



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

***ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES DEL GEN ZNF804A Y EL FENOTIPO DE
PSICOSIS***

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Lucía Munch Anguiano

TUTORA:

Dra. Beatriz Elena Camarena Medellín
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

RESPONSABLE DE ENTIDAD ACADÉMICA:

Dra. Blanca Estela Vargas Terrez

MÉXICO D.F.

AGOSTO 2015



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.

Dedicatoria y Agradecimientos

A mi tutora y maestros
A mi familia del laboratorio
A Harumi y Alejandra, mi equipo
A Ricardo, Harumi, Paco e Ilyamín, mis compañeros
A los pacientes

A Rubén
A mis padres y Dorita
A mis hermanos Gerardo y Diana
A mi familia

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO 1.....	8
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	8
1.1 ESQUIZOFRENIA.....	8
1.2 TRASTORNO BIPOLAR.....	10
1.3 TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO	11
1.4 ESTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS TRASTORNOS EN ESTUDIO	13
1.5 TEORÍA DE LA PSICOSIS DIMENSIONAL	14
1.6 GENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA, DEL TEA Y DEL TBP	17
1.7 GENÉTICA DE LA PSICOSIS	18
1.8 EL GEN <i>ZNF804A</i>	20
1.9 POLIMORFISMO rs1344706 DEL GEN <i>ZNF804A</i>	23
1.10 POLIMORFISMO rs1344706 DEL GEN <i>ZNF804A</i> Y SU ASOCIACIÓN CON ALTERACIONES COGNITIVAS, NEUROFISOLÓGICAS Y NEUROANATÓMICAS.....	25
1.11 POLIMORFISMO rs1344706 DEL GEN <i>ZNF804A</i> Y SU ASOCIACIÓN CON LA GRAVEDAD DE LA SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA Y LA RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.....	29
1.12 POLIMORFISMO rs7597593 DEL GEN <i>ZNF804A</i>	30
CAPÍTULO 2.....	32
2.1 JUSTIFICACIÓN.....	32
2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
2.3 HIPÓTESIS	33
2.4 OBJETIVOS	33
CAPÍTULO 3.....	35
MATERIALES Y MÉTODOS.....	35
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	35
3.2 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL.....	35
3.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO	35
3.4 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	35

3.5 CRITERIOS DE PARTICIPACIÓN.....	36
3.6 VARIABLES	37
3.7 CLINIMETRÍA.....	38
3.8 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	39
3.9 ANÁLISIS GENÉTICO	41
3.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	42
CAPÍTULO 4.....	43
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	43
CAPÍTULO 5.....	44
RESULTADOS.....	44
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA TOTAL DE PACIENTES CON EL FENOTIPO DE PSICOSIS.....	44
5.2 COMPARACIÓN ENTRE ESPECTROS.....	48
5.3 COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS DE GENOTIPOS Y ALELOS DE LOS POLIMORFISMOS rs1344706 Y rs7597593 DEL GEN <i>ZNF804A</i> ENTRE PACIENTES CON EL FENOTIPO DE PSICOSIS Y SUJETOS CONTROL	52
5.4 ANÁLISIS DE LOS PACIENTES DE LOS ESPECTROS PSICÓTICO BIPOLAR Y DE LA ESQUIZOFRENIA, Y SUJETOS CONTROL: COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS DE GENOTIPOS Y ALELOS DE LOS POLIMORFISMOS rs1344706 Y rs7597593 DEL GEN <i>ZNF804A</i>	54
5.5 ANÁLISIS POR HAPLOTIPOS DEL GEN <i>ZNF804A</i>	58
5.6 ANÁLISIS GENÉTICO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	59
CAPÍTULO 6.....	61
DISCUSIÓN	61
LIMITACIONES	72
CONCLUSIONES	72
BIBLIOGRAFÍA.....	73
CAPÍTULO 7.....	82
ANEXOS.....	82
7.1 CARTAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	82
7.2 CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	86

INTRODUCCIÓN

La psicosis es un estado mental que se caracteriza por la pérdida de la conciencia de la realidad. Las personas que la padecen pueden presentar ideas delirantes, alucinaciones y/o desorganización del pensamiento. Las ideas delirantes se definen como creencias falsas sobre la realidad externa, basadas en inferencias incorrectas, que se sostienen firmemente a pesar de que los demás estén en desacuerdo y se obtengan pruebas y evidencias indiscutibles en su contra. Las alucinaciones se definen como una percepción sensorial en la ausencia de un estímulo externo que la provoque. La desorganización del pensamiento, se manifiesta a través del lenguaje y la conducta. Los pacientes con desorganización del pensamiento hablan de manera ilógica y desconectada, manifestando una incapacidad de organizar el pensamiento en una secuencia lógica. La conducta desorganizada varía de forma muy amplia, es impredecible y poco relacionada con el medio.

Existen varios trastornos psiquiátricos que incluyen a los síntomas psicóticos como una característica definitoria (por ejemplo: la esquizofrenia); sin embargo, en otros trastornos dichos síntomas pueden o no presentarse, por ejemplo, el trastorno bipolar (TBP). Por otro lado, diversas enfermedades no psiquiátricas pueden cursar con síntomas psicóticos y varios medicamentos o sustancias psicotrópicas pueden también generar psicosis.

En 1899, Emil Kraepelin distinguió dos grupos de pacientes psicóticos según la sintomatología y el curso de la enfermedad, aquellos con demencia precoz que hoy en día corresponden a los pacientes con esquizofrenia y aquellos con psicosis maniaco-depresiva que corresponden a los pacientes con TBP. Posteriormente, en 1933 Jacob Kasanin fue el primero en utilizar el término de psicosis

esquizoafectiva para describir a un grupo de pacientes con síntomas tanto afectivos como de esquizofrenia, los cuales hoy en día corresponderían a los pacientes con trastorno esquizoafectivo (TEA).¹ La nosología del TEA ha evolucionado en el DSM (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales) y en la CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) debido a la necesidad de clasificar a los pacientes que no encajan claramente en la categoría diagnóstica de la esquizofrenia o del TBP.

A lo largo de los años, las distintas clasificaciones diagnósticas se han basado en los diferentes patrones sintomáticos y en el curso de la enfermedad para diferenciar a los trastornos psiquiátricos. El DSM IV,² la CIE 10³ y actualmente el DSM 5⁴ consideran a la esquizofrenia, al TBP y al TEA como tres trastornos distintos; sin embargo, estos trastornos son muy heterogéneos y su diferenciación en ocasiones resulta muy compleja, ya que existen pacientes que presentan características clínicas que rebasan los límites establecidos por las clasificaciones diagnósticas. Por lo tanto, aun existen dudas acerca de los límites entre estos trastornos y si constituyen entidades totalmente distintas, trastornos que tienen bases superpuestas, o variantes de una enfermedad subyacente.

Por otro lado, existe la teoría de que estos tres trastornos no son entidades etiológicamente discretas, sino que más bien forman parte de una psicosis dimensional, ya que además de compartir la sintomatología psicótica, se encuentran estrechamente relacionados al compartir características epidemiológicas y clínicas, así como factores de riesgo, el tratamiento y un componente genético.^{5, 6, 7,}

8

Aun se desconoce mucho acerca de la fisiopatología de la esquizofrenia, del TBP y del TEA, por lo que los límites entre estos diagnósticos son difíciles de definir. Se sabe que los factores de riesgo

genéticos son importantes en la etiología de estos trastornos, debido a esto, las estrategias genéticas son una herramienta que nos puede ayudar a evaluar las posibles superposiciones.⁹

Estudios previos han sugerido que existe una superposición en la susceptibilidad familiar y genética entre la esquizofrenia, el TBP y el TEA.^{7, 8, 10, 11, 12, 13, 14} A lo largo de los años, se ha identificado que muchos de los genes asociados con la esquizofrenia, también se asocian al TBP y al TEA, por lo que diversos autores consideran que estos genes representan genes de susceptibilidad para el fenotipo de psicosis, independientemente de cualquier diagnóstico categórico tradicional.^{8, 10, 11, 12, 13, 14, 15} A través de los GWAS (estudios de asociación del genoma completo), uno de los genes que con mayor importancia se ha asociado al fenotipo de psicosis en pacientes con esquizofrenia y TBP es el gen *ZNF804A*,^{16, 17, 18} el cual está involucrado en el neurodesarrollo, lo cual resulta muy interesante, ya que en ambos trastornos la alteración de este proceso se ha implicado como una etiología.^{19, 20, 21, 22}

El propósito del presente estudio es aportar información sobre el fenotipo de psicosis en pacientes mexicanos con esquizofrenia, TEA y TBP I con síntomas psicóticos, y analizar si esta asociación genética es específica para cada uno de estos trastornos con la finalidad de comprender más acerca de su etiología, nosología y fisiopatología; lo que conllevaría en un futuro al desarrollo de nuevos y mejores modelos de prevención y tratamiento.

La composición genética de los mexicanos es diferente a la de otras poblaciones,²³ por lo que el interés de llevar a cabo este estudio en nuestra población es identificar si las variantes de riesgo del gen *ZNF804A* para el desarrollo del fenotipo de psicosis reportadas en otras poblaciones también contribuyen en la etiología de la psicosis en la población mexicana. Es importante destacar que las variantes genéticas de riesgo pueden ser específicas de algunas poblaciones.²⁴

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

1.1 ESQUIZOFRENIA

Es un trastorno mental crónico y grave que afecta la vida de los pacientes, así como la de sus familiares. Entre las patologías psiquiátricas, es la más incapacitante. Tiene una prevalencia del 1% en la población general y su frecuencia es similar en ambos sexos.² Los hombres suelen iniciar con la enfermedad en los últimos años de adolescencia o al inicio de la tercera década de la vida, mientras que las mujeres la inician generalmente al final de esta última y al inicio de la cuarta década de la vida. La esquizofrenia se caracteriza por síntomas positivos, negativos y cognitivos que influyen en el pensamiento, percepción, lenguaje, afecto y conducta del paciente. Los síntomas positivos incluyen alucinaciones generalmente auditivas, ideas delirantes, desorganización del pensamiento, excitación y hostilidad. Los síntomas negativos se caracterizan por aplanamiento afectivo, retracción emocional, distanciamiento interpersonal, retracción social, apatía, falta de voluntad o iniciativa y falta de espontaneidad y de fluidez en la conversación.²⁵ El diagnóstico de esquizofrenia se basa en criterios clínicos (Cuadro 1), en determinados casos y como complemento diagnóstico se pueden utilizar estudios de neuroimagen y pruebas neuropsicológicas.

Cuadro 1. Criterios Diagnósticos del DSM IV de Esquizofrenia ²

A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

1. Ideas delirantes
2. Alucinaciones
3. Lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
5. Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alergia o abulia

Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las alucinaciones consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

B. Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

El compromiso cognitivo es reconocido actualmente como una característica nuclear de la esquizofrenia, incluso es considerado como un predictor significativo de la funcionalidad al egreso de la hospitalización y un blanco para el desarrollo de nuevos tratamientos. Está bien establecido que el rango de déficits cognitivos en dicho trastorno es muy amplio, variado y progresivo, sin embargo, la literatura muestra que las funciones cognitivas más afectadas son la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. La afectación de estas funciones refleja un compromiso de la corteza prefrontal, especialmente de sus conexiones con el lóbulo temporal medial, estructuras subcorticales y la corteza parietal. En esta patología también existe una afección en el lenguaje, aprendizaje, procesamiento de la información, cognición social, percepción visual/habilidades constructivas y habilidades motoras finas. ²⁶

1.2 TRASTORNO BIPOLAR

Se caracteriza por una alteración cíclica y recurrente del estado del ánimo. El DSM IV clasifica a los trastornos bipolares en: TBP tipo I, TBP tipo II, Trastornos Ciclotímicos y Trastornos no especificados.² Los pacientes con TBP tipo I presentan episodios de manía (y/o mixtos) y depresivos. También pueden presentar episodios de hipomanía. Para su diagnóstico es necesario que el paciente haya presentado por lo menos un episodio de manía o mixto a lo largo de su vida. No es necesario que exista un episodio depresivo como requisito para el diagnóstico. EL TBP tipo II se caracteriza por uno o más episodios depresivos y por lo menos un episodio de hipomanía. El diagnóstico de un episodio de manía se basa en criterios clínicos (Cuadro 2).

Cuadro 2. Criterios Diagnósticos del DSM IV para un episodio maniaco²

A. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

1. Autoestima exagerada o grandiosidad.
2. Disminución de la necesidad de dormir.
3. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado.
4. Distraibilidad.
5. Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora.
6. Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves.

C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.

D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia, ni a una enfermedad médica.

Un episodio de hipomanía se caracteriza por un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual. Los síntomas previamente comentados en el criterio B del Cuadro 2, también están presentes en un episodio de hipomanía, sin embargo, el episodio no es lo suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni cursa con

síntomas psicóticos. Por otro lado, en un episodio mixto se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor casi cada día durante al menos un período de 1 semana. La prevalencia a lo largo de la vida del TBP I y TBP II es de 3.9%.²⁷ La prevalencia del TBP I es igual en ambos sexos, sin embargo, en el caso del TBP II se ha visto que las mujeres tienen una mayor prevalencia, con una relación entre mujeres y hombres de 2-1. Más de la mitad de los pacientes con TBP presentan síntomas psicóticos durante al menos un episodio a lo largo de sus vidas.^{1, 28, 29} Se ha reportado que dichos síntomas son más frecuentes en los episodios maníacos en comparación con los episodios depresivos, se calcula que la prevalencia de estos síntomas en los episodios de manía es de aproximadamente 61%, en cambio en los episodios depresivos del TBP I y TBP II es de aproximadamente 26% y 6%, respectivamente.²⁹ La presencia de síntomas psicóticos en pacientes con TBP se ha encontrado relacionada con algunas características clínicas, tales como la edad temprana de inicio,³⁰ sintomatología más grave,³¹ aumento de ideación o intentos de suicidio,³² mayor número de hospitalizaciones,³² aumento de la morbilidad a largo plazo³¹ y un peor pronóstico.

1.3 TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO

El TEA se define por un período continuo de enfermedad en el cual, en algún momento, se presenta un episodio maniaco, depresivo o mixto, concurrentemente con síntomas que cumplen el criterio A de esquizofrenia. Las alucinaciones o las ideas delirantes deben de estar presentes por lo menos durante dos semanas en la ausencia de síntomas afectivos prominentes y los síntomas afectivos deben estar presentes por un período de tiempo significativo del total de la duración de las fases activa y residual de la enfermedad.² Se clasifica en tipo bipolar si incluye un episodio maniaco o mixto y en tipo depresivo si sólo se presenta con episodios depresivos mayores. La prevalencia a lo largo de la vida

de este trastorno es de 0.2-1.1% y se ha reportado que es más frecuente en mujeres.^{33, 34} Los pacientes con TEA padecen con menor o igual intensidad y frecuencia de síntomas psicóticos y negativos en comparación con los pacientes esquizofrénicos. En relación a los síntomas afectivos sucede lo opuesto. Con respecto al deterioro cognitivo se ha encontrado que éste es menor o igual en los pacientes con TEA. La conciencia de enfermedad de estos pacientes también puede ser igual o mejor en comparación con los esquizofrénicos. Los pacientes con esquizofrenia tienen un menor o igual ajuste premórbido, un inicio igual o más temprano de la enfermedad y una peor o igual respuesta al tratamiento. Lo mismo sucede con el pronóstico; sin embargo, los pacientes con TEA tienen un igual o mayor número de episodios y de hospitalizaciones, así como de conductas suicidas y uso comórbido de sustancias.³⁵

Existe una controversia en la literatura acerca de si existe o no este trastorno, por lo que a lo largo de los años se han propuesto seis diferentes interpretaciones: 1.- Diversos autores consideran que el TEA es una forma atípica de esquizofrenia con síntomas afectivos³⁶ 2.- Otros autores al contrario consideran que es una forma atípica de un trastorno del estado de ánimo con síntomas de esquizofrenia.³⁷ 3.- Una tercera postura es aquella que habla de una comorbilidad entre la esquizofrenia y un trastorno afectivo, en la cual un paciente padece simultáneamente ambos trastornos.³⁸ 4.- Se ha hablado de otra posibilidad que establece al TEA como una enfermedad independiente, distinta de la esquizofrenia y de los trastornos afectivos, sin embargo, esta forma de ver al TEA como una “tercera psicosis” no cuenta con mucho apoyo de la literatura. Muchos estudios indican que este diagnóstico tiene poca estabilidad en comparación con la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo.³⁵ 5.- Una quinta posibilidad habla de que el TEA representa un grupo heterogéneo, compuesto por pacientes con esquizofrenia y con trastorno del estado de ánimo. De acuerdo a esta posibilidad se habla de que aquellos pacientes TEA predominantemente

esquizofreneiforme padecerán esquizofrenia mientras que aquellos pacientes con TEA predominantemente afectivo padecerán de un trastorno del estado de ánimo.³⁹ Por otro lado, se han llevado a cabo otros estudios que comparan el Trastorno esquizoafectivo tipo bipolar (TEA TBP) con el Trastorno Bipolar tipo I, encontrando que ambos grupos presentan una historia familiar similar, lo que no sucede en comparación con la esquizofrenia.⁴⁰ Sin embargo, cuando se llevo a cabo esta comparación entre los pacientes con Trastorno esquizoafectivo tipo depresivo (TEA TD) y pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) estos hallazgos no se repitieron. En relación a esto se ha visto que los pacientes con TEA TD se acercan más a los pacientes con TDM con síntomas psicóticos en comparación a aquellos sin estos síntomas, siendo esta relación más estrecha si los síntomas psicóticos son incongruentes con el estado de ánimo.⁴¹ Por otro lado, algunos estudios indican que los individuos con TEA predominantemente esquizofreneiforme tienen una historia familiar muy similar a los pacientes con esquizofrenia.³⁵ 6.- Una sexta posibilidad considera que el TEA forma parte de una psicosis dimensional.

1.4 ESTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS TRASTORNOS EN ESTUDIO

La estabilidad diagnóstica puede variar según el tipo de trastorno psiquiátrico. En un estudio de cohorte realizado en 547 pacientes, reclutados durante su primera admisión hospitalaria por síntomas psicóticos y a los que se les dio seguimiento por dos años, se encontró que el 92% de los pacientes a los que se les había dado el diagnóstico de esquizofrenia a los 6 meses continuaban con ese mismo diagnóstico a los dos años. En el caso del TEA y TBP, sólo el 33% y el 83% de los pacientes, respectivamente, permanecieron con el mismo diagnóstico a los dos años.⁴² Por otro lado, en otro estudio de cohorte realizado en 470 pacientes, que fueron reclutados durante su primera admisión

hospitalaria por síntomas psicóticos y se les dio un seguimiento de 10 años, se encontró que tanto para la esquizofrenia como para el TBP el diagnóstico realizado a los dos años de seguimiento era consistente con el diagnóstico dado a los 10 años de seguimiento.⁴³ Por los estudios realizados, se puede decir que los diagnósticos iniciales no siempre se mantienen estables en el tiempo y que el diagnóstico de esquizofrenia y TBP realizado a los dos años de seguimiento es confiable.

1.5 TEORÍA DE LA PSICOSIS DIMENSIONAL

En la teoría de una psicosis dimensional, la esquizofrenia, el TEA y el TBP son vistos como un continuum que presenta un núcleo común de susceptibilidad genética, neuroquímica y estructural.¹⁷ Es decir, estos trastornos representan un continuum de déficits en el neurodesarrollo influenciados genética y ambientalmente, contrario a la hipótesis que postula que son entidades etiológicamente discretas.⁴⁴ Algunos autores proponen que la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo con síntomas psicóticos (como el TBP con síntomas psicóticos) constituyen los extremos de este continuum y el TEA ocupa una posición intermedia. (Ver Figura 1). El TEA tipo depresivo estaría situado hacia el extremo de la esquizofrenia y el TEA tipo bipolar hacia el extremo del TBP con síntomas psicóticos.^{13, 45}

Figura 1. Psicosis dimensional



Existen diversos hallazgos que apoyan la teoría de una psicosis dimensional:

I. Diversos estudios muestran importantes similitudes entre la esquizofrenia y el TBP con respecto a los datos demográficos, tales como la prevalencia, la distribución por género y la edad de inicio.⁶ Ambos trastornos tienden a ser crónicos, tienen una alta morbilidad y confieren un alto riesgo de suicidio.⁵ A su vez, la esquizofrenia, el TEA y el TBP comparten el tratamiento a base de antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo y antidepresivos.⁷

II. La esquizofrenia y el TBP presentan una considerable superposición en los factores de riesgo no genéticos, tales como las complicaciones obstétricas, los eventos estresantes de la vida, el consumo de sustancias y la edad paternal avanzada. De hecho, hay poca evidencia de que cualquier factor de riesgo no genético sea específico de alguna categoría diagnóstica dentro de la psicosis dimensional.⁵

III. La esquizofrenia y el TBP tienen una alta heredabilidad.¹¹

IV. Los estudios en familias y gemelos sugieren agregación familiar entre la esquizofrenia, el TEA y el TBP.^{7,10,11}

V. Se han implicado genes específicos o loci comunes en los tres trastornos.^{8, 10, 11, 12, 13, 14}

VI. En los tres trastornos se ha encontrado una fuerte y significativa superposición de biomarcadores tales como el suave movimiento de seguimiento ocular,⁴⁶ movimientos oculares antisacádicos,⁷ la apertura sensorial (P50),⁴⁷ la inhibición prepulso⁴⁸ y la reducción del P300.⁴⁹

VII. Hay anomalías volumétricas específicas del cerebro que parecen ser características de la psicosis como una dimensión. Los pacientes con esquizofrenia y TBP presentan regiones similares con pérdida evidente de la sustancia blanca a lo largo de todo el neocórtex y el tallo cerebral. Además los sujetos

con TBP con síntomas psicóticos muestran alteraciones en el volumen ventricular y cortical similares a las encontradas en pacientes con esquizofrenia. Estas alteraciones estructurales típicas se han observado en pacientes con primer episodio psicótico vírgenes a tratamiento o en pródromos de psicosis, y lo más importante, en los familiares no afectados de probandos psicóticos.¹¹

VIII. En comparaciones directas algunos estudios han encontrado que los pacientes con esquizofrenia y TBP con síntomas psicóticos presentan alteraciones neurocognitivas semejantes; sin embargo, el grado de severidad es mayor en la esquizofrenia.^{7, 50, 51} Estudios en familiares de primer grado de probandos con esquizofrenia o TBP con síntomas psicóticos han encontrado una superposición entre sus perfiles neuropsicológicos.^{52, 53}

IX. Se ha implicado como etiología una alteración en el neurodesarrollo, tanto en la esquizofrenia como en el TBP. En ambos trastornos se han encontrado alteraciones en la migración neuronal, la proliferación de dendritas o axones, la apoptosis neuronal, la mielinización y la poda sináptica, que generan la activación de circuitos neuronales patológicos durante la adolescencia o la edad adulta joven, condicionando la sintomatología.^{19, 20, 21, 22}

Un número creciente de estudios sugiere que la psicosis puede ser conceptualizada como un fenotipo clínico distinto con una base neuropsicológica y genética única. Hipotéticamente, genes o conjuntos de genes, que interactúan con los factores ambientales, podrían predeterminar la vulnerabilidad a la psicosis. Se ha sugerido que diferentes combinaciones genéticas específicas en interacción con factores ambientales, podrían estar involucradas en el desarrollo de la psicosis, manifestándose con diferentes fenotipos clínicos, (por ejemplo: con síntomas afectivos, disfunción

cognitiva, o síntomas negativos) integrando de esta manera los diferentes diagnósticos categóricos del DSM IV.¹¹

1.6 GENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA, DEL TEA Y DEL TBP

Existe evidencia de que un componente genético contribuye a la etiología de la esquizofrenia. Los resultados de estudios en familias, gemelos y en sujetos adoptados demuestran que el riesgo de la enfermedad es mayor entre los familiares de las personas afectadas y que este riesgo es en gran medida debido a factores genéticos. Los estudios en familias indican que la esquizofrenia tiene una agregación familiar. Los familiares de primer grado de un paciente con esquizofrenia tienen un riesgo 8-12 veces mayor de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida en comparación con la población general. La tasa de concordancia para la esquizofrenia es mayor en gemelos monocigóticos (47-50%) que en los gemelos dicigóticos (12-16%), lo que sugiere una heredabilidad del 85 % aproximadamente.¹¹

Del mismo modo, estudios en familias, gemelos y en sujetos adoptados proveen una evidencia contundente de la existencia de factores de riesgo genéticos que contribuyen a la etiología del TBP. Los familiares de primer grado de un paciente con TBP tienen un riesgo a lo largo de la vida de 10.5% de presentar dicha enfermedad. La tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es de 40-70%.⁵⁴ La heredabilidad es del 89%, sin embargo, ésta varía según los diferentes estudios.⁵⁵ Además, los estudios en familias indican que la esquizofrenia, el TEA y el TBP cosegregan en familias de probandos con cualquiera de los tres trastornos, lo cual demuestra una clara superposición en la susceptibilidad genética de estas enfermedades.^{11, 12} En un gran estudio poblacional que involucró a casi 36,000

sujetos con esquizofrenia y a 40,500 con TBP, se encontró que en los familiares de primer grado de ambos grupos, había un riesgo incrementado para las dos trastornos. Si un hermano padecía esquizofrenia, los hermanos tenían nueve veces mayor probabilidad que la población general de padecer esquizofrenia y cuatro veces más de sufrir TBP. Si un hermano tenía TBP, sus hermanos tenían ocho veces mayor probabilidad de tener trastorno bipolar y cuatro veces más de tener esquizofrenia. A su vez, los hijos adoptados con un padre biológico con alguno de estos trastornos tenían un riesgo significativo para desarrollar cualquiera de estos padecimientos.⁵⁶ Además, este estudio sugiere que la esquizofrenia y el TBP comparten una etiología genética común. De forma similar, el riesgo de padecer esquizofrenia, TBP o TEA es mayor en los familiares de pacientes con TEA en comparación con controles. Del mismo modo, se ha reportado una alta concordancia en gemelos monocigóticos en los que uno padece TEA y el otro esquizofrenia o un trastorno del estado de ánimo.^{35, 51}

Tanto la esquizofrenia, el TEA y el TBP se han encontrado asociados a varios genes, por lo que se ha sugerido que múltiples genes con un tamaño del efecto pequeño interactúan entre sí contribuyendo en la patogénesis de estos trastornos.¹²

1.7 GENÉTICA DE LA PSICOSIS

A través de múltiples investigaciones, se han identificado varios genes asociados a la esquizofrenia y al TBP. En un inicio ambos trastornos se estudiaban por separado mediante estudios de ligamiento y de asociación genética o familiar, encontrando que muchos de los genes que se asociaban a la esquizofrenia, también se asociaban al TBP y viceversa; concluyendo diversos autores que estos genes estaban asociados al fenotipo de psicosis, debido a que es la principal sintomatología que

comparten entre sí.^{10, 14, 57} Recientemente, diferentes GWAS que han estudiado a estos trastornos de manera conjunta, apoyan la evidencia de que comparten genes de susceptibilidad; por lo que varios investigadores consideran que la esquizofrenia y el TBP podrían tener una etiología genética en común,^{12, 13, 14} apoyando la teoría de una psicosis dimensional conceptualizada como un fenotipo clínico independiente de cualquier diagnóstico categórico tradicional. En el cuadro 3 se muestran los principales genes que se han asociado con el fenotipo de psicosis. De manera interesante muchos de ellos se encuentran involucrados en el neurodesarrollo, proceso que se ha sugerido, se encuentra alterado en la psicosis. Uno de los genes que con mayor importancia se ha encontrado asociado con la esquizofrenia y el TBP, y por lo tanto con el fenotipo de psicosis, es el gen *ZNF804A*.^{16, 17, 18, 58, 59}

Cuadro 3. Principales genes asociados al fenotipo de psicosis^{8, 10, 11, 12, 13, 14, 15}

Gen	Cromosoma	Asociación	Función
<i>ZNF804A</i>	2q32.1	TBP y ESQ	Neurodesarrollo
<i>DTNBP1</i>	6p22.3	TBP psicótico (episodios recurrentes), ESQ	Modifica neurotransmisión glutamatérgica
<i>DISC 1</i>	1q42	TBP, TEA, ESQ	Neurodesarrollo
<i>NRG1</i>	8p12	TBP psicótico, ESQ	Neurodesarrollo
<i>DAOA G30/G72</i>	13q33	TBP y ESQ	Oxida la serina del receptor NMDA
<i>ITIH3-ITIH4</i>	3p21.1	TBP y ESQ	Estabilización de la matriz celular y actividad anti-inflamatoria
<i>ANK3</i>	10q21	TBP y ESQ	Motilidad, activación, y proliferación celular, mantenimiento de los dominios especializados de membrana
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	TBP y ESQ	Funcionamiento de los canales de calcio
<i>COMT</i>	22q11	TBP y ESQ	Degradación de catecolaminas

1.8 EL GEN *ZNF804A*

El gen *ZNF804A* se localiza en el cromosoma 2q32.1, contiene 4 exones y codifica para una proteína de 1210 aminoácidos. Dicha proteína tiene un dominio en dedos de zinc en su extremo amino terminal, por lo que puede unirse al DNA y actuar como un factor de transcripción y regular la expresión génica. Dicho gen se ha visto que se expresa en el cerebro.^{60, 61, 62}

Hasta la fecha, se sabe poco acerca de la función la proteína que codifica el gen *ZNF804A*. En un estudio realizado en ratones se encontró que dicho gen es un blanco del factor de transcripción *HOXC8*, sugiriendo que está involucrado en la regulación del neurodesarrollo.⁶³ A su vez, en otro estudio se encontró que dicho gen es un blanco del hsa-miR-137,⁶⁴ un microRNA, que se ha involucrado en la neurogénesis, en el desarrollo dendrítico y en la maduración neuronal; además, que se ha asociado con la esquizofrenia.⁶⁵ Se ha visto que la proteína codificada por este gen se une a la proteína ataxina-1, codificada por el gen *ATXN1*, el cual también se ha asociado con la esquizofrenia.⁶⁶ En un estudio realizado en células progenitoras neuronales, aisladas del cerebro anterior de ratas en el onceavo día embrionario, se encontró que la expresión del gen *ZNF804A* regula los niveles de transcripción de los genes *PRSS16*, *COMT*, *PDE4B*, y *DRD2*, los cuatro asociados con la esquizofrenia. Específicamente la expresión de dicho gen produjo un aumento significativo en los niveles de transcripción de los genes *PRSS16* y *COMT* y una disminución estadísticamente significativa en los niveles de transcripción de los genes *PDE4B* y *DRD2*. Además, se encontró que la proteína codificada por este gen interactúa directamente con las regiones promotoras de los genes *PRSS16* y *COMT*, lo cual sugiere una directa regulación a la alza de la transcripción mediada por dicha proteína. Estos resultados sugieren un modelo en el que el gen *ZNF804A* puede modular una red transcripcional con

los genes que han sido asociados con la esquizofrenia.⁶⁷ A su vez, en un estudio realizado en la línea celular de riñón embrionario humano, HEK 293, se encontró que la sobreexpresión de la proteína ZNF804A produjo un aumento en la expresión de las proteínas ANKRD1, PIK3AP1, INHBE y DDIT3. Dichas proteínas se encuentran relacionadas con las vías de señalización del Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β), las cuales desempeñan un papel importante en el neurodesarrollo, la neuroprotección y la neurogénesis, siendo también relacionado con la esquizofrenia.⁶⁸ En otro estudio, realizado en la línea celular SH-SY5Y (células con morfología de neuroblasto), se encontró que el knockdown del gen *ZNF804A* produjo una disminución en la expresión del gen *SNAP25*; el cual codifica para una proteína de la membrana plasmática presináptica, que se encuentra relacionada con la exocitosis de las vesículas sinápticas, la modulación de la homeostasis del calcio, el crecimiento axonal y la plasticidad sináptica.⁶⁹ Estos resultados sugieren que el gen *ZNF804A* puede modular la expresión de genes relacionados con el neurodesarrollo, la neuroprotección, la neurogénesis y la sinapsis.

Por otro lado, en un estudio realizado en células progenitoras neuronales, provenientes del neuroepitelio de la corteza cerebral fetal humana durante el primer trimestre de gestación, se encontró que el gen *ZNF804A* regula la expresión de genes involucrados en la adhesión celular, lo que sugiere que está involucrado en la migración neuronal y formación sináptica.⁷⁰ En dos estudios se encontró que la expresión cerebral de este gen varía según la edad, teniendo su máximo pico de expresión en el segundo trimestre de gestación.^{62, 71, 72} Estos hallazgos enfatizan la sensible expresión temporal del gen *ZNF804A* y son indicativos de su papel en la modulación directa y/o indirecta de las vías críticas durante el desarrollo cerebral temprano. A su vez, en un estudio se reportó que la expresión de este gen varía según el sexo y la raza, siendo mayor en hombres que en mujeres y menor

en hispanos en comparación con caucásicos, sin embargo, estas diferencias sólo se han analizado en un estudio.⁷²

De forma interesante, se identificó un nuevo exón en el gen *ZNF804* en células linfoblásticas. Dicho exón se localizó en el segundo intrón, sitio donde está localizado el polimorfismo rs1344706, del cual se hablará más adelante. La expresión de dicha variante también se observó en los cerebros *postmortem* de pacientes con esquizofrenia. Se ha propuesto que dicha variante genera una proteína inmadura formada por 88 aminoácidos, la cual tiene un motivo en dedos de zinc en el extremo amino terminal, únicamente al tener un codón de terminación inmediatamente después del exón 2. Posteriormente, se analizó la presencia de esta variante transcripcional en las células linfoblásticas de pacientes con esquizofrenia y sujetos control, encontrando que significativamente menos pacientes expresaban la variante en comparación con controles. Debido a que esta variante se expresa más en la sangre periférica que en el cerebro, se ha sugerido que podría ser utilizada como un marcador periférico de la esquizofrenia.⁷³

En otro estudio realizado en cerebros *postmortem* de sujetos sanos, con esquizofrenia, TBP y trastorno depresivo, se encontró un nuevo transcrito del gen *ZNF804A*, llamado *ZNF804A^{E3E4}*; el cual se caracteriza por la ausencia de la transcripción de los primeros dos exones del gen y por la inserción de una región transcrita del segundo intrón, en su extremo 5'. Se predice que dicha isoforma codifica para una proteína de aproximadamente 123-kDa, que carece del dominio en dedos de zinc. Este transcrito se analizó a lo largo de todas las edades, siendo mayor su expresión en la etapa fetal. Además, se examinó la expresión de ambos transcritos del gen *ZNF804A* en la corteza prefrontal dorsolateral *postmortem* de individuos con esquizofrenia y TBP, encontrando que la relación de expresión *ZNF804A*

^{E3E4}/ *ZNF804A* estaba elevada en los pacientes con TBP y disminuida en los pacientes con esquizofrenia, lo cual podría estar indicando que la distinta expresión de esta isoforma pudiera estar relacionada con las diferencias entre estos dos trastornos.⁷²

En el gen *ZNF804A* se han identificado diversos polimorfismos, el que con mayor importancia se ha encontrado asociado al fenotipo de psicosis en pacientes con esquizofrenia y TBP es el rs1344706.

^{16, 17, 18, 58, 59} A su vez, el polimorfismo rs7597593 también se ha asociado con la esquizofrenia.^{59, 74, 75,}

⁷⁶

1.9 POLIMORFISMO rs1344706 DEL GEN *ZNF804A*

El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs1344706, está localizado en el segundo intrón del gen *ZNF804A*, y consiste en el cambio de una adenina por una citosina. En un GWAS realizado por O'Donovan y colaboradores en el año 2008, se encontró asociación entre el alelo A de dicho polimorfismo y un grupo conformado por pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia y de TBP, por lo que los autores concluyeron que dicho alelo se encontraba asociado con el fenotipo de psicosis, ya que es la principal característica clínica que ambos trastornos tienen en común, proponiendo al alelo A, como el alelo de riesgo.¹⁶ La asociación entre dicho alelo y el fenotipo de psicosis se ha replicado en otros GWAS en pacientes con esquizofrenia y TBP,^{17, 18} y confirmado mediante dos estudios de meta-análisis que incluyeron a pacientes con estos mismos trastornos.^{58, 59} A su vez, este polimorfismo se ha encontrado asociado con la esquizofrenia en diferentes estudios de asociación^{74, 75, 76, 77, 78, 79} y en tres meta-análisis.^{80, 81, 82} Cuatro de estos estudios analizaron si era dependiente del sexo; dos de ellos, uno realizado en población de indonesia⁷⁶ y otro en turca,⁷⁹ encontraron asociación con la esquizofrenia

únicamente en hombres; sin embargo, en otros dos estudios, realizados en población caucásica, dicha asociación se encontró en ambos sexos.^{74, 75} Por otro lado, en un estudio realizado en familias se comparó a pacientes con TBP con y sin síntomas psicóticos, encontrando asociación entre el alelo A y únicamente los pacientes que habían presentado psicosis.⁵⁷

En un estudio *in silico* se encontró que el rs1344706 predice la unión de diferentes factores de transcripción dependiendo del tipo de alelo: el alelo A predijo la unión de Myt1L y POU3F1/Oct-6, ambos implicados en los procesos del desarrollo del sistema nervioso central, particularmente en la proliferación y diferenciación de oligodendrocitos; y el alelo C predijo la unión de Homez y Hmx2, factores de transcripción involucrados en el desarrollo del oído interno.⁷⁴ En otro estudio realizado en células progenitoras neuronales humanas, derivadas del neuroepitelio cortical fetal y del hipocampo fetal, se observó que la secuencia de DNA que contenía el alelo A tenía una menor afinidad por las proteínas nucleares en comparación con la que tenía el alelo C.⁸³ A su vez, diferentes estudios *in silico* también han reportado una función alelo-específica en el DNA o pre-RNA, pudiendo unir diferentes factores de transcripción^{71, 84} y de splicing;⁷¹ sugiriendo que el polimorfismo rs1344706 está involucrado en la regulación de la expresión del gen y en las diferentes isoformas.

Por otro lado, en un estudio se encontró que el alelo A estaba asociado a una mayor expresión de RNA del gen *ZNF804A* en la corteza prefrontal dorsolateral de tejido *postmortem* de sujetos sanos.⁷⁴ Por el contrario, en el cerebro *postmortem* de pacientes con esquizofrenia la portación de este alelo se ha asociado a una menor expresión del gen en la corteza prefrontal,⁸⁵ sugiriendo que las posibles modificaciones en la expresión del gen *ZNF804A* generadas por el polimorfismo rs1344706 son diferentes entre pacientes con esquizofrenia y controles. A su vez, en otro estudio realizado en

tejido cerebral fetal humano durante el segundo trimestre de gestación se encontró asociación entre el alelo A y una disminución en la expresión del gen *ZNF804A*,⁸⁶ sugiriendo que los posibles efectos de este polimorfismo sobre la expresión del gen también varían según la etapas de la vida. A su vez, se ha sugerido que dicho polimorfismo pudiera ser una variante de regulación en cis, que interactúa únicamente con ciertos alelos de diferentes polimorfismos en desequilibrio de ligamiento, provocando una modificación en la expresión del gen *ZNF804A*.^{87, 88} Por otro lado, un estudio *in silico* predijo que el polimorfismo rs1344706 puede alterar la expresión del gen *ZNF804A* al modificar mecanismos epigenéticos, sin embargo, se requieren más estudios para aclarar este hallazgo.⁸⁹

También se ha estudiado si existe alguna asociación entre el polimorfismo rs1344706 y la expresión del transcrito *ZNF804A*^{E3E4} en cerebros fetales, reportando que la portación del genotipo AA estaba asociada a una menor expresión de dicha isoforma en comparación con la portación del alelo C. Dicho hallazgo también se reportó en los cerebros *postmortem* de pacientes con TBP.⁷²

En la base de datos HapMap se encuentran reportadas las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs1344706 en población mexicana de la siguiente manera: genotipo AA= 0.36, AC= 0.54, CC: 0.10, alelo A= 0.63 y alelo C= 0.37.

1.10 POLIMORFISMO rs1344706 DEL GEN *ZNF804A* Y SU ASOCIACIÓN CON ALTERACIONES COGNITIVAS, NEUROFISOLÓGICAS Y NEUROANATÓMICAS

Walters y colaboradores en el 2010 encontraron que los pacientes con esquizofrenia portadores del genotipo AA, tuvieron significativamente un mejor desempeño cognitivo (memoria de trabajo y episódica) en comparación con los portadores del alelo C, hallazgo que no se encontró en

sujetos sanos. Cabe mencionar que al excluir aquellos pacientes con valores de coeficiente intelectual bajo, la asociación entre el polimorfismo y la esquizofrenia se hizo más fuerte;⁶⁶ sin embargo, otros estudios han encontrado que el alelo A se asocia con alteraciones de algunas de las funciones cognitivas.^{84, 90, 91, 92} Un estudio encontró una asociación con la red de control ejecutivo de la atención en pacientes con esquizofrenia, observando que los portadores del alelo A se asociaron con un aumento en el tiempo de reacción cuando se les presentaba una tarea con una condición incongruente (flechas en direcciones opuestas), en la que se requiere contar con un adecuado control ejecutivo para poder procesar y resolver la información que es conflictiva.⁹⁰ En pacientes esquizofrénicos el genotipo AA también se ha asociado con un menor desempeño en una prueba de memoria visual (Escala de Memoria de Wechsler revisada)⁹¹ y el alelo de riesgo con una mayor incapacidad para realizar una tarea de rendimiento visomotor.⁹² En sujetos sanos el genotipo AA se ha asociado con un control de atención reducido.⁸⁴

Se ha observado que los sujetos sanos portadores del alelo de riesgo tienen una disminución de la conectividad en la corteza prefrontal dorsolateral derecha durante una tarea de memoria de trabajo, así como una menor conectividad interhemisférica de la corteza prefrontal en reposo, durante una tarea de memoria de trabajo y otra de control emocional, lo cual sugiere una influencia de la variante genética independiente del estado, en el procesamiento interhemisférico.^{93, 94} Por otro lado, se encontró que estos sujetos tenían una mayor conectividad entre el hipocampo y la corteza prefrontal dorsolateral^{93, 94} y entre la amígdala, hipocampo, corteza orbitofrontal y prefrontal⁹⁴ durante una tarea de memoria de trabajo.

En un estudio realizado en sujetos sanos se encontró que los homocigotos para el alelo A tenían una disminución del volumen de sustancia gris en el giro angular y parahipocampal, corteza cingular posterior y orbitofrontal medial.⁹² En otro estudio realizado en 62 sujetos sanos se observó que los individuos homocigotos para el alelo A tenían un menor grosor de la sustancia gris cortical en el giro temporal superior y en la corteza cingular anterior y posterior en comparación con los portadores del alelo C.⁸⁴ Por otro lado, Donohoe y colaboradores (2011) realizaron un estudio en 70 pacientes con esquizofrenia y 38 controles sanos, encontrando un mayor volumen de sustancia gris en el hipocampo derecho de los pacientes con el genotipo AA, no observando ningún efecto del polimorfismo en los sujetos sanos.⁹⁵ A su vez, en otro estudio realizado en pacientes con esquizofrenia y sujetos control, se encontró que los pacientes portadores del genotipo AA tenían significativamente un mayor grosor cortical en la región prefrontal y temporal y una menor alteración en el plegamiento cortical temporal en comparación con los pacientes portadores del alelo C, encontrando un efecto opuesto en los sujetos control.⁸⁵ Estos hallazgos pudieran estar relacionados con los resultados mencionados previamente encontrados por Walters et. al. (2010) acerca de un mejor desempeño en la memoria de trabajo y episódica en los pacientes con esquizofrenia portadores del genotipo AA.⁹⁵ A su vez, estos resultados indican que los probables efectos del alelo A sobre la estructura cortical son diferentes entre los sujetos sanos y los pacientes con esquizofrenia.

En relación a la sustancia blanca cortical, dos estudios han encontrado que los sujetos sanos homocigotos para el alelo A tienen un incremento significativo del volumen total de ésta en comparación con aquellos sujetos portadores de por lo menos un alelo C.^{92, 96} A su vez, se observó que el alelo A está asociado con un incremento del volumen total de la sustancia blanca cortical en pacientes con esquizofrenia. En relación al volumen de la sustancia blanca frontal, en dicho estudio se

encontró que los pacientes portadores del alelo de riesgo (genotipo AA y AC) tenían volúmenes más largos que los pacientes con genotipo CC.⁹⁶ Dos estudios han analizado la asociación entre el polimorfismo rs1344706 y la integridad de los tractos de sustancia blanca en pacientes con esquizofrenia, uno de ellos encontró que los pacientes portadores del genotipo AA tenían una menor fracción de anisotropía en los lóbulos parietales, en el giro cingular izquierdo y en otras regiones corticolímbicas, en comparación con los portadores del alelo C;⁹⁷ sin embargo, otro estudio no encontró una asociación significativa al analizar las mismas variables.⁹⁸

En dos estudios, realizados en sujetos sanos, se analizó si existía una asociación entre el polimorfismo rs1344706 y la habilidad para entender los pensamientos, emociones e intenciones de otras personas, conocida como la “Teoría de la Mente”, encontrando que los portadores del alelo A tenían una menor desempeño y una menor activación de las regiones cerebrales involucradas en la Teoría de la Mente en comparación con los no portadores. Lo cual resulta interesante, ya que la teoría de la mente se encuentra alterada en pacientes con esquizofrenia y TBP, proponiéndose que juega un importante papel en la vulnerabilidad para desarrollar ideas delirantes.^{99, 100}

Por otro lado, dos estudios encontraron que el polimorfismo rs1344706 se encuentra asociado a la respuesta neurofisiológica P300 (biomarcador de la función cerebral) en sujetos sanos. En particular en estos estudios el alelo A se asoció con la preservación del funcionamiento neuronal y el rendimiento cognitivo.^{101,102}

1.11 POLIMORFISMO rs1344706 DEL GEN ZNF804A Y SU ASOCIACIÓN CON LA GRAVEDAD DE LA SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA Y LA RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

Estudios genéticos en pacientes con esquizofrenia han observado que los portadores del alelo A del polimorfismo rs1344706 presentan una mayor gravedad de los síntomas psicóticos.^{66, 96} Por otro lado, también se ha estudiado este polimorfismo en la respuesta al tratamiento con antipsicóticos. La respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos en la esquizofrenia no es la misma para todos los pacientes, 70% de los pacientes responden al tratamiento farmacológico y el 30% restante es considerado resistente al tratamiento. La resistencia al tratamiento se define como la falla bien documentada e inequívoca de respuesta a por lo menos dos ensayos con antipsicóticos (excepto clozapina), durante un tiempo \geq 4-6 semanas.¹⁰³ Se sabe que la respuesta al tratamiento farmacológico puede variar de persona a persona, no nada más por sus características sociodemográficas, sino también debido a diferentes factores ambientales y genéticos. En el caso del polimorfismo rs1344706, en un estudio realizado en 144 pacientes esquizofrénicos con exacerbación de la sintomatología psicótica, se encontró que los individuos homocigotos para el alelo de riesgo tuvieron un menor decremento en la puntuación de la Subescala de Síntomas Positivos de la PANSS, posterior a 4 semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos.¹⁰⁴ Otro estudio realizado en 71 pacientes con esquizofrenia durante el primer episodio psicótico, encontró que los pacientes portadores del alelo de riesgo, después de haber recibido 4 semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos (Quetiapina, Aripiprazol u Olanzapina), presentaban una mayor puntuación global de la Escala de PANSS y en la Subescala de Síntomas Positivos.¹⁰⁵ Dichos resultados pueden sugerir que el gen ZNF804A no sólo influye en el desarrollo de la esquizofrenia, sino que también se encuentra asociado

con la respuesta al tratamiento. A su vez, los resultados de dichos estudios sugieren que la proteína *ZNF804A* pudiera ser un objetivo importante para el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos. Deben de considerarse dos puntos en cuanto al mecanismo por el cual el polimorfismo pudiera estar involucrado en la respuesta a los antipsicóticos atípicos, ya sea mediante la participación directa en el mecanismo de acción de los fármacos o que el alelo A pudiera representar un biomarcador que identifica un subtipo distinto de pacientes con esquizofrenia que son más resistentes al tratamiento con antipsicóticos atípicos.

1.12 POLIMORFISMO rs7597593 DEL GEN *ZNF804A*

El SNP rs7597593 está localizado en el primer intrón del gen *ZNF804A* y consiste en el cambio de una timina por una citosina. Hasta la fecha sólo se ha estudiado con la esquizofrenia y con los rasgos esquizotípicos. En tres estudios de asociación genética y en un meta-análisis se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el alelo T y la esquizofrenia.^{59, 74, 75, 76} Cabe mencionar que en dos de estos estudios se encontró una asociación por sexo entre el polimorfismo rs7597593 y la esquizofrenia. En un estudio realizado por Zhang y colaboradores (2011) se encontró que el alelo T estaba asociado con la esquizofrenia únicamente en mujeres. A su vez, en dicho estudio se encontraron mayores niveles de RNAm del gen *ZNF804A* en el tejido cerebral *postmortem* de mujeres control portadoras del alelo C.⁷⁵ En el estudio realizado por Schwab y colaboradores (2013), los hallazgos fueron opuestos, ya que se encontró asociación entre el alelo T y los pacientes hombres con esquizofrenia.⁷⁶

En la base de datos HapMap se encuentran reportadas las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs7597593 en población mexicana de la siguiente manera: genotipo TT= 0.14, TC= 0.50, CC: 0.36, alelo T= 0.39 y alelo C= 0.61.

De manera interesante, en un estudio realizado en 1507 hombres sanos, se encontró asociación entre los rasgos esquizotípicos y los polimorfismos rs1344706 y rs7597593, analizados de manera independiente y como haplotipo. Dicha asociación se atribuyó principalmente a la presencia de ideas de referencia y paranoides, evaluadas a través del Cuestionario de Personalidad Esquizotípica.¹⁰⁶ Estos resultados, sugieren que los polimorfismos rs1344706 y rs7597593 del gen *ZNF804A* pudieran tener un impacto en la tendencia a malinterpretar las señales sociales neutras y las experiencias perceptuales del entorno inmediato, que es sin duda un proceso característico y fundamental para el desarrollo de psicosis. Por otro lado, en un estudio se analizó la asociación de los polimorfismos rs7597593, rs7605689, rs3931790, rs7603001 y rs1344706 del gen *ZNF804A* con la esquizofrenia, encontrando que el haplotipo TTAA estaba asociado con este trastorno,⁷⁴ por lo que es probable que diferentes variantes del gen interactúan entre sí para contribuir en el desarrollo de psicosis.

CAPÍTULO 2

2.1 JUSTIFICACIÓN

La psicosis es grave e incapacitante, afecta la vida de los pacientes, así como la de sus familiares. Comprender más acerca de su etiología podrá ayudar en un futuro a mejorar la clasificación de algunos trastornos psiquiátricos y por ende su abordaje terapéutico. Existe evidencia de que el gen *ZNF804A* se asocia con la sintomatología psicótica en población caucásica y asiática, sin embargo, no existen reportes que exploren si este gen se asocia a dicha sintomatología en pacientes mexicanos. En particular los GWAS que han asociado al rs1344706 del gen *ZNF804A* con el fenotipo de psicosis incluyen a pacientes con esquizofrenia y TBP, no obstante, no especifican si solo incluyeron a pacientes con TBP que habían presentado síntomas psicóticos, lo cual pudo generar un resultado falso positivo. A su vez, en dichos estudios se incluyó en la muestra a pacientes con esquizofrenia y con TBP, sin analizarse por separado, lo que también pudo haber condicionado un sesgo debido a la heterogeneidad producida por los dos diagnósticos. Por otro lado, la asociación del polimorfismo rs7597593 y la psicosis, únicamente se ha estudiado en pacientes con esquizofrenia, por lo que es importante estudiarlo en otros trastornos pertenecientes al espectro de la psicosis dimensional, con la finalidad de conocer si es compartido por la esquizofrenia, el TEA y el TBP I con síntomas psicóticos.

A diferencia de los estudios previos, nuestro interés es investigar si existe una asociación del gen *ZNF804A* y el fenotipo de psicosis en pacientes mexicanos con esquizofrenia, TEA y TBP I con síntomas psicóticos, o probar si esta asociación es específica a uno de estos trastornos, con la finalidad de tener una mayor comprensión acerca del papel que juega el gen *ZNF804A* en la susceptibilidad para desarrollar estos trastornos. A su vez, es de nuestro interés investigar si las variantes de este gen

pueden influir en otras características clínicas, con el propósito de entender el papel que desempeña el gen en la sintomatología clínica de estos tres trastornos. Tener un mayor conocimiento de los genes que se encuentran asociados con el fenotipo de psicosis nos ayudará a comprender más acerca de su etiología, nosología y fisiopatología; lo que conllevaría en un futuro al desarrollo de nuevos y mejores modelos de prevención y tratamiento.

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una asociación entre alguna de las variantes alélicas de los polimorfismos rs1344706 y rs7597593 del gen *ZNF804A* y el fenotipo de psicosis en pacientes mexicanos con esquizofrenia, TEA y TBP I con síntomas psicóticos en comparación con sujetos control?

2.3 HIPÓTESIS

Los polimorfismos rs1344706 y rs7597593 se encontrarán asociados con el fenotipo de psicosis en pacientes mexicanos con esquizofrenia, TEA y TBP I con síntomas psicóticos.

2.4 OBJETIVOS

Objetivo general de la investigación:

Investigar si existe una asociación entre las variantes alélicas de los polimorfismos rs1344706 y rs7597593 del gen *ZNF804A* y el fenotipo de psicosis en pacientes mexicanos con esquizofrenia, TEA y TBP I con síntomas psicóticos en comparación con sujetos control.

Objetivos Específicos:

1. Comparación de características demográficas y clínicas entre los grupos diagnósticos.
2. Describir las frecuencias de genotipos y alelos de ambos polimorfismos en pacientes con el fenotipo de psicosis y en sujetos control.
3. Comparar las frecuencias de genotipos y alelos de ambos polimorfismos entre sujetos control y el grupo con el fenotipo de psicosis conformado por pacientes con esquizofrenia, TEA y TBP I con síntomas psicóticos.
4. Comparar las frecuencias de genotipos y alelos de ambos polimorfismos entre 3 grupos: a) pacientes con esquizofrenia/TEA tipo depresivo (espectro de la esquizofrenia), b) TEA tipo bipolar y TBP I con síntomas psicóticos (espectro psicótico bipolar) y c) sujetos control.
5. Investigar si algún haplotipo del gen se encuentra asociado al fenotipo de psicosis en comparación con sujetos control.
6. Analizar si los pacientes portadores de los alelos y haplotipo de riesgo presentan características clínicas diferentes a los no portadores.

CAPÍTULO 3

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio de asociación de casos y controles.

3.2 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

El estudio se llevó a cabo en el servicio de consulta externa de la Clínica de Esquizofrenia y la Clínica de Trastornos afectivos y en el servicio de hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

3.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, TBP I con síntomas psicóticos y TEA tipo depresivo y tipo bipolar que aceptaron participar en el estudio.

3.4 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Pacientes

Se incluyó un total de 228 pacientes (101 pacientes con esquizofrenia, 87 con TBP I con síntomas psicóticos, 19 con TEA tipo depresivo y 21 con TEA tipo bipolar) y 295 sujetos control. El poder de la muestra para la muestra total, que se calculó tomando en cuenta un modelo de herencia

aditivo, una prevalencia del trastorno del 1% y una frecuencia del alelo menor de 0.37, fue de 0.9991 (Programa Quanto V. 1.0).

Sujetos control

Se analizó una muestra de 295 sujetos control que forman parte del banco de DNA del departamento de farmacogenética. Este grupo estuvo constituido por individuos de cualquier sexo, mexicanos, con padres y abuelos nacidos en México, la mayoría trabajadores del Instituto Nacional de Psiquiatría, que no contaban con antecedentes propios ni familiares de alguna enfermedad mental y no estuvieron relacionados con ningún participante de la investigación. A dichos sujetos se les realizó una valoración psiquiátrica para descartar cualquier trastorno mental y se les aplicó además la escala SCL-90.¹⁰⁷

3.5 CRITERIOS DE PARTICIPACIÓN

Criterios de Inclusión:

- Pacientes hombres o mujeres.
- Que cumplieron los criterios diagnósticos del DSM-V TR para esquizofrenia, TEA y TBP tipo I.
- Solo se incluyeron a pacientes con TBP I que habían cursado con síntomas psicóticos por lo menos alguna vez a lo largo de su padecimiento.
- Estabilidad diagnóstica de 2 años.
- Edad de 18 a 75 años. Sólo se incluyeron adultos mayores que habían iniciado con el trastorno durante la adolescencia o a inicios de la edad adulta.

- Pacientes mexicanos, con padres y abuelos nacidos en México.
- Aceptación voluntaria del estudio.
- Un solo paciente por familia.

Criterios de Exclusión:

- Sujetos que no supieran leer.
- Discapacidad intelectual.
- Enfermedad médica que pudiera causar la sintomatología psicótica: epilepsia, tirotoxicosis, enfermedades autoinmunes, neoplasias, VIH, demencias, síndromes genéticos, EVC, TCE moderado-grave, etc.
- Trastorno psicótico secundario a uso de sustancias.

Criterios de eliminación:

- A solicitud del paciente.

3.6 VARIABLES

Variables sociodemográficas	Clasificación	Definición operacional
Sexo	Categoría	Femenino/Masculino
Estado civil	Categoría	Con/sin pareja
Situación laboral	Categoría	Trabajo remunerado, trabajo no remunerado, jubilado, desempleado
Religión	Categoría	Católica, otras, ninguna
Edad	Dimensional	Años
Escolaridad	Dimensional	Años de estudio

Variables Clínicas	Clasificación	Definición operacional
Comorbilidad médica	Categórica	SI/NO
Antecedentes heredofamiliares psiquiátricos	Categórica	SI/NO
Catatonía	Categórica	SI/NO
Terapia electroconvulsiva	Categórica	SI/NO
Psicosis resistente a tratamiento	Categórica	SI/NO
Trastorno por consumo de nicotina	Categórico	SI/NO
Comorbilidad psiquiátrica	Categórica	SI/NO
Ideación, gesto, intento suicida	Categórica	SI/NO
Edad de inicio del trastorno	Dimensional	Años
Años de evolución del trastorno	Dimensional	Años
Número de hospitalizaciones	Dimensional	Número de hospitalizaciones
Numero de episodios psicóticos	Dimensional	Número de episodios psicóticos

Variables primarias	Categoría	Instrumento/Medición	Definición operacional
Psicosis	Esquizofrenia, TBPI con síntomas psicóticos, TEA tipo depresivo, tipo bipolar	SCID-I Opinión de dos expertos	Cumplir con los criterios diagnósticos del DSM-IV
Polimorfismo rs1344706	A,C	Discriminación alélica	Portador alelo de riesgo
Polimorfismo rs7597593	T, C	Discriminación alélica	Portador alelo de riesgo

3.7 CLINIMETRÍA

Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID I)

La entrevista clínica estructurada es una de las mejores entrevistas para ser aplicada por el clínico, hace diagnósticos de acuerdo a la nomenclatura del DSM IV. Fue desarrollada por Spitzer e incluye información demográfica, historia laboral, motivo de la consulta, historia del presente y de periodos pasados de enfermedad psiquiátrica, historia del tratamiento, evaluación del funcionamiento actual y preguntas abiertas. Incluye 9 módulos diagnósticos: 1. Episodios afectivos, 2. Síntomas psicóticos, 3. Diferencial para síntomas psicóticos, 4. Diferencial para trastornos afectivos, 5. Uso de sustancias, 6. Ansiedad, 7. Trastornos somatomorfos, 8. Trastornos de la alimentación y 9. Trastornos

de adaptación. La confiabilidad prueba-reprueba e interevaluador para TBP es de 0.85 y 0.79, respectivamente y para esquizofrenia de 0.65 y 0.94.^{108, 109}

Inventario de síntomas revisado (SCL-90)

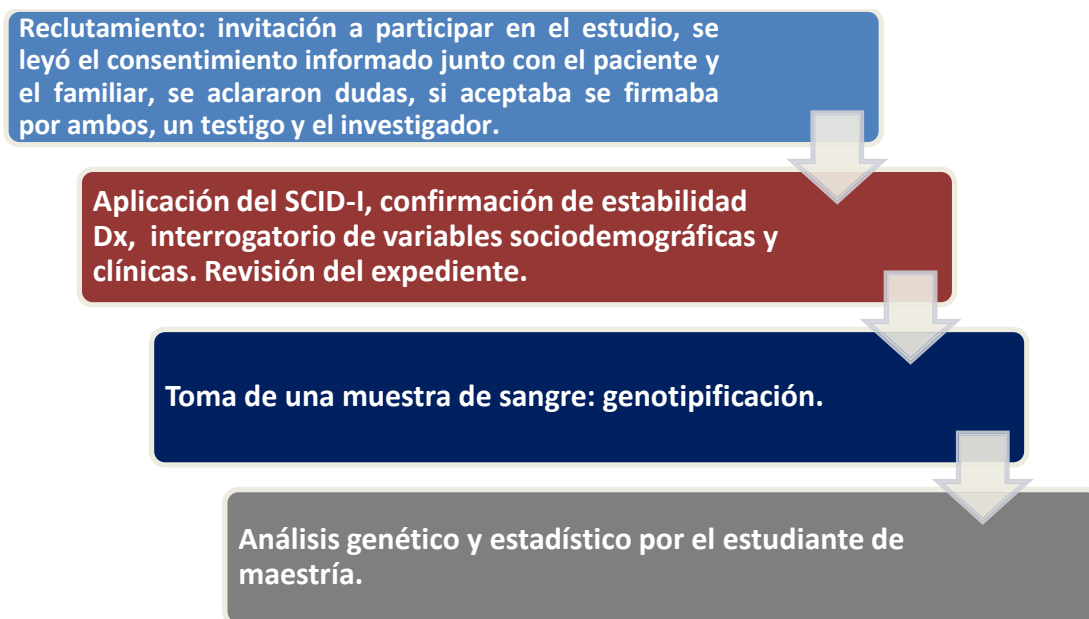
Con anterioridad al presente estudio, esta escala se le aplicó a los sujetos control que forman parte del banco de DNA del departamento de farmacogenética. Es un instrumento autoaplicable que evalúa la presencia e intensidad de síntomas psiquiátricos. Está constituido por 90 reactivos, que se contestan en una escala Likert de cinco puntos de distrés, que van desde “no del todo” (cero) hasta “extremadamente” (cuatro). Dichos reactivos se encuentran agrupados en 9 dimensiones de la psicopatología: Somatización, Obsesivo-compulsivo, Sensibilidad Interpersonal, Depresión, Ansiedad, Hostilidad, Ansiedad Fóbica, Ideación Paranoide y Psicoticismo. Se utiliza como escala de tamizaje en población sana o psiquiátrica y se encuentra validado en población mexicana. Tiene una sensibilidad y especificidad entre el 80 al 90%.^{110, 111}

3.8 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se reclutaron a pacientes provenientes del servicio de consulta externa o del servicio de hospitalización. El paciente fue invitado a participar en el estudio, tanto al paciente como al familiar se les informaron los objetivos y procedimientos del mismo. Se les entregó el consentimiento informado solo a aquellos pacientes que desearon participar en el estudio, dicho documento se firmó por el paciente, un familiar, un testigo y el investigador. Cabe aclarar que el incluir únicamente a pacientes que aceptaron la invitación muy probablemente pudo haber condicionado un sesgo; sin embargo, de

otro modo este estudio no hubiera sido ético. Se corroboraron los diagnósticos mediante la SCID-I y la estabilidad del diagnóstico a través del expediente. En el caso de los pacientes con TEA también se corroboró el diagnóstico con la opinión de dos expertos. Se realizó una entrevista y se hizo una revisión del expediente clínico para la recolección de variables clínicas. Finalmente se tomó una muestra de sangre para la genotipificación, la cual fue realizada por el estudiante de maestría, así como el análisis estadístico.

Procedimiento:



Recursos humanos

Médico residente, tutores y asesores.

Recursos materiales

Las consultas de valoración que formaron parte del protocolo y los estudios genéticos no tuvieron costo para el paciente.

3.9 ANÁLISIS GENÉTICO

Extracción de ADN genómico

EL ADN genómico se extrajo a partir de 5 ml de sangre periférica utilizando el kit de extracción Genomic DNA Purification de Fermentas.

Análisis de los polimorfismos rs1344706 y 7597593 del gen ZNF804A

La genotipificación de la región se realizó mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción fue de 5 μ l y conteniendo las siguientes condiciones de reacción: 20 ng de DNA genómico, 2.5 μ L de TaqMan Master Mix y 0.125 μ L de la sonda “Assay made to order, ensayo C_2834835_10” para el polimorfismo rs1344706 y 0.25 μ L de la sonda “Assay made to order, ensayo C_2834831_10” para el polimorfismo rs7597593. La amplificación se llevó a cabo con el equipo 7500 real time PCR system, incluyó la desnaturalización a una temperatura de 95°C por 10 minutos, seguida de 50 ciclos de desnaturalización a 95°C por 15 segundos y de alineación y extensión a 60°C por un minuto. El genotipo de cada muestra se asignó automáticamente al medir la fluorescencia alelo-específica utilizando el software SDS V2.1 (Applied Biosystem).

3.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de características demográficas y clínicas entre grupos diagnósticos, se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviación estándar para las variables dimensionales. Los genotipos se analizaron mediante la prueba Chi-cuadrada o Exacta de Fisher (según el valor de las frecuencias esperadas) en tablas de contingencia, utilizando el programa estadístico SPSS versión 20.0. El análisis por haplotipos se llevó a cabo utilizando los programas Haploview y Thesias. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se consideraron como alelos, genotipos y haplotipos de riesgo o protección a aquellos que cumplieron con una OR > 1 o < 1 , respectivamente. Para comparar las características demográficas y clínicas entre los 2 espectros diagnósticos se utilizó la prueba U de Mann Whitney para las variables dimensionales (ya que éstas no tuvieron una distribución normal) y la prueba Chi-cuadrada o Exacta de Fisher (según el valor de las frecuencias esperadas) para las variables categóricas. Estas mismas pruebas se utilizaron para analizar las diferentes características clínicas entre los portadores y no portadores del alelo y haplotipo de riesgo o protección.

CAPÍTULO 4

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trató de un estudio con riesgo mínimo según la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Para el presente estudio sólo se incluyeron a los pacientes que aceptaron participar mediante la firma del consentimiento informado. Se tomaron muestras de sangre venosa, la posibilidad de complicaciones relacionadas a este procedimiento es mínima. Durante toda la investigación se mantuvo la confidencialidad de los pacientes. Antes del ingreso a este proyecto de investigación el paciente leyó y discutió con el investigador clínico el documento de consentimiento informado. Este documento, a su vez fue firmado por el paciente y el familiar, se les entregó una copia, en tanto que una copia adicional se anexó al expediente. Durante toda la investigación se omitieron en las bases de datos los nombres de los pacientes, se les asignó a un código numérico secuencial. Los pacientes pudieron retirarse en cualquier momento del transcurso de la investigación sin que esto causara un perjuicio en su atención médica psiquiátrica en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA TOTAL DE PACIENTES CON EL FENOTIPO DE PSICOSIS

Características Sociodemográficas: Se reclutaron en total 228 pacientes con el fenotipo de psicosis (126 mujeres y 102 hombres), de los cuales 87 (38.2%) cumplieron con el diagnóstico de TBP I con síntomas psicóticos, 21 (9.2%) con el de TEA TBP, 19 (8.3%) con el de TEA TD y 101 (44.3%) con el de esquizofrenia. En las tablas 1 y 2 se muestran las características sociodemográficas y clínicas, respectivamente, de la muestra total de pacientes con el fenotipo de psicosis. El subtipo de esquizofrenia más frecuente fue el paranoide (90.1%). La mayoría de los pacientes no tuvieron pareja (70.2%) y fueron católicos (70.6%). El 28.1% no realizaba ninguna actividad laboral. La edad y escolaridad promedio fueron de 41.1 ± 11.8 años y 12.4 ± 3.9 años, respectivamente.

Comorbilidad médica no psiquiátrica: El 56.6% de los pacientes tuvieron por lo menos una enfermedad médica no psiquiátrica comórbida, siendo las patologías endocrinológicas y cardiovasculares la más comunes. La enfermedad más frecuente fue la dislipidemia (24.1%), seguida de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa (18.9%).

Antecedentes Heredofamiliares Psiquiátricos: Para la medición de esta variable sólo se tomaron en cuenta los familiares de primer, segundo y tercer grado, así como los trastornos psiquiátricos enlistados en la tabla 2. El 86.8% de los pacientes tuvieron antecedentes heredofamiliares psiquiátricos, siendo el más frecuente el TDM (37.7%), seguido de los trastornos por consumo de alcohol (31.1%) y del trastorno afectivo no especificado (28.5%). El 17.5% de los pacientes tuvieron

antecedentes heredofamiliares de TBP, el 20.6% de esquizofrenia, el 2.6% de TEA y el 21.9% de psicosis secundaria a otros trastornos psiquiátricos (es decir, psicosis no secundaria a cualquiera de los tres diagnósticos principales ni a demencia). A su vez, el 16.2% y el 11% de los pacientes tuvieron antecedentes heredofamiliares de intento suicida y suicidio consumado, respectivamente.

Trastorno por consumo de nicotina: El 37.3% de los pacientes tuvo comorbilidad con dicho trastorno.

Comorbilidad Psiquiátrica: El 64.9% de los pacientes con el fenotipo de psicosis tuvieron comorbilidad con algún otro trastorno psiquiátrico. En el caso de la esquizofrenia el TDM fue la comorbilidad más frecuente (55.4%). Al tomar en cuenta a todos los pacientes con el fenotipo de psicosis las patologías comórbidas más frecuentes fueron los trastornos de ansiedad (28.9%) y los trastornos por consumo de sustancias (26.3%).

Conducta suicida: La medición de estas variables se llevó a cabo mediante la entrevista clínica y a través de la revisión del expediente clínico. El 61.4%, 12.3% y 24.1% de los pacientes habían tenido ideación, gesto e intento suicida, respectivamente.

Otras características clínicas: En los pacientes, la catatonia se presentó en el 3.1% y el tratamiento con terapia electroconvulsiva en el 5.7% de la muestra, siendo poco frecuentes. En promedio la edad de inicio del trastorno, los años de evolución de éste y el número de hospitalizaciones fueron de 22.9 ± 8.6 , 18.2 ± 10.5 y 2 ± 2.2 , respectivamente.

Psicosis resistente a tratamiento: Para dicho análisis sólo se tomaron en cuenta a los pacientes con esquizofrenia y TEA (n=141). Sólo el 15.6% de los pacientes tuvo psicosis resistente a tratamiento.

Número de episodios psicóticos: Para dicho análisis sólo se tomaron en cuenta a los pacientes con TBP.

En promedio los pacientes tuvieron 2.4 ± 1.3 episodios psicóticos.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra total de pacientes con el fenotipo de psicosis

Características sociodemográficas		Pacientes (n=228) n (%)
Sexo	Femenino	126 (55.3)
	Masculino	102 (44.7)
Estado Civil	Con pareja	68 (29.8)
	Sin pareja	160 (70.2)
Situación Laboral	Trabajo remunerado	81 (35.5)
	Trabajo no remunerado	78 (34.2)
	Jubilado	5 (2.2)
	Desempleado	64 (28.1)
Religión	Católica	161 (70.6)
	Otras	39 (17.1)
	Ninguna	28 (12.3)
Diagnóstico	TBP I	87 (38.2)
	TEA TBP	21 (9.2)
	TEA TD	19 (8.3)
	Esquizofrenia	101 (44.3)
Subtipo de Esquizofrenia	Paranoide	91 (90.1)
	Indiferenciada	7 (6.9)
	Catatónica	2 (2)
	Desorganizada	1 (1)
Comorbilidad médica	Endocrinológicas	100 (43.9)
	Cardiovasculares	40 (17.5)
	Ginecológicas/Andrológicas	8 (3.5)
	Neurológicas	10 (4.4)
	Gastrointestinales	11 (4.8)
	Neumológicas	7 (3.1)
	Otorrinolaringológicas	5 (2.2)
	Renales	2 (0.9)
	Oftalmológicas	7 (3.1)
	Hematológicas	4 (1.8)
	Dermatológicas	3 (1.3)
	Cualquiera de las anteriores	129 (56.6)
Edad (promedio \pm DE)		41.1 \pm 11.8
Años de Escolaridad (promedio \pm DE)		12.4 \pm 3.9

Tabla 2. Características clínicas de la muestra total de pacientes con el fenotipo de psicosis

Características clínicas		Pacientes (n=228) n (%)
AHF psiquiátricos	TBP	40 (17.5)
	Esquizofrenia	47 (20.6)
	TEA	6 (2.6)
	Psicosis secundaria a otros trastornos psiquiátricos	50 (21.9)
	Trastornos de ansiedad	36 (15.8)
	Trastornos por consumo de alcohol	71 (31.1)
	Trastornos por consumo de otras sustancias	35 (15.4)
	Demencia	37 (16.2)
	Demencia con psicosis	20 (8.8)
	Trastorno afectivo no especificado	65 (28.5)
	Trastorno psiquiátrico no especificado	11 (4.8)
	Trastorno Depresivo Mayor	86 (37.7)
	Espectro autista	9 (3.9)
	Rasgos Cluster A ^a	24 (10.5)
	Intento suicida	37 (16.2)
	Suicidio consumado	25 (11)
TDAH	4 (1.8)	
Cualquiera de los anteriores	198 (86.8)	
Catatonía		7 (3.1)
Terapia electroconvulsiva		13 (5.7)
Psicosis resistente a tratamiento (n=141)^b		22 (15.6)
Trastorno por consumo de nicotina		85 (37.3)
Comorbilidad Psiquiátrica	Trastornos de ansiedad	66 (28.9)
	Trastornos de la conducta alimentaria	5 (2.2)
	Trastornos por consumo de sustancias	60 (26.3)
	Trastorno obsesivo compulsivo	2 (0.9)
	Trastorno Depresivo Mayor (n=101) ^c	56 (55.4)
	Trastorno de estrés postraumático	5 (2.2)
	TDAH	5 (2.2)
	Trastornos del sueño	4 (1.8)
Cualquiera de los anteriores	148 (64.9)	
Ideación suicida		140 (61.4)
Gesto Suicida		28 (12.3)
Intento suicida		55 (24.1)
Edad de Inicio (promedio ± DE)		22.9 ± 8.6
Años de evolución (promedio ± DE)		18.2 ± 10.5
Hospitalizaciones (promedio ± DE)		2 ± 2.2
Número de episodios psicóticos (n=87)^d		2.4 ± 1.3

^a Rasgos paranoides, esquizoides o esquizotípicos de la personalidad.

^b No se tomaron en cuenta los pacientes con TBP.

^c Sólo se tomaron en cuenta los pacientes con esquizofrenia.

^d Sólo se tomaron en cuenta los pacientes con TBP.

5.2 COMPARACIÓN ENTRE ESPECTROS

Se dividió la muestra total en dos sub-grupos, 108 pacientes del espectro psicótico bipolar (EPBP), que incluyó al TEA tipo bipolar y TBP I con síntomas psicóticos; y 120 del espectro de la esquizofrenia (EESQ), pacientes con esquizofrenia y TEA tipo depresivo.

Características Sociodemográficas: La comparación de las características sociodemográficas entre ambos espectros se muestra en la tabla 3. En los pacientes del espectro de la esquizofrenia se encontró una mayor proporción de pacientes del sexo masculino en comparación con el espectro psicótico bipolar (55.8% vs 32.4%; $X^2=11.687$, $p=0.001$). A su vez, los pacientes del espectro de la esquizofrenia con mayor frecuencia se encontraron solteros y sin realizar ninguna actividad laboral en comparación con aquellos del espectro psicótico bipolar (84.2% vs 54.6%; $X^2=22.304$, $p=0.000$ y 34.2% vs 21.3%; $p=0.003$). No se encontraron diferencias ni en el tipo de religión ni en la edad promedio. Los pacientes del espectro psicótico bipolar tuvieron en promedio una mayor escolaridad que los del espectro de esquizofrenia (13.8 ± 3.6 vs 11.1 ± 3.7 años, $p=0.000$).

Tabla 3. Características sociodemográficas de ambos espectros

Características sociodemográficas		Espectro Psicótico Bipolar (n=108) n (%)	Espectro Esquizofrenia (n=120) n (%)
Sexo	Femenino	73 (67.6)	53 (44.2)
	Masculino	35 (32.4)	67 (55.8)
Estado Civil	Con pareja	49 (45.4)	19 (15.8)
	Sin pareja	59 (54.6)	101 (84.2)
Situación Laboral	Trabajo remunerado	51 (47.2)	30 (25)
	Trabajo no remunerado	31 (28.7)	47 (39.2)
	Jubilado	3 (2.8)	2 (1.6)
	Desempleado	23 (21.3)	41 (34.2)
Religión	Católica	77 (71.3)	84 (70)
	Otras	18 (16.7)	21 (17.5)
	Ninguna	13 (12)	15 (12.5)
Edad (promedio ± DE)		42.6 ± 12.3	39.6 ± 11.2
Años de Escolaridad (promedio ± DE)		13.8 ± 3.6	11.1 ± 3.7

Antecedentes Heredofamiliares Psiquiátricos: No se encontró una diferencia significativa en la frecuencia con la que ambos grupos tuvieron antecedentes heredofamiliares psiquiátricos (EPBP 84.3% vs EESQ 89.2%; $X^2=0.807$, $p=0.369$). Al analizar los antecedentes heredofamiliares por cada trastorno psiquiátrico entre grupos, sólo se encontró que los pacientes del espectro de la esquizofrenia tuvieron con mayor frecuencia antecedentes heredofamiliares de los trastornos por consumo de sustancias diferentes al alcohol (22.5% vs 7.4%; $X^2=8.837$, $p=0.003$) y con menor frecuencia antecedentes heredofamiliares de TBP (9.2% vs 26.9%; $X^2=11.098$, $p=0.001$) en comparación con aquellos del espectro psicótico bipolar. Cabe destacar que no se encontraron diferencias en la frecuencia con la que ambos grupos tuvieron antecedentes heredofamiliares de esquizofrenia, TEA y psicosis secundaria a otros trastornos psiquiátricos. La comparación de las características clínicas entre ambos espectros se muestra en la tabla 4.

Trastorno por consumo de nicotina: La frecuencia con la que los pacientes tuvieron un trastorno por consumo de nicotina comórbido no fue significativamente diferente entre ambos grupos (EPBP 33.3% vs EESQ 40.8%; $X^2=1.065$, $p=0.302$).

Comorbilidad Psiquiátrica: Se encontraron diferencias significativas en la frecuencia con la que los pacientes de ambos grupos tuvieron comorbilidad con algún otro trastorno psiquiátrico (EPBP 53.7% vs EESQ 75%; $X^2=10.403$, $p=0.001$). Esta diferencia se debe a que los pacientes con esquizofrenia tuvieron una importante comorbilidad con el TDM (55.4%). Al comparar entre ambos grupos el resto de trastornos psiquiátricos comórbidos no se hallaron diferencias.

Conducta suicida: La frecuencia de pacientes que habían tenido ideación suicida fue muy similar en ambos grupos (EPBP 61.1% vs EESQ 61.7%; $X^2=0.000$, $p=1$). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de pacientes que habían tenido por lo menos un gesto o un intento suicida (EPBP 11.1% vs EESQ 13.3%; $X^2=0.95$, $p=0.758$ y EPBP 26.9% vs EESQ 21.7%; $X^2=0.576$, $p=0.448$).

Otras características clínicas: Entre ambos espectros no se encontraron diferencias en la frecuencia de pacientes que habían presentado catatonia (EPBP 2.8% vs EESQ 3.3%, $p=1$) y recibido terapia electroconvulsiva (EPBP 6.5% vs EESQ 5%; $X^2=0.038$, $p=0.845$). La edad promedio de inicio del trastorno y los años de evolución promedio de éste fueron similares entre ambos grupos (EPEB 23.3 ± 9 vs EESQ 22.5 ± 8.2 , $p=0.540$ y EPBP 19.3 ± 10.8 vs EESQ 17.2 ± 10 , $p=0.169$). El número de hospitalizaciones promedio fue mayor en los pacientes del espectro psicótico bipolar (EPBP 2.4 ± 2.3 vs EESQ 1.6 ± 2 , $p=0.000$).

Tabla 4. Características clínicas de ambos espectros

Características Clínicas		Espectro Psicótico Bipolar (n=108) n (%)	Espectro Esquizofrenia (n=120) n (%)
AHF psiquiátricos	TBP	29 (26.9)	11 (9.2)
	Esquizofrenia	19 (17.6)	28 (23.3)
	TEA	3 (2.8)	3 (2.5)
	Psicosis sec. a otros trastornos psiquiátricos	22 (20.4)	28 (23.3)
	Trastornos de ansiedad	17 (15.7)	19 (15.8)
	Trastornos por consumo de alcohol	29 (26.9)	42 (35)
	Trastornos por consumo otras sustancias	8 (7.4)	27 (22.5)
	Demencia	16 (14.8)	21 (17.5)
	Demencia con psicosis	8 (7.4)	12 (10)
	Trastorno afectivo no especificado	37 (34.3)	28 (23.3)
	Trastorno psiquiátrico no especificado	7 (6.5)	4 (3.3)
	Trastorno depresivo Mayor	43 (39.8)	43 (35.8)
	Espectro autista	5 (4.6)	4 (3.3)
	Rasgos Cluster A ^a	11 (10.2)	13 (10.8)
	Intento suicida	17 (15.7)	20 (16.7)
	Suicidio consumado	13 (12)	12 (10)
	TDAH	2 (1.9)	2 (1.7)
	Cualquiera de los anteriores	91 (84.3)	107 (89.2)
Catatonía		3 (2.8)	4 (3.3)
Terapia electroconvulsiva		7 (6.5)	6 (5)
Trastorno por consumo de nicotina		36 (33.3)	49 (40.8)
Comorbilidad Psiquiátrica	Trastornos de Ansiedad	33 (30.6)	33 (27.5)
	Trastornos de la conducta alimentaria	2 (1.9)	3 (2.5)
	Trastorno por consumo de sustancias	26 (24.1)	34 (28.3)
	Trastorno Obsesivo Compulsivo	2 (1.9)	0 (0)
	Trastorno depresivo mayor (n=101) ^b	----	56 (55.4)
	Trastorno de estrés postraumático	3 (2.8)	2 (1.7)
	TDAH	2 (1.9)	3 (2.5)
	Trastornos del sueño	1 (0.9)	3 (2.5)
	Cualquiera de las anteriores	58 (53.7)	90 (75)
Ideación suicida		66 (61.1)	74 (61.7)
Gesto Suicida		12 (11.1)	16 (13.3)
Intento suicida		29 (26.9)	26 (21.7)
Edad de Inicio (promedio ± DE)		23.3 ± 9.0	22.5 ± 8.2
Años de evolución (promedio ± DE)		19.3 ± 10.8	17.2 ± 10
Hospitalizaciones (promedio ± DE)		2.4 ± 2.3	1.6 ± 2

^a Rasgos paranoides, esquizoides o esquizotípicos de la personalidad.

^b Sólo se tomaron en cuenta los pacientes con esquizofrenia.

5.3 COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS DE GENOTIPOS Y ALELOS DE LOS POLIMORFISMOS rs1344706 Y rs7597593 DEL GEN ZNF804A ENTRE PACIENTES CON EL FENOTIPO DE PSICOSIS Y SUJETOS CONTROL

El polimorfismo rs1344706 se genotipificó en 295 sujetos control, de los cuales 142 (48.1%) fueron del sexo femenino y 152 (51.5%) del sexo masculino. El sexo de uno de los sujetos control no se pudo especificar, ya que no se contaba con dicha información en la base de datos, por lo que no se incluyó en el análisis por sexo. Los grupos de casos y controles se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg ($p > 0.05$) (Tabla 5). A su vez, el polimorfismo rs7597593 se genotipificó en 289 sujetos control, de los cuales 142 (49.1%) fueron del sexo femenino y 146 (50.5%) del sexo masculino. Los grupos de casos y controles se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg ($p > 0.05$) (Tabla 5).

Las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs1344706 identificadas en los pacientes con el fenotipo de psicosis fueron significativamente diferentes a las de los sujetos control. En los pacientes con el fenotipo de psicosis se encontró una mayor frecuencia del alelo A (63% vs 56%; $X^2=5.34$, $p=0.0208$) comparado con los sujetos control (Tabla 5). El alelo A se asoció con un mayor riesgo de desarrollar el fenotipo de psicosis (OR=1.35, 95%, CI=1.054-1.739, $p=0.0208$). Por otro lado, las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs7597593 identificadas en los pacientes con el fenotipo de psicosis no fueron significativamente diferentes a las de los sujetos control ($X^2=1.860$, $p=0.395$ y $X^2=0.78$, $p=0.377$, respectivamente) (Tabla 5).

Análisis por sexo: Las frecuencias de genotipos y alelos del rs1344706 identificadas en las pacientes con el fenotipo de psicosis no fueron significativamente diferentes a las de las mujeres control ($X^2=0.747$,

p=0.688 y $\chi^2=0.51$ p=0.475, respectivamente); sin embargo, si se encontraron diferencias en el sexo masculino, en los pacientes con el fenotipo de psicosis se encontró una mayor frecuencia del alelo A (66% vs 54%; $\chi^2=6.1$, p=0.0135) comparado con los hombres control (Tabla 5). En hombres, el alelo A se asoció con un mayor riesgo de desarrollar el fenotipo de psicosis (OR=1.61, 95%, IC= 1.118-2.327, p=0.0135). Por otro lado, al realizar en análisis por sexo masculino y femenino, no se encontraron diferencias significativas en las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs7597593 entre los pacientes con el fenotipo de psicosis y los sujetos control (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencias de genotipos y alelos de los polimorfismos rs1344706 y rs7597593 del gen ZNF804A en pacientes con el fenotipo de psicosis y sujetos control.

Grupo	Frecuencia de Genotipos			Estadística	Frecuencia de Alelos		Estadística
rs1344706	AA n (%)	AC n (%)	CC n (%)		A n (%)	C n (%)	
Psicosis (n=228)	91 (0.40)	107 (0.47)	30 (0.13)	$\chi^2= 6.385$ gl= 2 p= 0.041	289 (0.63)	167 (0.37)	$\chi^2= 5.34$ gl= 1 p= 0.0208
Controles (n=295)	99 (0.34)	133 (0.45)	63 (0.21)		331 (0.56)	259 (0.44)	
Femenino							
Psicosis (n=126)	48 (0.38)	59 (0.47)	19 (0.15)	$\chi^2=0.747$ gl= 2 p= 0.688	155 (0.62)	97 (0.38)	$\chi^2= 0.51$ gl= 1 p= 0.475
Controles (n=142)	47 (0.33)	71 (0.50)	24 (0.17)		165 (0.58)	119 (0.42)	
Masculino							
Psicosis (n=102)	43 (0.42)	48 (0.47)	11 (0.11)	$\chi^2= 8.573$ gl= 2 p= 0.014	134 (0.66)	70 (0.34)	$\chi^2= 6.1$ gl= 1 p= 0.0135
Controles (n=152)	52 (0.34)	61 (0.40)	39 (0.26)		165 (0.54)	139 (0.46)	
rs7597593	TT n (%)	TC n (%)	CC n (%)		T n (%)	C n (%)	
Psicosis (n=228)	86 (0.38)	104 (0.45)	38 (0.17)	$\chi^2= 1.860$ gl= 2 p= 0.395	276 (0.61)	180 (0.39)	$\chi^2= 0.78$ gl=1 p= 0.377
Controles (n=289)	93 (0.32)	147 (0.51)	49 (0.17)		333 (0.58)	245 (0.42)	
Femenino							
Psicosis (n=126)	54 (0.43)	52 (0.41)	20 (0.16)	$\chi^2= 5.122$ gl= 2 p= 0.077	160 (0.63)	92 (0.37)	$\chi^2= 3.7$ gl=1 p=0.0544
Controles (n=142)	42 (0.29)	72 (0.51)	28 (0.20)		156 (0.55)	128 (0.45)	
Masculino							
Psicosis (n=102)	32 (0.31)	52 (0.51)	18 (0.18)	$\chi^2= 0.635$ gl=2 p= 0.728	116 (0.57)	88 (0.43)	$\chi^2= 0.44$ gl= 1 p= 0.507
Controles (n=146)	51 (0.35)	74 (0.51)	21 (0.14)		176 (0.60)	116 (0.40)	

rs1344706: Psicosis: EH-W: $\chi^2=0.027$, gl=1, p= 0.868, Controles: EH-W: $\chi^2=2.11$, gl=1, p= 0.145.

rs7597593: Psicosis: EH-W: $\chi^2= 0.47$, gl=1, p=0.492, Controles: EHW: $\chi^2=0.49$, gl=1 p=0.481.

5.4 ANÁLISIS DE LOS PACIENTES DE LOS ESPECTROS PSICÓTICO BIPOLAR Y DE LA ESQUIZOFRENIA, Y SUJETOS CONTROL: COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS DE GENOTIPOS Y ALELOS DE LOS POLIMORFISMOS rs1344706 Y rs7597593 DEL GEN ZNF804A

Con el propósito de analizar si los dos espectros comparten el gen de riesgo para el desarrollo del fenotipo de psicosis independientemente del diagnóstico, se llevó a cabo una comparación dividiendo a la muestra en espectros. Las frecuencias de genotipos y alelos se muestran en la tabla 6. El análisis por genotipo del polimorfismo rs1344706 no fue diferente entre los tres grupos ($X^2=6.727$, $p=0.151$), sin embargo, al analizar las frecuencias de alelos se encontró una diferencia con tendencia a la significancia ($X^2=5.95$, $p=0.051$). Al comparar ambos espectros, las frecuencias de alelos en los pacientes del espectro psicótico bipolar no fueron diferentes a las de los pacientes del espectro de la esquizofrenia ($X^2=0.22$, $p=0.639$) (Tabla 6). Además, se analizó cada espectro y el grupo control. Los resultados mostraron que las frecuencias de alelos en los pacientes del espectro psicótico bipolar no fueron diferentes a las de los sujetos control ($X^2=2.05$, $p=0.152$). De forma interesante, se encontraron diferencias significativas al comparar las frecuencias de alelos entre los pacientes del espectro de la esquizofrenia y los sujetos control, mostrando mayor frecuencia del alelo A comparado con los sujetos control (65% vs 56%; $X^2=4.71$, $p=0.0299$) (Tabla 6). El alelo A se asoció con un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del espectro de la esquizofrenia (OR=1.42, 95%, CI=1.046-1.946, $p=0.0299$).

Por otro lado, las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs7597593 no fueron significativamente diferentes entre los tres grupos ($X^2=2.391$, $p=0.664$ y $X^2=1.08$, $p=0.583$, respectivamente) (Tabla 6).

Análisis por sexo: En las mujeres las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs1344706 identificadas en los tres grupos no fueron significativamente diferentes ($X^2=1.876$, $p= 0.759$ y $X^2=0.86$, $p=0.651$, respectivamente) (Tabla 6); sin embargo, si se encontraron diferencias en las frecuencias de genotipos ($p=0.028$) y alelos ($X^2=6.56$, $p=0.038$) en el sexo masculino. En los pacientes del espectro psicótico bipolar se encontró una menor frecuencia del genotipo CC comparado con los hombres control (6% vs 26%, $p=0.0177$). A su vez, los pacientes del espectro de la esquizofrenia tuvieron una mayor frecuencia del alelo A comparado con los hombres control (66% vs 54%; $X^2=4.49$, $p=0.034$). Cabe destacar que las frecuencias de genotipos y alelos de los pacientes del espectro psicótico bipolar no fueron significativamente diferentes a las de los pacientes del espectro de la esquizofrenia ($p=0.272$ y $X^2=0.02$, $p=0.888$, respectivamente), lo cual nos indica que no existen diferencias entre los espectros, sin embargo, si existen diferencias entre ambos espectros y el grupo control, sugiriendo que los trastornos comparten al gen *ZNF804A* como un gen de susceptibilidad, apoyando la hipótesis de que forman parte de una psicosis dimensional (Tabla 6). En hombres, el genotipo CC se asoció con un menor riesgo de desarrollar un trastorno del espectro psicótico bipolar en comparación con el genotipo AA (OR= 0.21, 95%, IC= 0.044-0.962, $p= 0.0431$) y AC (OR= 0.16, 95%, IC= 0.035-0.707, $p= 0.011$). A su vez, el alelo A se asoció con un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del espectro de la esquizofrenia (OR= 1.61, 95%, IC=1.057-2.458, $p=0.034$).

Por otro lado, en mujeres, las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs7597593 identificadas en las pacientes del espectro psicótico bipolar no fueron diferentes a las de las pacientes del espectro de la esquizofrenia ($X^2=1.51$, $p=0.471$ y $X^2=1.24$, $p=0.265$, respectivamente), ni a las de las

mujeres control ($X^2=1.7$, $p=0.427$ y $X^2=0.91$, $p=0.34$, respectivamente). Sin embargo, si se encontraron diferencias significativas al comparar las frecuencias de genotipos y alelos entre las pacientes del espectro de la esquizofrenia y las mujeres control. En las pacientes del espectro de la esquizofrenia se encontró una mayor frecuencia del alelo T (68% vs 55%; $X^2=4.85$, $p=0.0276$) comparado con las mujeres control (Tabla 6). El alelo T se asoció con un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del espectro de la esquizofrenia (OR=1.73, 95%, CI= 1.086-2.78, $p=0.0276$). En el análisis por sexo masculino, las frecuencias de genotipos y alelos identificadas en los tres grupos no fueron significativamente diferentes ($X^2=0.407$, $p=0.397$ y $X^2=3$, $p=0.223$, respectivamente).

Tabla 6. Frecuencias de genotipos y alelos de los polimorfismos del gen *ZNF804A* entre pacientes del espectro psicótico bipolar y de la esquizofrenia y comparación con el grupo control.

Grupo	Frecuencia de Genotipos			Tres grupos	EPBP vs EESQ	Espectro vs Controles	Frecuencia de Alelos		X ²	EPBP vs EESQ	Espectro vs Controles
	AA n (%)	AC n (%)	CC n (%)				A n (%)	C n (%)			
rs1344706											
EPBP (n=108)	41 (0.38)	52 (0.48)	15 (0.14)	X ² = 6.727 gl= 4 p= 0.151	----	----	134 (0.62)	82 (0.38)	X ² = 5.95 gl= 2 p= 0.051	X ² =0.22 gl=1 p=0.639	EPBP vs C: p=0.152 EESQ vs C: p=0.0299
EESQ (n=120)	50 (0.42)	55 (0.46)	15 (0.12)				155 (0.65)	85 (0.35)			
Controles (n=295)	99 (0.34)	133 (0.45)	63 (0.21)				331 (0.56)	259 (0.44)			
Femenino											
EPBP (n=73)	28 (0.38)	32 (0.44)	13 (0.18)	X ² =1.876 gl= 4 p= 0.759	----	----	88 (0.60)	58 (0.40)	X ² =0.86 gl= 2 p= 0.651	----	----
EESQ (n=53)	20 (0.38)	27 (0.51)	6 (0.11)				67 (0.63)	39 (0.37)			
Controles (n=142)	47 (0.33)	71 (0.50)	24 (0.17)				165 (0.58)	119 (0.42)			
Masculino											
EPBP (n=35)	13 (0.37)	20 (0.57)	2 (0.06)	p= 0.025	p= 0.272	EPBP vs C: p= 0.0177	46 (0.66)	24 (0.34)	X ² =6.56 gl=2 p= 0.038	X ² = 0.02 gl=1 p= 0.888	EPBP vs C: p= 0.108 EESQ vs C: p= 0.034
EESQ (n=67)	30 (0.45)	28 (0.42)	9 (0.13)				88 (0.66)	46 (0.34)			
Controles (n=152)	52 (0.34)	61 (0.40)	39 (0.26)				165 (0.54)	139 (0.46)			
rs7597593											
EPBP (n=108)	41 (0.38)	51 (0.47)	16 (0.15)	X ² = 2.391 gl= 4 p= 0.664	----	----	133 (0.62)	83 (0.38)	X ² = 1.08 gl= 2 p= 0.583	----	----
EESQ (n=120)	45 (0.38)	53 (0.44)	22 (0.18)				143 (0.60)	97 (0.40)			
Controles (n=289)	93 (0.32)	147 (0.51)	49 (0.17)				333 (0.58)	245 (0.42)			
Femenino											
EPBP (n=73)	28 (0.38)	32 (0.44)	13 (0.18)	X ² = 6.713 gl= 4 p= 0.152	X ² = 1.51 gl= 1 p= 0.471	EPBP vs C: p= 0.427	88 (0.60)	58 (0.40)	X ² = 5.53 gl= 2 p= 0.063	X ² =1.24 gl= 1 p= 0.265	EPBP vs C: p= 0.34 EESQ vs C: p= 0.0276
EESQ (n=53)	26 (0.49)	20 (0.38)	7 (0.13)				72 (0.68)	34 (0.32)			
Controles (n=142)	42 (0.29)	72 (0.51)	28 (0.20)				156 (0.55)	128 (0.45)			
Masculino											
EPBP (n=35)	13 (0.37)	19 (0.54)	3 (0.09)	X ² = 4.070 gl= 4 p= 0.397	----	----	45 (0.64)	25 (0.36)	X ² = 3 gl= 2 p= 0.223	----	----
EESQ (n=67)	19 (0.29)	33 (0.49)	15 (0.22)				71 (0.53)	63 (0.47)			
Controles (n=146)	51 (0.35)	74 (0.51)	21 (0.14)				176 (0.60)	116 (0.40)			

EPBP: espectro psicótico bipolar.
EESQ: espectro de la esquizofrenia.

5.5 ANÁLISIS POR HAPLOTIPOS DEL GEN *ZNF804A*

Se llevó a cabo el análisis del desequilibrio de enlace entre las dos regiones analizadas, encontrando en los pacientes valores de $D' = 0.863$ y $r^2 = 0.281$ y en los sujetos control de $D' = 0.493$ y $r^2 = 0.141$; lo cual nos demuestra que las dos regiones se encuentran ligadas y por lo tanto, se pudo llevar a cabo el análisis por haplotipos.

El análisis se realizó en los 228 pacientes con el fenotipo de psicosis y 288 sujetos control, encontrando 4 haplotipos conformados por los SNPs rs7597593 y rs1344706 en la población mexicana (Tabla 7). El haplotipo más frecuente fue el denominado CA, por lo que fue empleado como referencia para el cálculo del riesgo de los haplotipos en la muestra del estudio.

Los resultados identificaron a un haplotipo de protección, el CC para el desarrollo del fenotipo de psicosis (Tabla 7). Los portadores de dicho haplotipo presentaron un riesgo 4.76 veces menor de desarrollar el fenotipo de psicosis.

Tabla 7. Análisis por haplotipos de las variantes del gen *ZNF804A* en pacientes con el fenotipo de psicosis y sujetos control

Haplotipos		Frecuencias		Odds ratio	Valor
rs7597593	rs1344706	Controles (n=288)	Casos (n=228)	(95%, CI)	P
C	A	0.345	0.375	Referencia ^a	
T	C	0.331	0.346	0.91 (0.68 – 1.22)	p= 0.532501
T	A	0.230	0.259	1.02 (0.72 – 1.45)	p= 0.904143
C	C	0.095	0.020	0.21 (0.09 – 0.50)	p= 0.000485

^a El haplotipo más frecuente.

5.6 ANÁLISIS GENÉTICO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Comparación de las características clínicas y la portación del alelo A del polimorfismo rs1344706

No se encontraron diferencias significativas al comparar las características clínicas entre los pacientes con el fenotipo de psicosis portadores y no portadores del alelo A del SNP rs1344706. Al realizar el análisis por sexo femenino y masculino tampoco se hallaron diferencias.

Del mismo modo, no se encontraron diferencias significativas al comparar las características clínicas entre los pacientes del espectro psicótico bipolar portadores y no portadores del alelo A. Al realizar el análisis por sexo femenino y masculino tampoco se hallaron diferencias.

A su vez, no se encontraron diferencias significativas al comparar las características clínicas entre los pacientes del espectro de la esquizofrenia portadores y no portadores del alelo A. Al realizar el análisis por sexo, únicamente se encontraron diferencias en las mujeres. Las pacientes del espectro de la esquizofrenia portadoras del alelo A tuvieron en promedio, una menor edad de inicio del trastorno en comparación con las no portadoras (25.1 ± 9.6 vs 30.5 ± 4.1 , $p= 0.040$).

Comparación de las características clínicas y la portación del alelo T del polimorfismo rs7597593

No se encontraron diferencias significativas al comparar las características clínicas entre los pacientes con el fenotipo de psicosis en relación con los portadores y no portadores del alelo T. Al realizar el análisis por sexo, tampoco se encontraron diferencias entre los grupos.

Del mismo modo, no se encontraron diferencias significativas al comparar las características clínicas entre los pacientes del espectro psicótico bipolar portadores y no portadores del alelo T. Al realizar en análisis por sexo, tampoco se encontraron diferencias entre los grupos.

No se encontraron diferencias significativas al comparar las características clínicas entre los pacientes del espectro de la esquizofrenia portadores y no portadores del alelo T. Al realizar en análisis por sexo, tampoco se encontraron diferencias entre los grupos.

Comparación de las características clínicas y entre los diferentes haplotipos

El análisis de haplotipos por sexo, así como el análisis de las variables clínicas, no demostró ninguna asociación estadísticamente significativa.

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que la mayoría de los pacientes con el fenotipo de psicosis no tenían pareja, hallazgo que se correlaciona con la literatura, ya que la psicosis afecta las relaciones interpersonales al limitar la comunicación, la capacidad para intimar y la participación en los contextos sociales.¹¹² A su vez, también se encontró que un importante porcentaje de pacientes (28.1%) no realizaban ninguna actividad laboral, hallazgo que también se ha documentado en la literatura, debido a que dicho trastorno afecta la funcionalidad de los individuos.^{113, 114}

Como era de esperarse, la comorbilidad médica no psiquiátrica fue frecuente en este grupo de pacientes. Se ha descrito que tanto los pacientes con esquizofrenia como con trastorno bipolar tienen una mayor morbilidad y mortalidad médica en comparación con la población general.^{115, 116}

Este estudio encontró que el 86.8% de los pacientes con el fenotipo de psicosis tenían antecedentes heredofamiliares psiquiátricos, estos resultados sugieren una alta carga de agregación psiquiátrica en los familiares de pacientes con psicosis. El 35.1% de los pacientes con el fenotipo de psicosis tuvieron antecedentes heredofamiliares de esquizofrenia, TEA y/o TBP, hallazgo que se correlaciona con lo reportado en diferentes estudios de agregación familiar.^{7, 10, 11} A su vez, los antecedentes heredofamiliares más frecuentes fueron el TDM y los trastornos por consumo de alcohol, resultado reportado en otro estudio.¹¹⁷

En relación a la comorbilidad psiquiátrica nuestros hallazgos también replican lo reportado en la literatura. Se sabe que los trastornos de ansiedad, por uso de sustancias y la depresión (ésta última en

el caso de esquizofrenia) se encuentran dentro de las comorbilidades más frecuentes en la esquizofrenia, el TEA y el TBP.^{35, 118, 119, 120} La frecuencia de ideación suicida e intento suicida encontrada en nuestra muestra es similar a la reportada en otras poblaciones.^{121, 122} El suicidio se encuentra entre las 10 principales causas de muerte en todo el mundo, por lo que este resultado se relaciona con la importancia de la psicosis para la salud pública. La edad de inicio del trastorno encontrada en este estudio se encuentra dentro del rango de edad descrito en la literatura.

En este estudio, la proporción de mujeres del espectro psicótico bipolar fue mayor que la del espectro de la esquizofrenia, lo que pudiera explicarse por dos razones; aunque se ha admitido que no existen diferencias en la prevalencia de la esquizofrenia entre hombres y mujeres, si existe una variación en la incidencia, que es mayor en hombres que en mujeres.^{123, 124} A su vez, se sabe que las mujeres con TBP con mayor frecuencia tienden a buscar tratamiento psiquiátrico en comparación con los hombres.¹²⁵

En nuestro estudio encontramos que los pacientes del espectro psicótico bipolar tienen más años de escolaridad, con mayor frecuencia tienen pareja y realizan una actividad laboral en comparación con los pacientes del espectro de la esquizofrenia. Dicho hallazgo se correlaciona con lo reportado en otros estudios, ya que se ha visto que la funcionalidad social, escolar y laboral va disminuyendo a lo largo de la psicosis dimensional, es decir, es mayor en el TBP y va disminuyendo conforme se acerca a la esquizofrenia.^{34, 35, 117} Por otro lado, se encontró que los pacientes del espectro psicótico bipolar tuvieron un mayor número de hospitalizaciones en comparación con los pacientes del espectro de la esquizofrenia, dicho hallazgo se pudiera explicar debido a que los pacientes del espectro psicótico bipolar tienen un trastorno más episódico. A su vez, se encontró que

los pacientes de ambos espectros tuvieron antecedentes heredofamiliares de TBP, TEA y esquizofrenia, lo que apoya la existencia de una co-agregación genética entre estos 3 trastornos mentales. Entre los dos espectros no se encontraron diferencias en el resto de las características clínicas, pudiendo concluir que existe una superposición en la expresión de síntomas a lo largo de estos espectros. De tal manera, nuestros hallazgos apoyan a la teoría de una psicosis dimensional.

Estudios previos han reportado que existe una asociación entre el gen *ZNF804A* y el fenotipo de psicosis.^{16, 17, 18, 58, 59} El presente estudio replica la evidencia de esta asociación en la población mexicana. En particular nuestros datos replican que el aleo A del polimorfismo rs1344706 del gen *ZNF804A* se encuentra asociado con un mayor riesgo de desarrollar el fenotipo de psicosis. Por otro lado, en este estudio no encontramos asociación entre el polimorfismo rs7597593 y el fenotipo de psicosis, región que sólo se ha estudiado en pacientes con esquizofrenia.^{59, 74, 75, 76}

Se han reportado diferencias por sexo con respecto a las características clínicas de los pacientes con el fenotipo de psicosis;^{124, 125, 126} además, se han observado asociaciones genéticas por sexo y se reportó que la expresión del gen *ZNF804A* varía entre hombres y mujeres;⁷² por lo que decidimos analizar si la asociación de este gen con el fenotipo de psicosis era dependiente del sexo. En particular encontramos que la asociación entre el polimorfismo rs1344706 con el fenotipo de psicosis sólo fue significativa en hombres, característica que no se analizó en los estudios de GWAS y meta-análisis.^{17, 18, 58, 59} Sin embargo, es importante mencionar que dos estudios en pacientes con esquizofrenia reportaron una asociación significativa en hombres.^{76, 79} Por otro lado, no se encontró una asociación significativa entre el polimorfismo rs7597593 y el fenotipo de psicosis en ninguno de los dos sexos.

Como se mencionó previamente, estudios de GWAS realizados en muestras que incluyen a pacientes con esquizofrenia y TBP han mostrado que existe una asociación entre el gen *ZNF804A* y el fenotipo de psicosis. Sin embargo, es posible que los resultados obtenidos pudieran haber sido un falso positivo, provocado por la heterogeneidad producto de los diferentes diagnósticos incluidos en la muestra analizada. De tal manera, decidimos separar a los pacientes en dos espectros, los pertenecientes al espectro psicótico bipolar y al de la esquizofrenia, con el propósito de analizar si los dos espectros comparten el gen de riesgo para el desarrollo del fenotipo de psicosis independientemente del diagnóstico. Al comparar cada uno de los espectros con los controles, encontramos que la asociación del polimorfismo rs1344706 con ambos espectros fue únicamente significativa en hombres. En los pacientes masculinos del espectro psicótico bipolar se encontró una menor frecuencia del genotipo CC en comparación con controles y en los pacientes masculinos del espectro de la esquizofrenia se encontró una mayor frecuencia del alelo A en comparación con controles. De manera importante, los pacientes masculinos de ambos espectros no tuvieron diferencias significativas en las frecuencias de genotipos y alelos; siendo las frecuencias de alelos idénticas. El pequeño tamaño de muestra de los pacientes masculinos del espectro psicótico bipolar (n=35) muy probablemente explique por qué no se encontraron diferencias cuando se compararon las frecuencias de alelos de este grupo con las de los hombres control; lo cual también explicaría el hecho de que se hayan encontrado diferencias en las frecuencias de alelos cuando se conjuntaron a todos los pacientes masculinos con el fenotipo de psicosis y se compararon con los hombres control, ya que se incrementó el tamaño de muestra. Estos hallazgos nos indican que ambos espectros comparten al SNP rs1344706 del gen *ZNF804A* como un polimorfismo de riesgo, apoyando la hipótesis de que la esquizofrenia, el TEA y el TBP I con síntomas psicóticos forman parte de una psicosis dimensional, ya

que comparten genes de susceptibilidad. En resumen, los resultados sugieren que el gen *ZNF804A* pudiera estar involucrado en la susceptibilidad para desarrollar el fenotipo de psicosis en la población masculina mexicana. Por otro lado, en mujeres mexicanas el polimorfismo rs7597593 del gen *ZNF804A* se encontró asociado con el espectro de la esquizofrenia, sugiriendo que el alelo T de este polimorfismo es un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia y TEA tipo depresivo. Este hallazgo replica los resultados del estudio de Zhang y colaboradores,⁷⁵ en el que se encontró asociación de este polimorfismo y la esquizofrenia en mujeres.

Es importante mencionar que una probable explicación de la asociación dependiente del sexo encontrada en este estudio, podría ser que los polimorfismos rs1344706 y rs7597593 generen diferentes consecuencias en el funcionamiento del gen *ZNF804A* en mujeres que en hombres, apoyando el hallazgo en el que se encontró que la portación del alelo C del polimorfismo rs7597593 estaba asociada a una mayor expresión del gen medido en el cerebro *postmortem* de mujeres sanas, opuesto a lo observado en el sexo masculino.⁷⁵

En el análisis por haplotipos se encontró una menor frecuencia del haplotipo CC en pacientes con el fenotipo de psicosis en comparación con controles, disminuyendo casi 5 veces el riesgo de desarrollar dicho fenotipo; sugiriendo que la interacción entre los polimorfismos rs7597593 y rs1344706 es importante para el desarrollo de psicosis. Resulta interesante que cuando se analizó al polimorfismo rs7597593 por separado, únicamente se encontró una asociación con el espectro de la esquizofrenia y no con todos los pacientes con el fenotipo de psicosis (es decir con el grupo

conformado por los 4 diagnósticos), sugiriendo que este polimorfismo es dependiente de la interacción con el rs1344706 para el desarrollo de psicosis en los pacientes del espectro psicótico bipolar.

En este estudio también investigamos si la portación del alelo A del polimorfismo rs1344706 se asociaba con ciertas características clínicas en pacientes con el fenotipo de psicosis, no encontrando ninguna asociación. A su vez, quisimos identificar si la portación del alelo A se asociaba con alguna característica clínica en los pacientes del espectro psicótico bipolar y en los pacientes del espectro de la esquizofrenia. Encontramos que las pacientes del espectro de la esquizofrenia portadoras del alelo A iniciaron con el trastorno en promedio 5.4 años antes que las no portadoras, lo cual podría indicar que este alelo pudiera estar involucrado en generar un inicio más temprano del trastorno, tal vez, al actuar como un modificador del curso de la enfermedad en mujeres con esquizofrenia. No se encontraron diferencias al comparar a los pacientes del espectro psicótico bipolar portadores y no portadores del alelo A. Del mismo modo, quisimos identificar si la portación del alelo T del polimorfismo rs7597593 se asociaba con ciertas características clínicas en todos los pacientes con el fenotipo de psicosis y en ambos espectros, no encontrando asociación con alguna característica. Cabe mencionar que estos resultados son exploratorios, ya que el tamaño de muestra fue pequeño al dividir los grupos por espectro, portación de alelo y por sexo, pudiendo condicionar un sesgo. A su vez, el análisis de haplotipos por género, así como el análisis de las variables clínicas, no demostró ninguna asociación estadísticamente significativa.

Es importante mencionar que las frecuencias de genotipos y alelos de los polimorfismos rs1344706 y rs7597593 en nuestra muestra de controles sanos fueron diferentes a las reportadas en

HapMap, muestra que está constituida por mexicanos que viven en EUA. Esto pudiera explicarse debido a la gran variabilidad genética que tenemos los mexicanos.¹²⁷

En conjunto nuestros resultados sugieren que el gen *ZNF804A* está involucrado en la etiología de la psicosis en individuos mexicanos, replicando los hallazgos de otros estudios. Aunque aún se conoce poco acerca de este gen, se sabe que está involucrado en diferentes procesos neuronales que se encuentran alterados en los pacientes con psicosis, tales como la neuroprotección, neurogénesis, migración neuronal, formación y funcionamiento sináptico, y el neurodesarrollo.^{63, 68, 69, 70} Se ha sugerido que el polimorfismo rs1344706 puede alterar la expresión del gen *ZNF804A*^{74, 85, 86} y de sus isoformas⁷² en diferentes etapas del desarrollo, muy probablemente al modificar la unión de factores de transcripción^{71, 74, 83, 84,} y de splicing,⁷¹ y al actuar como una variante en cis que interactúa con otros polimorfismos que se encuentran en desequilibrio de ligamiento.^{87, 88} A su vez, en diferentes estudios se ha descrito que el gen *ZNF804A* puede modificar la expresión de otros genes,^{67, 68, 69, 70, 89} por lo que es posible que el polimorfismo rs1344706 al modificar su expresión, afecte la expresión de dichos genes, provocando una alteración de los procesos neuronales; lo que llevaría al desarrollo de circuitos neuronales disfuncionales y alteraciones estructurales, lo anterior apoyado por los estudios en los que se ha encontrado una asociación entre este polimorfismo y ciertas alteraciones de la sustancia gris y blanca, y de la conectividad cerebral;^{84, 85, 92, 93, 94, 95, 96, 97} que al final se traducirían en un mal funcionamiento cerebral, originando la psicosis. Sin embargo, todavía se necesitan de muchos más estudios para entender cómo el gen *ZNF804A* se encuentra relacionado con la fisiopatología de la psicosis. Por ejemplo, aun se sabe poco acerca de la función de las diferentes isoformas de RNAm y de las proteínas codificadas por este gen, así como también, del cambio en la función producto de las

variantes del polimorfismo rs1344706. Aunque se ha descrito una unión alelo-específica del rs1344706 a diferentes factores de transcripción y de splicing, la mayoría de los estudios han sido en *silico*, por lo que se requieren de más estudios experimentales. También conocemos poco acerca de cómo interactúan los polimorfismos del gen *ZNF804A* entre sí y de la interacción de este gen con otros genes. Es importante destacar que los polimorfismos presentan un efecto pequeño sobre el riesgo a desarrollar un trastorno.^{17, 128} Únicamente generan un efecto sobre los fenotipos complejos cuando su efecto se suma al de muchos otros polimorfismos comunes, lo que explicaría los diferentes efectos del alelo A del polimorfismo rs1344706 sobre la estructura cortical^{84, 85, 92, 95} y la expresión del gen *ZNF804A*^{74, 85} encontrados al comparar sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia. Por lo tanto, es prioritario estudiar la interacción de los polimorfismos de este gen con los de otros genes candidatos, por ejemplo, aquellos genes que probablemente influyen en la expresión del *ZNF804* y sobre los que este influye. En un estudio bioinformático reciente, se analizó dicha interacción encontrando que el rs1344706 interactúa con el polimorfismo rs11685645 del gen *Myt1L* y con el rs1836796 del gen *NCAM1* (involucrado en la adhesión celular neuronal),⁸⁹ sin embargo, se requiere de más estudios. A su vez, aun no sabemos nada acerca de cómo este gen y sus polimorfismos interactúan con el ambiente. Es muy importante destacar, que para poder comprender la relación biológica entre la psicosis y el gen *ZNF804A*, se tienen que tomar en consideración todos los factores que puedan modificar su funcionamiento, tales como el género, el tejido y las distintas etapas de neurodesarrollo, ya que estos factores pudieran condicionar un efecto pleiotrópico, por lo que es importante tomarlos en cuenta en estudios futuros. Además, hasta la fecha no se sabe si los efectos del rs1344706 en la expresión del gen *ZNF804A* y en el funcionamiento y morfología cerebral, son los mismos entre los pacientes con esquizofrenia, TBP y TEA, ya que la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes

con esquizofrenia y sujetos control; por lo que en un futuro sería interesante incluir a pacientes con los 3 trastornos y comparar los resultados, con la finalidad de conocer las similitudes y diferencias, que pudieran explicar el desarrollo de estos trastornos.

Por otro lado, existe la hipótesis, de que las asociaciones encontradas entre variantes comunes (como lo son los SNP) y ciertos trastornos en los GWAS, son más bien señales de variantes raras que se encuentran cercanas, variantes que pueden tener un efecto mayor en el riesgo a desarrollar un trastorno, definiéndose como asociaciones sintéticas.^{129, 130} Por lo que en un futuro sería interesante llevar a cabo la secuenciación completa del gen *ZNF804A*, con el fin de identificar otras variantes comunes y en particular las variantes raras, que pudieran estar involucradas en el fenotipo de psicosis.

Otra consideración que se debe de tomar en cuenta cuando un polimorfismo tiene efectos pleiotrópicos, es decir, que una variante de un gen se asocie a diferentes trastornos, es que esta asociación pudiera ser espuria. Una pleiotropía espuria se puede generar cuando los pacientes con un diagnóstico se clasifican de manera errónea con otro diagnóstico, por ejemplo, diagnosticar a un paciente con esquizofrenia como un TBP.¹³¹ En el caso de nuestro estudio este error fue poco probable, ya que los pacientes contaban con una estabilidad diagnóstica mínima de 2 años, y en el caso de los pacientes con TEA se contó con la opinión de dos expertos. Además, las asociaciones espurias pueden surgir cuando existe una ambigüedad en el mapeo de la verdadera variante causal subyacente. En la actualidad existe evidencia limitada de que los principales SNPs identificados en los GWAS sean realmente las variantes causales; en cambio, a menudo se etiquetan SNPs que se asocian con varios trastornos porque tienen altos niveles de desequilibrio de ligamiento (LD) con la variante causal. En las regiones con alto LD, un SNP puede etiquetar a múltiples variantes causales ubicadas en diferentes

genes con funciones completamente diferentes y por lo tanto dar lugar a una pleiotropía espuria. Una de las estrategias para identificar una pleiotropía espuria es el mapeo fino de la región que rodea a la variante que se ha asociado con varios trastornos. Tal mapeo se utiliza para localizar la variante causal o las variantes causales que realmente son responsables de la asociación. Si una variante o varias variantes causales se encuentran dentro de un mismo gen esto nos indica una verdadera pleiotropía biológica; mientras que las variantes causales que están en LD y se localizan en diferentes genes nos sugieren una pleiotropía espuria.¹³¹ Williams y colaboradores en año 2011, realizaron un mapeo fino del gen *ZNF804A* encontrando que la variante más asociada a la esquizofrenia y al TBP era el rs1344706.⁵⁸ Por lo tanto, la asociación que encontramos en el presente estudio entre la esquizofrenia, el TEA y el TBP con el gen *ZNF804*, muy probablemente no se deba a una pleiotropía espuria. Sin embargo, es importante señalar que con el mapeo fino resulta complicado distinguir si una variante causal se asocia específicamente con un trastorno, cuando dos o más variantes causales con un alto LD se localizan dentro de un mismo gen asociado a diferentes trastornos, por lo que en un futuro sería interesante secuenciar al gen *ZNF804A* para identificar si existen otras variantes causales que se asocien con un trastorno en particular.

Consideramos que en un futuro también sería importante estudiar el papel que juega el gen *ZNF804A* en otros trastornos psicóticos, tales como el trastorno delirante primario, el trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos, las demencias con síntomas psicóticos, los trastornos psicóticos inducidos por sustancias, entre otros, con la finalidad de comprender más acerca de la etiología y fisiopatología de la psicosis y la identificación de nuevos blancos de tratamiento.

Nuestros resultados replican los hallazgos que apuntan al gen *ZNF804A* como un factor de susceptibilidad que comparte la esquizofrenia, el TBP y el TEA, apoyando la teoría de la psicosis dimensional. Todavía se requiere de mucha más investigación, ya que obviamente los mecanismos involucrados en el desarrollo de estos trastornos tan heterogéneos son mucho más complejos. Probablemente las diferencias entre estos tres trastornos e incluso entre los individuos con un mismo trastorno se expliquen por las numerosas combinaciones de los diferentes factores de riesgo genéticos y ambientales que interactúan entre sí; aunado a la suma de diferentes factores modificadores adicionales, ya sea genéticos y/o ambientales, que no influyen en el riesgo para desarrollar un trastorno, pero influyen en su presentación clínica; explicando la dificultad para comprender el papel biológico que desempeña el gen *ZNF804A* y sus polimorfismos en la psicosis.

Los hallazgos del presente estudio apoyan que la clasificación de los trastornos psiquiátricos debe de ir más allá de la sintomatología descriptiva y dirigirse hacia una nosología que también contemple las bases biológicas (genéticas, moleculares y fisiológicas) y los factores ambientales asociados a estas. El hallazgo de que las variantes genéticas tienen asociaciones con diferentes trastornos psiquiátricos nos ayuda a comprender la común co-ocurrencia de fenotipos clínicos en pacientes individuales. Nuestros resultados sugieren que el gen *ZNF804A* contribuye a la patogenia de la esquizofrenia, del TEA y del TBP I con síntomas psicóticos, por lo que es necesario continuar estudiando su función con la finalidad de identificar los mecanismos neurobiológicos que predisponen a estos trastornos. Estos resultados se suman a lo reportado en los trastornos psiquiátricos⁹ y en otras enfermedades, incluyendo las enfermedades autoinmunes y metabólicas,¹³¹ ya que se ha comenzado a documentar una pleiotropía de los factores de riesgo genéticos que cruza los límites diagnósticos tradicionales.

LIMITACIONES

1. En este estudio los pacientes con el fenotipo de psicosis se limitó a aquellos con diagnóstico de esquizofrenia, TEA y TBP I porque estos son los trastornos con mayor prevalencia; sin embargo, en un futuro sería interesante incluir a otras categorías diagnósticas con síntomas psicóticos.
2. Consideramos que el tamaño de muestra de los 4 grupos diagnósticos fue pequeño, sobre todo el de los pacientes con diagnóstico de TEA tipo bipolar y tipo depresivo, por lo que decidimos agruparlos en espectros. En un futuro sería interesante realizar un estudio en el que los cuatro grupos diagnósticos tuvieran un mayor y mismo tamaño de muestra, así como la misma proporción de hombres y mujeres, para poder hacer comparaciones entre los 4 grupos.
3. Incluir únicamente a los pacientes que aceptaron participar pudo haber condicionado un sesgo; sin embargo, de otro modo este estudio no hubiera sido ético.

CONCLUSIONES

1. El gen *ZNF804A* se encuentra involucrado en la susceptibilidad para desarrollar el fenotipo de psicosis en pacientes mexicanos con esquizofrenia, TEA y TBP I con síntomas psicóticos.
2. Los espectros psicótico bipolar y de la esquizofrenia se encuentran asociados con variantes del polimorfismo rs1344706 del gen *ZNF804A*, apoyando la teoría de una psicosis dimensional.

3. a) El análisis por sexo mostró una mayor frecuencia del alelo A del polimorfismo rs1344706 del gen *ZNF804A* en pacientes masculinos con el fenotipo de psicosis, asociándose con un riesgo 1.61 veces mayor de desarrollar psicosis. Los hallazgos replican los datos reportados en otras poblaciones.

b) Se encontró una asociación entre el polimorfismo rs7597593 del gen *ZNF804A* y las mujeres del espectro de la esquizofrenia comparado con controles. El alelo T se asoció a un riesgo 1.73 veces mayor de desarrollar un trastorno de este espectro.
4. Se identificó que el haplotipo de protección CC, se encuentra relacionado con un riesgo casi 5 veces menor de desarrollar el fenotipo de psicosis.
5. Los pacientes del espectro psicótico bipolar y del espectro de la esquizofrenia comparten varias características clínicas, lo cual también apoya la teoría de una psicosis dimensional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keck, P. E. *et al.* Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr. Psychiatry* **44**, 263–9 (2003).
2. Association, A. P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®*. (American Psychiatric Pub, 2000). at <<http://books.google.com.mx/books?id=3SQrtpnHb9MC>>
3. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. *Int. Classif.* **10**, 1–267 (1992).
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. (American Psychiatric Association, 2013). at <<http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>>

5. Bramon, E. & Sham, P. C. The common genetic liability between schizophrenia and bipolar disorder: a review. *Curr. Psychiatry Rep.* **3**, 332–7 (2001).
6. Maier, W., Zobel, A. & Wagner, M. Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr. Opin. Psychiatry* **19**, 165–170 (2006).
7. Tamminga, C. a *et al.* Bipolar and schizophrenia network for intermediate phenotypes: outcomes across the psychosis continuum. *Schizophr. Bull.* **40 Suppl 2**, S131–7 (2014).
8. Cardno, A. G. & Owen, M. J. Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophr. Bull.* **40**, 504–515 (2014).
9. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, C. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* **6736**, 1–9 (2013).
10. Craddock, N., O'Donovan, M. C. & Owen, M. J. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr. Bull.* **32**, 9–16 (2006).
11. Ivleva, E. I. *et al.* Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia--bipolar disorder boundary. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **34**, 897–921 (2010).
12. O'Donovan, M. C., Craddock, N. J. & Owen, M. J. Genetics of psychosis; insights from views across the genome. *Hum. Genet.* **126**, 3–12 (2009).
13. Craddock, N., O'Donovan, M. C. & Owen, M. J. Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or 'schizoaffective') psychoses. *Schizophr. Bull.* **35**, 482–90 (2009).
14. Craddock, N., O'Donovan, M. C. & Owen, M. J. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J. Med. Genet.* **42**, 193–204 (2005).
15. Sullivan, P. F., Daly, M. J. & O'Donovan, M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat. Rev. Genet.* **13**, 537–551 (2012).
16. O'Donovan, M. C. *et al.* Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat. Genet.* **40**, 1053–1055 (2008).
17. Purcell, S. M. *et al.* Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* **460**, 748–752 (2009).
18. Steinberg, S. *et al.* UKPMC Funders Group Expanding the range of ZNF804A variants conferring risk of psychosis. **16**, 59–66 (2011).
19. Strakowski, S. M. *et al.* The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord.* **14**, 313–25 (2012).
20. Piper, M. *et al.* The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: convergent clues from epidemiology and neuropathology. *Psychiatr. Clin. North Am.* **35**, 571–84 (2012).
21. Fatemi, S. H. & Folsom, T. D. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr. Bull.* **35**, 528–48 (2009).

22. Uribe, E. & Wix, R. Neuronal migration, apoptosis and bipolar disorder. *Rev. Psiquiatr. y salud Ment.* **5**, 127–33 (2013).
23. Moreno-Estrada, A. *et al.* Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science* **344**, 1280–5 (2014).
24. SIGMA Type 2 Diabetes Consortium *et al.* Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* **506**, 97–101 (2014).
25. Kay, S. R., Fiszbein, a & Opler, L. a. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **13**, 261–76 (1987).
26. Kalkstein, S., Hurford, I. & Gur, R. C. Neurocognition in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 373–390 doi:10.1007/7854 (2010).
27. Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R. & Walters, E. E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 617–627 (2005).
28. Tillman, R. *et al.* Psychotic phenomena in 257 young children and adolescents with bipolar I disorder: delusions and hallucinations (benign and pathological). *Bipolar Disord.* **10**, 45–55 (2008).
29. Goes, F. S. *et al.* Family-based association study of Neuregulin 1 with psychotic bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B, Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* **150B**, 693–702 (2009).
30. Pavuluri, M. N., Herbener, E. S. & Sweeney, J. A. Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **80**, 19–28 (2004).
31. Coryell, W. *et al.* The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J. Affect. Disord.* **67**, 79–88 (2001).
32. Caetano, S. C. *et al.* Association of psychosis with suicidality in pediatric bipolar I, II and bipolar NOS patients. *J. Affect. Disord.* **91**, 33–37 (2006).
33. Scully, P. J., Owens, J. M., Kinsella, A. & Waddington, J. L. Schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland: small area variation in rate. *Schizophr. Res.* **67**, 143–155 (2004).
34. Abrams, D. J., Rojas, D. C. & Arciniegas, D. B. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **4**, 1089–1109 (2008).
35. Cheniaux, E. *et al.* Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J. Affect. Disord.* **106**, 209–17 (2008).
36. Evans, J. D. *et al.* Schizoaffective disorder: a form of schizophrenia or affective disorder? *J. Clin. Psychiatry* **60**, 874–882 (1999).
37. Lake, C. R. & Hurwitz, N. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders. *Psychiatry Res.* **143**, 255–287 (2006).

38. Kendler, K. S., Gruenberg, A. M. & Tsuang, M. T. A DSM-III family study of the nonschizophrenic psychotic disorders. *Am. J. Psychiatry* **143**, 1098–1105 (1986).
39. Tsuang, D. & Coryell, W. An 8-year follow-up of patients with DSM-III-R psychotic depression, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **150**, 1182–1188 (1993).
40. Nardi, A. E. *et al.* Demographic and clinical features of schizoaffective (schizobipolar) disorder--a 5-year retrospective study. Support for a bipolar spectrum disorder. *J. Affect. Disord.* **89**, 201–206 (2005).
41. Maj, M., Starace, F. & Pirozzi, R. A family study of DSM-III-R schizoaffective disorder, depressive type, compared with schizophrenia and psychotic and nonpsychotic major depression. *Am. J. Psychiatry* **148**, 612–616 (1991).
42. Craig, T., Galambos, N., Lavelle, J. & Bromet, E. J. Congruence of Diagnoses 2 Years After a First-Admission Diagnosis of Psychosis. **57**, (2000).
43. Bromet, E. J. *et al.* Diagnostic Shifts During the Decade Following First Admission for Psychosis. *Am. J. Psychiatry* **168**, 1186–1194 (2011).
44. McHugh, P. R. & Slavney, P. R. Methods of reasoning in psychopathology: conflict and resolution. *Compr. Psychiatry* **23**, 197–215 (1982).
45. Kempf, L., Hussain, N. & Potash, J. B. Mood disorder with psychotic features, schizoaffective disorder, and schizophrenia with mood features: trouble at the borders. *Int. Rev. Psychiatry* **17**, 9–19 (2005).
46. Hong, L. E. *et al.* Familial aggregation of eye-tracking endophenotypes in families of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* **63**, 259–264 (2006).
47. Sánchez-Morla, E. M. *et al.* P50 sensory gating deficit is a common marker of vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* **117**, 313–318 (2008).
48. Swerdlow, N. R. *et al.* Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function. *Arch. Gen. Psychiatry* **63**, 1325–1335 (2006).
49. Bramon, E. *et al.* Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage* **27**, 960–968 (2005).
50. Seidman, L. J. *et al.* A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr. Res.* **53**, 31–44 (2002).
51. Smith, M. J., Barch, D. M. & Csernansky, J. G. Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: Relating neurocognitive deficits to psychopathology. *Schizophr. Res.* **107**, 69–75 (2009).
52. Maziade, M. *et al.* Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in eastern quebec multigenerational families. *Schizophr. Bull.* **35**, 919–30 (2009).
53. Scala, S. *et al.* Verbal and visual-spatial memory impairment in youth at familial risk for schizophrenia or affective psychosis: a pilot study. *Schizophr. Res.* **144**, 122–8 (2013).
54. McGuffin, P., Owen, M. J. & Gottesman, I. I. *Psychiatric Genetics and Genomics*. (Oxford University Press, 2004). at <<http://books.google.com.mx/books?id=SFOOYUqiaFMC>>

55. McGuffin, P. *et al.* The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 497–502 (2003).
56. Lichtenstein, P. *et al.* Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* **373**, 234–9 (2009).
57. Lett, T. a P. *et al.* ANK3, CACNA1C and ZNF804A gene variants in bipolar disorders and psychosis subphenotype. *World J. Biol. Psychiatry* **12**, 392–7 (2011).
58. Williams, H. J. *et al.* Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* **16**, 429–441 (2011).
59. Sun, Y. *et al.* Association between variants of zinc finger genes and psychiatric disorders: Systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* **162**, 124–137 (2015).
60. Donohoe, G., Morris, D. W. & Corvin, A. The psychosis susceptibility gene ZNF804A: associations, functions, and phenotypes. *Schizophr. Bull.* **36**, 904–9 (2010).
61. Bernstein, H. G., Steiner, J., Dobrowolny, H. & Bogerts, B. ZNF804A protein is widely expressed in human brain neurons: Possible implications on normal brain structure and pathomorphologic changes in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **40**, 499–500 (2014).
62. Tao, R. *et al.* Expression of ZNF804A in human brain and alterations in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a novel transcript fetally regulated by the psychosis risk variant rs1344706. *JAMA psychiatry* **71**, 1112–1120 (2014).
63. Chung, H. J. *et al.* Mouse Homologue of the Schizophrenia Susceptibility Gene ZNF804A as a Target of Hoxc8. *J. Biomed. Biotechnol.* **2010**, 1–8 (2010).
64. Kim, A. H. *et al.* Experimental validation of candidate schizophrenia gene ZNF804A as target for hsa-miR-137. *Schizophr. Res.* **141**, 60–64 (2012).
65. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat. Genet.* **43**, 969–976 (2011).
66. Walters, J. T. R. *et al.* Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **67**, 692–700 (2010).
67. Girgenti, M. J., LoTurco, J. J. & Maher, B. J. ZNF804a regulates expression of the schizophrenia-associated genes PRSS16, COMT, PDE4B, and DRD2. *PLoS One* **7**, e32404 (2012).
68. Umeda-Yano, S. *et al.* The regulation of gene expression involved in TGF- β signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. *Schizophr. Res.* **146**, 273–278 (2013).
69. Anitha, A. *et al.* Zinc finger protein 804A (ZNF804A) and verbal deficits in individuals with autism. *J. Psychiatry Neurosci.* **39**, 130126 (2014).
70. Hill, M. J., Jeffries, A. R., Dobson, R. J. B., Price, J. & Bray, N. J. Knockdown of the psychosis susceptibility gene ZNF804A alters expression of genes involved in cell adhesion. *Hum. Mol. Genet.* **21**, 1018–24 (2012).

71. Hess, J. L. & Glatt, S. J. How might ZNF804A variants influence risk for schizophrenia and bipolar disorder? A literature review, synthesis, and bioinformatic analysis. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* **165**, 28–40 (2014).
72. Tao, R. *et al.* Expression of ZNF804A in human brain and alterations in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a novel transcript fetally regulated by the psychosis risk variant rs1344706. *JAMA psychiatry* **71**, 1112–1120 (2014).
73. Okada, T. *et al.* Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. *Schizophr. Res.* **141**, 277–8 (2012).
74. Riley, B. *et al.* Replication of association between schizophrenia and ZNF804A in the Irish Case-Control Study of Schizophrenia sample. *Mol. Psychiatry* **15**, 29–37 (2010).
75. Zhang, F. *et al.* Evidence of sex-modulated association of ZNF804A with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **69**, 914–7 (2011).
76. Schwab, S. G. *et al.* Association of rs1344706 in the ZNF804A gene with schizophrenia in a case/control sample from Indonesia. *Schizophr. Res.* **147**, 46–52 (2013).
77. Zhang, R. *et al.* Population-based and family-based association studies of ZNF804A locus and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **16**, 360–361 (2011).
78. Xiao, B. *et al.* To the editor: association of ZNF804A polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic drug efficacy in a Chinese Han population. *Psychiatry Res.* **190**, 379–81 (2011).
79. Sazci, A., Ozel, M. D., Ergul, E. & Yildiz, M. Gene Polymorphism (rs1344706) in Patients with Schizophrenia: A Significant Association. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* **16**, 157–161 (2012).
80. Zhang, R. *et al.* Further evidence for the association of genetic variants of ZNF804A with schizophrenia and a meta-analysis for genome-wide significance variant rs1344706. *Schizophr. Res.* **141**, 40–7 (2012).
81. Li, M. & Su, B. Meta-analysis supports association of a non-synonymous SNP in ZNF804A with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **149**, 188–189 (2013).
82. Zhu, M. *et al.* Association Between rs1344706 of ZNF804A and Schizophrenia: A Meta-analysis. *Genomics. Proteomics Bioinformatics* **12**, 292–296 (2014).
83. Hill, M. J. & Bray, N. J. Allelic differences in nuclear protein binding at a genome-wide significant risk variant for schizophrenia in ZNF804A. *Mol. Psychiatry* **16**, 787–9 (2011).
84. Voineskos, A. N. *et al.* The ZNF804A Gene : Characterization of a Novel Neural Risk Mechanism for the Major Psychoses. *Neuropsychopharmacology* **36**, 1871–1878 (2011).
85. Schultz, C. C. *et al.* ZNF804A and Cortical Structure in Schizophrenia : In Vivo and Postmortem Studies. **40**, 532–541 (2014).
86. Hill, M. J. & Bray, N. J. Evidence that schizophrenia risk variation in the ZNF804A gene exerts its effects during fetal brain development. *Am. J. Psychiatry* **169**, 1301–1308 (2012).

87. Guella, I. *et al.* Evidence of allelic imbalance in the schizophrenia susceptibility gene ZNF804A in human dorsolateral prefrontal cortex. *Schizophr. Res.* **152**, 111–6 (2014).
88. Guella, I. & Vawter, M. P. Allelic imbalance associated with the schizophrenia risk SNP rs1344706 indicates a cis-acting variant in ZNF804A. *Schizophr. Res.* **153**, 243–245 (2014).
89. Hess, J. L., Quinn, T. P., Akbarian, S. & Glatt, S. J. Bioinformatic analyses and conceptual synthesis of evidence linking ZNF804A to risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* **168**, 14–35 (2015).
90. Balog, Z., Kiss, I. & Kéri, S. ZNF804A may be associated with executive control of attention. *Genes. Brain. Behav.* **10**, 223–227 (2011).
91. Hashimoto, R. *et al.* The impact of a genome-wide supported psychosis variant in the ZNF804A gene on memory function in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. Part B, Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* **153B**, 1459–1464 (2010).
92. Lencz, T. *et al.* A Schizophrenia Risk Gene, ZNF804A, Influences Neuroanatomical and Neurocognitive Phenotypes. *Neuropsychopharmacology* **35**, 2284–2291 (2010).
93. Esslinger, C. *et al.* NeuroImage Cognitive state and connectivity effects of the genome-wide significant psychosis variant in ZNF804A. *Neuroimage* **54**, 2514–2523 (2011).
94. Esslinger, C. *et al.* Neural Mechanisms of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant. **324**, 2009 (2009).
95. Donohoe, G. *et al.* ZNF804A risk allele is associated with relatively intact gray matter volume in patients with schizophrenia. *Neuroimage* **54**, 2132–7 (2011).
96. Wassink TH, E. E. Influence of znf804a on brain structure volumes and symptom severity in individuals with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **69**, 885–892 (2012).
97. Kuswanto, C. N. *et al.* Genome-wide supported psychosis risk variant in ZNF804A gene and impact on cortico-limbic WM integrity in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. Part B, Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* **159B**, 255–262 (2012).
98. Wei, Q. *et al.* No association of ZNF804A rs1344706 with white matter integrity in schizophrenia: a tract-based spatial statistics study. *Neurosci. Lett.* **532**, 64–69 (2013).
99. Walter, H. *et al.* Effects of a genome-wide supported psychosis risk variant on neural activation during a theory-of-mind task. *Mol. Psychiatry* **16**, 462–470 (2011).
100. Mohnke, S. *et al.* Further evidence for the impact of a genome-wide-supported psychosis risk variant in ZNF804A on the Theory of Mind Network. *Neuropsychopharmacology* **39**, 1196–205 (2014).
101. Del Re, E. C. *et al.* Analysis of schizophrenia-related genes and electrophysiological measures reveals ZNF804A association with amplitude of P300b elicited by novel sounds. *Transl. Psychiatry* **4**, e346 (2014).
102. O’Donoghue, T. *et al.* Effects of ZNF804A on auditory P300 response in schizophrenia. *Transl. Psychiatry* **4**, e345 (2014).

103. Elkis, H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.* **30**, 511–33 (2007).
104. Mössner, R. *et al.* The schizophrenia risk gene ZNF804A influences the antipsychotic response of positive schizophrenia symptoms. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **262**, 193–7 (2012).
105. Zhang, J. *et al.* Association analysis of ZNF804A (zinc finger protein 804A) rs1344706 with therapeutic response to atypical antipsychotics in first-episode Chinese patients with schizophrenia. *Compr. Psychiatry* **53**, 1044–8 (2012).
106. Stefanis, N. C. *et al.* Variation in Psychosis Gene ZNF804A Is Associated With a Refined Schizotypy Phenotype but Not Neurocognitive Performance in a Large Young Male Population. *Schizophr. Bull.* **39**, 1252–1260 (2013).
107. Camarena, B. *et al.* Monoamine Oxidase A and B Gene Polymorphisms and Negative and Positive Symptoms in Schizophrenia. *ISRN Psychiatry* **2012**, 1–5 (2012).
108. Skre, I., Onstad, S., Torgersen, S. & Kringlen, E. High interrater reliability for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I (SCID-I). *Acta Psychiatr. Scand.* **84**, 167–173 (1991).
109. Williams, J. B. *et al.* The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* **49**, 630–636 (1992).
110. Derogatis, L. R., Lipman, R. S. & Covi, L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. *Psychopharmacol. Bull.* **9**, 13–28 (1973).
111. Cruz-Fuentes, C. *et al.* Datos sobre a validez y la confiabilidad de la sympom check list (SCL90) en una muestra de sujetos mexicanos. *Salud Ment.* **28**, (2005).
112. Restek-Petrović, B. *et al.* Social functioning of patients with psychotic disorders in long-term psychodynamic group psychotherapy: Preliminary research. *Psychiatr. Danub.* **26**, 122–126 (2014).
113. Brissos, S., Molodynski, A., Dias, V. V. & Figueira, M. L. The importance of measuring psychosocial functioning in schizophrenia. *Ann. Gen. Psychiatry* **10**, 18 (2011).
114. Bora, E., Yucel, M. & Pantelis, C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: Meta-analytic study. *Br. J. Psychiatry* **195**, 475–482 (2009).
115. Wildgust, H. J. & Beary, M. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *J. Psychopharmacol.* **24**, 37–50 (2010).
116. Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. a & Sundquist, J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* **70**, 931–939 (2013).
117. Tamminga, C. a *et al.* Clinical Phenotypes of Psychosis in the Bipolar and Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am. J. Psychiatry In Press*, 1263–1274 (2013).
118. Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S. & Castle, D. J. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **35**, 383–402 (2009).
119. Pettinati, H. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. *Am. J. ...* **170**, 23–30 (2013).

120. Yatham, L. N. *et al.* *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013.* *Bipolar Disord.* **15**, (2013).
121. Abreu, L. N. De, Lafer, B., Baca-Garcia, E. & Oquendo, M. a. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Ideação suicida e tentativas de suicídio no transtorno afetivo bipolar tipo I : uma atualização para o clínico.* *Rev. Bras. Psiquiatr.* **31**, 271–280 (2009).
122. Kascow, J., Felmet, K. & Zisook, S. Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* **25**, 129–143 (2011).
123. McGrath, J. *et al.* A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med.* **2**, 13 (2004).
124. Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X. & Kulkarni, J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophr. Res. Treatment* **2012**, 1–9 (2012).
125. Azorin, J.-M. *et al.* Risks associated with gender differences in bipolar I disorder. *J. Affect. Disord.* **151**, 1033–40 (2013).
126. Diflorio, A. & Jones, I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int. Rev. Psychiatry* **22**, 437–452 (2010).
127. Silva-Zolezzi, I. *et al.* Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 8611–8616 (2009).
128. McClellan, J. M., Susser, E. & King, M.-C. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *Br. J. Psychiatry* **190**, 194–9 (2007).
129. Dickson, S. P., Wang, K., Krantz, I., Hakonarson, H. & Goldstein, D. B. Rare variants create synthetic genome-wide associations. *PLoS Biol.* **8**, e1000294 (2010).
130. Cirulli, E. T. & Goldstein, D. B. Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. *Nat. Rev. Genet.* **11**, 415–25 (2010).
131. Solovieff, N., Cotsapas, C., Lee, P. H., Purcell, S. M. & Smoller, J. W. Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. *Nat. Rev. Genet.* **14**, 483–95 (2013).

CAPÍTULO 7

ANEXOS

7.1 CARTAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE DOS VARIANTES DEL GEN ZNF804A Y EL FENOTIPO DE PSICOSIS

CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA EL PACIENTE

La psicosis es una sintomatología que puede estar presente en diferentes trastornos psiquiátricos. Hasta la fecha se desconocen sus causas. Estudios realizados en familias muestran que existen causas genéticas que la originan; sin embargo, hasta la fecha no se sabe cuántos y cuáles son éstos genes. Comprender más acerca de sus posibles causas podrá ayudar en un futuro a mejorar su tratamiento.

¿De qué forma participaré?

Se me realizará una entrevista psiquiátrica en donde se me aplicará un cuestionario, tomando aproximadamente 1 hr de mi tiempo. Proporcionaré una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml (una cucharada sopera) por medio de un piquete en mi antebrazo, la cual contiene células de donde extraerán mi ADN para el análisis genético. Además, autorizo al investigador a corroborar a través de mi expediente si he mantenido el mismo diagnóstico en los últimos 5 años.

Si No

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

El riesgo que tiene al ser tomadas las muestras de sangre, es el de un leve dolor agudo y pasajero por el piquete y en raras ocasiones un pequeño moretón que sana en cuestión de días. Se me asegura además que los utensilios empleados para la toma de la sangre son nuevos y estériles. Del mismo modo, durante la entrevista

psiquiátrica es posible que se toquen temas sensibles, por lo que en caso de necesitarlo, recibiré atención por parte del investigador principal.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que no desee participar no afectará negativamente de ninguna manera la calidad de la atención médica que recibo en esta institución. Mi participación no tiene ningún beneficio directo para mí, sin embargo, contribuirá en el estudio de los genes asociados a la psicosis.

¿Su participación en el estudio implica algún gasto adicional?

La entrevista ni el análisis genético no tendrán costo para mí.

CONFIDENCIALIDAD:

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Además, para salvaguardar mi anonimato a mis datos y muestra, se me asignará un código numérico, de tal manera que será imposible mi identificación, sólo la Dra. Beatriz Camarena Medellín tendrá acceso al identificador correspondiente. La información que brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio.

Contacto:

Si tiene alguna pregunta, puede contactar a la investigadora: Dra. Lucía Münch Anguiano al tel. 5552172302, así como con el Dr. Raúl Escamilla Orozco en el teléfono 41605254.

Consentimiento y firmas:

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y este ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además, entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir.

Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico dentro de esta Institución. Soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento que lo desee, sin que se vea afectada la atención médica que recibo en esta institución. La custodia de mi material genético estará a cargo de la Dra. Beatriz Camarena en el departamento de Genética de esta Institución. Recibo una copia de este formato de consentimiento informado.

Nombre y firma del Paciente.

Fecha

Nombre y firma del investigador.

Fecha

Nombre y firma del Testigo 1

Fecha

Nombre y firma del Testigo 2.

Fecha

C A R T A D E C O N S E N T I M I E N T O I N F O R M A D O
P A R A E L R E S G U A R D O D E M U E S T R A S B I O L Ó G I C A S

Proyecto: Estudio de asociación entre dos variantes del gen *ZNF804A* y el fenotipo de psicosis.

Usted aceptó participar en el presente estudio que tiene como objetivo investigar el gen *ZNF804A* que se encuentra relacionado con la enfermedad que se le ha diagnosticado. Sin embargo, existen otros genes que también podrían estar involucrados en el desarrollo de dicho padecimiento. De tal manera, se le invita a que su muestra sea almacenada por 3 años en el departamento de Genética, bajo el resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín en el departamento de Genética, para que en un futuro sean analizados otros genes que en este momento no están disponibles en el laboratorio. Cumpliendo los 3 años, su muestra será destruida.

Su muestra será manejada por medio de códigos numéricos que hacen imposible su identificación. La información de su número de identificación solo será registrada en formatos de investigación bajo resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín. Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad no será revelada.

Si usted no desea que su muestra quede almacenada, ésta se destruirá inmediatamente después de concluir el análisis para el presente estudio, sin que se vea afectada la atención médica que recibe de esta institución.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, por favor comuníquese con la Investigadora principal, la Dra. Lucía Münch Anguiano al número telefónico 5552172302 o con el Dr. Raúl Escamilla Orozco al teléfono 41605254 en horarios regulares de trabajo de lunes a viernes.

Estoy de acuerdo en que el material genético sea almacenado en el departamento de genética para futuros estudios:

Si No

Firma del paciente: _____ Fecha _____

7.2 CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



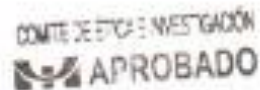
Comité de Ética en Investigación

"2013, Año de la Lealtad Institucional y
Centenario del Ejército Mexicano"

Ref: CEVC/038/2013.

Agosto 12, 2013.

Dra. Lucía Münch Anguiano
Investigador Principal
Presente



Estimada doctora Münch:

Por medio de la presente me permito informarle que el proyecto titulado:
"Estudio de asociación entre dos variantes del gen ZNF804A y el fenotipo de
psicosis", ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple
con los requerimientos éticos y metodológicos establecidos.

Atentamente,

Lic. María Teresa López Jiménez
Presidente del Comité de Ética en Investigación

C.c.p. Dra. Blanca Estela Vargas Terrez, Servicio de Psiquiatría Comunitaria.-Presente.
Dr. Carlos Berlanga Cisneros, Subdirector de Investigaciones Clínicas y Secretario
Técnico del Comité de Investigación.-Presente