ± DE
Portadores T	Mujeres (28)	0.93±1.09	1.21±1.03	0.54±0.74	0.75±0.75
	Hombres (72)	0.94±1.03*	1.29±1.05	0.57±0.85	0.81±0.97*
No portadores T	Mujeres (54)	1.48±1.37	1.35±1.26	0.89±1.02	1.17±1.22
	Hombres (66)	1.58±1.18	1.70±1.25	0.89±0.99	1.53±1.21

*Hombres portadores y no portadores alelo T y alucinaciones t = -3.4, gl = 136, p = 0.0009

trastornos del pensamiento t = -3.8, gl = 136, p = 0.0002

Análisis de la portación del Alelo A rs2032582 y la sintomatología en esquizofrenia.

Se analizó la asociación del alelo A de la rs2032582 del gen MDR1 y su asociación con el subgrupo de síntomas de la escala PANSS, encontrando una diferencia significativa entre ambos grupos, dada por la asociación de la presencia de una mayor gravedad en síntomas cognitivos y de excitabilidad, en aquellos portadores del alelo A. **(Tabla 17)**

Tabla 17. Frecuencia de portadores y no portadores de alelo A, en rs2032582 del gen MDR1 y subgrupo de síntomas de PANSS.

rs2032582	n	Positivos	Negativos	Cognitivos	Excitabilidad	Ansiedad/ Depresión
		X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE
Portadores A	104	17.98±7.12	18.18±6.72	14.55±6.03	6.62±3.27	7.91±3.70
No portadores A	116	16.47±6.28	18.29±6.16	12.59±5.44	5.78±2.84	7.14±2.81

Cognitivos t = 2.5, gl = 218, **p = 0.012**.

Excitabilidad t = 2.0, gl = 218, **p = 0.043**

Posterior a realizar el análisis estadístico por género y portación de alelo A en asociación con el subgrupo de síntomas de la escala de PANSS, se encontró una diferencia significativa entre el grupo de hombres portadores y no portadores de dicho alelo y su asociación con una mayor gravedad de síntomas positivos, cognitivos, excitabilidad y ansiedad/depresión en aquellos portadores del alelo. **(Tabla 18)**

Tabla 18 Frecuencia de portadores y no portadores de alelo A por género, en rs2032582 del gen MDR1 y los subgrupos de síntomas de PANSS

rs2032582	Género (n)	Positivos	Negativos	Cognitivos	Excitabilidad	Ansiedad/ Depresión
		X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE
Portadores A	Mujeres (43)	16.81±7.19	17.86±7.95	14.21±6.05	6.40±3.20	7.70±4.25
	Hombres (61)	18.80±7.02*	18.41±5.75	14.79±6.06*	6.77±3.33*	8.07±3.28*
No portadores A	Mujeres (39)	16.21±7.07	18.21±5.54	12.67±5.61	6.21±2.83	7.41±2.87
	Hombres (77)	16.60±5.88	18.34±6.49	12.56±5.40	5.57±2.84	7.00±2.79

Entre hombres portadores y no portadores de alelo A y síntomas positivos $t= 2.0; gl= 136; p= 0.046$;
 síntomas cognitivos $t=2.3, gl = 136, p = 0.024$;
 síntomas excitabilidad $t = 2.3, gl = 136, p = 0.024$
 síntomas ansiedad/depresión $t = 2.1, gl = 136, p = 0.04$

Al realizar el análisis estadístico de los portadores y no portadores de este alelo y las escalas de SANS y SAPS no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Pero al realizarlo por género se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de mujeres portadoras y no portadoras del alelo A y una mayor gravedad en las alteraciones en la atención, dada por aquellas portadoras de alelo A. **(Tabla 19).**

Tabla 19. Frecuencia de portadores y no portadores de alelo A por género, en rs2032582 del gen MDR1y síntomas de SANS

rs2032582	Género (n)	Aplanamiento afectivo X ± DE	Alogia X ± DE	Abolición/ apatía X ± DE	Anhedonia X ± DE	Atención X ± DE
Portadores A	Mujeres (43)	1.91±1.27	1.58±1.31	1.53±1.16	1.86±1.23	1.51±1.28*
	Hombres (61)	1.97±1.08	1.61±0.94	1.74±0.89	2.05±0.94	1.38±1.16
No portadores A	Mujeres (39)	2.08±1.04	1.56±1.07	1.72±0.83	1.95±0.92	0.92±1.06
	Hombres (77)	2.04±1.12	1.62±1.06	1.77±1.18	2.00±1.19	1.00±1.11

*Mujeres portadoras y no portadoras de alelo A y atención t = 2.3, gl = 80, p = 0.026

FRECUENCIAS DE HAPLOTIPOS DE rs1045642 y rs2032582 del GEN MDR1 y SU ASOCIACIÓN CON LOS SÍNTOMAS DE ACUERDO A ESCALAS PANSS,SANS y SAPS

Uno de los objetivos del presente estudio era realizar el análisis estadístico de haplotipos provenientes de los polimorfismos C3435T y G2677T/A. Para este análisis se utilizó el Programa THESIAS (Testing Haplotype Effects in Association Studies) versión 3.1. Primero se realizó el análisis con los subgrupos de síntomas de la escala PANSS encontrando una diferencia estadística dada por una mayor gravedad en los síntomas cognitivos y de excitabilidad asociado a los haplotipos CG y TA. Y una tendencia a una mayor gravedad de los síntomas de ansiedad/depresión asociado al haplotipo TA. (Tabla 20)

Tabla 20. Frecuencias de haplotipos de rs1045642 y rs2032582 del gen MDR1 y subgrupo de síntomas de escala PANSS.

Haplotipo	Positivos		Negativos		Cognitivos		Excitabilidad		Ansiedad/Depresión	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
TG	Referencia									
CG	-0.61 [-2.41 - 1.20]	0.51	-0.74 [-2.55 - 1.07]	0.42	-1.43 [-2.83 - -0.02]	0.046	-0.78 [-1.53 - -0.03]	0.042	-0.03 [-1.05 - 0.98]	0.95
CA	-1.99 [-4.11 - 0.14]	0.07	0.29 [-1.77 - 2.35]	0.78	-1.18 [-2.82 - 0.67]	0.23	-0.55 [-1.49 - 0.40]	0.26	-0.24 [-1.31 - 0.83]	0.66
TA	-2.80 [-5.73 - 0.24]	0.07	-2.24 [-4.81 - 0.33]	0.087	-3.40 [-5.60 - -1.21]	0.002	-1.28 [-2.55 - -.002]	0.049	-1.42 [-2.86 - 0.02]	0.052

Posteriormente se realizó el análisis por haplotipos y los síntomas de la escala SANS y SAPS encontrando una diferencia significativa en haplotipos CG y TA asociado con una mayor gravedad en alteraciones de la atención y haplotipo TA con anhedonia. Además de haplotipo CA con mayor gravedad en cuanto a las alucinaciones y trastornos del pensamiento y TA con comportamiento bizarro y trastornos del pensamiento. (Tabla 21 y 22)

Tabla 21. Frecuencias de haplotipos de rs1045642 y rs2032582 del gen MDR1 y síntomas escala SANS.

Haplotipo	Aplanamiento afectivo		Alogia		Abolición/apatía		Anhedonia		Atención	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
TG	Referencia									
CG	-0.13 [-0.47 - 0.21]	0.45	-0.02 [-0.31 - 0.28]	0.92	-0.13 [-2.83 - -0.02]	0.35	-0.23 [-0.52 - 0.05]	0.10	-0.38 [-0.03 - 0.17]	0.006
CA	-0.09 [-0.47 - 0.28]	0.62	0.02 [-0.33 - 0.37]	0.92	-0.12 [-0.44 - 0.21]	0.48	-0.05 [-0.39 - 0.29]	0.76	-0.03 [-0.35 - 0.30]	0.86
TA	-0.42 [-0.93 - 0.09]	0.11	-0.26 [-0.67 - 0.16]	0.23	-0.21 [-0.58 - 0.16]	0.26	-0.43 [-0.84 - -0.02]	0.0415	-0.84 [-1.30 - -0.37]	0.0004

Tabla 22. Frecuencias de haplotipos de rs1045642 y rs2032582 del gen MDR1 y síntomas escala SAPS.

Haplotipo	Alucinaciones		Delirios		Comportamiento bizarro		Trastornos del Pensamiento	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
TG	Referencia							
CG	-0.04 [-0.33 - 0.25]	0.81	0.07 [-0.27 - 0.41]	0.70	-0.23 [-0.48 - 0.02]	0.07	-0.27 [-0.55 - 0.02]	0.07
CA	-0.42 [-0.79 - 0.05]	0.028	-0.29 [-0.68 - 0.10]	0.14	-0.10 [-0.38 - 0.19]	0.51	-0.39 [-0.73 - -0.05]	0.025
TA	-0.48 [-1.06 - 0.09]	0.10	-0.21 [-0.63 - 0.21]	0.32	-0.42 [-0.77 - -0.06]	0.020	-0.72 [-1.19 - -0.25]	0.003

8. DISCUSIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico clínica y genéticamente complejo, se considera muy heterogéneo y se ha sugerido una asociación entre la presentación clínica y los factores genéticos.⁴ Su patogenia es desconocida y hasta el momento no existen marcadores biológicos convincentes de suficiente sensibilidad y especificidad.⁶ Es por esto que el diagnóstico es básicamente clínico y se basa en los signos y síntomas que se presentan, los cuales se clasifican en positivos, negativos, cognitivos, de excitación, depresión y ansiedad.

Se sabe que la prevalencia de la esquizofrenia es prácticamente la misma en hombres como entre mujeres, en el caso de nuestra muestra de pacientes hubo un predominio de más del 60% de hombres. La edad de inicio promedio de la enfermedad en los pacientes participantes se encontró dentro del grupo de edad previamente descrito en la literatura (entre los 10-25 años hombres y 25-35 años mujeres).³³ Llama la atención que el promedio de semanas que tardaron los pacientes en acudir a recibir atención médica por primera vez fue mayor a un año del inicio de los síntomas, lo cual posiblemente se deba a la alta tolerancia a la psicopatología que pudiera estarse presentando en nuestra población mexicana, secundario al desconocimiento de la enfermedad así como a los síntomas prodrómicos y característicos de un episodio agudo de la esquizofrenia.

Como se señaló previamente, la edad de inicio de esta enfermedad es durante etapas muy tempranas y durante su evolución, los pacientes llegan a presentar cierto grado de deterioro cognitivo por lo que, esto nos explicaría el promedio de años de escolaridad que tuvieron los pacientes de nuestra muestra, los cuales apenas se encuentran por debajo del nivel básico de escolaridad. El predominio de los pacientes en nuestra muestra eran solteros, desempleados y de posición socioeconómica medio-baja lo cual se correlaciona con lo descrito en la literatura acerca de que la mayor parte de los afectados forman parte de grupos socioeconómicos bajos, ya sea porque fracasan en sus intentos de pasar a una categoría superior debido a la enfermedad, o bien por que descienden a grupos inferiores, secundario a la discapacidad social y laboral que esta enfermedad les ocasiona.⁶

Aunque estudios en familias, adopción y gemelos han señalado que la esquizofrenia es un trastorno altamente familiar que depende en gran manera de influencias genéticas⁶, la mayor parte de los pacientes estudiados no presentó antecedentes heredofamiliares. Se sabe que el uso comórbido de sustancias en personas con diagnóstico de esquizofrenia es importante, siendo la

prevalencia a lo largo de la vida de cualquier abuso de sustancias superior al 50%, el cual se asocia al déficit de la actividad.³³ Como se demostró en nuestra muestra más del 50% de los pacientes han consumido alguna sustancia alguna vez en su vida, siendo la más frecuentemente utilizada la nicotina, la cual se ha descrito que es consumida por hasta un 90% de los pacientes con esta enfermedad.³³

En las personas que padecen esquizofrenia el riesgo suicida es de 20 a 50 veces mayor que entre la población general. A pesar de que se ha descrito que entre el 30-60% de los pacientes tienen el antecedente de haber intentado suicidarse³⁴, en nuestra población de pacientes más del 70% nunca había presentado un intento suicida.

Actualmente existe mucha controversia respecto a la ventajas en cuanto a eficacia de utilizar antipsicóticos de primera o segunda generación en el tratamiento de pacientes con Esquizofrenia, más sin embargo algunos estudios han señalado que los antipsicóticos de segunda generación presentan una modesta ventaja acerca de una menor presentación de efectos secundarios extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos atípicos.⁶ Es por esto que posiblemente más del 65% de los pacientes de nuestra muestra se encontraban bajo tratamiento con algún antipsicótico atípico.

Se sabe que la esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico clínica y genéticamente complejo, debido a la constelación heterogénea de síntomas que pueden presentarse entre los pacientes en el inicio y curso de la enfermedad además de la combinación de los síntomas observado todo el tiempo en estos pacientes. En los últimos años, se han desarrollado algunos estudios de ligamiento con la intención de identificar regiones cromosómicas en las cuales se encuentren genes que predispongan a subtipos más o menos específicos de esta enfermedad que influyan sobre las características dimensionales de la misma. Como resultado de estos estudios se han identificado diversos genes candidatos para esta enfermedad mediante clonación de la posición y subsecuentemente replicación en muestras independientes. Estos genes y/o haplotipos de riesgo pueden ser utilizados como mediciones genéticas asociadas con la variación de la presentación clínica. Se han descrito genes moduladores, es decir, genes que no se encuentran relacionados con la etiología de la enfermedad, pero pueden llegar a afectar la presentación de la enfermedad, incluyendo intensidad en los síntomas, curso de la enfermedad y pronóstico.³⁵ En base a lo anterior, nuestros hallazgos sugieren que el gen MDR1 podría actuar como un posible gen

modulador dado que los resultados de nuestro estudio señalaron que el ser portador del alelo C del polimorfismo C3435T principalmente en hombres incrementa el riesgo de desarrollar esquizofrenia en los hombres. Respecto al polimorfismo G2677T/A, nuestros resultados muestran que ser portador del genotipo AT/TT/TA incrementa el riesgo, principalmente en los hombres y ser portador del alelo T se considera de riesgo tanto en hombres como en mujeres.

Reportes *in vitro* han sugerido que ciertos medicamentos antipsicóticos como risperidona y quetiapina son buenos sustratos de Pgp y otros como clozapina haloperidol y clorpromazina no lo son. La afinidad de unión a Pgp puede variar en diferentes grados sobre la entrada de antipsicóticos al cerebro y de forma secundaria, en la respuesta al tratamiento así como también en la presencia de efectos adversos.^{21,36} Se ha descrito el efecto del polimorfismo C3435T en células *in vivo*, mostrando que puede alterar la conformación de la P-gp y la especificidad de la actividad/sustrato de la proteína.³⁶ Se ha reportado que los pacientes con genotipo homocigoto a T, posiblemente en asociación con el polimorfismo G2677T/A presentan una disminución en la expresión de P-gp.³⁷ Lo anterior nos da la pauta para entender la asociación en los resultados obtenidos al analizar la portación por alelos de cada uno de los polimorfismos, encontrando que los pacientes portadores de alelo T del polimorfismo C3435T presentan una menor gravedad de síntomas positivos, específicamente alucinaciones y trastornos del contenido del pensamiento, principalmente en hombres y en síntomas de excitabilidad en ambos géneros. Y de forma contraria, se encontró una asociación entre ser portador de alelo A y tener el riesgo de presentar una mayor gravedad en síntomas de excitabilidad, principalmente en hombres y síntomas positivos solo en hombres. Consideramos estos resultados pudieran obedecer a algún cambio estructural o bien en afinidad de MDR1 y de forma secundaria a una mala respuesta a los tratamientos farmacológicos administrados a los pacientes, ya que como se ha reportado en la literatura, los antipsicóticos tienen efectos sobre los receptores de dopamina la cual, a través de sus vías, principalmente la mesolímbica tiene un papel importante en diversos comportamientos emocionales y producción de síntomas positivos además de estar involucrada en la motivación del placer y recompensa. Algunos antipsicóticos tienen acción sobre ciertos receptores de serotonina, en particular los 5HT1A y 5HT2A (en la corteza prefrontal), los cuales regulan la liberación de dopamina y glutamato. Los efectos reguladores de serotonina sobre glutamato pueden estar relacionados con la producción de alucinaciones y otros síntomas positivos como pudiera ser los de excitabilidad.³⁸

En los resultados del análisis por alelos del polimorfismo G2677T/A, es interesante destacar que aquellos pacientes portadores del alelo A presentaron asociación con una mayor gravedad de síntomas cognitivos (particularmente respecto a atención) y afectivos en hombres únicamente, y la asociación de los portadores de alelo T y una menor gravedad de síntomas cognitivos (también principalmente en atención) tanto en hombres como en mujeres; como previamente ya se comentó proponemos un posible efecto en MDR1 y la acción de los fármacos sobre receptores de dopamina en la vía mesocortical principalmente en las vías ventromedial y dorsolateral donde se ha propuesto que una regulación a la baja de dopamina en esta vía interviene en la presentación de los síntomas cognitivos y algunos negativos y afectivos.³⁸

Esto nos lleva a suponer que posiblemente el mecanismo de entrada de los antipsicóticos a través de la barrera hematoencefálica pudiera estar alterada y de forma secundaria llevar a los pacientes a presentar cambios respecto a la gravedad en cuanto a los síntomas ya descritos de esta enfermedad.

Se ha demostrado que el analizar haplotipos puede ser más informativo desde el punto de vista genético. Es así que una de las justificaciones para realizar esta investigación fue el hallazgo encontrado en un estudio previo respecto a la asociación del haplotipo TA y el incremento en la gravedad de los síntomas ansiosos/depresivos medidos mediante la escala de PANSS.³² Si bien este mismo hallazgo se presentó en nuestro estudio como una tendencia, encontramos otros resultados relevantes como son la asociación del haplotipo CG y TA y un incremento en la gravedad de síntomas cognitivos y excitabilidad. Así mismo al realizar la asociación entre haplotipos y síntomas de escala de SANS se obtuvo un resultado de asociación de haplotipo CG y TA con incremento en la gravedad de las alteraciones en la atención y de TA con anhedonia. Por otro lado, al comparar los síntomas medidos mediante la escala de SAPS, se encontró una asociación de haplotipo CA y mayor gravedad en cuanto a las alucinaciones y trastornos del pensamiento, así como de TA y una mayor gravedad de alteraciones en el comportamiento y trastornos en el pensamiento. Posterior a encontrar estos resultados, consideramos que el analizar los polimorfismos (C3435T y G2677T/A) por separado pudieran aportar nueva información. Estudios previos han reportado a estos polimorfismos en desequilibrio de ligamiento, por lo que es posible que el ser portador de alelos como C y A pudiera incrementar el riesgo en los pacientes a presentar incremento en la gravedad de los síntomas cognitivos (principalmente

atención y pensamiento), ansiedad/depresión (principalmente anhedonia), de forma secundaria a lo ya reportado respecto a una posible alteración en el funcionamiento o expresión de MDR1 en la barrera hematoencefálica, lo cual repercutiría sobre la mejoría clínica.¹⁵ Es posible que a otros niveles, como lo es el intestino, los cambios en la expresión o bien funcionamiento de esta P-gp pudiera intervenir en la farmacocinética y posiblemente farmacodinamia de los medicamentos administrados a los pacientes con esquizofrenia, llevándolos a la presencia de una mayor gravedad en cuanto a síntomas positivos como alucinaciones y trastornos del comportamiento.

Como limitaciones de nuestro estudio está el no haber controlado la variable del tratamiento farmacológico ya que esto pudiera estar ocasionando alteraciones en cuanto a la intensidad de los síntomas, principalmente los positivos y posiblemente un sesgo en nuestros resultados, además de que más de la mitad de los pacientes de nuestra muestra eran del género masculino, lo que posiblemente pudo haber influido en cuanto al análisis estadístico por géneros.

Como fortalezas debemos destacar que esta es la primera investigación en población mexicana, acerca de la asociación que existe entre los polimorfismos C3435T y G2677T/A de MDR1 y la gravedad en los síntomas de pacientes con esquizofrenia. Además, los resultados obtenidos nos brindan información valiosa acerca de un posible gen modulador de la sintomatología en esta enfermedad, abriéndonos la puerta a varios caminos de investigaciones futuras para mejorar o bien encaminar los tratamientos farmacológicos hacia una mayor tasa de éxito terapéutico y de esta forma prevenir las recaídas y retrasar el deterioro cognitivo y social en los pacientes que padecen esquizofrenia.

9. CONCLUSIONES

Los avances en los métodos de neurociencia en los últimos 50 años, han provisto de una forma para estudiar la Esquizofrenia *in vivo* y establecer que esta está asociada con algunas anomalías sutiles en el funcionamiento y estructura cerebral. Se han realizado esfuerzos por entender las bases neurobiológicas de los síntomas clínicos, mediante la correlación con medidas neurobiológicas. En base a esto y a la heterogeneidad clínica de esta enfermedad se han desarrollado investigaciones con posibles genes modificadores. Entre ellos, proponemos al gen MDR1 y sus variantes polimórficas C3435T y G2677T/A como gen modificador de síntomas lo cual nos pudiera explicar en parte de las posibles variaciones fenotípicas dentro de la Esquizofrenia y el abordaje clínico y farmacológico necesario en cada una de ellas para poder predecir de una forma más acertada el pronóstico en estos pacientes.

Aunque los resultados del presente estudio no explican el mecanismo exacto, si hace evidente que la presencia de ciertos alelos contribuye en la presentación de una mayor gravedad en algunos de los síntomas de la esquizofrenia, por lo que, consideramos importante seguir realizando futuras investigaciones respecto a la influencia de polimorfismos funcionales del gen MDR1, y su asociación con la respuesta a tratamientos en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos que conlleven a la presentación de síntomas psicóticos a lo largo de la evolución de la enfermedad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Truter E, Warnich L, Niehaus DJH (2007) Genetic Association Analysis of Polymorphisms in Four Cytochrome P450 Genes, the MDR1 Gene and Treatment-Outcome in Xhosa Schizophrenia Patients (Tesis para Maestría en Ciencias de Universidad de Stellenbosch)
2. Hossein S, Folsom T. The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisted. *Schizophr Bull* 2009;35(3):528-548
3. Fanous A, Van den Oord E, Riley B, Aggen S, Neale M, O'Neill A, Walsh D, Kendler K. Relationship Between a High-Risk Haplotype in the DTNBP1 (Dysbindin) Gene and Clinical Features of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;267:1824-1823
4. Banerjee A, MacDonald M, Borgmann-Winter K, Hahn Ch. Neuregulin 1-erb B4 pathway in schizophrenia: From genes to an interactome. *Brain Res Bull* 2010; 83:132-139
5. Schultz S, North S, Shields C. Schizophrenia: A Review. *Am Fam Physician* 2007;75(12):1821-1829
6. Lieberman J, Scott S. Tratado de Esquizofrenia. Ed. Grupo Ars XXI de Comunicación México. Tomo I,II,III,V y VI. México 2009.
7. Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, Oulis P, Patrikelis P, Soumani A, Papadimitriou G, Politis A. Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011:1-6
8. Kiang M, Christensen B, Remington G, Kapur S. Apathy in schizophrenia: clinical correlates and association with functional outcome. *Schizophr Res* 2003;63:79-88
9. Rocca P, Bellino S, Calvarese P, Marchiaro L, Patria L, Rasetti R, Bogetto F. Depressive and negative symptoms in schizophrenia: different effects on clinical features. *Compr Psychiatry* 2005;46:304-310
10. Blanchard J, Cohen A. The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment. *Schizophr Bull* 2006;32(2):238-245
11. Lindenmayer J.P., Harvey P, Khan A, Kirkpatrick B. Esquizofrenia: determinaciones de la psicopatología. *Psychiatr Clin N Am* 2007;29:339-363

12. Benke K, Fallin M. Methods:Genetic Epidemiology. *Psychiatr Clin N Am* 2010;33:15–34
13. Wedenoja Juho (2010) Molecular Genetics of Schizophrenia and Related Intermediate Phenotypes and Related Intermediate Phenotypes in a Founder Population (Trabajo Académico para la Universidad de Helsinki)
14. Camarena B, Fresán A, Aguilar A, Escamilla R, Saracco R, Palacios J, Tovilla A y Nicolini H. Monoamine Oxidase A and B Gene Polymorphisms and Negative and Positive Symptoms in Schizophrenia. *ISRN Psychiatry* 2012:1-5
15. Sharom F. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. *Pharmacogenomics* 2008;9(1):105-127
16. Sakaeda T. MDR1 Genotype-related Pharmacokinetics: Fact or Fiction?.*Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20(6):391-414
17. Chen C, Douglas C, Ueda K, Pastan I, Gottesman M, Roninson I. Genomic Organization of the Human Multidrug Resistance (MDR1) Gene and Origin of P-glycoproteins. *J Biol Chem* 1990;265(1):506-514
18. Urayama K, Wiencke J, Buffler P. MDR1 Gene Variants, Indoor Insecticide Exposure , and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(6):1171-1177
19. Fromm M. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1295-1310
20. Bozina N, Rojnic M, Medved V, Jovanovic N, Sertic J, Hotujac L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psych Res* 2008;42:89-97
21. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein):recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:13-33

22. De Luca V, Souza RP, Viggiano E, Shinkai T, Lieberman JA, Meltzer HY, Remington G, Kennedy JL. MDR1 gene in tardive dyskinesia scale scores: Comparison of strategies for quantitative trait haplotype analysis. *Schizophr Res* 2009;110:200–201
23. Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J* 2002;2:191-196
24. Levran O, O’Hara K, Peles E, Li D, Barral S, Ray B, Borg L, Ott J, Adelson M, Kreek MJ. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Hum Mol Genet* 2008;17(14):2219-2227
25. Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Inoue Y, Someya T. Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 2007;29(2):185-9
26. Singh AB, Bousman CA, Ng C, Byron K, Berk M. ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression. *Transl Psychiatry* 2012;2:1-6
27. Kato M, Fukuda T, Serreti A, Wakeno M, Okugawa G, Ikenaga Y, Hosoi Y, Takekita Y, Mandelli L, Azuma J, Kinoshita T. ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:398-404
28. deKlerk OL, Willemsen AT, Bosker FJ, Bartels AL, Hendrikse NH, den Boer JA, Dierckx RA. Regional increase in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of patients with chronic schizophrenia: a PET study with [(11)C] verapamil as a probe for P-glycoprotein function. *Psychiatry Res* 2010;183(2):151-6
29. Kastelic M, Koprivsek J, Kores B, Serretti A, Mandelli L, Locatelli I, Grabnar I, Dolzan V. MDR1 gene polymorphisms and response to acute risperidone treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:387-392

30. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Kaneda A, Tateishi T, Kaneko S. Association between multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and therapeutic response to bromperidol in schizophrenic patients: A preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:286-291
31. Alenius M, Wadelius M, Dahl M, Hartvig P, Lindström L, Hammarlund-Udenaes M. Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting. *J Psychiatr Res* 2008;42:884-893
32. Vargas I, Escamilla R, Palacios J (2010) Variantes polimórficas del gen MDR1 y la respuesta clínica a Risperidona en pacientes con Esquizofrenia (Tesis de especialidad en Psiquiatría-Universidad Nacional Autónoma de México)
33. Kaplan and Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. 10ª ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. E.U.A 2009. p.p.468-493.
34. Rascón ML, Gutierrez ML, Valencia M, Díaz RL, Leaños C, Rodríguez S. Percepción de los Familiares del Intento e Ideación Suicidas de pacientes con Esquizofrenia. *Salud Mental* 2004;27(5):44-52
35. Fanous A, Kenneth S, Kendler S. Genetics of Clinical Features and Subtypes of Schizophrenia: A Review of the Recent Literature. *Curr Psych Reports* 2008;10(2):164-170
36. Shinkai T, De Luca V, Utsunomiya K, Sakata S, Inoue Y, Fukunaka Y, Hwang R, Ohmori O, Kennedy JL, Nakamura J. Functional polymorphism of the human multidrug resistance gene (MDR1) and polydipsia-hyponatremia in schizophrenia. *Neuromolecular Med* 2008;10(4):362-7
37. Bialecka M, Hnatyszyn G, Bielicka-Cymerman J, Drozdziak M. The effect of MDR1 gene polymorphism in the pathogenesis and the treatment of drug-resistant epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2005;39(6):476-81
38. Sthal S. Psicofarmacología esencial de Sthal. Ed. Aula Médica ,3a ed, 2010, p.p. 247-451

11. ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Estudio de asociación del gen MDR1 y los síntomas positivos y negativos en pacientes con esquizofrenia”

Nombre del paciente: _____

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea por favor, cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar lo que no entienda claramente.

Objetivo del estudio:

El propósito del estudio es analizar si los síntomas de la esquizofrenia se encuentran asociados con un gen llamado MDR1.

¿En qué consiste mi participación?

Se me ha explicado que si acepto participar en este estudio, seré entrevistado por un Psiquiatra, durante esta entrevista me aplicaran 3 cuestionarios los cuales tendrán una duración aproximada de 1 hora, la aplicación de estos cuestionarios podría abordar temas sensibles por lo que de ser necesario seré atendido por el investigador principal. Posteriormente se me extraerá una muestra de sangre de la vena, la cantidad total de sangre que se extraerá para este estudio es de aproximadamente 5 ml (el equivalente a 5 cucharadas). Se me ha explicado y entiendo que el riesgo, por la extracción de sangre es mínimo y puede relacionarse con la aparición de un moretón, sin embargo, la sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado. Se me ha explicado que todos los materiales que se utilizan para la toma de las muestras de sangre son nuevos, estériles y serán abiertos en mi presencia.

Beneficios por participar

Entiendo que no hay beneficio directo para mí, pero de forma indirecta ayudaré a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre los genes asociados con los síntomas de esta enfermedad.

Confidencialidad

Los datos obtenidos de este estudio son confidenciales. Se asignará un código numérico a mis datos y muestra de sangre, por lo que mi nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

Se me ha informado que puedo preguntar sobre cualquier duda con respecto a mi participación en este estudio, y que si tengo necesidad de alguna información complementaria me comunique con

la responsable del proyecto: **Dra. Itzel Toledano González, al teléfono: 41 60 53 31, durante horas regulares de trabajo.**

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con el responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en el cuidado médico que recibo en esta Institución. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información.

Basado en esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.

Nombre y firma del paciente

Fecha

Nombre y firma Testigo 1 (familiar)

Fecha

Nombre y firma Testigo 2

Fecha

Nombre y firma del Investigadora

Fecha

Acepto que mi muestra sea almacenada en el depto. de genética del INPRF, bajo el resguardo de la M. en C. Beatriz Camarena, con el propósito de que pueda ser utilizado para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en el departamento de genética, manteniendo la confidencialidad y anonimato:

Si

No

Firma: _____