



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PSIQUIÁTRICO “FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ”



ASOCIACIÓN DEL GEN COMT Y EL RIESGO
DE PSICOSIS EN LOS USUARIOS DE
CANNABIS DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO
FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ

Presenta la Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Psiquiatría

DENISSE VIRIDIANA ACEVES SÁNCHEZ

Dra. Miriam Estrada Martínez

Asesor Teórico

Mtra. Juana Freyre Galicia

Asesor Metodológico

Dra. Beatriz Camarena

Asesora Metodológica Adjunta

Ciudad de México, julio 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A mis padres

Los amo

Índice

Introducción	1
Marco teórico	2
Metodología	10
Justificación	10
Planteamiento del problema y pregunta de investigación	11
Objetivos	12
Hipótesis	12
Variables	13
Muestra y tipo de estudio	14
Criterios de selección	14
Procedimiento	16
Consideraciones éticas	18
Resultados y análisis estadístico	20
Discusión	24
Conclusión	26
Bibliografía	27
Anexos	

Abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ARNm – Ácido ribonucleico mensajero

BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale

CAST – Cannabis Abuse Screening Test

CIE 10 – Clasificación Internacional de Enfermedades 10º edición

CITEP – Clínica de Intervención Temprana en Psicosis

COMT – Catechol – O – Metiltransferasa

GABA – Ácido Gamma aminobutírico

HPFBA – Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

INPRFM – Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

PEP – Primer episodio psicótico

THC – Tetrahidrocannabinol

Resumen /Abstract

Introducción: El consumo de cannabis ha cambiado radicalmente en las últimas décadas, reportándose un incremento en el consumo con un consecuente interés sobre el impacto en la salud pública por el aumento de la utilización de cannabis en la población general. Una de las preocupaciones más serias es la posible relación entre el consumo de cannabis y la psicosis. Los estudios han comenzado a vincular la reactividad a la dopamina con los efectos psicoticomiméticos del cannabis. La investigación genética y epigenética en el cannabis y la psicosis está en sus primeras etapas. *Objetivo:* Determinar si existe asociación entre variantes del gen COMT y el desarrollo de psicosis por el consumo de cannabis. *Materiales y método:* Es un estudio transversal, prospectivo, realizado a una muestra de pacientes que consuman cannabis. *Método:* Se seleccionó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión a su ingreso. El investigador llenó la cédula de datos demográficos y la Escala CAST y BPRS. Posteriormente se llenó el consentimiento informado por parte del paciente para ingresar al estudio como para la toma de muestra sanguínea, después se realizó el estudio genético y evaluó la asociación entre el consumo de cannabis la variabilidad genética y el riesgo de psicosis. *Resultados:* nuestros resultados no mostraron una asociación entre el consumo de cannabis y las variables de COMT, no obstante, se observan diferencias alélicas y genotípicas en pacientes con y sin consumo de cannabis.

Palabras clave: cannabis, psicosis, riesgo de psicosis, COMT.

Introducción

El consumo de cannabis ha cambiado radicalmente en las últimas décadas. Las concentraciones de tetrahidrocannabinol (THC) están aumentando, las concentraciones de cannabidiol disminuyen y el cannabis está legalizándose en varias regiones del mundo. Se ha expresado preocupación en la salud pública sobre el impacto del aumento de la exposición al cannabis en la población general. Una de las preocupaciones más serias es la posible relación entre el consumo de cannabis y la psicosis.¹ La investigación ha demostrado una relación entre el aumento del consumo de cannabis y el aumento del riesgo de psicosis. Este riesgo es moderado por otros factores como el estrés y un historial familiar de psicosis. Dentro de este contexto, es importante identificar marcadores potenciales en el riesgo de psicosis. La investigación genética y epigenética en el cannabis y la psicosis está en sus primeras etapas. Un denominador común entre el trastorno por consumo de cannabis y la psicosis es la disfunción de la dopamina. La investigación ha comenzado a vincular la reactividad a la dopamina con los efectos psicotomiméticos del cannabis.¹ Esto puede allanar el camino para alternar hipótesis para explicar los vínculos que faltan entre el consumo de cannabis y el aumento del riesgo de psicosis. Tal conocimiento puede eventualmente conducir a nuevas farmacoterapias además de los medios de evaluación de pacientes para el riesgo de psicosis.

Marco Teórico

El término psicosis apareció en 1845 utilizado como sinónimo de locura, posteriormente la evolución de los conceptos fisiopatológicos y los hallazgos biopsicosociales aportados por las neurociencias han permitido una aproximación más amplia del concepto de psicosis; entendiendo a la psicosis como una experiencia psicopatológica subjetiva y dimensional, influenciada por los esquemas cognitivos y socioculturales del individuo, que refleja una naturaleza sindrómica de componentes afectivos, cognitivos, del estilo del pensamiento, de pérdida de las fronteras del yo o de un grave deterioro de la evaluación de la realidad ².

El primer episodio psicótico (PEP) está caracterizado por la presencia de síntomas afectivos y cognitivos positivos (ideas delirantes, alteraciones de la sensorpercepción y conducta extraña) y también, con frecuencia, negativos (apatía y alogia) ³.

Se estima que entre el 13 y el 23% de la población general presentará sintomatología psicótica al menos una vez a lo largo de la vida, y aproximadamente del 1 al 4% sufre un episodio psicótico en su vida. El rango de edad en el que suele ocurrir el PEP oscila entre los 15 y 30 años (75%); en los varones, la edad de aparición suele ser más temprana, entre un 30 y un 40% más de riesgo en comparación con las mujeres ^{1,6}. La evolución clínica después de un PEP suele ser hacia un cuadro crónico y variable (esquizofrenia), y causa una gran pérdida en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, en la salud física y, además, supone un elevado coste para la sociedad ³.

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que se caracteriza por una gama de síntomas positivos (es decir, ideas delirantes y alucinaciones), síntomas negativos (es decir, afectación aplanada) y síntomas desorganizados (es decir, función cognitiva alterada, habla desorganizada y comportamiento). El inicio de la esquizofrenia típicamente ocurre al final de la adolescencia y al inicio de la edad adulta, lo que conduce a graves deficiencias en la vida laboral y personal ^{3,4}.

En los pacientes que presentan un cuadro psicótico, en la mayoría esquizofrenia, se han reportado altos índices de consumo de sustancias, siendo el alcohol la sustancia de abuso más comúnmente reportada, seguida por el cannabis tabaco y estimulantes, con una tasa al menos tres veces mayor que la población general ^{4,5}.

Cannabis

El cannabis es una mezcla compleja y altamente variable de aproximadamente 400 o más compuestos químicos, incluidos los cannabinoides (o fitocannabinoides), terpenoides y flavonoides que producen efectos individuales e interactivos. El Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) es el principal componente psicoactivo del cannabis. Algunos de los otros 70 fitocannabinoides actualmente conocidos también tienen efectos individuales y algunos pueden modificar los efectos del THC. Por ejemplo, el cannabidiol (CBD) puede tener efectos ansiolíticos y antipsicóticos que contrarrestan la ansiedad inducida por THC y los efectos psicomiméticos ⁶.

El sistema endocannabinoide (eCB) es uno de los sistemas más grandes en el sistema nervioso central. Consiste en receptores, transmisores endógenos y enzimas que sintetizan y degradan los eCB. Los dos receptores principales son los receptores acoplados a la proteína G, el receptor cannabinoide-1 (CB1R) y el receptor cannabinoide-2 (CB2R), además, algunos cannabinoides también comprometen canales transitorios de potenciales receptores y receptores activados por el proliferador de peroxisomas. Los dos eCB más estudiados incluyen los ligandos lipídicos anandamida y 2-araquidonoilglicerol. Las enzimas implicadas en la biosíntesis y degradación de la anandamida son la fosfolipasa D N-

acilfosfatidiletanolamina selectiva y la amida hidrolasa de ácidos grasos, respectivamente, mientras que las enzimas implicadas en la biosíntesis y degradación del 2-araquidonoilglicerol son la diacilglicerol lipasa, monoacilglicerol lipasa y 2-araquidonoilglicerol hidrolasa ^{6,7}.

El interés en la relación entre el consumo de cannabis y la psicosis ha aumentado dramáticamente en los últimos años, en parte debido a las preocupaciones relacionadas con la creciente disponibilidad de cannabis y los posibles riesgos para la salud y el funcionamiento humano ⁶. El cannabis es la droga más popular y utilizada en el mundo, con un estimado de 2.8 a 4.5% en la población general ⁷. Las personas diagnosticadas con un primer episodio de psicosis o con esquizofrenia tienen más probabilidades de reportar el uso actual o previo de cannabis, en comparación con la población general: se han encontrado estudios donde los pacientes con psicosis presentaron una tasa de uso de cannabis de un 27.1% comparado con 10% de uso en la población general ^{4,6}. Esta asociación estadística entre el consumo de cannabis y la incidencia de trastornos psicóticos se ha informado varias veces basado en diversos tipos de datos y de diferentes partes del mundo (Italia, Estados Unidos de América, Suiza, Francia, Sudáfrica) que no puede ser descartado ⁶.

Diversos autores han tratado de comprender la relación que existe entre el consumo de cannabis y la psicosis, se han propuesto dos hipótesis ⁴:

- 1) La psicosis es secundaria al uso de la sustancia, el cannabis incrementa el riesgo de desarrollar psicosis ⁴.

Revisiones recientes sobre la asociación entre el consumo de cannabis y el riesgo de psicosis muestran que el consumo de cannabis se asocia con un riesgo aproximadamente dos veces mayor de desarrollar psicosis; este riesgo aumenta hasta casi tres veces cuando las personas usan cannabis de alta potencia⁷. En una serie de estudios prospectivos longitudinales, se encontró que el consumo de cannabis estaba asociado con un riesgo

significativamente mayor de síntomas psicóticos o de enfermedad psicótica, tres de estos estudios, mostraron una tendencia en la misma dirección ⁸.

- 2) El uso de la sustancia es secundario al inicio de la enfermedad psicótica, ya que puede aliviar los síntomas, tanto positivos como negativos que se desarrollan en el cuadro psicótico ⁴.

Una posible explicación de por qué las tasas de consumo de cannabis en las poblaciones de pacientes con riesgo de padecer psicosis son similares a las encontradas en pacientes con PEP, es que los primeros pueden usar cannabis para ayudar a aliviar algunos de sus síntomas, por ejemplo, ansiedad, depresión o síntomas negativos. Esta explicación está en consonancia con la hipótesis de la "automedicación" del consumo de cannabis en la psicosis, que predice que los individuos pueden consumir cannabis debido en gran parte a su predisposición a la psicosis. Otra posibilidad es que los individuos propensos a la psicosis tengan una predisposición neurobiológica tanto al consumo de cannabis como a la enfermedad psicótica. Se ha demostrado que los pacientes con esquizofrenia y las personas con riesgo de presentar psicosis presentan anomalías en el sistema endocannabinoide. Además, se ha demostrado el papel del sistema endocannabinoide en la regulación de la dopamina ⁵.

El cannabis produce sus efectos psicoactivos en el sistema nervioso central a través de su acción sobre los receptores cannabinoideos CB1 distribuidos en regiones del cerebro implicadas en la esquizofrenia. A su vez, estimula la producción de dopamina de un modo indirecto a través de la acción moduladora de los receptores CB1 sobre neuronas de los neurotransmisores ácido gamma aminobutírico (GABA) y glutamato ⁹.

La intoxicación por cannabis se asocia con una psicosis transitoria o psicotomimética efectos que incluyen despersonalización, desrealización, ideas de referencia, delirios grandiosos y paranoides, fuga de ideas, pensamiento

desorganizado y alucinaciones auditivas y visuales. Tales efectos se han informado cada vez más con cepas de cannabis con alto contenido de THC. Las personas con un trastorno psicótico establecido pueden ser más vulnerables a estos efectos, por ejemplo: en una encuesta de pacientes con primer episodio psicótico, se informó que el 37% dicha muestra, presentó sus primeros síntomas psicóticos durante la intoxicación por cannabis ⁷.

Aunque la mayoría de las personas que consumen cannabis no experimentan psicosis, el vínculo cannabis-psicosis puede ocurrir en aquellos con factores genéticos y ambientales predisponentes. Al igual que otros efectos negativos del cannabis, el riesgo de psicosis parece aumentar con un uso intenso y temprano ^{6,8}. Varios experimentos han demostrado que la administración aguda de tetrahidrocannabinol (THC), el ingrediente psicoactivo del cannabis, induce la psicosis transitoria y los cambios cognitivos y electroencefalogramas consistente con la psicosis ⁸.

El gen COMT

El gen Catechol-O-Metil Transferasa (COMT) codifica para la enzima catecol-O-metil transferasa que cataboliza la dopamina, localizado en la región cromosómica 22q11.2. Esta región es de interés particular porque se encuentra asociado a la esquizofrenia.¹⁰

La COMT participa de forma destacada en la degradación de los neurotransmisores catecolaminérgicos. La enzima existe en una forma soluble y unida a la membrana. En el sistema nervioso central, la expresión de la forma de membrana domina sobre la variante soluble. Numerosos estudios han demostrado que COMT está presente en neuronas y células gliales en el cerebro de ratas, sin embargo, se sabe menos sobre la distribución regional y la localización celular de COMT en el cerebro humano. Kastner et al. encontró inmunorreactividad COMT en las neuronas y las células gliales en el cuerpo estriado de las secciones cerebrales post-mortem

humanas congeladas. La presencia del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de COMT se expresa en las neuronas del cuerpo estriado y la corteza prefrontal. Los pacientes con esquizofrenia tenían niveles de expresión de ARNm más bajos en las capas superficiales (II / III) y niveles de expresión de ARNm más altos en las capas intermedias / profundas (IV / V) en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal dorsolateral, mientras que en los sujetos control, los niveles de expresión de ARNm de COMT fueron homogéneos a través de las capas de la corteza prefrontal dorsolateral ¹¹.

En la corteza frontal, la mayoría de la dopamina se degrada a través de la ruta COMT. En el cuerpo estriado, además de COMT, la monoamino oxidasa tipo B (MAO-B) y la DAT proteína de unión del transportador de dopamina (DAT) están implicadas en la degradación de la dopamina. Varios estudios de vinculación y asociación han producido resultados controvertidos con respecto a la asociación entre COMT y esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno bipolar, ansiedad y trastorno de pánico. Varios estudios han demostrado que un polimorfismo de nucleótido único común de COMT, que se relaciona a una mayor actividad de COMT, se asocia con la esquizofrenia y una cognición prefrontal más pobre. El predominio de metionina (Met) o valina (Val) está relacionado con diferentes variantes del fenotipo de esquizofrenia, como la cognición prefrontal superior en el caso de un predominio del alelo Met ¹⁰.

El gen COMT contiene un polimorfismo funcional (Val158Met o rs4680) y este cambio de aminoácido afecta la función de la enzima. Los individuos con el genotipo Val / Val tienen una actividad de la enzima 40% mayor en el cerebro, comparado con los portadores de Val.¹⁰ Se cree que la actividad dopaminérgica aumentada en regiones mesolímbicas está asociada con síntomas psicóticos positivos.¹¹

La hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia es apoyada con los hallazgos de estudios que han analizado el polimorfismo funcional COMT Val158 / 108Met, pero los resultados han sido controversiales. Varios estudios han encontrado que el alelo Met es más común que el alelo Val en formas graves de esquizofrenia, aunque existe una tendencia general a la asociación del alelo Val de COMT con la esquizofrenia ^{11,12}.

Se ha sugerido la presencia de una interacción gen-ambiente entre el gen COMT y el uso temprano de cannabis en el desarrollo de psicosis. Esto se observó en un estudio epidemiológico realizado por Caspi et al.¹² donde encontraron que el consumo de cannabis durante la adolescencia se asoció con un mayor riesgo de experimentar síntomas psicóticos y desarrollar un trastorno esquizofreniforme en la edad adulta en los individuos Val / Val, en menor medida los individuos Val / Met pero no en los individuos Met / Met.¹²

En un estudio llevado a cabo en Dunedin, Nueva Zelanda, sobre una cohorte de individuos seguidos desde su nacimiento hasta la edad de 26 años, se encontró que los homocigotos para el alelo Val del polimorfismo Val158Met del gen de COMT y que además habían consumido cannabis durante su adolescencia tenían al menos, 5 veces más riesgo de presentar síntomas psicóticos y desarrollar un trastorno esquizofreniforme que los individuos con el mismo genotipo pero que no habían consumido cannabis.¹³

La edad temprana de inicio se ha propuesto como un factor clave en los trastornos psicóticos. En este sentido, se ha relacionado con una responsabilidad familiar genética con la psicosis, ya que los pacientes con una edad temprana de inicio tienen más probabilidades de tener un historial familiar de esquizofrenia y otras psicosis relacionadas. También se ha demostrado que tiene un efecto pronóstico no solo en la presentación clínica de la enfermedad o la respuesta aguda, sino también en los resultados a largo plazo. El uso de cannabis podría predisponer a la aparición de síntomas positivos en sujetos con riesgo de psicosis y puede empeorar el curso

del trastorno y se ha asociado con la exposición de síntomas psicóticos agudos transitorios o episodios psicóticos breves. De acuerdo con esto, podría pensarse que los sujetos predispuestos que usan cannabis en un período de riesgo pueden tener un corto período de psicosis no tratada debido al inicio agudo ⁸.

El enfoque de la investigación sobre la susceptibilidad a la esquizofrenia se ha desplazado en gran medida hacia pacientes con un estado mental en riesgo para desarrollar una primera psicosis. El objetivo de identificar pacientes con un PEP es detectar síntomas tempranos y mejorar el acceso a tratamientos efectivos.¹⁵ Los sujetos con un riesgo de psicosis aún no se ven afectados por el tratamiento médico, lo que hace que este grupo de interés particular investigue los tratamientos preventivos benignos y el sustrato biológico de los síntomas.⁶

Metodología

Justificación

El cannabis es una de las drogas más consumidas en el mundo y en población mexicana; se ha relacionado su uso con un riesgo incrementado para la aparición de síntomas psicóticos y esquizofrenia algo que se corrobora en estudios prospectivos llevados a cabo sobre amplias muestras de poblaciones. Revisiones indican que el cannabis actuaría como un factor causal en el origen de la psicosis, ya que incrementa el riesgo para estas enfermedades entre 1.4 y 1.9 veces. Este efecto podría estar modulado por factores de tipo genético; estudios han reportado que en pacientes con variantes particulares del polimorfismo de la COMT más el consumo de cannabis tuvieron al menos 5 veces más riesgo de presentar síntomas psicóticos y desarrollar un trastorno esquizofreniforme que los individuos con el mismo genotipo pero que no habían consumido antes cannabis.

Una de las principales preocupaciones que existe alrededor del uso del cannabis es su posible relación con el desarrollo de trastornos psicóticos, entre otros trastornos psiquiátricos, aunado a presentar la variante de riesgo del polimorfismo de COMT podría aumentar el riesgo de presentar un primer cuadro de psicosis y probablemente acelerar o agravar la esquizofrenia. Dada la potencial trascendencia de los hallazgos y de la poca información que se tiene del tema en nuestro país, el trabajo pretende estudiar la posible interacción que existe entre el consumo de cannabis, la variabilidad de COMT y el riesgo a presentar un brote psicótico.

Planteamiento del problema y pregunta de investigación

El cambiante paisaje legal que rodea al cannabis es probablemente un factor que contribuye a las crecientes tasas de consumo de cannabis en todo el mundo. Mientras que los propósitos medicinales del cannabis son a menudo sensacionalistas, la información sobre sus efectos nocivos se limita en gran medida a la comunidad científica.

Anteriormente se ha descrito la relación que existe entre el consumo de cannabis y el desarrollo de trastornos mentales, sin embargo, la interacción gen-ambiente para el desarrollo de psicosis es un campo relativamente nuevo en nuestro país. Si consideramos como factor ambiental al consumo de cannabis afectaría negativamente a los individuos que presenten la variante genética de riesgo en COMT como un “gen de predisposición o de riesgo” para el desarrollo de psicosis.

Para apoyar la hipótesis de vulnerabilidad genética se necesitan estudios sobre esta relación, es así como el presente trabajo pretende investigar la asociación que existe entre el consumo de cannabis, la variabilidad de COMT y el riesgo a presentar un brote psicótico en los pacientes del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (HPFBA).

Pregunta de investigación:

¿Existe una correlación entre la variabilidad genética de COMT y el uso de cannabis para el riesgo de psicosis en los pacientes de hospitalización continua del HPFBA?

Objetivos

Objetivo general

- Determinar si existe asociación entre variantes genéticas de COMT más el consumo de cannabis para el desarrollo de psicosis

Objetivos específicos

- Conocer la edad de inicio de consumo de cannabis en los pacientes de primer brote psicótico.
- Conocer la variabilidad genética de COMT en los pacientes de primer brote psicótico

Hipótesis

- H1: El consumo de cannabis más la variabilidad genética de COMT está relacionado con el desarrollo de psicosis en los pacientes del HPFBA
- H0: El consumo de cannabis más la variabilidad genética de COMT no está relacionado con el desarrollo de psicosis en los pacientes del HPFBA

Tipo de estudio

El siguiente trabajo es un estudio transversal, prospectivo, comparativo y observacional, realizado a una muestra de 17 sujetos de hospitalización continua del HPFBA, que cuenten con un primer brote psicótico y que además consuman cannabis y 16 sujetos de hospitalización continua del HPFBA, que cuenten con un primer brote psicótico y no consuman sustancias.

Variables

- Edad se define como la edad cronológica en años, es cuantitativa independiente intervalar, estipulada entre 18 y 59 años medida con la cédula de datos demográficos.
- La variable sexo se define como las características físicas entre hombre y mujer, de tipo nominal independiente, medida con la cédula de datos demográficos estableciéndose como: hombre o mujer.
- Diagnóstico de ingreso es definida como la impresión diagnóstica establecida por el médico que realiza el ingreso de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades 10° edición (CIE 10), se constituye una variable de tipo nominal independiente.
- La variable cambios sintomatológicos se define como los cambios producidos en los síntomas psicóticos de los pacientes, es de tipo cuantitativa dependiente intervalar, medida con la escala Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) estableciéndose como: 0-9, ausencia del trastorno; 10-20, trastorno leve o «caso probable»; 21, trastorno grave o «caso cierto».
- Consumo de sustancias se define como el consumo de sustancias psicoactivas, comúnmente más conocidas como drogas, sustancias que al ser ingeridas pueden modificar la conciencia, el estado de ánimo o los procesos de pensamiento de un individuo. Medida con la cédula de datos demográficos estableciéndose como: si o no. Es una variable de tipo nominal independiente.
- Consumo de cannabis se define como el consumo perjudicial o dependencia a cannabis, medida con la escala Cannabis Abuse Screening Test (CAST), estableciéndose como: 1 (nunca) 5 (muy a menudo), siendo una variable de tipo cuantitativa dependiente escalar.
- La variable de gen COMT se define como la presencia o ausencia del alelo de riesgo, medida con el estudio genético estableciéndose como: si o no. Se constituye una variable de tipo dicotómica independiente.

Muestra

La muestra incluida en este estudio estuvo constituida por 33 pacientes de los cuales 23 eran hombre y 10 eran mujeres, no emparentados entre sí.

Los pacientes fueron reclutados de los pisos de hospitalización continua del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, incluyendo los de la clínica de intervención temprana en psicosis y excluyendo a los pacientes de psicogeriatría.

La obtención de la muestra se realizó a partir de noviembre de 2018 a mayo de 2019, analizando los datos en mayo de 2019. Todos los participantes firmaron su consentimiento informado para formar parte del estudio, previamente los comités aprobaron el protocolo.

Criterios de selección

Inclusión

- ✓ Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años y menores de 59 años.
- ✓ Pacientes que cuenten con síntomas psicóticos mayores a dos semanas y menores a 6 meses.
- ✓ Pacientes que cuenten con consumo de cannabis.
- ✓ Pacientes que no consuman sustancias psicoactivas.
- ✓ Pacientes que acepten la realización del estudio genético

Exclusión

- Pacientes que cuenten con diagnósticos anteriores de patología psiquiátrica (esquizofrenia, trastorno bipolar, déficit cognitivo, epilepsia, antecedente de traumatismo craneo encefálico). Ya que al contar con diagnóstico previo ya no se trataría de un primer brote psicótico.
- Pacientes que cuenten con diagnóstico de trastorno psicótico residual por consumo de sustancias. Ya que al contar con psicosis residual ya no se trataría de un primer brote psicótico.
- Pacientes que cuenten con enfermedad crónica degenerativa.
- Pacientes que no accedan a la toma de la muestra o realización del estudio genético.
- Pacientes que cuenten con consumo de otras sustancias además de cannabis.

Eliminación

- Pacientes que deseen abandonar el estudio.
- No acepta la toma de la muestra, ya firmando el consentimiento informado.
- No completar los instrumentos de medición.

Procedimiento

Inicialmente se realizó la presentación del protocolo de tesis titulado “Asociación del gen COMT y el riesgo de psicosis en los usuarios de cannabis en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez”, ante los comités de ética y de investigación del HPFBA. Tras su autorización se habló y solicitó autorización a los jefes de servicio del 2°, 4°, 5°, 7° y la clínica de intervención temprana en psicosis (CITEP) para solicitar su permiso y apoyo para la realización del proyecto, entregando la carta petición (anexo 1).

Se realizó carta petición al jefe de la división de servicios paraclínicos y auxiliares diagnósticos el Dr. Héctor Cabello Rangel, quien autorizó la realización de toma de muestra sanguínea en el laboratorio del HPFBA y mandó documento al jefe de laboratorio la química farmacobióloga Marisol Basurto quien apoyó con la toma de muestra de los pacientes reclutados.

La obtención de la muestra se realizó durante el tiempo estipulado previamente, se realizó la búsqueda en los expedientes de los pisos de hospitalización continua de los pacientes que cumplieran con las características para el estudio. Se realizó el abordaje personal con los pacientes seleccionados, o en su defecto con el familiar responsable, para explicar las características del estudio y el procedimiento para la obtención de la muestra sanguínea, aclarando que esta muestra se utilizó exclusivamente para este estudio, se aclaran dudas en ese momento y en caso se aceptar ingresar al estudio se aplica la cédula de datos demográficos (anexo 2) para la aplicación de criterios de inclusión, exclusión y eliminación ya mencionados, posteriormente se solicitó firmar los consentimientos informados (anexo 3 y 4). Con cada uno de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron la toma de la muestra, se aplicaron las siguientes escalas para corroborar los síntomas psicóticos y el consumo de cannabis:

- Escala Cannabis Abuse Screening Test (CAST) (anexo 5), instrumento de 6 ítems diseñado y adaptado al español, para detectar patrones de abuso de cannabis, centrándose sobre todo en las dificultades para controlar el consumo y en sus consecuencias negativas sobre la salud o las relaciones sociales¹⁶. Evalúa la frecuencia de los siguientes eventos en los últimos 12 meses: uso recreativo (1 y 2), problemas de memoria (3), si le animan a reducir o dejar de consumir cannabis (4), los intentos fallidos para dejarlo (5), y los problemas relacionados con el consumo de cannabis (6)¹⁷. El formato de respuesta es tipo Likert en función de la frecuencia de experimentación de cada uno de los problemas descritos (de 1 = nunca a 5 = muy a menudo), oscilando las puntuaciones finales entre 6 y 30 ^{16,17}.
- Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) (anexo 6), desarrollada para realizar evaluaciones rápidas y altamente eficientes de los cambios producidos en los síntomas de los pacientes mentales, la cual ha sido validada en Latinoamérica por Perú y Colombia¹⁸. La escala Likert de 7 valores, oscila entre 1 (ausencia del síntoma) y 7 (extremadamente grave). Para cada ítem existe una definición y criterios operativos de bases para la evaluación y de puntuación. Teniendo los puntos de corte: 0-9, ausencia del trastorno; 10-20, trastorno leve o “caso probable”; >21, trastorno grave o “caso cierto” ^{18,19}.

Una vez llenados los documentos previos, la obtención la muestra sanguínea, se realizó con la extracción de aproximadamente 7 ml de sangre en un tubo vacutainer con EDTA, y posterior refrigeración a 4°C hasta su procesamiento.

Una vez obtenida la muestra sanguínea, el estudio genético se realizó con la ayuda y colaboración de la Dra. Beatriz Camarena Medellín, quien es investigadora de la subdirección de investigaciones clínicas y jefa del departamento de farmacogenética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM). La Dra. Camarena proporcionó, sin costo alguno, los tubos vacutainer

necesarios para la realización del estudio y no se realizó algún cobro por la realización del estudio genético.

Las muestras obtenidas se almacenaron en el refrigerador del laboratorio del HPFBA y una semana después de obtenidas las muestras, se llevaron al departamento de farmacogenética del INPRFM para su almacenamiento y posterior procesamiento. Para traslado del material biológico no se necesita un manejo especial.

Extracción de DNA genómico

La extracción del material genético se realizó mediante el uso del kit de extracción Wizard Genomic DNA Purification a partir de 5 ml de sangre periférica.

Análisis del polimorfismo Val158Met (rs4680):

La genotipificación se realizó mediante la Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (PCR-RT) con el método de discriminación alélica con sondas TaqMan mediante el software de detección de secuencias versión 1.3.1 7500 System SDS Software.

El volumen final de la reacción fue de 7 μ L con las siguientes condiciones de reacción: 2 μ L de DNA en una concentración de 20ng/ μ L, 2.5 μ L de TaqMan Master Mix, agua para PCR y 0.125 μ L de 20x de las sondas "Assay made to order", la amplificación se llevó a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación alélica se realizó mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para la región analizada.

Consideraciones éticas

La información se obtuvo directamente de las pacientes, con las normas éticas establecidas para el manejo de la información, con especial énfasis en la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico. El manejo de la información personal de las pacientes incluidas en el estudio, especialmente el nombre y número de expediente clínico se mantiene en anonimato, manejado bajo confidencialidad y únicamente para fines del desarrollo de esta investigación, conociéndose dicha información únicamente por la autora.

Según la Ley General de salud, en su artículo 17, considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía de estudio, el siguiente proyecto se encuentra como:

II. Investigación con riesgo mínimo:

De acuerdo con el artículo 14, se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Se diseñó un consentimiento informado el cual provee una descripción completa de lo concerniente a la investigación, se describe también que:

- En la toma de la muestra sanguínea, los pacientes pueden llegar a sentir un dolor moderado, sensación de pinchazo o sensación de picadura, posteriormente puede haber una sensación pulsátil y ardor a la colocación de la torunda con alcohol; la toma será en posición sedente para evitar mareos. La herida por punción causada por el pinchazo sanará sin complicaciones.

- La realización de este trabajo no representa un aumento en los días de estancia intrahospitalaria para el paciente, o aumento en el número de visitas por parte del familiar, tampoco representa mayor cuidado u horas de estancia para el cuidador primario que se encuentre con el paciente; no recibirán algún pago por su cooperación en el estudio, no existe ningún conflicto de intereses.
- Finalmente, en ninguna circunstancia existió remuneración económica por la participación en el estudio, absorbiéndose los gastos por la autora.

Con los resultados obtenidos, se realizó una base de datos para futuras líneas de investigación, el sustento de los resultados para las pacientes que integraron el diagnóstico se plasmó, mediante una nota informativa, en el correspondiente expediente clínico; así mismo, se brindó información psicoeducativa del tema.

Resultados y análisis estadístico

La muestra incluyó 33 sujetos de hospitalización continua del HPBFA, de esos 17 (15 hombres y 2 mujeres) eran pacientes con consumo de cannabis, representando el 51.51% y 16 (8 hombres y 8 mujeres) sin consumo de cannabis o alguna otra sustancia correspondiente al 48.48% (figura 1).

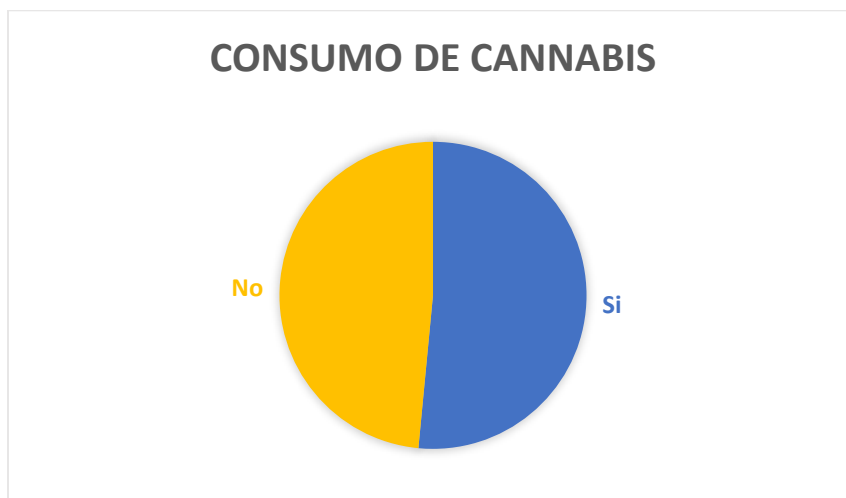


Figura 1. Pacientes consumidores y no consumidores de cannabis.

Los 33 pacientes recibieron a su ingreso el diagnóstico de psicosis no orgánica sin especificación (trastorno psicótico en estudio) de acuerdo con el CIE 10, con código F29.

Se recolectaron datos sociodemográficos en los que se incluían edad y sexo. Observando que la edad mínima encontrada fueron 18, la máxima 36 y la más común 26 años, todos dentro del rango de población económicamente activa (figura 2). Respecto al sexo se observó que el sexo más frecuente fueron los hombres representando el 69.7% y las mujeres 30.3% (figura 3).

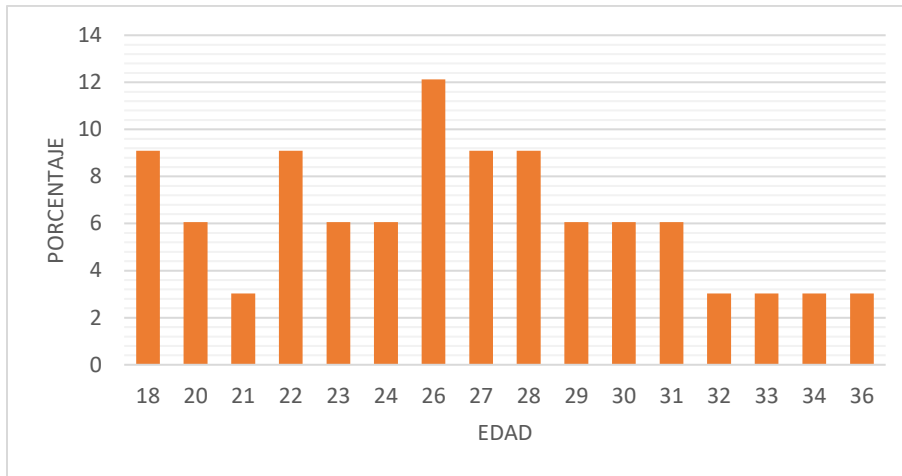


Figura 2. Distribución por edad de los pacientes.

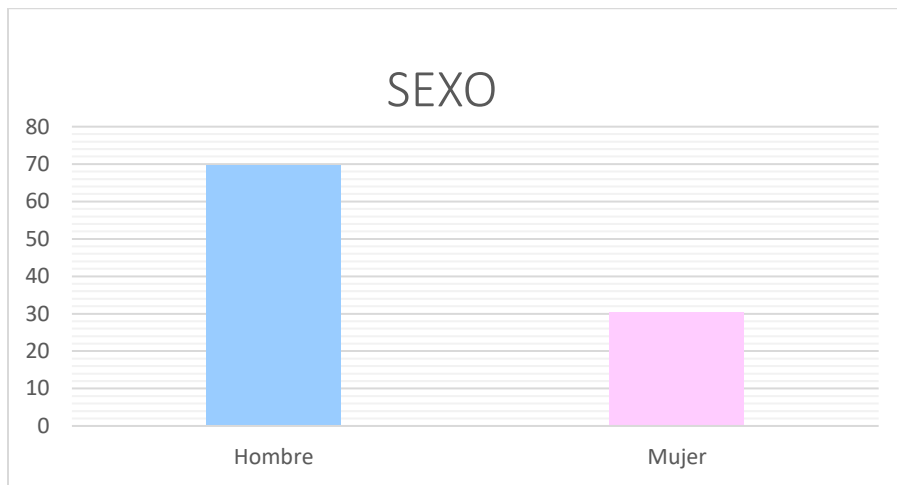


Figura 3. Porcentaje de hombres y mujeres en el estudio.

En las escalas que se realizaron están el BPRS, que como se mencionó anteriormente es una evaluación rápida de la gravedad de los síntomas (positivos y negativos) de los pacientes, teniendo como puntos de corte 0 a 9 para ausencia de trastorno, de 10 a 20 para un caso probable y >21 para un caso cierto. En esta muestra los 33 pacientes, ya sean consumidores o no de cannabis puntuaron con >21, por lo que se les considera a todos casos ciertos, con sintomatología psicótica franca.

A los pacientes que consumían cannabis se les aplicó la escala CAST, que evalúa la frecuencia de 6 eventos relacionados con el consumo de cannabis en los últimos 12 meses, permitiendo evaluar el consumo perjudicial. De acuerdo con el CIE 10, se considera consumo perjudicial si: la forma de consumo afecta a la salud física o mental del que consume la sustancia, la forma de consumo suele ser criticada por terceras personas, si da lugar a consecuencias sociales adversas. Siendo estos puntos evaluados con los eventos 1, 3, 4 y 6 de la escala CAST, la muestra de 17 pacientes obtuvo puntajes que oscilan entre 14 y 18, puntajes altos que confirman que los pacientes presentaban consumo perjudicial de cannabis al tener problemas de memoria y problemas sociales relacionados con su consumo, y que amigos y familiares les han comentado que cese o reduzca el consumo del mismo.

Otra variable considerada fue la edad de inicio de consumo de cannabis, siendo 13 la edad mínima, 25 la edad máxima y 17 años la edad más frecuente observada (figura 4).

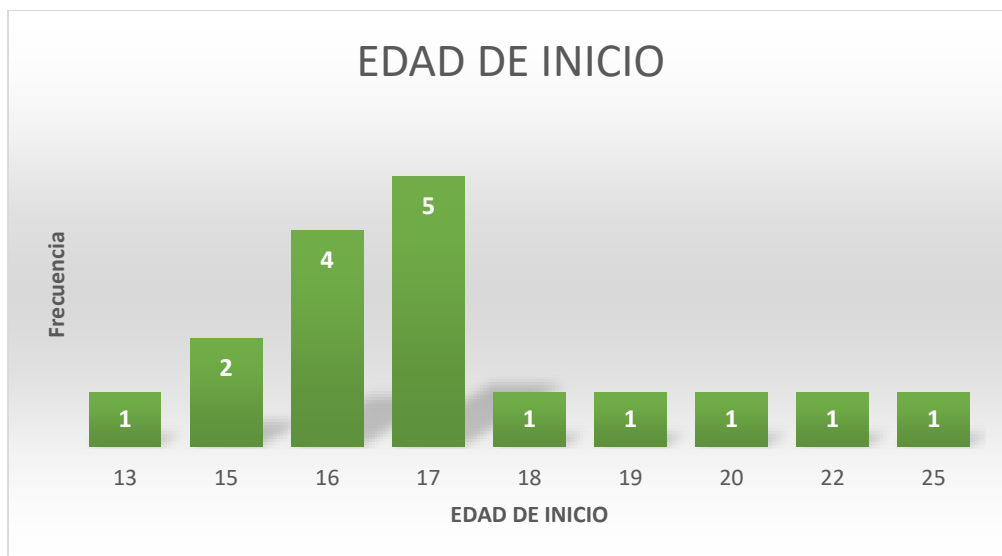


Figura 4. Frecuencia de edad de inicio de consumo de cannabis.

Posterior a que los pacientes, firmaron el consentimiento informado, aceptaron la toma y donar la muestra biológica de sangre, se analizó el polimorfismo Val/Met del gen COMT del total de la muestra mediante tecnología TaqMan. Se identificaron los homocigotos Val/Val, homocigotos Met/Met y heterocigotos Val/Met.

Se analizó el equilibrio Hardy Weinberg para las frecuencias genotípicas, tanto en pacientes consumidores de cannabis como en los no consumidores (Equilibrio de HW: $\chi^2=1.05$. $P=0.304$).

Cuando se analizó la asociación entre el gen COMT con el consumo de cannabis y el riesgo de psicosis, no se detectaron resultados significativos al comparar a los usuarios de cannabis y a los no consumidores de sustancias (tabla 1).

Tabla 1 Distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo Val/Met del gen COMT en pacientes que consumen y no consumen cannabis.

	Si cannabis (n=17)	No cannabis (n=16)
Frecuencias alélicas		
Met	13 (0.38%)	11 (0.34%)
Val	21 (0.62%)	21 (0.66%)
$\chi^2=0.106$ $P=0.744$		
Frecuencias genotípicas		
Met/Met	1 (0.06%)	2 (0.12)
Val/Met	11 (0.65%)	7 (0.44)
Val/Val	5 (0.29%)	7 (0.44)
$\chi^2=1.52$ $P=0.466$		

Discusión

En la actualidad, el cannabis continúa siendo una sustancia que genera controversia entre los riesgos o beneficios de su consumo. En las últimas décadas se ha notado un aumento en el consumo de cannabis, al mismo tiempo que han aumentado los países que legalizan y autorizan su consumo de manera médica ²⁰.

Como se mencionó previamente el sistema endocannabinoide juega un papel importante en la fisiopatología del PEP y el consumo continuado o perjudicial de cannabis puede ser un factor que altere este sistema, incrementando el riesgo para desarrollar síntomas psicóticos y/o esquizofrenia. Si el individuo, además, presenta vulnerabilidad genética, el riesgo podría ser aún mayor.

La mayoría de los trastornos psiquiátricos incluyen una extensa predisposición genética, con una herencia estimada hasta en un 80% ²¹. Aunado a esta predisposición, la variación genética puede hacer que un individuo sea más sensible a los efectos psicopatogénicos del cannabis. Un ejemplo de esta relación es el probable efecto moderador del polimorfismo de la COMT Val58Met en la asociación entre el consumo de cannabis y la aparición del fenotipo de psicosis ²². Esta asociación se ha estudiado en diversos estudios, empleando diferentes diseños como solo casos, casos y controles y seguimiento.

En este trabajo de investigación el objetivo principal objetivo fue explorar la posible interacción que existe entre dos factores de riesgo para presentar una enfermedad psiquiátrica, la variabilidad genética y el consumo de cannabis. El número de nuestra muestra es pequeño; sin embargo, existe la probabilidad de no distar de los estudios realizados en otros países. El meta-análisis realizado por Johannes Vaessen et al ²², acerca de la interacción entre el uso de cannabis y el polimorfismo Val158Met de COMT en pacientes con psicosis, seleccionó 41 artículos de los cuales 3 eran de casos y controles.

En los estudios previamente mencionados se observó que el homocigoto Val/Val cuenta con mayor riesgo de presentar un cuadro psicótico, por otro lado, no se encontró una asociación entre el uso de cannabis y COMTVal158Met en los estudios de casos y controles. En lo concerniente a esta asociación, nuestros resultados no mostraron una asociación entre el consumo de cannabis y las variables de COMT, no obstante, se observan diferencias alélicas y genotípicas en pacientes con y sin consumo de cannabis, sin embargo, es probable que de continuar con la tendencia de estos resultados en una muestra más grande, los resultados sean estadísticamente significativos.

También se observó que el consumo de cannabis, en la mayoría de los pacientes, se inicia en la adolescencia, con un pico a los 17 años, siendo esta una edad vulnerable para el desarrollo de enfermedades. Existen diversos estudios en los que se han explorado las posibles implicaciones que tiene el consumo de cannabis a nivel cerebral, desde lo estructural a lo funcional, además de dificultades sociales y académicas ya que presentan dificultades para estudiar, traducándose en un bajo rendimiento escolar ^{23,24}. Estas connotaciones a diferentes niveles que el cannabis genera en la salud, apoyan la necesidad de generar nuevos estudios que esclarezcan y respalden la posible interacción del gen-ambiente en el desarrollo de psicosis.

Conclusiones

Continuará persistiendo el debate de los posibles beneficios o riesgos que genera el uso de cannabis, sin embargo, existen múltiples bibliografías que apoyan los riesgos de este en el organismo, a diferentes niveles.

Los resultados de este estudio y en otros realizados en diferentes países, no encuentran asociación entre el uso de cannabis y la psicosis. Las inconsistencias encontradas entre los diferentes estudios pueden ser producto secundario a factores como el tamaño de la muestra, variabilidad genética respecto a la etnia, consumo de otras sustancias psicoactivas, entre otras, empero todos coinciden en

la necesidad de continuar con la investigación a nivel genético y así poder incidir en los posibles daños o prevenir los mismos.

La principal limitación en el presente estudio es el tamaño de la muestra, secundario a la dificultad para identificar pacientes que cumplieran con el criterio de consumo único de cannabis, ya que actualmente la población cuenta con consumo de múltiples sustancias.

No obstante, genera resultados que permiten establecer diversas y nuevas hipótesis que generen nuevas líneas de investigación en el tema, entre ellas, la relación entre la edad de inicio de consumo y síntomas positivos, la relación entre las características del cannabis consumido y el grado de psicosis, etc. Esto en beneficio de los pacientes, y así poder generar programas de prevención en el tema.

Bibliografía

1. Benyamina A, Karila L, Lafaye G, Blecha L. Genetic Influences in Cannabis Use Disorder and Psychosis: Dopamine and Beyond. *Curr Pharm Des.* 2016;22(42):6392-6396.
2. Freund-Llovera N, García-Ramos PR, Ayala-Ballesteros A. Psicosis. *Medicine.* 2015;11(85):5086-97.
3. Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz RJ, Cuesta MJ, Llerena A, et al. Criterios de valoración clínicos y de funcionamiento en un estudio de interacción gen-ambiente en primeros episodios psicóticos (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* 2013;6(1):4-16.
4. Mané A, Fernández-Expósito M, Bergé D, Gómez-Pérez L, Sabaté A, Toll A, et al. Relationship between cannabis and psychosis: Reasons for use and associated clinical variables. *Psychiatry Res.* 2015 Sep 30;229(1-2):70-4.
5. Addington J, Case N, Saleem MM, Auther AM, Cornblatt BA, Cadenhead KS. Substance use in clinical high risk for psychosis: a review of the literature. *Early Interv Psychiatry.* 2014 May;8(2):104-12.

6. Ksir C, Hart CL. Cannabis and Psychosis: a Critical Overview of the Relationship. *Curr Psychiatry Rep.* 2016; 18: 12.
7. Kraan T, Velthorst E, Koenders L, Zwaart K, Ising HK, Van den Berg D, et al. Cannabis use and transition to psychosis in individuals at ultra-high risk: review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2016 Mar;46(4):673-81.
8. Murray RM, Quigley H, Quattrone D, Englund A, Di Forti M. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry.* 2016;15:195–204.
9. Frascarelli M, Quartini A, Tomassini L, Russo P, Zullo D, Manuali G, et al. Cannabis use related to earlypsychotic onset: Role of premorbid function. *Neurosci Lett.* 2016;633:55-61.
10. Dorien H. Nieman, Sara Dragt, Esther D.A. van Duin, et al. COMT Val158Met genotype and cannabis use in people with an at risk mental state for psychosis: Exploring gene x environment interactions. *Schizophr Res.* 2016 Jul;174(1-3):24-28.
11. Kapur, S., 2003. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160 (1), 13–23.
12. Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., Craig, I.W., 2005. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol. Psychiatry* 2005; 57 (10), 1117–1127.
13. Blanca Gutiérrez, Margarita Rivera, Lourdes Obela, et al. Variabilidad en el gen COMT y modificación del riesgo de esquizofrenia conferido por consumo de cannabis. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2009;2(2):89-94
14. O'Connor, K. Research in young people at ultra-high risk for psychosis: a review of the current evidence. *Ir J Psychol Med.* 2013 Mar;30(1):77-89.
15. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12(2): 159-182.

16. Fernández-Artamendi S, Fernández-Hermida JR, García-Cueto E, Secades-Villa R, García-Fernández G, Barrial-Barbén S. Spanish adaptation and validation of The Adolescent Cannabis Problems Questionnaire (CPQ-A). *Adicciones*. 2012;24(1):41-9.
17. Bastiani L, Potente R, Scalese M, et al. The Cannabis Abuse Screening Test (CAST) and Its Applications. En: Preedy V, editor. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. London. Academic Press. Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment. 2017, Pages 971-980.
18. Ventura J, Lukoff D, Nuechterlein K et al. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) expanded version: scales, anchor points, and administration manual. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 3, 227-243.
19. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep.* 1962; 10: 799-812.
20. Díaz SM. Is there a link between marijuana use and the risk of having psychiatric disorders?. *Semergen*. 2017;43(4):335-337.
21. Bioque M, Mas S, Costanzo MC, et al. Gene-environment interaction between an endocannabinoid system genetic polymorphism and cannabis use in first episode of psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Jun;29(6):786-794.
22. Vaessen TSJ, de Jong L, Schäfer AT, et al. The interaction between cannabis use and the Val158Met polymorphism of the COMT gene in psychosis: A transdiagnostic meta - analysis. *PLoS One*. 2018 Feb 14;13(2): e0192658.
23. Rial A, Burkhart G, Isorna M, et al. Cannabis use among adolescents: Risk pattern, implications and possible explanatory variables. *Adicciones*. 2019 Jan 1;31(1):64-77.
24. Pauselli L, Birnbaum ML, Vázquez Jaime BP, et al. Demographic and socioenvironmental predictors of premorbid marijuana use among patients with first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2018 Jan 31. pii: S0920-9964(18)30042-2.

Anexos

Anexo 1. Carta petición al jefe de servicio

Carta de información al jefe del servicio (donde se solicite)

México, Ciudad de México a ____ de _____ del 20 _____

Dr. (a) (nombre del jefe de servicio)

Presente.

ESTE ESTUDIO YA FUE REVISADO Y APROBADO POR LOS COMITES DE
INVESTIGACIÓN Y DE ETICA EN INVESTIGACIÓN DEL HPFBA

Con el presente solicito a usted, autorización para llevar a cabo el protocolo de investigación titulado: Relación del gen COMT y el riesgo de psicosis de los usuarios de cannabis de los pisos de hospitalización continua del HPFBA.

Iniciando en abril hasta que se cumpla la muestra (100 pacientes). El cual se evaluará con entrevista, estudios genético y realización de escalas.

Agradeciendo de antemano la atención a la presente

Atentamente

Denisse Viridiana Aceves Sánchez

Anexo 2. Cédula de datos demográficos

CÉDULA DE DATOS DEMOGRÁFICOS, DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO:
Relación del gen COMT y el riesgo de psicosis de los usuarios de cannabis en la
clínica de intervención temprana

Fecha:

Identificación del paciente (expediente):

Edad:		
Sexo:		
Diagnóstico previo	Si	No
Tratamiento previo:	Si	No
Consumo de sustancias:	Si	No
Consumo de cannabis: Edad de inicio _____	Si	No

Anexo 3. Consentimiento informado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



LUGAR: MÉXICO D.F. CALLE NIÑO JESUS NUM 2. DEL. TLALPAN. FECHA: / /

Por medio de la presente, acepto participar en el proyecto de investigación titulado: “Relación del gen COMT y el riesgo de psicosis de los usuarios de cannabis en los pisos de hospitalización continua del HPFBA”. El objetivo del estudio es determinar si existe relación entre la variabilidad genética más el consumo de cannabis para el desarrollo de psicosis.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en llenar una escala y una cédula de datos demográficos, además que se tomará una muestra sanguínea. Declaro que se me ha informado ampliamente que no se tienen riesgos, inconvenientes ni molestias, y si beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal, se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Se me ha explicado que, en la toma de la muestra sanguínea, se puede llegar a sentir un dolor moderado, sensación de pinchazo o sensación de picadura, posteriormente puede haber una sensación pulsátil y ardor a la colocación de la torunda con alcohol. Además, la muestra de sangre se usará exclusivamente para este estudio.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente. También me ha dado seguridad de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio; y los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. también se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque este pudiera cambiar mi parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL FAMILIAR RESPONSABLE

NOMBRE, FIRMA Y CÉDULA PROFESIONAL DEL INVESTIGADOR

TESTIGOS:

Anexo 4. Consentimiento informado de material biológico



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA. CONSENTIMIENTO DE LA TOMA DE MUESTRA BIOLÓGICA

LUGAR: MÉXICO D.F. CALLE NIÑO JESUS NUM 2. DEL. TLALPAN. FECHA: / /

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Estimado Sr. (a):

El HPFBA le invita a participar en el proyecto de investigación “Relación del gen COMT y el riesgo de psicosis de los usuarios de cannabis en los pisos de hospitalización continua del HPFBA” que tiene como objetivo determinar si existe relación entre la variabilidad genética más el consumo de cannabis para el desarrollo de psicosis. La duración aproximada del proyecto es 10 meses, con un número aproximado de 100 participantes, siendo usted invitado a participar ya que cumple con las características para el estudio. Para la realización del estudio se requiere la toma de 7 ml de sangre en un tubo vacutainer con EDTA, de los cuales se utilizará toda la muestra, posteriormente se mantendrá en refrigeración a 4°C hasta su procesamiento.

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo, la búsqueda de la relación entre el gen COMT y el riesgo de psicosis podría permitir desarrollar nuevos blancos terapéuticos y con esto hacer un tratamiento más personalizado de esta enfermedad. Además gracias a su participación altruista, su comunidad se puede beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de atender esta complicación médica.

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio.

Los materiales serán propiedad del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (HPFBA) o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero.

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio a la Dra. Denisse Viridiana Aceves Sánchez (tel 5532108943). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (HPFBA) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (HPFBA). Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta.

Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 1 año.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes. Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez aprobaron la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueban y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Hospital. Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Su material genético no será usado con fines distintos a los mencionados en este documento. Si el investigador desea usarlo con fines distintos deberá notificarlo y solicitarle su firma en un documento similar al que usted está leyendo.

Los resultados de los estudios genéticos no serán incluidos en su expediente del Instituto, a menos que tengan implicaciones para su tratamiento.

Los resultados de estudios genéticos podrían ser causa de discriminación para las personas que tengan alguna anomalía que los predisponga para sufrir una enfermedad. Tomaremos las acciones necesarias para evitar que su información sea conocida por terceros que pudieran tomar acciones discriminatorias contra usted.

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio y/o preguntas sobre el estudio por favor póngase en contacto con Denisse Viridiana Aceves Sánchez en el HPFBA (teléfono: 5532108943). Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del HPFBA _____

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (sangre) para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Declaración del paciente:
Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (HPFBA) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL FAMILIAR RESPONSABLE

NOMBRE, FIRMA Y CÉDULA PROFESIONAL DEL INVESTIGADOR

TESTIGOS:

(El presente documento es original y consta de 4 páginas)

Anexo 5. Escala CAST (Cannabis Abuse Screening Test)

	nunca	raramente	De vez en cuando	Bastante a menudo	Muy a menudo
Has fumado antes del mediodía?	0	1	2	3	4
Has fumado marihuana estando solo?	0	1	2	3	4
Has tenido problemas de memoria al fumar marihuana	0	1	2	3	4
Te han dicho que debes reducir consumo?	0	1	2	3	4
Has intentado reducir consumo sin conseguirlo?	0	1	2	3	4
Has tenido problemas debido al consumo?	0	1	2	3	4

Anexo 6. Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)

	No presente	Muy leve	Leve	Moderado	Moderado grave	Grave	Muy grave	No evaluado
1. Preocupaciones somáticas	1	2	3	4	5	6	7	9
2. Ansiedad psíquica	1	2	3	4	5	6	7	9
3. Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7	9
4. Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7	9
5. Sentimiento de culpa	1	2	3	4	5	6	7	9
6. Tensión	1	2	3	4	5	6	7	9
7. Manerismo y actitudes	1	2	3	4	5	6	7	9
8. Megalomanía	1	2	3	4	5	6	7	9
9. Humor depresivo	1	2	3	4	5	6	7	9
10. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7	9
11. Desconfianza	1	2	3	4	5	6	7	9
12. Comportamiento alucinatorio	1	2	3	4	5	6	7	9
13. Retraso motor	1	2	3	4	5	6	7	9
14. No cooperativo	1	2	3	4	5	6	7	9
15. Pensamientos no habituales	1	2	3	4	5	6	7	9
16. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7	9
17. Exdtación	1	2	3	4	5	6	7	9
18. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7	9
Síntomas negativos (ítems 3, 13, 16, 18)								
Síntomas positivos (ítems 4, 11, 12, 15)								
Puntaje total (sin sumar los 9)								