



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Asociación entre la ganancia de peso inducida por antipsicóticos de segunda generación y el polimorfismo rs3813929 (-759 C/T) del gen *5HTR2C* en pacientes con esquizofrenia.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

Ricardo Ríos Flores

TUTORA:

Dra. Ana Fresán Orellana
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

Dra. Beatriz Camarena Medellín
Dr. Raúl Iván Escamilla Álvarez
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 15 de octubre del 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.

CONTENIDO

1. -RESUMEN	5
2.-MARCO TEORICO	6
2.1 INTRODUCCIÓN	6
2.2 DIAGNÓSTICO DE LA ESQUIZOFRENIA	7
2.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ESQUIZOFRENIA	8
2.4 GANANCIA DE PESO INDUCIDA POR ANTIPSICÓTICOS	9
2.5 FACTORES GENÉTICOS DE LA GANANCIA DE PESO INDUCIDA POR ANTIPSICÓTICOS	13
2.6 FARMACOGENÉTICA	13
2.7 MECANISMOS DE CONTROL DE LA SACIEDAD/INGESTA	16
2.8 GEN <i>5HTR2C</i> Y GANANCIA DE PESO POR ANTIPSICÓTICOS	20
2.9 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE SOBREPESYOBSIDAD EN MÉXICO EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA	23
3.-METODOLOGÍA	24
3.1.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
3.2.JUSTIFICACIÓN	22
3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
3.4.HIPÓTESIS	26
3.5. OBJETIVOS	26
3.5.1. GENERAL	26
3.5.2. ESPECÍFICOS	26
3.6. MATERIAL Y METODOS	27
3.6.1. DISEÑO DE ESTUDIO	27
3.6.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA	27

3.6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN _____	28
3.6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN _____	29
3.6.5. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN _____	29
3.6.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES _____	30
3.6.7. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN _____	31
3.7. PROCEDIMIENTO _____	36
3.8. ANALISIS GENÉTICO _____	38
3.9. ANALISIS ESTADISTICO _____	43
3.10. CONSIDERACIONES ÉTICAS _____	43
4. RESULTADOS _____	45
4.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA _____	46
4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES _____	47
4.3. GANANCIA DE PESO, PORCENTAJE GRASA E IMC A LO LARGO DE 12 SEMANAS DE SEGUIMIENTO _____	48
4.4. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS SEGÚN EL PESO A 12 SEMANAS _____	51
4.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SEGÚN LA GANANCIA DE PESO A 12 SEMANAS _____	52
4.6. GRAVEDAD SINTOMÁTICA SEGÚN LA GANANCIA DE PESO A 12 SEMANAS Y EL RIESGO DEL ANTIPSICÓTICO _____	54
4.7. NIVEL DE INGESTA SEGÚN LA GANANCIA DE PESO Y EL RIESGO DEL ANTIPSICÓTICO _____	57
4.8. ACTIVIDAD FÍSICA SEGÚN LA GANANCIA DE PESO A 12 SEMANAS Y EL RIESGO DEL ANTIPSICÓTICO _____	59
4.9. GENOTIPOS Y ALELOS SEGÚN EL SEXO _____	61
4.9.1. EQUILIBRIO HARDY WEINGBERG _____	62

4.10.COMPARACIÓN DEL CAMBIO EN EL PESO Y LA INGESTA SEGÚN EL ALELO O GENOTIPO Y EL RIESGO DEL ANTIPSICÓTICO _____	64
4.11. COMPARACIÓN DEL NIVEL DE INGESTA (EAV) SEGÚN EL ALELO O GENOTIPO EN CADA SEGUIMIENTO A LAS 4, 8 Y 12 SEMANAS _____	65
4.12.COMPARACIÓN POR GRUPOS DE GANANCIA DE PESO POR ALELOS Y GENOTIPOS SEGÚN EL RIESGO DEL ANTIPSICÓTICO _____	66
5. DISCUSIÓN _____	67
5.1. LIMITACIONES Y FORTALEZAS _____	74
5.2. CONCLUSIONES _____	75
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	76
ANEXO 1 _____	85
ANEXO 2 _____	86

1-RESUMEN

El tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos de segunda generación (ASG) suele asociarse con incremento de peso. Existen variaciones en la respuesta farmacológica probablemente asociada a factores genéticos. El polimorfismo rs3813929 (-759 C/T) en el gen *5HTR2C*, particularmente el alelo C se ha asociado con la ganancia de peso por ASG en algunas poblaciones. Objetivo. Analizarla asociación del alelo C del polimorfismo rs3813929 (-759 C/T) en el gen *5HTR2C* con la ganancia de peso inducida por ASG en pacientes con esquizofrenia. Metodología: Es un estudio comparativo, longitudinal y prospectivo. Participaron pacientes con Esquizofrenia tratados con ASG por primera vez o en aquellos que hayan suspendido previamente su tratamiento. Se realizó el análisis genético mediante una muestra sanguínea y se midió el peso, ingesta y actividad física durante 12 semanas. Resultados: Se encontró una ganancia de peso, una mayor ingesta y menor actividad física en pacientes que usaron ASG de alto riesgo. El alelo C del polimorfismo rs3813929 (-759 C/T) en *5HTR2C* no se asoció con la ganancia de peso en estos pacientes. Conclusiones: El presente estudio no sustenta la asociación entre el polimorfismo estudiado y la ganancia de peso. Es necesario evaluar el riesgo conferido por los ASG para ingesta y sedentarismo en la toma de decisiones de tratamiento de los pacientes para reducir las complicaciones asociadas a estos fenómenos y su impacto en la calidad de vida de los pacientes.

2-MARCO TEORICO

2.1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad o más probablemente, un conjunto de enfermedades que generalmente se presentan en sujetos jóvenes y que tienen efectos devastadores en muchos aspectos de la existencia del paciente y en la mayoría de los casos conlleva a un deterioro de la persona¹. Las manifestaciones propias de la esquizofrenia actualmente son conceptualizadas como pertenecientes a cinco grandes dimensiones; síntomas positivos (alucinaciones y delirios), síntomas negativos (alogia, aplanamiento afectivo, abulia, apropositividad), síntomas cognitivos (trastornos del pensamiento, trastornos de la atención), síntomas afectivos y síntomas de hostilidad/agresión^{1,2}.

La etiología de la esquizofrenia se desconoce hasta la fecha, sin embargo se considera que es multifactorial, sugiriendo que factores genéticos y ambientales se encuentran involucrados en su desarrollo.

Las estimaciones de la prevalencia en muchos estudios extensos han variado desde el 0,2 al 2,0 %. Las tasas de prevalencia son similares en todo el mundo, teniendo en cuenta varias fuentes de información, esta se estima actualmente entre el 0,5 y el 1 %^{3,4}.

Puesto que la esquizofrenia tiende a ser crónica, las tasas de incidencia son considerablemente inferiores a las tasas de prevalencia y se estiman en aproximadamente 1/10.000 al año.

2.2. DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA.

En ausencia de marcadores biológicos, el diagnóstico de la esquizofrenia se basa en la historia del desarrollo de los síntomas y signos, la entrevista clínica y la observación de las conductas del paciente. En el cuadro N°1 se muestran los criterios diagnósticos de acuerdo al DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision Fourth Edition*)⁵.

CUADRO N° 1. CRITERIOS DEL DSM-IV-TR PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA
<p>A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):</p> <ul style="list-style-type: none">(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, alogia o abulia
<p>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).</p>
<p>C. Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este periodo 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 periodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos periodos 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).</p>
<p>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, maniaco 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 periodos activo y residual.</p>
<p>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</p>
<p>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).</p>
<p>American Psychiatric Association: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition Text Revision.</i> DSMIV-TR Washington. 1994</p>

Los subtipos de la esquizofrenia son definidos de acuerdo con los síntomas predominantes al momento de la evaluación más reciente, y, por lo tanto, pueden cambiar a lo largo del tiempo. De acuerdo con el DSM IV-TR, se pueden identificar, por lo menos 5 subtipos clínicos, con distintas implicaciones terapéuticas y de pronóstico, los que se muestran en el cuadro N° 2.

CUADRO N° 2. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS SUBTIPOS CLÍNICOS DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM IV-TR)
Paranoide: Predominan las alucinaciones y los delirios
Desorganizado: Predomina la disgregación del pensamiento, desorganización de la conducta y afecto inapropiados
Catatónico: Predominan síntomas motores característicos
Indiferenciado: Ninguna de las presentaciones anteriores es predominante
Residual: Ausencia de síntomas agudos, presencia de síntomas negativos y positivos leves
American Psychiatric Association: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> . Fourth Edition Text Revision. DSM IV TR. Washington. 1994

2.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ESQUIZOFRENIA.

La introducción de la clorpromazina en los años 1950 significó el primer tratamiento farmacológico eficaz de la esquizofrenia y estableció a los antipsicóticos como la intervención primaria de muchos trastornos psiquiátricos⁶. Numerosos antipsicóticos típicos o de primera generación (APG) fueron posteriormente desarrollados, y colectivamente demostraron ser adecuados en el tratamiento de los síntomas psicóticos, en particular para el control de los delirios y las alucinaciones⁷. Los APG son generalmente más específicos, y se unen con mayor afinidad al receptor de dopamina D2, lo cual explica la ocurrencia común de hiperprolactinemia y de síntomas extrapiramidales, como parkinsonismo y disquinesia tardía. Estos medicamentos también fueron

severamente limitados por su incapacidad para tratar la gama completa de los síntomas de la esquizofrenia⁸. A principios de 1970, la clozapina se presentó como el primer antipsicótico atípico o de segunda generación (ASG), el cual marcó una importante ventaja sobre los medicamentos típicos por sus riesgos disminuidos de causar síntomas extrapiramidales y el aumento en la eficacia del tratamiento, sin embargo su uso conlleva a efectos adversos importantes (principalmente el riesgo de agranulocitosis) que limitan su empleo como primera opción terapéutica, por lo que generalmente se emplea en casos refractarios o de difícil control^{9,10}. Aunque los ASG tienen acción preferencial sobre receptores 5-HT₂, la rápida disociación que la mayoría de los ASG tienen sobre el receptor D₂ también se ha sugerido como una característica de este grupo farmacológico. Los ASG constituyen una mejora importante en la disminución de síntomas extrapiramidales mediante la baja ocupación del receptor D₂⁹. Desafortunadamente, la mayoría ASG, en particular, la clozapina y la olanzapina se han relacionado con ganancia de peso sustancial, lo que confiere riesgos para enfermedad cardiovascular¹¹⁻¹³.

2.4. GANANCIA DE PESO INDUCIDA POR ANTIPSICÓTICOS.

En la actualidad, los ASG son comúnmente usados como primera línea en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia⁹. No obstante, hay preocupaciones importantes respecto a los efectos secundarios metabólicos de los ASG, particularmente de los cambios en el peso corporal^{6,8,14,15}.

Además de los riesgos para la salud de la ganancia de peso, la estigmatización social del sobrepeso y la obesidad son factores importantes que contribuyen a una baja adherencia al tratamiento¹⁶.

De forma general, se ha reportado que en un tiempo estimado de 10 años de tratamiento; la clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona son los antipsicóticos asociados a un mayor riesgo debido a mayor ganancia de peso, mayores cambios en los lípidos y en la glucosa^{8,9,17,18}. El riesgo metabólico se ve disminuido con el uso de otros antipsicóticos como aripirazol y ziprasidona. Estas diferencias fueron más marcadas en los pacientes de mayor edad y en aquellos con factores de riesgo para enfermedad coronaria¹⁸⁻²⁰.

En diversos metaanálisis se han podido clasificar los antipsicóticos en grupos de alto, moderado y bajo riesgo metabólico como se señala en el cuadro N°3.

CUADRO N° 3. RIESGO METABÓLICO DE LOS ANTIPSIKÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN	
Riesgo alto	Olanzapina Clozapina
Riesgo medio	Risperidona Paliperidona Quetiapina
Riesgo bajo	Amisulpiride Ziprazidona Aripirazol
<i>Información de Parsons y cols 2009, Allison y cols 1999., Mardery cols 2003</i>	

Generalmente, la mayoría de los ASG presentan una fuerte afinidad por el receptor de serotonina HT2C con afinidades concomitantes para receptores dopaminérgicos, muscarínicos, histaminérgicos y adrenérgicos^{6,9,15,21}. Desafortunadamente, los efectos secundarios mencionados previamente como aumento de peso, la tolerancia alterada a la glucosa y las anormalidades de los lípidos son observados con frecuencia, pero de una

forma variable entre los ASG. Los mecanismos de la ganancia de peso inducida por medicamentos no está totalmente esclarecido, pero tanto el bloqueo de los receptores de serotonina (HT2C) y de la histamina (H1) se han asociado con un mayor riesgo metabólico^{13,20,22,23}.

La afinidad con algunos receptores tienen funciones terapéuticas, como ya se había comentado, pero además para el caso de los receptores HT2C y H 1 que, cuando son bloqueados al mismo tiempo, pueden producir alteraciones en los centros reguladores del apetito y la saciedad, que se encuentran en las áreas lateral y ventromedial del hipotálamo y de esta manera incrementan la ingesta de alimentos²⁴. Además el antagonismo de los receptores D2 produce alteraciones el sistema de recompensa dopaminérgico, creándose así un estado disfórico que conduce en algunos casos al aumento en la ingesta de alimentos y por tanto a ganancia de peso²⁵. De igual manera, parece ser, que con el bloqueo que se produce con estos medicamentos en los receptores colinérgicos M3 en las células Beta pancreáticas, se inhibe la secreción de insulina y si esto sucede ya en personas que cuentan con DM2 u otro estado hiperinsulinémico, pudiera producir una descompensación^{26,27}. Asimismo la ganancia de peso que puede acarrear un tratamiento con ASG como la olanzapina, parece estar relacionada con una actividad disminuida del citocromo P450, particularmente la isoenzima CYP2D6, probablemente influenciada por factores genéticos^{17,28}.

Una susceptibilidad genética aunada a una dieta hipercalórica, sedentarismo y al incremento en el apetito estimulado por los ASG, contribuiría a una ganancia de peso y riesgo de obesidad con el consiguiente incremento en el riesgo cardiovascular, todo esto integrado en un modelo multifactorial (Imagen 1).

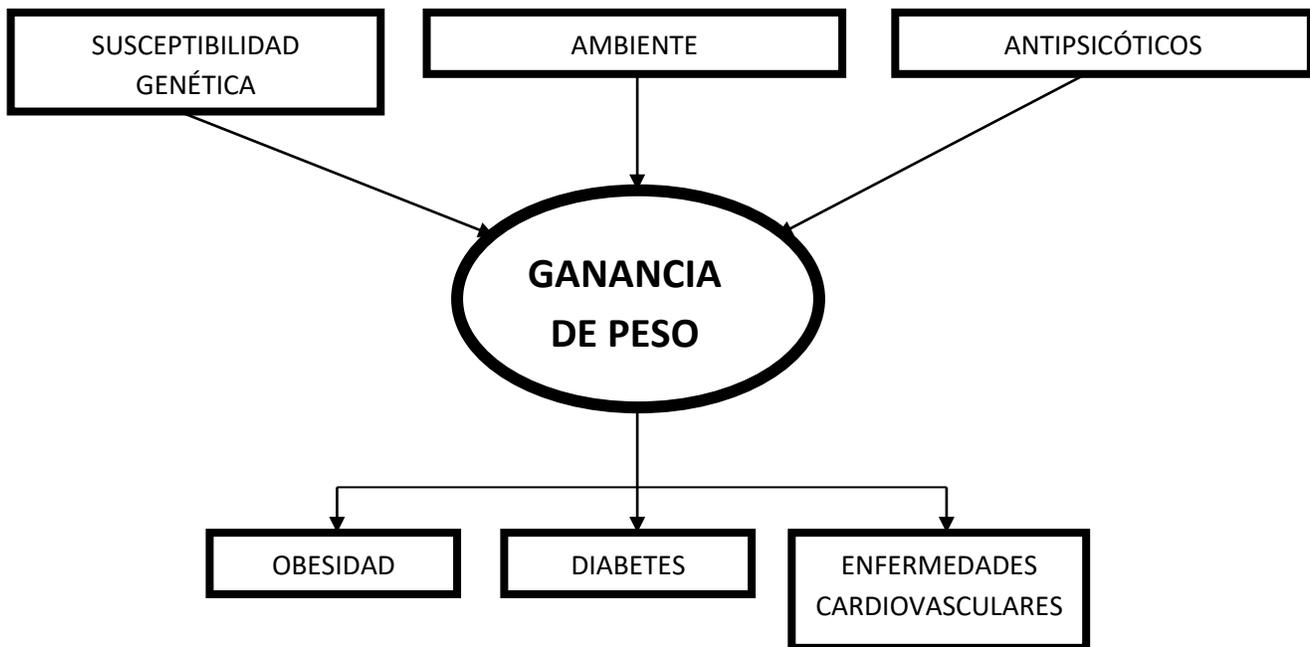


Imagen 1. Modelo multifactorial de la ganancia de peso por uso de antipsicóticos. Se muestran los factores que influyen en el riesgo cardiovascular en pacientes con esquizofrenia que reciben antipsicóticos.

Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular como obesidad, tabaquismo, diabetes, hipertensión y dislipidemia son más frecuentes en pacientes con esquizofrenia que en la población general²⁹, en adición, el tratamiento con antipsicóticos puede inducir ganancia de peso y empeorar los factores cardiovasculares. Como resultado, los sujetos que padecen esquizofrenia tienen una esperanza de vida de 10 a 20 años menor comparado con la población general, aunado a otras complicaciones médicas y psiquiátricas como las enfermedades pulmonares derivadas del tabaquismo y un mayor riesgo de suicidio^{8,30,31}.

Con el fin de prevenir las consecuencias de los factores de riesgo cardiovascular, es esencial una cuidadosa e individualizada decisión por el antipsicótico, un monitoreo estrecho de los efectos sobre el peso inducidos por el antipsicótico elegido, un apropiado

cambio de terapia antipsicótica cuando sea necesario y un enfoque dirigido a mejorar la actividad física de los pacientes de manera individual^{32,33}.

2.5. FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A LA GANANCIA DE PESO

Los factores genéticos constituyen un riesgo importante que influye en la ganancia de peso sustancial inducida por fármacos. Por ejemplo, un estudio de gemelos encontró que la ganancia de peso inducida por fármacos cuenta con factores genéticos demostrables, debido a una heredabilidad (H^2) que va del 0.6-0.8³⁴. La comprensión de los factores genéticos involucrados en el incremento de peso inducido por antipsicóticos podría permitir un tratamiento personalizado para las personas en riesgo. Sin embargo, la literatura sobre la contribución genética de los efectos metabólicos inducidos por antipsicóticos ha presentado inconsistencias. Al igual que otros fenotipos complejos, es probable que la ganancia de peso por antipsicóticos tenga influencias poligénicas y pueda comprenderse mediante un modelo multifactorial, así las variantes de distintos genes contribuyen de manera discreta al fenotipo general. Además, los factores de riesgo pueden variar entre los antipsicóticos debido a su distinta afinidad por los receptores asociados a una mayor ingesta y ganancia de peso³⁵⁻³⁸.

2.6. FARMACOGENÉTICA

La farmacogenética correlaciona los factores genéticos con la variabilidad interindividual en los fenotipos de respuesta a los medicamentos, además se ha centrado también en la asociación entre polimorfismos monogénicos y la variación del metabolismo de las drogas.³⁹

La farmacogenética tiene el potencial de aumentar el beneficio clínico y reducir el riesgo

de reacciones adversas a medicamentos en casos atípicos, es decir, personas cuyas respuestas a medicamentos no corresponden a la respuesta promedio. Los estudios farmacogenéticos implican la identificación de marcadores genéticos utilizados para predecir la variabilidad entre pacientes con respecto a la eficacia y / o seguridad de los medicamentos⁴⁰.

Las reacciones adversas de los antipsicóticos atípicos, principalmente la ganancia de peso y sus efectos metabólicos resultan en una importante morbilidad y mortalidad en pacientes, así como en un aumento de los costos de salud. Esto es debido a que los actuales sistemas de investigación y desarrollo presuponen que los pacientes son un conjunto homogéneo y que, por consiguiente, los medicamentos eficaces y bien tolerados en unos lo serán también en el resto. Así, la falta de eficacia de algunos tratamientos, es variable y en ocasiones elevada en diversas enfermedades como el Alzheimer (entre el 30% y el 60%); la esquizofrenia (entre el 25% y el 75%) o la hipertensión (entre el 10% y el 70%)³⁴. La experiencia clínica, sin embargo, nos muestra una realidad distinta: medicamentos que funcionan bien en algunos pacientes, son ineficaces o causan reacciones adversas en otros, incluso mortales⁹.

Estas variaciones individuales en la respuesta a drogas, puede deberse causas multifactoriales como:

- Factores endógenos, de base genética, así como también la edad o sexo del paciente.
- Factores exógenos. Dentro de estos podemos destacar la dieta, el uso de agentes xenobióticos como el café, el tabaco, el alcohol, medicamentos, etc.

Sin embargo, la interacción de diversos genes con las condicionantes ambientales mencionadas, pueden determinar la efectividad, el metabolismo y toxicidad de estos fármacos. Es por tanto que, el estilo de vida, los alimentos, el funcionamiento hepático, el estado nutricional y la severidad de una enfermedad, pueden afectar la manera en que el cuerpo responde a los medicamentos, pero los genes también contribuyen de manera muy influyente^{6,12,41}.

La investigación en farmacogenética se ha ampliado para abarcar más campos de la medicina, adquiriendo especial importancia en enfermedades complejas incluidos los trastornos psiquiátricos, en los que la farmacoterapia es insuficiente y / o muy cara. Grandes expectativas, incluyendo la esperanza de un tratamiento "a la medida" o "individualizado" para cada paciente en función de su perfil genético se contemplaron al inicio de este campo. Sin embargo, una visión más realista, reconociendo la influencia significativa de los factores ambientales y clínicos, se ha mantenido durante los últimos años. Se han obtenido hallazgos positivos en otros campos, y en el largo plazo, parece inevitable que alguna forma la información de la farmacogenética influirá en el tratamiento clínico en psiquiatría^{37,38,42}.

2.6.1. Farmacogenética de la ganancia de peso inducida por antipsicóticos.

En el área de la farmacogenética, un fenotipo que se estudia son los eventos adversos o efectos secundarios a los medicamentos. En el tratamiento de la esquizofrenia, se sabe que un alto porcentaje de los pacientes abandonan su tratamiento debido a la falta de eficacia o a la aparición de efectos adversos generados por el medicamento⁴³. Las diferencias inter-individuales para la ganancia de peso y la agregación de este fenotipo entre familias ha llevado a proponer la existencia de factores

genéticos involucrados.³⁷ El uso de los antipsicóticos se relaciona con diversos eventos adversos, entre los más importantes se encuentra la disquinesia tardía, agranulocitosis, síntomas extrapiramidales y la ganancia de peso^{13,44}.

Hasta la fecha, se han analizados diversas variantes genéticas asociadas con la farmacodinamia o farmacocinética de los AP o del evento adverso particular^{18,31,45,46}.

Debido a la variabilidad interpersonal con respecto a la ganancia de peso, hasta la fecha se desconoce la existencia de predictores clínicos. La ingesta de alimentos y el peso corporal se encuentran regulados por la interacción de múltiples sistemas de neurotransmisores en diversas regiones cerebrales. Diversos grupos han estudiado el posible papel de variantes genéticas de los sistemas monoaminérgicos y genes relacionados con la ingesta de alimentos y con relación a la ganancia de peso inducida por fármacos^{17,38,47}. Sin embargo, numerosos genes han pasado al primer plano de forma convincente, como el gen *5HTR2C*, gen de la *leptina* y *DRD2*, además nuevos genes de susceptibilidad están siendo descubiertos mediante técnicas para el estudio farmacogenético cada vez más sofisticados. De estos el gen que más se ha estudiado es el gen *5HTR2C*, a partir de los estudios en modelos animales que demuestra que se encuentra involucrado en la ingesta de alimentos⁴⁸⁻⁵¹.

2.7. CONTROL Y REGULACIÓN DE LA INGESTA/SACIEDAD

El hipotálamo forma parte de un sistema en el cual se integra la regulación de la composición corporal con la ingesta y el gasto de energía (ver Imagen 2).

Una serie de estímulos en diferentes sistemas relacionados con el estado metabólico son recibidos en el hipotálamo, los cuales modulan la liberación de péptidos hipotalámicos que regulan la ingesta alimentaria y el eje hipotálamo hipofisario^{19,27,52,53}.

Las principales áreas hipotalámicas que participan en la regulación de la conducta alimentaria son: 1) El núcleo hipotalámico ventromedial (VMN) -cuya lesión produce aumento en la ingesta y obesidad-. 2) El área hipotalámica lateral (LHA) cuya lesión produce disminución en la ingesta y anorexia. 3) El núcleo paraventricular recibe información aferente de otros núcleos cerebrales relacionados con la ingesta. 4) El núcleo arcuato del hipotálamo tiene dos circuitos neuronales opuestos: un circuito que estimula la ingesta formado por neuropéptido YyAGRP (el péptido relacionado agouti) y otro circuito que inhibe la ingesta constituido por la POMC (proopiomelanocortina) y CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina)¹⁸. Los dos circuitos envían sus señales principalmente al núcleo paraventricular y también a otros núcleos hipotalámicos los cuales directamente modulan la conducta alimentaria. Ambos circuitos son influidos por hormonas periféricas que son capaces de cruzar la barrera hematoencefalica^{19,32}.

El hipotálamo también recibe estímulos aferentes del sistema nervioso central (vágales y catecolaminérgicos), estímulos hormonales (insulina, leptina, colecistoquinina y glucocorticoides) estímulos hormonales gastrointestinales (grelina, péptido YY).

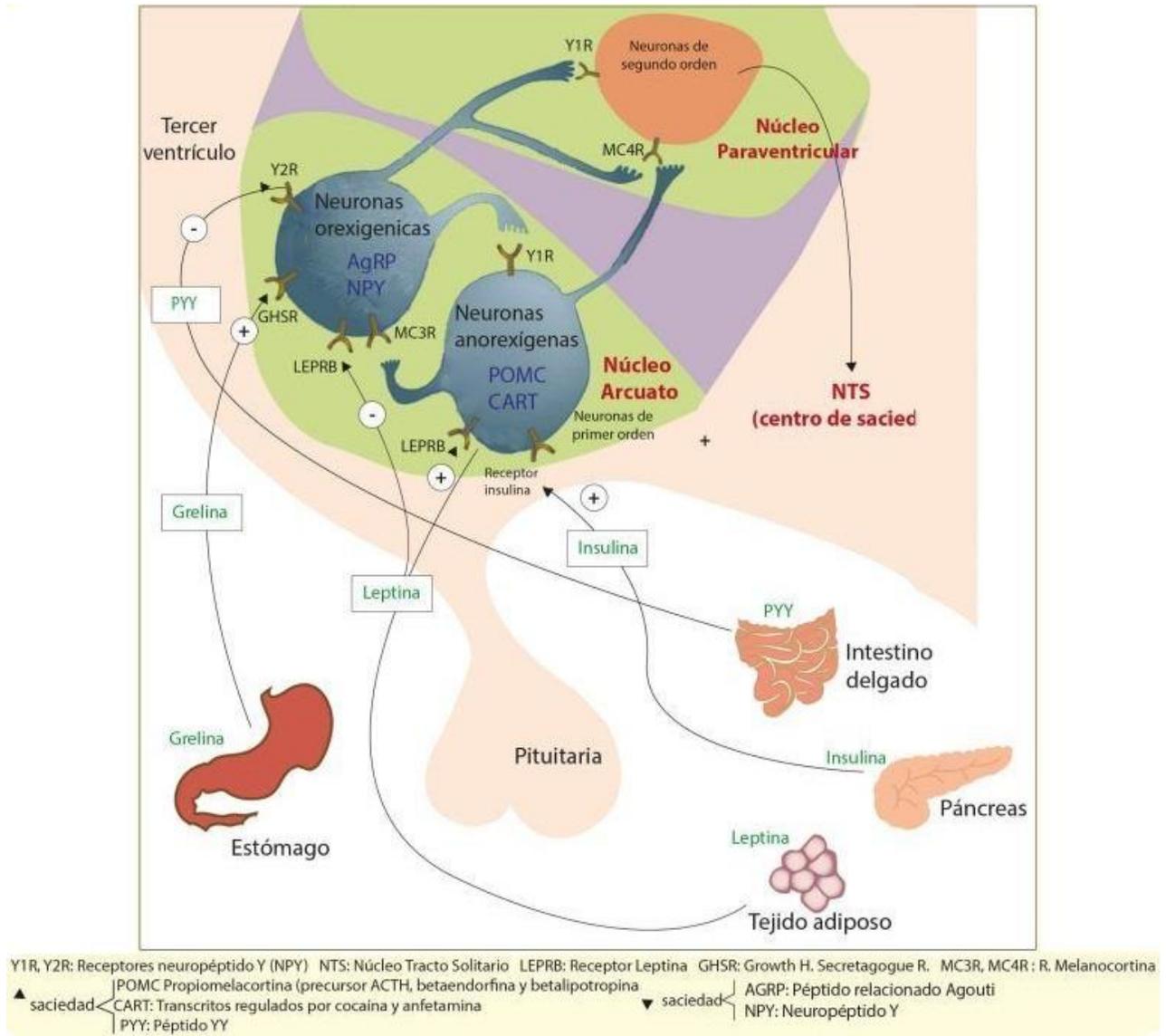


Imagen 2- Sistemas de control hipotalámico de la ingesta de alimentos.

Tomado de themedicalbiochemistrypage.org

2.7.1 Señales aferentes que se integran en el hipotálamo:

Noradrenalina: es sintetizada en áreas del tallo cerebral como el complejo vagal dorsal y el locus coeruleus, estas áreas proyectan al hipotálamo, tálamo y corteza. La inyección de noradrenalina dentro del PVN en roedores, produce un aumento en la ingesta y el peso corporal.

Dopamina: Los efectos de la dopamina pueden variar dependiendo de la región, por ej. las vías dopaminérgicas mesolímbicas contribuyen a aspectos de recompensa en el consumo de comida. Por el contrario, la señales de dopamina en hipotálamo situadas tanto en núcleo arcuato como en el dorsomedial inhiben la ingesta.

Serotonina: Su producción principal se encuentra en la porción caudal del tallo cerebral, esto incluye el núcleo del rafé dorsal, el cual proyecta ampliamente al cerebro. Los agonistas del receptor de serotonina suprimen la ingesta alimentaria al estimular receptores 5HT_{2C} en el núcleo arcuato hacia neuronas que se proyectan hacia el núcleo paraventricular (Imagen 3), mientras que los antagonistas poseen el efecto contrario^{19,27}.

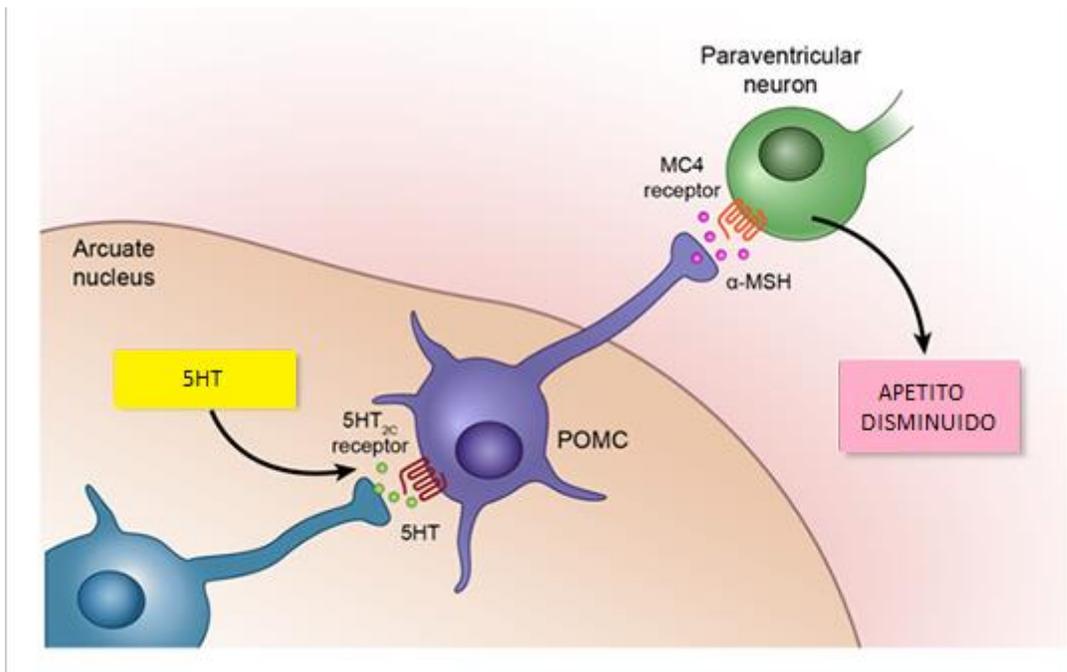


Imagen 3. El papel de los receptores 5HT_{2C} en la inhibición de la ingesta en el hipotálamo. Tomado de drbrucekehr.com/5ht2c-mc4r

El sistema de la serotonina ha sido un foco de numerosos estudios en los que los ASG están asociados con el mayor riesgo de aumento de peso al antagonizar fuertemente a la serotonina (5-HT). Los receptores de serotonina son blancos fuertes del ASG. Estudios de neuroimagen muestran la alta ocupación de Receptores 5-HT₂ por SGA. Así mismo las variantes genéticas en los genes de los receptores *5-HTR2C* han sido fuertemente ligadas con la respuesta a la clozapina y a la risperidona^{54,55}. Además, los receptores 5-HT influyen en las vías centrales que afectan la saciedad y el hambre. El agonista de 5-HT, d-fenfluramina, es un potente supresor del apetito. Por otra parte, estudios en animales y en humanos reportan una fuerte evidencia de que los niveles de 5-HT y la señalización pro-saciedad son positivamente relacionados^{15,20,27,35}.

2.8. GEN *5HTR2C* Y LA GANANCIA DE PESO INDUCIDA POR ANTIPSICÓTICOS

De los genes receptores de la serotonina, *5HTR2C* es el gen que ha sido estudiado más extensamente en la ganancia de peso inducida por antipsicóticos^{48,50,56,57}.

Los receptores HT_{2C} se distribuyen ampliamente en muchas áreas del cerebro humano, incluyendo el cuerpo estriado, la corteza prefrontal y el sistema límbico. Estas áreas están relacionadas con funcionamiento ejecutivo, la memoria, el procesamiento emocional, control de ingesta/saciedad y las funciones motoras.

El gen del receptor *HTR2C* se encuentra en el cromosoma Xq23. Este gen codifica un receptor acoplado a la proteína G de siete transmembranas. La proteína codificada responde a la señalización a través del neurotransmisor serotonina. El ARNm de este gen está sujeto a múltiples eventos de edición de ARN (Imagen 4). Se predice que la edición

de ARN altera la estructura del segundo bucle intracelular, generando formas de proteínas alternativas, lo cual se traduce en una capacidad distinta para interactuar con la proteína G intracelular.

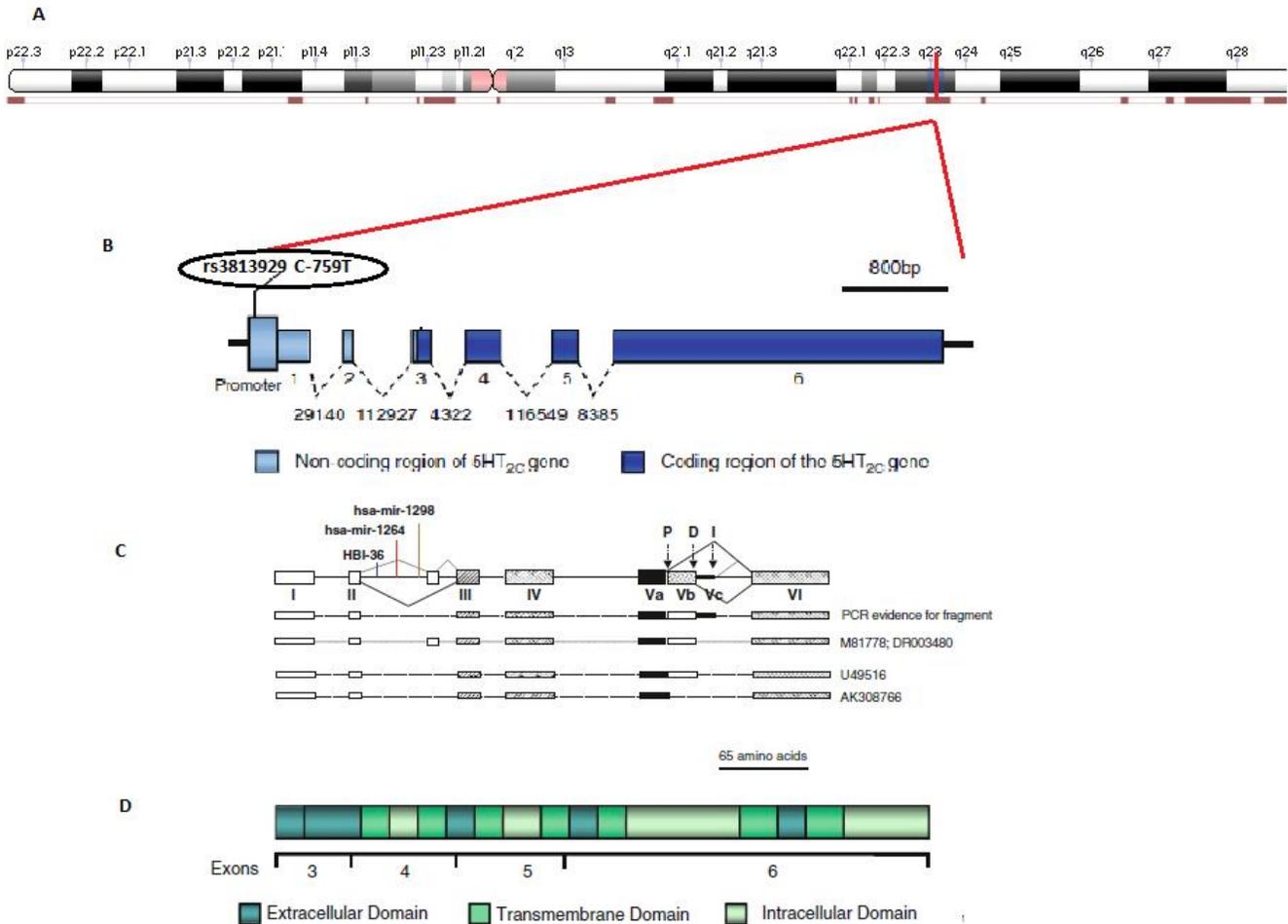


Imagen 4.- (A) Ideograma del cromosoma X, el Gen 5HT_{2C} se encuentra localizado Xq23 (en el brazo largo, en la región 2, banda 3). (B) Esquema del gen 5-HT_{2C} que muestra los exones, el tamaño de los intrones y la ubicación de las variantes rs3813929 C-759-T dentro del pormotor. El gen 5HT_{2C} ocupa aproximadamente 326 kb en el DNA. (C) Descripción general de los pre-RNAm del receptor de serotonina, los exones se indican mediante cuadros y números romanos. Las isoformas del RNAm se indican debajo del gen, el exón V sufre un empalme alternativo, el sitio del empalme puede ser proximal, distal e intrónico I (P, D e I). (D) Esquema de la proteína 5-HT_{2C} que muestra los los dominios proteicos que corresponden a los exones codificantes en el DNA. La proteína 5-HT_{2C} abarca siete transmembranas, consta de 458 aminoácidos y tiene un peso molecular peso de 51.8 kDa.

Se han detectado anomalías en la edición de ARN de este gen en víctimas de suicidio que sufren de depresión.^{58,59} La variación natural en el promotor y las regiones 5' no codificantes y codificantes de este gen pueden mostrar una asociación estadísticamente significativa con enfermedades mentales y trastornos del comportamiento. El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes diferentes de transcripción.⁵⁹

El receptor HT2C está implicado en la regulación de la ingesta de alimentos en los roedores. Los ratones knockout para *HTR2C* muestran hiperfagia crónica que conduce a la obesidad y la hiperinsulinemia.²¹ En los seres humanos, estudios de asociación han relacionado al polimorfismo rs3813929 (-759 C/T) con la obesidad y la diabetes tardía en la población sin diagnóstico psiquiátrico.

El alelo de menor frecuencia global (GMAF por sus siglas en inglés) es el alelo T con una frecuencia de 0.134^{60,61}. Aun no existen estimaciones de la frecuencia del alelo T de este polimorfismo en población mexicana, sin embargo la estimación en grupos de descendientes de mexicanos en Los Ángeles, E.U. es de 0.146^{62,63}.

Al menos 17 estudios han informado sobre la asociación entre el SNP rs3813929 (-759 C/T) en *5HTR2C* y el aumento de peso inducido por antipsicóticos^{38,45,54,64-66}. Diez de esos 17 estudios reportaron hallazgos significativos donde el alelo C se asoció con un aumento de peso más que el alelo T después del tratamiento con antipsicótico, especialmente con la clozapina y la olanzapina, ambos de los cuales tienen una alta afinidad para el receptor 5HT2C. Un meta-análisis de 8 estudios con 588 pacientes

encontró que el alelo T fue un factor protector contra el aumento de peso inducido por fármacos antipsicóticos. El alelo C fue asociado con más del doble de riesgo de ganancia de peso, 7-10% o más del peso corporal inicial. De los 9 estudios publicados después del meta-análisis, 5 han informado también hallazgos positivos. A pesar de esto Grădinaru y cols., en el 2016 no encontró una asociación significativa entre este polimorfismo y el incremento de peso inducida por iloperidona, probablemente debido a que la iloperidona se une a receptores 5HT_{2C} sólo mínimamente⁶⁷. En general, la evidencia hasta ahora sugiere que el SNP rs3813929 (-759 C/T) en *HTR2C* puede desempeñar un importante papel en la ganancia de peso inducida por medicamentos antipsicóticos^{49,64,67-69}.

2.9. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD EN MÉXICO EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.

El sobrepeso, la obesidad y sus complicaciones son un problema de salud pública importante en el país. Este problema ha aumentado en todas las edades, regiones y grupos socioeconómicos, lo que ha llevado a nuestro país a ocupar el segundo lugar en el mundo en obesidad en adultos. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 ENSANUT en México, el 73% de las mujeres mayores de 20 años (20.52 millones de personas) tiene obesidad o sobrepeso y 69% de los hombres mayores de 20 años (16.96 millones de personas) y el 26% de niños (5.54 millones de personas)⁷⁰.

La obesidad es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares (las dos principales causas de mortalidad general en México), entre otras complicaciones⁷¹.

Los pacientes con esquizofrenia tienen una esperanza de vida, hasta 20 más corta en comparación con la población general, siendo la enfermedad cardiovascular una de las principales causa de muerte⁴³.

Aunque en México no se ha descrito la prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con esquizofrenia, se piensa que es mayor en personas con este diagnóstico que en la población general. Tal hecho se complica por la ganancia de peso asociada al uso de antipsicóticos. Esta realidad ha generado la obligación de desarrollar estrategias para fortalecer una estricta vigilancia clínica en estos sujetos debido a sus características clínicas, mismas que contribuyen a una mayor vulnerabilidad para presentar problemas cardiovasculares, en un país en el que la obesidad ya es un problema emergente de salud pública⁷⁰.

3.METODOLOGÍA

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los fármacos antipsicóticos son el tratamiento principal para trastornos psicóticos y son ampliamente prescritos para la mayoría pacientes con esquizofrenia, a menudo para toda la vida. A pesar de sus beneficios para aliviar muchos síntomas de esquizofrenia, la ganancia de peso por uso de estos fármacos contribuye a la morbi-mortalidad para muchos pacientes. Por desgracia, un predictor fiable del aumento de peso no ha sido encontrado. Actualmente los médicos recetan medicamentos basándose en las propiedades de los fármacos probados en ensayos clínicos, mas no en los factores de variabilidad interpersonal que permiten menores efectos secundarios inducidos por los mismos.

3.2. JUSTIFICACIÓN

Los estudios de farmacogenética como el presente trabajo de investigación, constituyen una posibilidad viable de optimizar y personalizar el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia, por lo que conocer la variabilidad genética interpersonal en relación con la ganancia de peso podrá contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estos estudios han comenzado a converger en algunas variantes genéticas que están asociadas a la ganancia de peso por uso de antipsicóticos. Diversos genes candidatos han sido reportados con relación a la ganancia de peso y cambios metabólicos asociado a ASG. Actualmente se desconoce si los factores genéticos asociados con estos efectos secundarios reportados en otras poblaciones del mundo son los mismos para la población mexicana.

En otros grupos étnicos (principalmente en Asiáticos, Caucásicos y Afroamericanos), la identificación del alelo C de la variante rs3813929 (-759 C/T) en el gen *5HTR2C* han tenido cierta reproducibilidad. En México y en Latinoamérica no existen estudios de este tipo, por lo que esta investigación puede brindar información relevante acerca de las variantes alélicas del gen *5HTR2C* en un grupo étnico diferente a los que se han estudiado con anterioridad.

3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre variante rs 3813929 (-759 C/T) el gen *5HTR2C* y la ganancia de peso inducida por antipsicóticos de segunda generación en pacientes mexicanos con el diagnóstico de esquizofrenia?

3.4. HIPÓTESIS

Existe una asociación entre el alelo C de la variante rs3813929 (-759 C/T) del gen *5HTR2C* con la ganancia de peso inducida por antipsicóticos de segunda generación en pacientes mexicanos con esquizofrenia.

3.5. OBJETIVOS

3.5.1.OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de la variante rs3813929 (-759 C/T) del gen *HTR2C* la ganancia de peso inducida por antipsicóticos de segunda generación en pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia.

3.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar el cambio en el peso y porcentaje de grasa corporal a 12 semanas de seguimiento con la presencia de los alelos C/T de la variante rs3813929 (-759 C/T) del gen *HTR2C*,de acuerdo con el nivel de riesgo para ganancia de peso del antipsicótico empleado
2. Comparar las características demográficas (sexo, edad, estado civil, escolaridad, nivel socioeconómico y ocupación) entre los pacientes que presenten cambios en el peso corporal a 12 semanas de seguimiento y aquellos que no muestren cambios en su peso corporal.

3. Comparar las variables clínicas de la esquizofrenia (edad de inicio, tiempo de evolución) entre los pacientes que presenten cambios en el peso corporal a 12 semanas de seguimiento y aquellos pacientes que no muestren cambios en su peso corporal.

4. Comparar el nivel de ingesta de alimentos y actividad física entre los pacientes que presenten cambios en el peso corporal a 12 semanas de seguimiento y aquellos pacientes que no muestren cambios en su peso corporal.

3.6. MATERIAL Y MÉTODOS

3.6.1. *Diseño del estudio.*

Se trata de un estudio comparativo, longitudinal y prospectivo⁷².

3.6.2. *Tamaño de la muestra.*

El tamaño de muestra fue calculado de acuerdo con la fórmula de proporción^{73,74}.

$$n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p*(1-p)]$$

En donde:

n = Tamaño de la muestra

EDFF = Efecto del diseño

N = Población

p = Proporción estimada

d = Nivel de precisión deseado

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población)(N):	1000000
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	12%+/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo- $EDFF$):	1

Intervalo	Confianza (%)	Tamaño de la muestra
80%		70 pacientes

3.6.3. Criterios de inclusión

1. Pacientes con el diagnóstico de Esquizofrenia de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR que acudan a tratamiento en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRFM).

2. Cualquier género

3. Pacientes de mexicanos con padres y abuelos nacidos en México

4. Edad entre 18 y 50 años

5. Que aceptaron la extracción de una muestra de sangre.

6. Pacientes que iniciaron tratamiento con ASG de riesgo moderado (quetiapina, risperidona) o alto (olanzapina, clozapina) para ganancia de peso en:

a) Su primer episodio de esquizofrenia que fueron vírgenes a tratamiento.

ó

b) Pacientes con curso crónico de esquizofrenia que dejaron el tratamiento al menos por un período de 2 semanas previa a la inclusión en el estudio

7. Que desearan participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado.

3.6.4. Criterios de Exclusión

1. Pacientes con discapacidad intelectual, delirium, demencia, con cuadro psicótico secundario a daño orgánico o asociado a uso de sustancias, otros trastornos del neurodesarrollo cualquier diagnóstico psiquiátrico/neurológico que confunda el diagnóstico de esquizofrenia.
2. Pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos, paroxetina o mirtazapina.
3. Pacientes en tratamiento con estabilizadores del ánimo (carbamazepina, litio, ácido valpróico)
4. Pacientes con dependencia a sustancias con excepción de nicotina y/o cafeína.
5. Pacientes agitados o agresivos al momento del escrutinio clínico.
6. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

3.6.5. Criterios de eliminación

1. Por retiro del consentimiento por parte del paciente y/o sus familiares.
2. Por cambio del antipsicótico durante las 12 semanas de seguimiento.
3. Por una adherencia al tratamiento menor al 75%.

3.6.6- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES		
VARIABLES	TIPO	MEDICIÓN
<i>Sociodemográficas</i>		
Sexo	Nominal	Femenino/Masculino
Edad	Dimensional	Años
Estado civil	Nominal	Con pareja/Sin pareja
Escolaridad	Dimensional	Años de estudio
Nivel socioeconómico	Ordinal	Estudio socioeconómico
Ocupación	Nominal	Ninguna Empleado Hogar Estudiante
<i>Clínicas</i>		
Edad de inicio	Dimensional	Años
Tiempo de evolución	Dimensional	Semanas
Peso corporal	Dimensional	Kg
Porcentaje de grasa corporal	Dimensional	%
Índice de masa corporal	Dimensional	Kg/m ²
Nombre del antipsicótico de segunda generación	Nominal	Nombre
Riesgo para ganancia de peso del ASG	Nominal	Medio Alto
Dosis equivalente a clorpromazina	Dimensional	mg
Gravedad de síntomas de la Esquizofrenia	Ordinal	Puntaje de PANSS
Actividad Física	Dimensional	Horas
Nivel de Ingesta	Ordinal	Escala análoga visual (cm)
<i>Genéticas</i>		
Polimorfismo rs3813929del genHTR2C.	Categórica	Alelo C/ Alelo T

3.6.7 Instrumentos de evaluación

a) SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I Disorders).

La SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I Disorders) se ha diseñado para realizar el diagnóstico de la mayoría de los trastornos clínicos (Eje I)^{75,76}.

La SCID surgió al convertirse el DSM-III en un sistema de clasificación psicopatológica frecuentemente utilizado (1985). Su difusión general se produjo con el DSM-III-R (1990). Posteriormente (1996) ha sido adaptada para ser utilizada con el DSM-IV (1996). Es esta última versión la que se ha traducido y adaptado en nuestro país (1999)^{77,78}.

La SCID-I consta de dos tipos de entrevista:

1- *Una entrevista* de exploración del sujeto, su entorno y sus problemas clínicos, denominada *Visión general*.

2- *Entrevistas específicas que constituyen los siguientes módulos:*

A) *episodios afectivos*

B) *síntomas psicóticos*

C) *trastornos psicóticos*

D) *trastornos del estado de ánimo*

E) *trastornos relacionados con sustancias*

F) *ansiedad y otros trastornos*

Confiabilidad. Debido a que el SCID-I no constituye una entrevista completamente estructurada y exige el juicio clínico del entrevistador, la habilidad del SCID-I, la consistencia depende en gran medida de las circunstancias específicas que se emplea.

Diversos estudios que usan SCID-I centrándose en grupos diagnósticos particulares han obtenido valores de Kappa de 0.7 a 1.00, siendo el valor de Kappa para la esquizofrenia de 0.7.

Validez. No existe un modelo ideal (o estándar) para los trastornos psiquiátricos. En ocasiones el SCID-I es utilizado como estándar definitivo para comparar otros instrumentos debido a que ocupa los criterios del DSM-IV, el cual se estableció mediante validación de consenso por expertos⁷⁷.

b) Cuestionario Internacional de Actividad Física (International Physical Activity Questionnaire “IPAQ” en español. Argentina). Formato corto autoadministrado de los últimos 7 días.

La actividad física se define como *“cualquier movimiento del cuerpo producido por el sistema músculo-esquelético del que resulta un gasto energético”*. La poca actividad física ha sido identificada como un agente relevante en el desarrollo de enfermedades crónicas tales como la obesidad, la patología cardiovascular, y el síndrome metabólico⁷⁹.

Diferentes países propusieron un cuestionario estándar, adaptado culturalmente para medir los niveles de actividad física a nivel poblacional, el cual fue denominado Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ). La versión larga del cuestionario

proporciona información completa y detallada sobre los patrones de actividad física en 4 dominios diferentes, incluyendo tareas domésticas, tiempo libre, actividades laborales y de transporte. La versión corta incluye preguntas para caminar, actividad física moderada y vigorosa, así como para comportamiento sedentario⁷⁹⁻⁸¹.

El IPAQ versión corta, ha sido validado para evaluar a pacientes con Esquizofrenia. Los datos de fiabilidad y validez se obtuvieron a partir de una muestra de 35 pacientes ambulatorios con un diagnóstico DSM-IV de esquizofrenia⁸². La reproducibilidad test-retest se evaluó en la misma semana y el criterio de validez se evaluó en un acelerómetro RT3. Se encontró un coeficiente de correlación de 0,68. Hubo una correlación significativa (0,30, $p > 0,05$) entre los datos RT3 y el gasto energético estimado derivado de la IPAQ. Aunque en México no existen estudios de validación de IPAQ, no obstante esta escala fue utilizada en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012⁷⁰.

c) Escala visual análoga para evaluarla ingesta de alimentos.

Para realizar una escala análoga visual se traza una línea de 10 centímetros, en donde el extremo de la izquierda es el 0 que es el estado mínimo de una condición clínica y el de la derecha el 100, que implica el estado máximo de la misma condición. Aunque la escala puede ser de autoaplicación, se recomienda siempre hacer una medición accesoria por parte del clínico. El valor que se captura para analizar es el número de milímetros que se asignen en la línea.

Las escalas visuales análogas son válidas en tanto que se están íntimamente ligadas a la práctica clínica general, y su confiabilidad ha demostrado ser bastante buena⁸³.

La siguiente escala fue utilizada en el presente proyecto:

Marque el nivel de ingesta de alimentos que ha tenido durante las últimas 4 semanas.



d) Escala de Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS).

La Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS, de las siglas en inglés para Positive and Negative Syndrome Scale) desarrollada por Kay y col (1987), es una escala que mide severidad de los distintos síntomas presentes en la esquizofrenia, y permite evaluar los cambios en respuesta al tratamiento⁸⁴.

La Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) es uno de los instrumentos más utilizados para valorar la sintomatología de los pacientes con esquizofrenia. Numerosos estudios han analizado la estructura factorial de esta escala, y han propuesto la existencia de cinco factores: negativo, positivo, excitación, ansiedad/depresión y desorganización (o cognitivo). Para la Validación del PANSS de cinco componentes en México se reclutaron 150 pacientes con esquizofrenia entre mayo de 2002 y septiembre de 2003. La estructura de cinco factores de la PANSS en pacientes mexicanos con esquizofrenia permite mayor investigación para aclarar los distintos aspectos clínicos de la esquizofrenia. El análisis de componentes principales de los cinco factores explicaron el 53,4% de la varianza ⁸⁵.

En cuanto a su consistencia interna se encontraron las siguientes alfa de cronbach: Factor negativo=0.86, factor excitación=0.81, Factor positivo=0.89, factor ansiedad/depresión=0.80, factor cognitivo= 0.80.

Se evaluó la validez concurrente de los 5 factores, mostrando asociaciones superiores a $r = 0.42^{76}$

e) Báscula tipo TANITA.

Para medición de peso y porcentaje de grasa corporal y agua se empleó la báscula Tanita modeloUM-076. Esta báscula cuenta con cuatro electrodos en la base, los monitores Tanita envían una señal de baja frecuencia totalmente que circula entre el líquido del tejido muscular pero que ofrece resistencia (denominada bioimpedancia) en los tejidos grasos. A partir del resultado de la resistencia, y teniendo en cuenta datos como el sexo, la altura y el peso de la persona, se calcula a través de ecuaciones, el porcentaje de grasa corporal de cada uno⁸⁶.

Las balanzas Tanita tienen alrededor de un margen del 5 por ciento de error en comparación con las pruebas estándar de oro de la composición corporal; hidrodensitometría y pruebas DEXA (absorciometría de rayos X de doble energía)⁸⁷. Sin embargo, el margen de error es de sólo el 1 por ciento al volver a probar el mismo individuo en circunstancias idénticas. Las balanzas Tanita no son tan precisas como las técnicas de oro estándar, que son extremadamente prácticas y fáciles de usar. Si se usan correctamente, las balanzas de Tanita pueden ser una herramienta eficaz para el seguimiento de los cambios en la composición de tu cuerpo con el tiempo⁸⁸.

f) Instrumento de Adherencia al Tratamiento(Criterios de O' Donnell)

Para la presente investigación se emplearon los criterios propuestos por O' Donnell et al. los cuales se basan en información clínica obtenida del paciente y del proveedor del tratamiento (familiar, cuidador, enfermera, psiquiatra). Consta de 4 categorías que equivalen al porcentaje de tiempo que el paciente cumplió con su tratamiento:

Adherencia

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

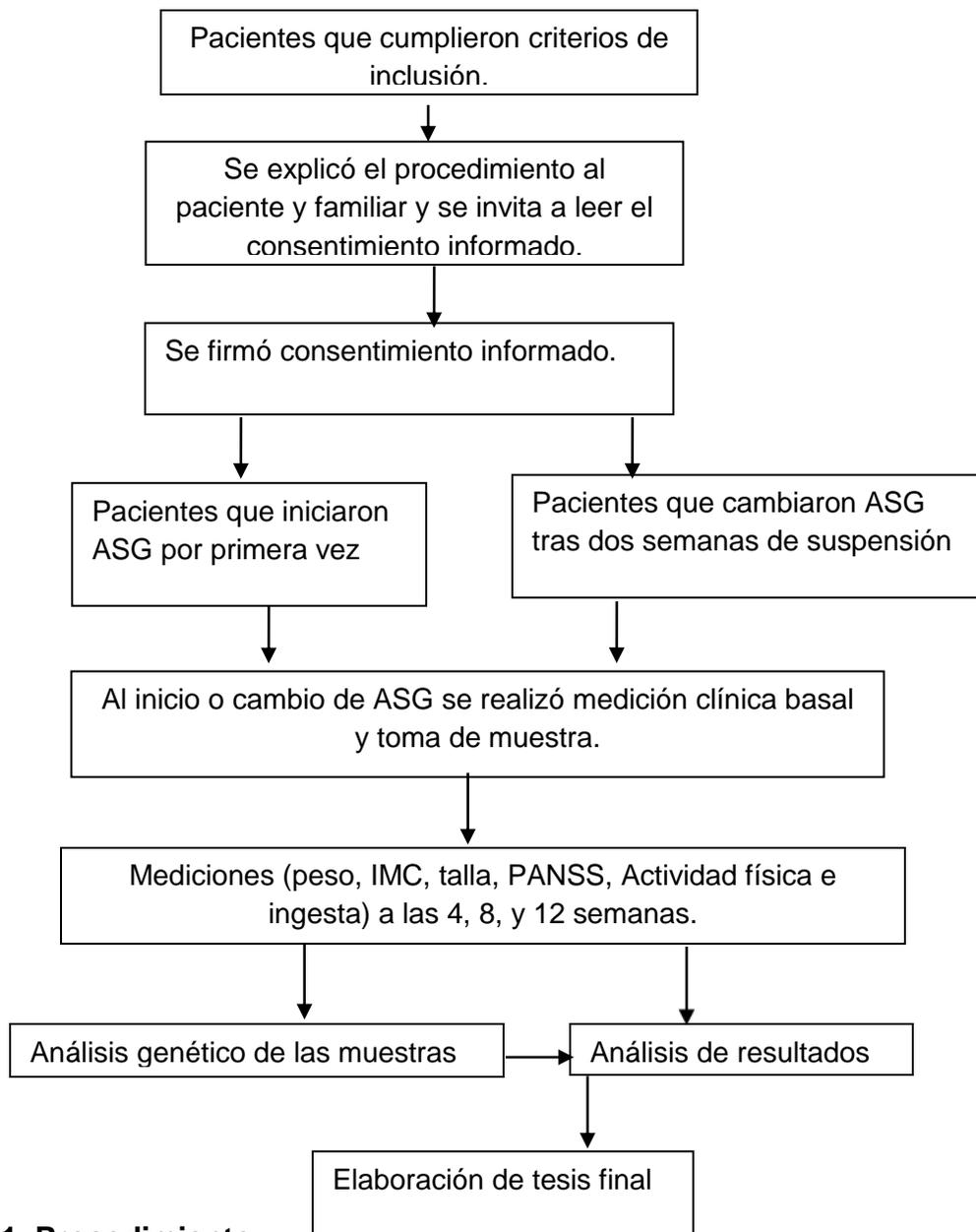
De forma posterior se dicotomizó a los pacientes en “Buena adherencia” aquellos que presentan un puntaje $\geq 75\%$ o “Pobre adherencia” $\leq 74\%$ ⁸⁹.

En el presente estudio una pobre adherencia se consideró como criterio de eliminación debido al sesgo de evaluación longitudinal que representaría para el objetivo del estudio

3.7. PROCEDIMIENTO

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron invitados a participar en este estudio por parte de su médico tratante quien lo puso en contacto con el investigador. Posteriormente el investigador explicó al paciente y a su familiar el procedimiento a realizar en el estudio, si aceptaron, se les invitó a que leyeran el consentimiento informado y se respondieron dudas para proceder a la firma de éste.

El día de inicio del antipsicótico de segunda generación se realizó la toma de muestra de 5 ml. de sangre venosa, además el investigador midieron y registraron las variables clínicas (medición basal). Se realizó un seguimiento de las variables clínicas a las 4, 8 y a las 12 semanas. Finalmente, se realizó el análisis de asociación de las variables clínicas con las variantes alélicas (T/C) de la variante rs3813929 del gen *HTR2C* (Diagrama 1).



3.8. ANALISIS GENÉTICO

3.8.1. Método de extracción del ADN genómico usando el KIT FlexiGen QIAGEN®

De cada paciente se obtuvieron 10 ml de sangre periférica en tubos Vacutainer® con EDTA.

1. Cada tubo fue centrifugado a 2000 xg, 10 minutos a 4°C para obtener aproximadamente 500µL la fracción enriquecida de leucocitos (*buffy coat*).
2. El *buffy coat* de cada tubo Vacutainer® fue transferido con ayuda de una pipeta de transferencia a tubos O-ring de 2 mL.
3. Se agregaron 1250µ L de *Buffer* FG1 a cada tubo con *buffy coat* y se mezclaron por inversión 5 veces.
4. Inmediatamente los tubos son centrifugados durante 20 segundos a 10,000 x g en una microcentrifuga de ángulo fijo.
5. El sobrenadante se decantó y el tubo se mantuvo invertido sobre papel absorbente por aproximadamente 2 minutos, prestando atención que el *pellet* permaneciera en el tubo.
6. En un tubo tipo Falcon se preparó un mix con 500µL de *Buffer* FG2 y 5µL de QIAGEN® *Protease* (solución FG2/Proteasa) por cada muestra.
7. Se agregaron 500 uL de la solución FG2/Protease a cada muestra, se agitaron vigorosamente en agitador vortex hasta homogenizar totalmente el *pellet*.
8. Una vez disueltos todos los pellets, se centrifugaron todos los tubos de 3 a 5 segundos y posteriormente se incubaron las muestras en un baño seco por 10 minutos a 65°C.

9. Terminada la incubación, se centrifugaron brevemente para bajar todo el líquido y a continuación se agregaron 500µL de isopropanol (100%), y se mezclaron por inversión hasta que el DNA genómico se precipitó.
10. Se centrifugaron por 3 minutos a 10,000 x g.
11. El sobrenadante se decantó y el tubo se mantuvo sobre papel absorbente por un min.
12. Se agregaron 500µL de etanol al 70% y se agitaron con vortex hasta que se desprendió el *pellet*.
13. Se centrifugaron por 3 minutos a 10,000 x g.
14. El sobrenadante se decanta nuevamente y el tubo se mantuvo invertido sobre papel absorbente por aproximadamente 1 minuto.
15. El etanol se eliminó completamente usando un concentrador de muestras, donde las muestras permanecieron en vacío y a 65°C durante 15 minutos.
16. A cada muestra de ADN se le añadieron 200µL de solución TE (TRIS-EDTA) y se incubaron durante una hora a 65 C y se almacenaron a 4 C hasta ser cuantificadas.

3.8.2. Cuantificación del ADN.

Pureza de las muestras mediante espectrofotometría.

Mediante espectrofotometría se determinó la concentración y la pureza del producto purificado basándose en la capacidad de absorbancia a una longitud de onda determinada. La concentración de la muestra se calcula teniendo en cuenta el valor de absorbancia obtenido a una longitud de onda de 260nm mientras que la relación de absorbancias A260/280 se usará para evaluar la pureza de las muestras, las cuales tendrán que tener un rango de 1.8-2.0 nm. En cuanto a la absorbancia de 230 nm se muestran los valores de muestras contaminadas con sales, fenoles o carbohidratos, se considerará la relación de radio de A230/260 de 1.5-2.0 nm en valores óptimos para las muestras.

3.8.3. Genotipificación del polimorfismo rs3813929 (-759 C/T)

El procedimiento se realizó mediante el método fluorogénico 5' exonucleasa usando sonda TaqMan C_27488117_10. Los genotipos se obtuvieron por discriminación alélica utilizando el software SDS v2.1® de Real Time PCR 7500 Applied Biosystems®. El volumen final de la reacción fue de 7 µl, siendo 100 ng de DNA, 2.5 20x µl de Genotyping PCR Master Mix® (Thermo Fisher Scientific, USA), 2.367 µl de H₂O de PCR y 0.125 de sonda TaqMan®.

Las condiciones de ciclado fueron las siguientes: una pre-lectura a 60°C durante 30 segundos, un segundo estado de 95°C por 10 minutos, seguido de 50 ciclos de desnaturalización a 92°C por 15 segundos, la alineación y extensión a 60°C por 1 minuto, para finalizar con la post-lectura a 60°C por 30 segundos (imagen 5).

Condiciones de ciclado

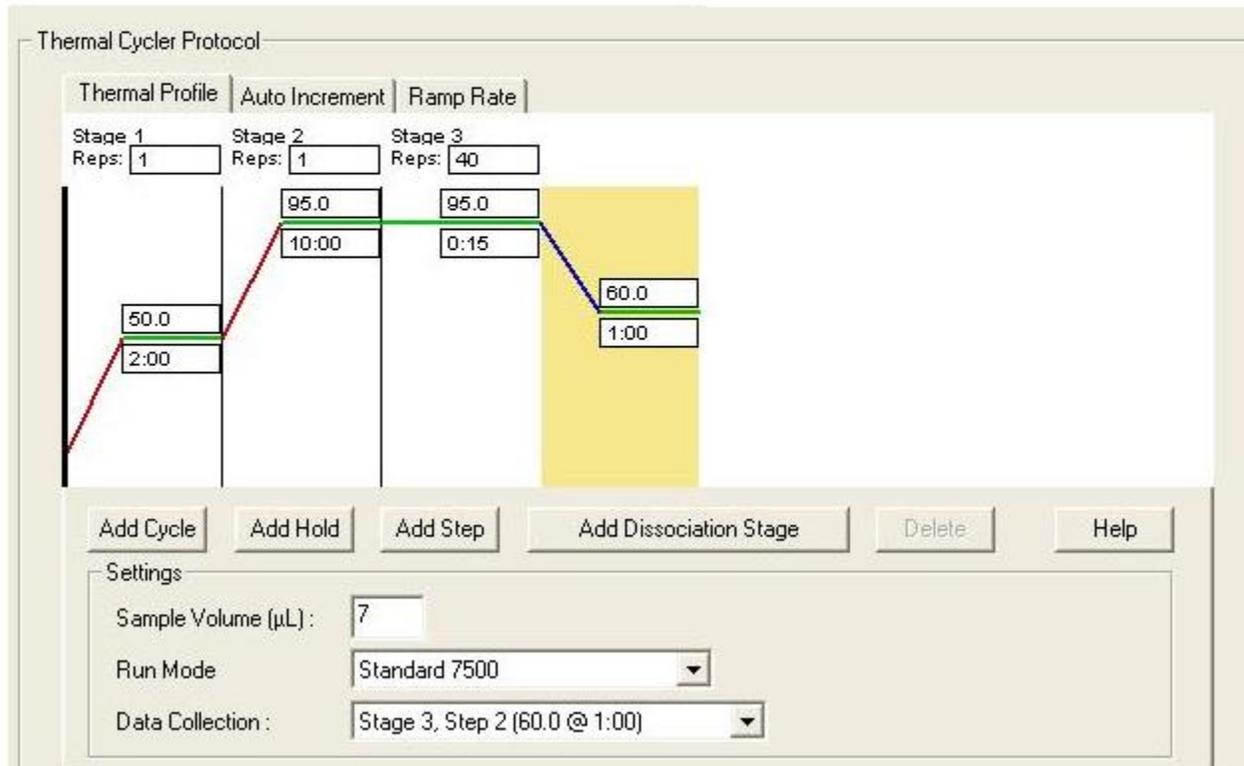


Imagen 5. Condiciones del ciclado durante la genotipificación

3.8.4. Lectura de los resultados:

Se realizó el análisis utilizando el software SDS v2.1® de Real Time PCR 7500 Applied Biosystems® el cual nos dio información de la calidad del experimento.

Las curvas que sobrepasaron el umbral fueron las que amplificaron a partir del ciclo número 15 para el gen durante la amplificación (imagen 6). Se visualizó la discriminación alélica tal como se muestra en la imagen 7. Se realizaron repeticiones posteriores de los experimentos para aquellas muestras que no amplificaron en un primer intento.

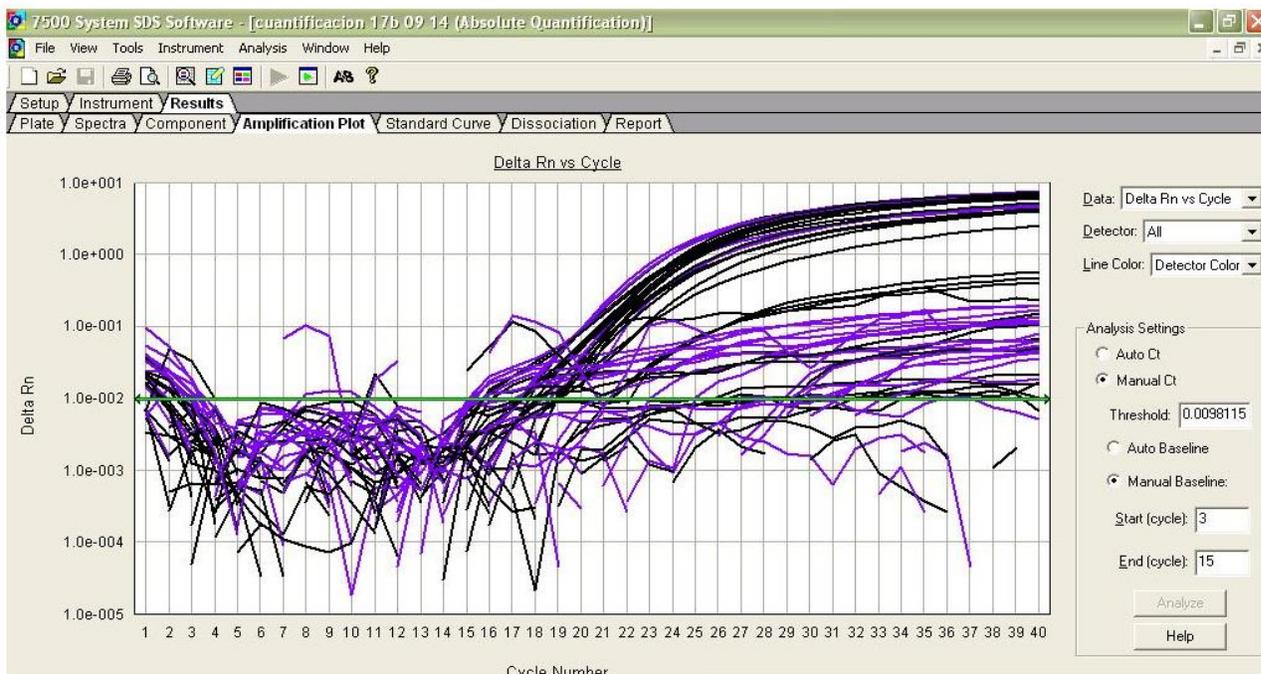


Imagen 6. Grafica de amplificación, el umbral está marcado en verde. Se realizó en tiempo real con sondas Taqman marcadas con fluorescencia en un equipo PCR 7500 Applied Biosystems®. El sistema realiza 40 ciclos de repeticiones para amplificar la captación de los fluoróforos que marcan a los alelos.

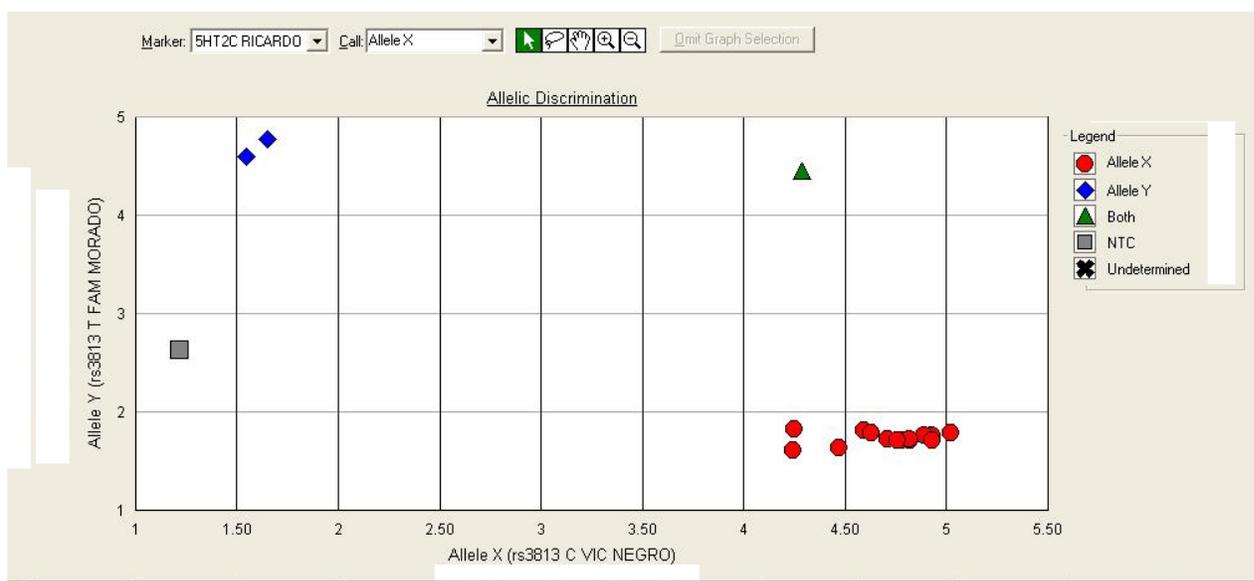


Imagen 7. Gráfica de distribución cartesiana de discriminación alélica: en rojo se muestran los homocigotos (o hemicigotos) para el alelo C, en azul se muestran los homocigotos (o hemicigotos) para el alelo T, en verde se muestran los heterocigotos.

3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar (D.E.) para las variables dimensionales. Como pruebas de hipótesis para la comparación entre grupos se utilizó la Chi (χ^2) y la T de Student para muestras independientes. Para la comparación de la ganancia de peso en el tiempo y entre los grupos conformados por genotipos y alelos se utilizó un modelo de covarianza (ANCOVA) que contuvo la medición basal como covariable y la conformación de grupos de acuerdo con genotipos y alelos como factor fijo. Los genotipos se analizaron mediante la prueba de X^2 en tablas de contingencia, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2. El nivel de significancia estadística se fijó en una $p \leq 0.05$.

3.10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se cumplieron con enunciados propuestos en de Helsinki⁹⁰ y con La ley General de Salud, Título Segundo⁹¹ en la que se señala que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Esta investigación se consideró como un estudio de riesgo mínimo. El consentimiento, además de voluntario fue informado y se pudo retiraren cualquier momento de la investigación (ANEXO 2).⁹²

Solo participaron los pacientes que aceptaron participar mediante la firma del consentimiento informado; durante toda la investigación se mantuvo la confidencialidad de los pacientes.

De acuerdo al informe Belmont (1979) se cumplieron con los siguientes principios básicos de investigación⁹³.

- Respeto por las personas o principio de autonomía, cuya aplicación práctica es la obtención del consentimiento informado.
- Beneficencia u obligación de proteger a las personas y asegurar su bienestar. Este principio así enunciado incluye, el denominado por Beauchamp y Childress, principio de “no-maleficencia”, basado en el principio hipocrático “primun non nocere”.
- Justicia, referida a la justicia distributiva. Es decir, el reparto equitativo de las cargas y los beneficios para todos los miembros de una clase similar de personas.

En el presente estudio, a los pacientes se les tomó una muestra de sangre venosa para el análisis de las variables alélicas. Se realizaron mediciones de peso, perímetro abdominal y tensión arterial sin constituir un riesgo para los pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría con el oficio Ref. CEI/C/063/2013 (ANEXO 1).

4. RESULTADOS.

Se incluyeron 75 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que iniciaron tratamiento con antipsicótico de segunda generación por indicación de su médico tratante, 69 (92%) de ellos terminaron el seguimiento hasta las 12 semanas.

Seis pacientes no terminaron el seguimiento: tres tuvieron menos del 75% de adherencia al antipsicótico, dos cambiaron de tratamiento y uno decidió retirar el consentimiento(Diagrama 2)

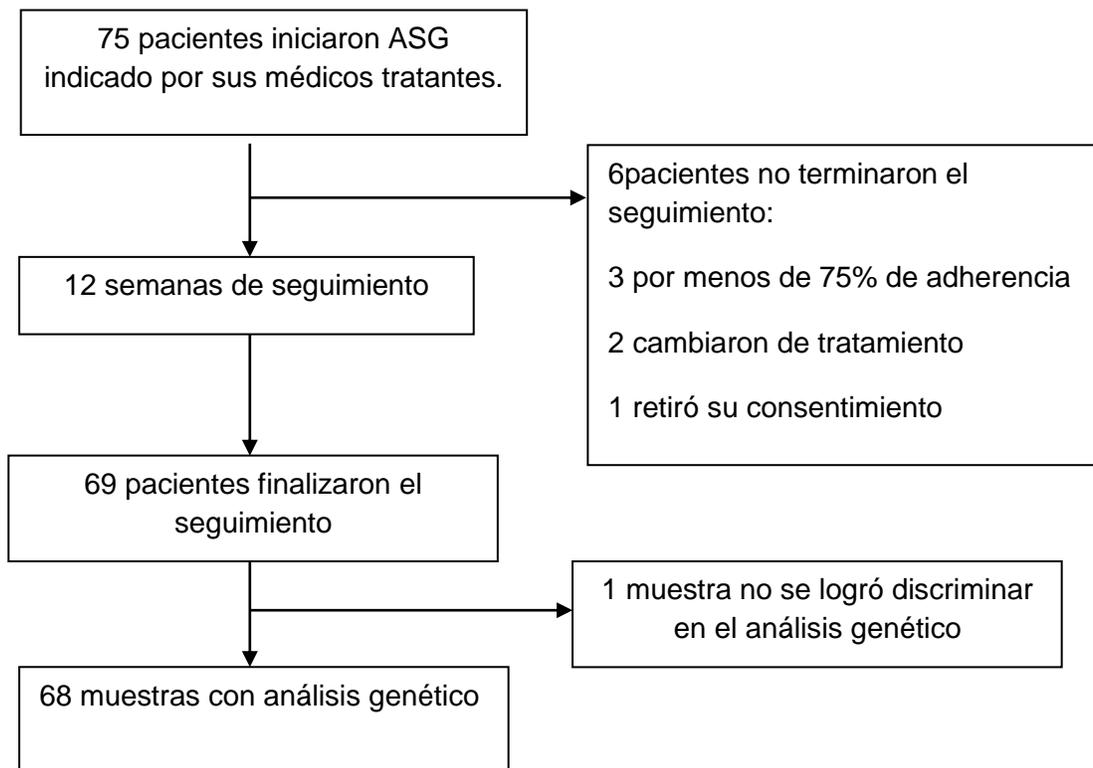


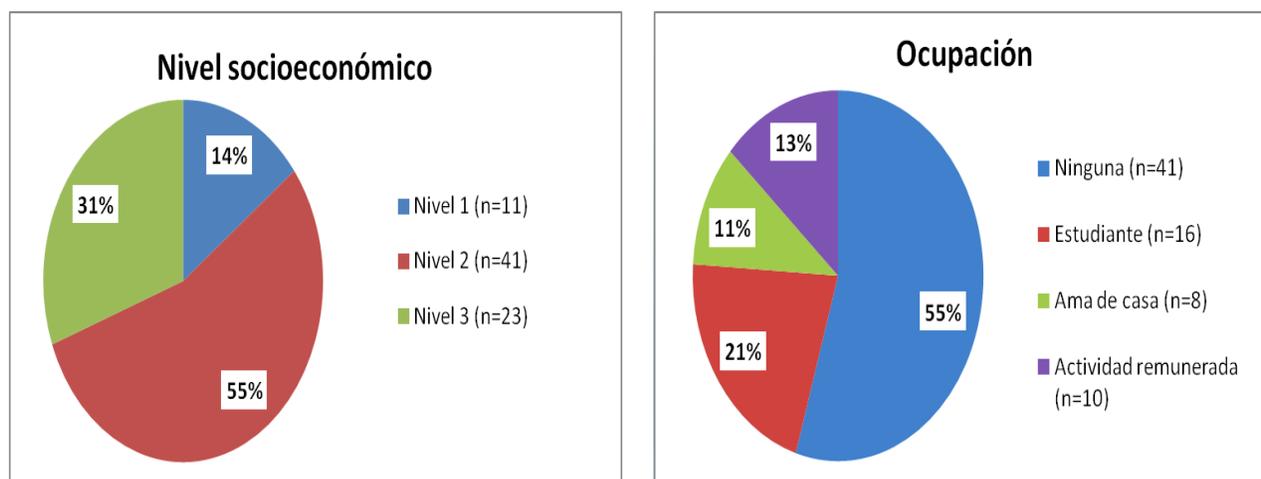
Diagrama 2. Resultados

4.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.

En la muestra, el 62.7% (n= 47) fueron hombres y 37.3% (n=28) fueron mujeres. La edad promedio fue de 29.5 años (D.E.= 9.66, 18-58 años) y la media de escolaridad fue de 11.2 años (D.E. = 2.69, 3-17 años). Sólo un 10.2% (n=8) de los pacientes incluidos reportaron tener una relación de pareja.

En cuanto al nivel socioeconómico, los sujetos presentaron predominantemente un nivel bajo (Nivel 1, 2 y 3), no hubo ningún paciente con nivel socioeconómico alto (mayor a Nivel 3) y en la ocupación, pocos pacientes refirieron tener una actividad remunerada (Gráfica 1).

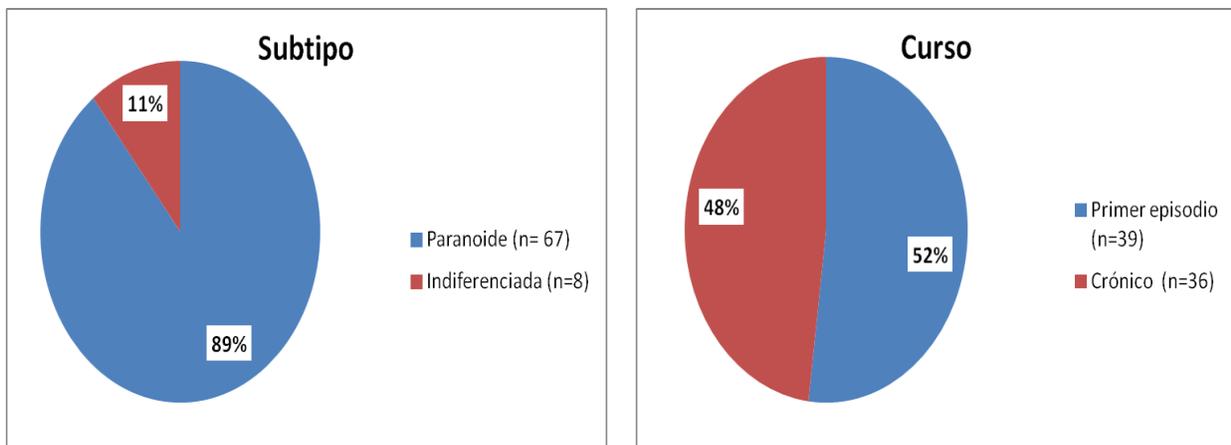
Gráfica 1. Nivel socioeconómico y ocupación



4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES.

El porcentaje de pacientes con primer episodio psicótico fue similar al de aquellos con curso crónico. El subtipo predominante del trastorno fue el paranoide, una pequeña proporción presentó el subtipo indiferenciado (Gráfica 2). No hubo casos con subtipo desorganizado, catatónico ni residual.

Gráfica 2. Subtipo y evolución de la esquizofrenia (DSM-IV).



La edad de inicio de los síntomas fue en promedio a los 22.9 años (D.E.= 5.61, 6-42 años), mientras que la edad de diagnóstico se refirió a los 25.4 años (D.E.= 6.38, 12-53 años). Su primer tratamiento lo recibieron a los 25.4 años (D.E.= 6.38, 12-53 años). La duración de psicosis no tratada (DPNT) tuvo un promedio de 136.88 semanas (D.E.= 111.01, 8-572 semanas), equivalente a más de dos años francos con síntomas psicóticos; y la evolución del padecimiento fue de 274.4 semanas (D.E.= 317.95, 11-1768 semanas).

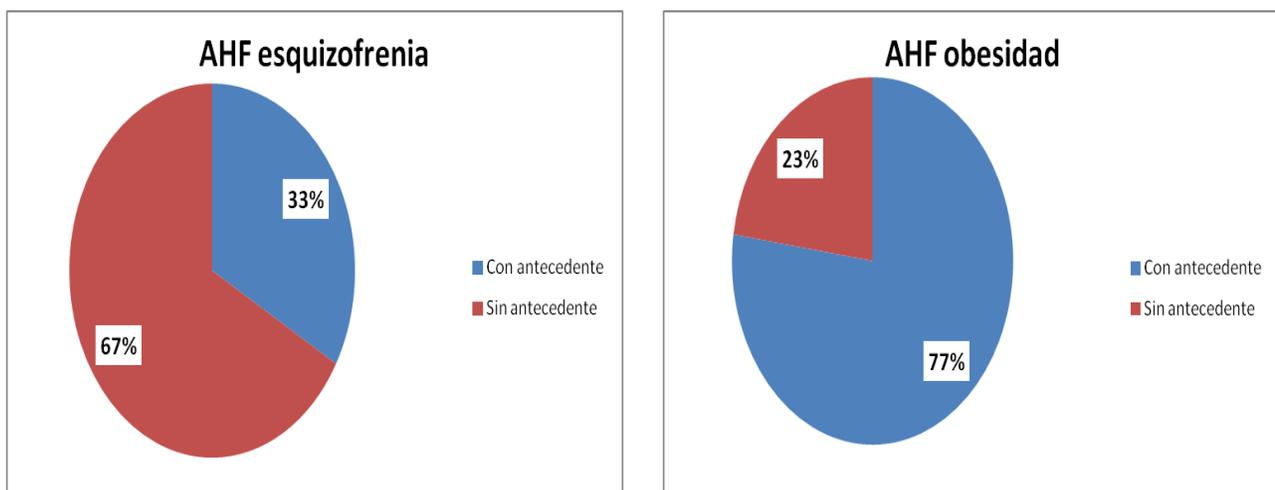
Un 57.3% de los pacientes incluidos (n=43) ha requerido alguna hospitalización a lo largo de su padecimiento, y de estos sujetos el número de hospitalizaciones en promedio

fue de 1.23(D.E.=0.48,1-3 veces), con una estancia intrahospitalaria promedio de 3.84 semanas (D.E.= 1.29, 2-10 semanas) por hospitalización.

Los pacientes presentaron comorbilidades psiquiátricas, principalmente con trastorno depresivo mayor en un 28 % (n=21), trastorno de ansiedad generalizada 13.3% (n=10)y fobia social 9.3% (n=7). Un 97 % (n= 73) de los sujetos desconocía la presencia de condiciones médicas comórbidas. Los estresores ambientales referidos principalmente fueron los familiares 64% (n=48), los económicos 44% (n=33)y los sociales 10.7% (n=8).

Los participantes reportaron un mayor porcentaje de antecedentes para obesidad, para el caso de la esquizofrenia una tercera parte tuvo antecedentes heredofamiliares para este trastorno(Gráfica 3).

Gráfica 3. Antecedentes heredofamiliares (AHF) para esquizofrenia y obesidad



Se evaluó la gravedad de los síntomas de la esquizofrenia mediante la escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS) de cinco factores (Tabla 1):

Tabla 1. Medias y D. E de la PANSS en la medición basal.

Subdimensión	Media	D. E
PANSS positivo	34.23	3.40
PANSS negativo	27.13	2.73
PANSS cognitivo	26.73	3.23
PANSS excitabilidad	14.07	2.52
PANSS depresión/ ansiedad	14.01	2.39
PANSS total	115.99	10.04

En cuanto a los hábitos dietéticos, sólo un 2.7% (n=2) de los sujetos reportó una dieta hipocalórica, mientras un 50.7% (n=38) refirió una dieta balanceada y un 46.7% (n=35) señaló una dieta hipercalórica. El 46.7% (n=35) de los pacientes refirieron el consumo actual de tabaco, con un promedio de 5.1 cigarrillos por día (1-15 cigarrillos, D.E.=3.54).

La ingesta se evaluó mediante una escala análoga visual (EAV) del 0 al 10, la autopercepción de los pacientes fue en promedio de 3.71 (D.E.= 1.41, 1-8) y la percepción de los familiares fue de 3.60 (D.E.= 1.28, 1-8), indicativo de una percepción moderada de ingesta tanto por parte de los pacientes como de sus familiares.

Los parámetros somatométricos en la muestra presentaron los siguientes promedios basales: peso 71.5 kg (D.E.= 11.18, 45-96 kg), grasa 24.6% (D.E.=5.77, 13-40%) e IMC 26.24 kg/m² (D.E.= 3.32, 17-34).

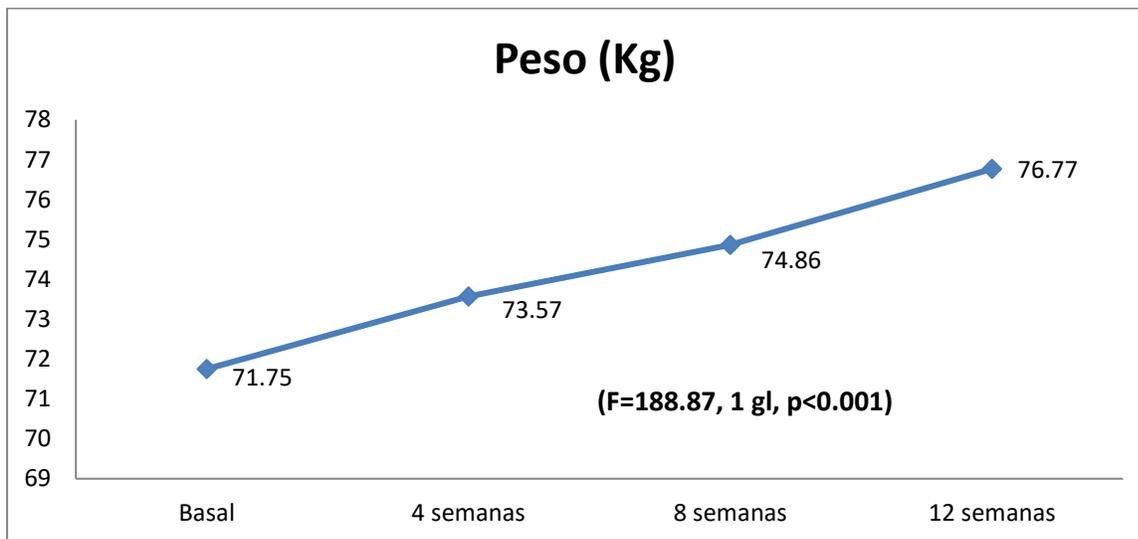
El nivel de actividad física basal fue evaluado mediante el Cuestionario Internacional de Actividad Física (CIAF), se pudo observar que los pacientes caminaban

en promedio 5.84 días a la semana (D.E.= 1.45, 2-7 días,) durante un tiempo de 29.07 minutos por día(D.E.=12.80, 10-70 minutos), además reportaron permanecer sentados durante 232.27 minutos al día(D.E.=129.61, 60-720 minutos), equivalente a casi 10 horas.

4.3. GANANCIA DE PESO, % GRASA E IMC A LO LARGO DE 12 SEMANAS DE SEGUIMIENTO.

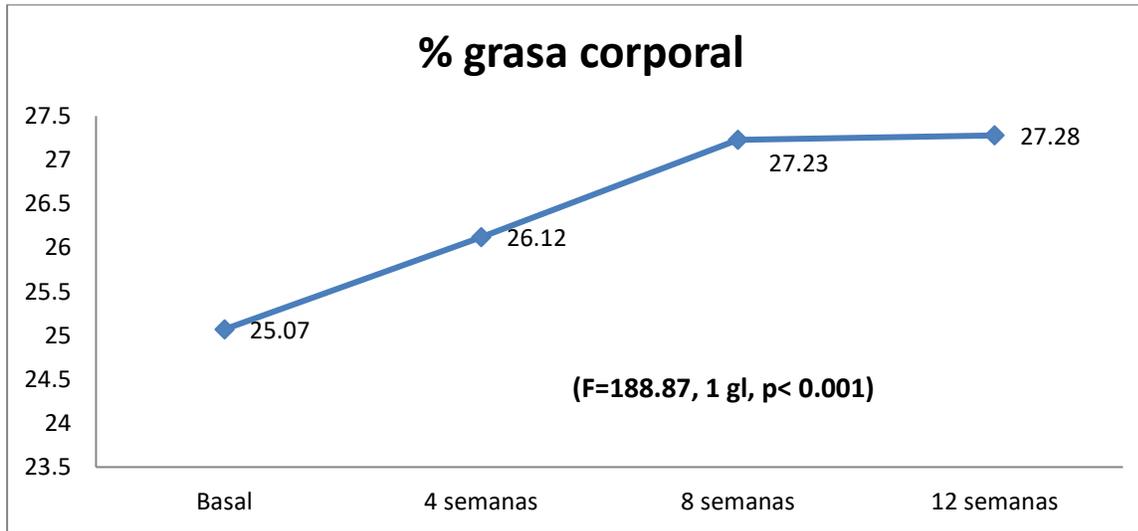
Los pacientes incrementaron un promedio de 5.02 kg de peso corporal tras concluir el seguimiento. En la Gráfica 4 se muestran los promedios de peso (kg) en la medición basal, a las 4, 8 y 12 semanas.

Gráfica 4. Peso promedio de la muestra a lo largo del seguimiento

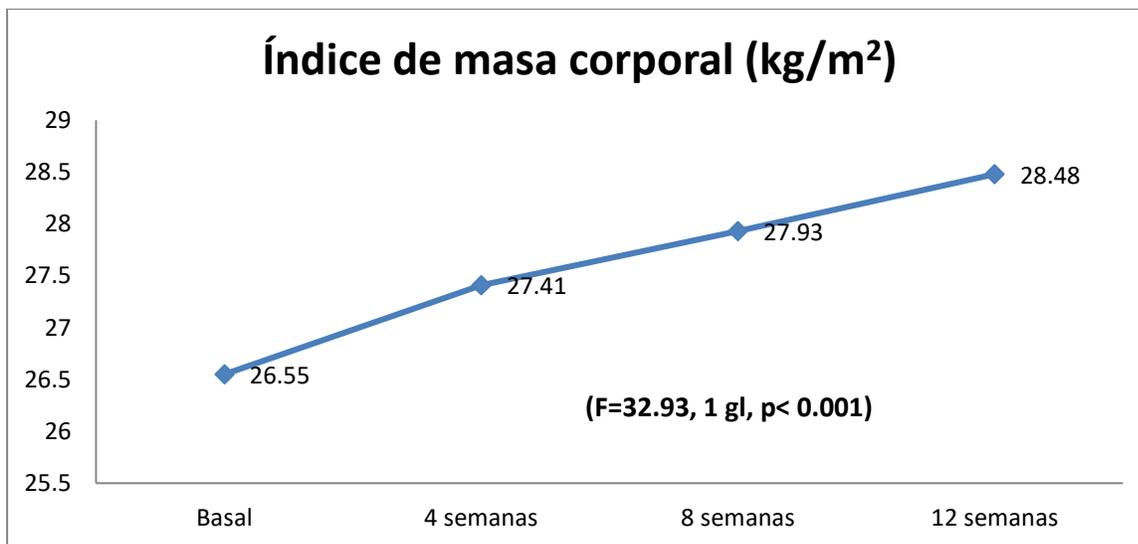


De la misma forma, los sujetos incluidos en la muestra presentaron un aumento significativo de 2.21% en la media de grasa corporal y de 1.93 kg/m² en el I.M.C., tal como se muestra en las Gráficas 5 y 6.

Gráfica 5. Porcentaje de grasa promedio de la muestra a lo largo del seguimiento



Gráfica 6. IMC promedio de la muestra a lo largo del seguimiento



4.4. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS SEGÚN LA GANANCIA DE PESO.

Al dividir a la muestra de acuerdo con incremento de peso según los criterios de la FDA, encontramos que un 38.7% (n=29) de los pacientes presentaron un incremento \geq 7% sobre su peso basal y un 61.3% (n=46) presentó un incremento por debajo de ese porcentaje.

No se encontraron diferencias en las variables demográficas entre los pacientes que presentaron ganancia de peso por criterios de la FDA y aquellos que no la presentaron (tabla 2).

Tabla 2- Características demográficas. Comparación según la ganancia de peso.

Variables demográficas		Ganancia de peso(según la FDA)		Estadística
		<7%	≥7%	
Edad (años)		x= 28.83,DE= 9.67	x=30.76, DE= 9.71	t= -.84, 73 gl., p= 0.40
Escolaridad (años)		x=11.30, DE= 2.50	x=11.07, DE=3.01	t= .36, 73 gl., p= 0.71
Género	Masculino	29 (63%)	18 (62.1%)	$\chi^2 = 0.007$, 1 gl, p=0.93
	Femenino	17 (37%)	11 (37.9%)	
Nivel socioeconómico	Nivel 1	7 (15.2%)	4 (13.8%)	$\chi^2 = 0.029$, 2 gl, p= 0.98
	Nivel 2	25 (54.3%)	16 (55.2%)	
	Nivel 3	14 (30.4%)	9 (31%)	
Estado Civil	Sin pareja	41 (89.1%)	26 (89.7)	$\chi^2 = 0.005$,1gl, p= 0.94
	Con pareja	5 (10.9%)	3 (10.3%)	
Ocupación	No remunerado	40 (87%)	25 (86.2%)	$\chi^2 = 0.09$, 1gl, p= 0.92
	Remunerado	6 (13%)	4 (13.8%)	

4.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SEGÚN LA GANANCIA DE PESO

En las variables clínicas, la ganancia de peso \geq al 7% fue mayor para los pacientes que recibieron tratamiento con antipsicóticos de riesgo alto para ganancia de peso,

principalmente con olanzapina. De los pacientes que reportaron fumar, los que consumieron menos cigarrillos por día presentaron un incremento $\geq 7\%$. Para el resto de las características clínicas no existieron diferencias, tal como se muestra en la Tabla 3

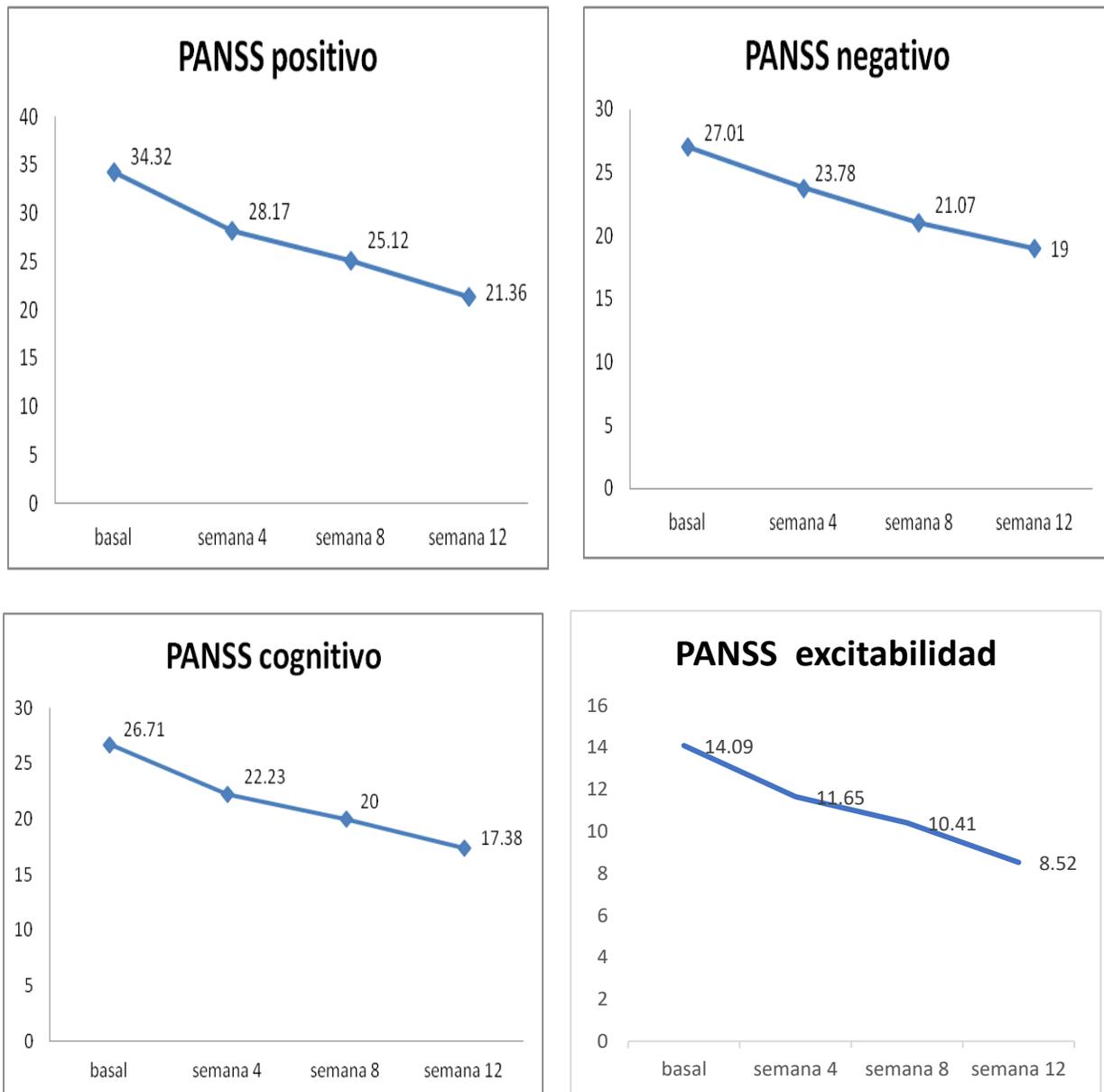
Tabla 3. Características clínicas: Comparación según la ganancia de peso.

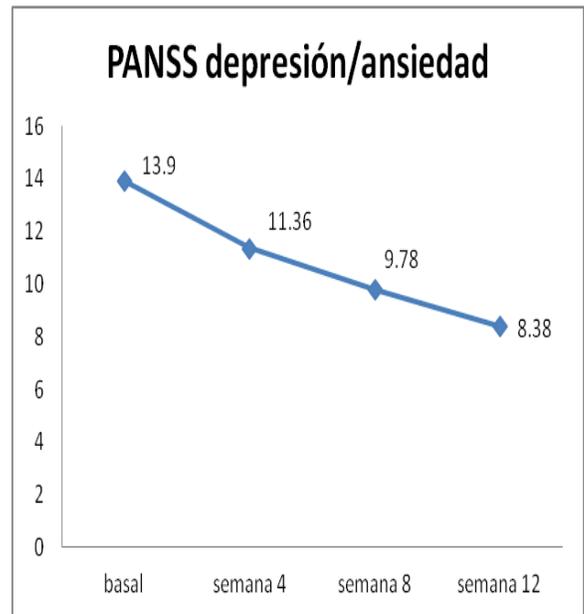
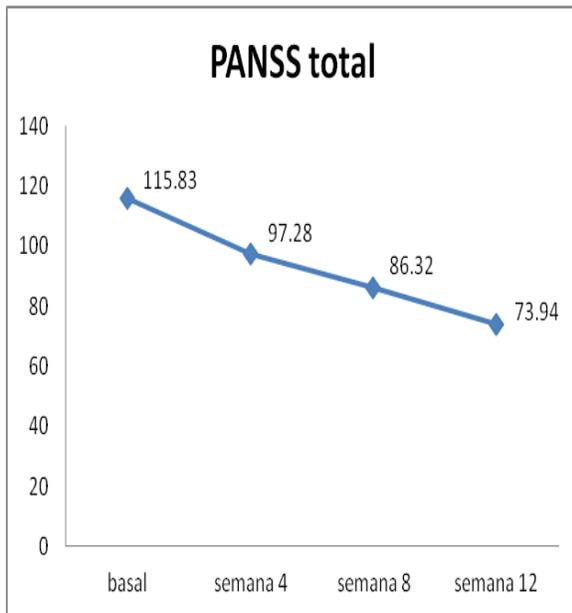
Variable		Ganancia de peso según FDA		Estadístico
		<7%	$\geq 7\%$	
Edad Inicio		x=22.48, DE= 5.92	x=23.59, DE= 5.10	t= -0.83, 73 gl., p= 0.40
Edad DX		x=25.00, DE= 7.06	x=26.07, DE= 5.16	t= -0.70, 73 gl., p= 0.48
Edad 1er Tx		x=25.00, DE= 7.06	x=26.10, DE= 5.15	t= -0.72, 73 gl., p= 0.47
DPNT (semanas)		x=136.24, DE=106.12	x=137.90, DE= 120.29	t= -0.06, 73 gl., p= 0.95
# Hospitalizaciones		x=1.28, DE= 0.52	x=1.14, DE= 0.36	t=0.84, 41 gl., p=0.40
Semanas de hosp.		x=3.83, DE= 0.88	x=3.86, DE=1.91	t= -0.70, 41 gl., p= 0.94
Evolución		x=221.78, DE= 243.76	x=358.48, DE= 399.76	t= -0.65, 73 gl., p= 0.10
No. de cigarrillos/día		x=22, DE= 243.76	x=221.78, DE= 243.76	t= -3.03, 33 gl., p= 0.007
Diagnóstico (subtipo)	Paranoide	42 (91.3%)	25 (86.2%)	$\chi^2 = 0.48$, 1 gl p= 0.48
	Otro	4 (8.7%)	4 (13.8%)	
Tabaquismo	No	24 (52.2%)	16 (55.2%)	$\chi^2 = 0.06$, 1 gl, p= 0.80
	Si	22 (47.8%)	13 (44.8%)	
Dieta	Hipocalórica	0 (0%)	2 (6.9 %)	$\chi^2 = 3.51$, 2 gl, p= 0.17
	Balanceada	25 (54.3%)	13 (44.8%)	
	Hipercaleórica	21 (45.7 %)	14 (48.3 %)	
AHF.de Obesidad	Sin AHF	10 (21.7%)	7 (24.1 %)	$\chi^2 = 0.05$, 1 gl, p= 0.80
	Con AHF	36 (92.9 %)	22 (75.9 %)	
Riesgo del Antipsicótico	Moderado	32 (69.6 %)	10 (34.5 %)	$\chi^2 = 8.88$, 1 gl, p= 0.003
	Alto	14 (30.4 %)	19 (65.5 %)	
Antipsicótico	Quetiapina	7 (15.2 %)	3(10.3 %)	$\chi^2 = 12.16$, 3 gl, p= 0.007
	Risperidona	25 (54.3 %)	7 (24.1 %)	
	Clozapina	6 (13 %)	3 (10.3 %)	
	Olanzapina	8 (17.4 %)	16 (55.2 %)	

4.6. GRAVEDAD SINTOMÁTICA SEGÚN LA GANANCIA DE PESO Y EL RIESGO DEL ANTIPSICÓTICO.

Se observó una reducción en la gravedad sintomática evaluada con la PANSS a lo largo del seguimiento en el total de la muestra (Gráfica 7).

Gráfica 7. PANNS de cinco factores en el tiempo de seguimiento





Al realizar las comparaciones en el tiempo x grupo x incremento de peso en términos del antipsicótico, únicamente se observó una influencia de estas variables en los cambios sintomáticos de la subescala de Excitabilidad (Tabla 4); en las dimensiones restantes, el tipo de antipsicótico empleado y el incremento de peso no influyeron de forma directa en el cambio observado en la gravedad sintomática.

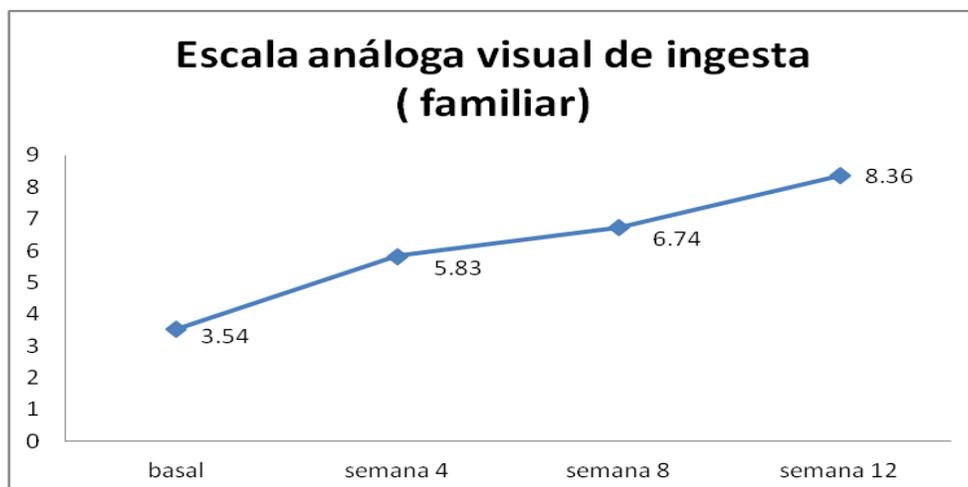
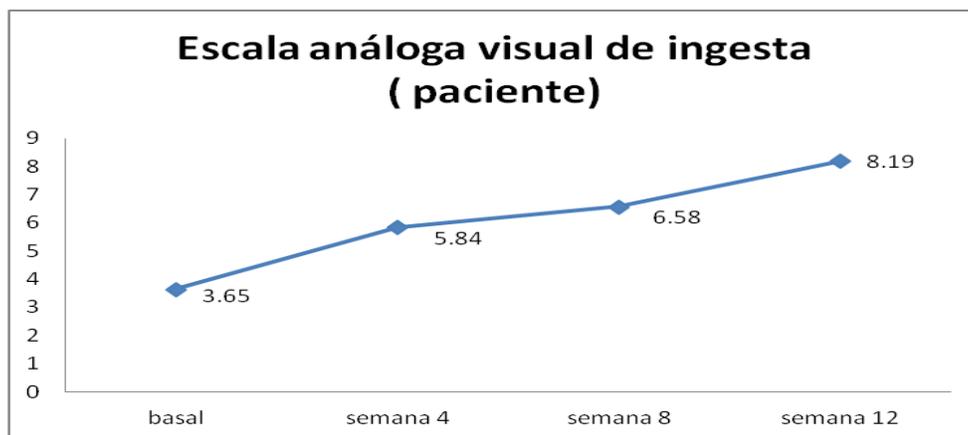
**Tabla 4. Subescalas de PANSS en el tiempo.
Comparación según el % peso ganado y riesgo del antipsicótico.**

Subescala PANSS		Nivel de riesgo del Antipsicótico	Grupo % peso		Estadística (análisis de covarianza)
			< 7% de ganancia	≥ 7% de ganancia	
PANSS Positivo	Media	Medio	34.04	34.70	Tiempo:F= 520.07, 1 gl, p<0.001
	Basal	Alto	34.08	34.68	Tiempo * % peso:F= 1.44, 1 gl, p=0.23
	Cambio	Medio	-13.45	-13.90	Tiempo * Riesgo:F= 1.52, 1 gl, p=0.22
		Alto	-10.77	-13.66	Tiempo * % peso * Riesgo: F= 0.41, 1 gl, p=0.52
PANSS Negativo	Media	Medio	26.67	27.40	Tiempo:F= 307.82, 1 gl, p<0.001
	Basal	Alto	28.08	26.58	Tiempo * % peso:F= 0.56, 1 gl, p=0.45
	Cambio	Medio	-8.19	-8.60	Tiempo * Riesgo:F= 0.12, 1 gl, p=0.72
		Alto	-8.54	-7.11	Tiempo * % peso * Riesgo: F= 1.11, 1 gl, p=0.29
PANSS Cognitivo	Media	Medio	26.11	26.70	Tiempo:F= 392.62, 1 gl, p<0.001
	Basal	Alto	28.31	26.47	Tiempo * % peso:F= 0.01, 1 gl, p=0.89
	Cambio	Medio	-8.63	-10.40	Tiempo * Riesgo:F= 0.06, 1 gl, p=0.80
		Alto	-10.39	-9.27	Tiempo * % peso * Riesgo: F= 2.93, 1 gl, p=0.09
PANSS Excitación	Media	Medio	13.56	14.00	Tiempo:F= 318.23, 1 gl, p<0.001
	Basal	Alto	15.38	14.00	Tiempo * % peso:F= 0.22, 1 gl, p=0.64
	Cambio	Medio	-4.44	-5.80	Tiempo * Riesgo:F= 1.00, 1 gl, p=0.32
		Alto	-6.84	-5.37	Tiempo * % peso * Riesgo: F= 5.24, 1 gl, p=0.02
PANSS Depresión/ Ansiedad	Media	Medio	14.04	13.00	Tiempo:F= 299.55, 1 gl, p<0.001
	Basal	Alto	14.23	13.95	Tiempo * % peso:F= 1.33, 1 gl, p=0.25
	Cambio	Medio	-6.11	-4.50	Tiempo * Riesgo:F= 0.04, 1 gl, p=0.83
		Alto	-5.31	-5.37	Tiempo * % peso * Riesgo: F= 0.82, 1 gl, p=0.36
PANSS Total	Media	Medio	114.33	115.80	Tiempo:F= 578.21, 1 gl, p<0.001
	Basal	Alto	119.31	115.58	Tiempo * % peso:F= 0.05, 1 gl, p=0.82
	Cambio	Medio	-43.11	-43.42	Tiempo * Riesgo:F= 0.37, 1 gl, p=0.54
		Alto	-40.93	-40.44	Tiempo * % peso * Riesgo: F= 0.23, 1 gl, p=0.63

4.7 NIVEL DE INGESTA SEGÚN LA GANANCIA DE PESO Y EL RIESGO DEL ANTIPSICÓTICO.

Se presentó un incremento en el nivel de ingesta reportado en la Escala Análoga Visual (EAV) por los pacientes y sus familiares a lo largo del tiempo de seguimiento (Gráfica 8). Los pacientes que recibieron tratamiento con antipsicóticos de riesgo alto reportaron un mayor incremento de la ingesta comparado con los de riesgo medio, hallazgo que fue replicado de acuerdo con la percepción de los familiares (Tabla 5).

Gráfica 8. Nivel de ingesta en el tiempo de seguimiento de la muestra



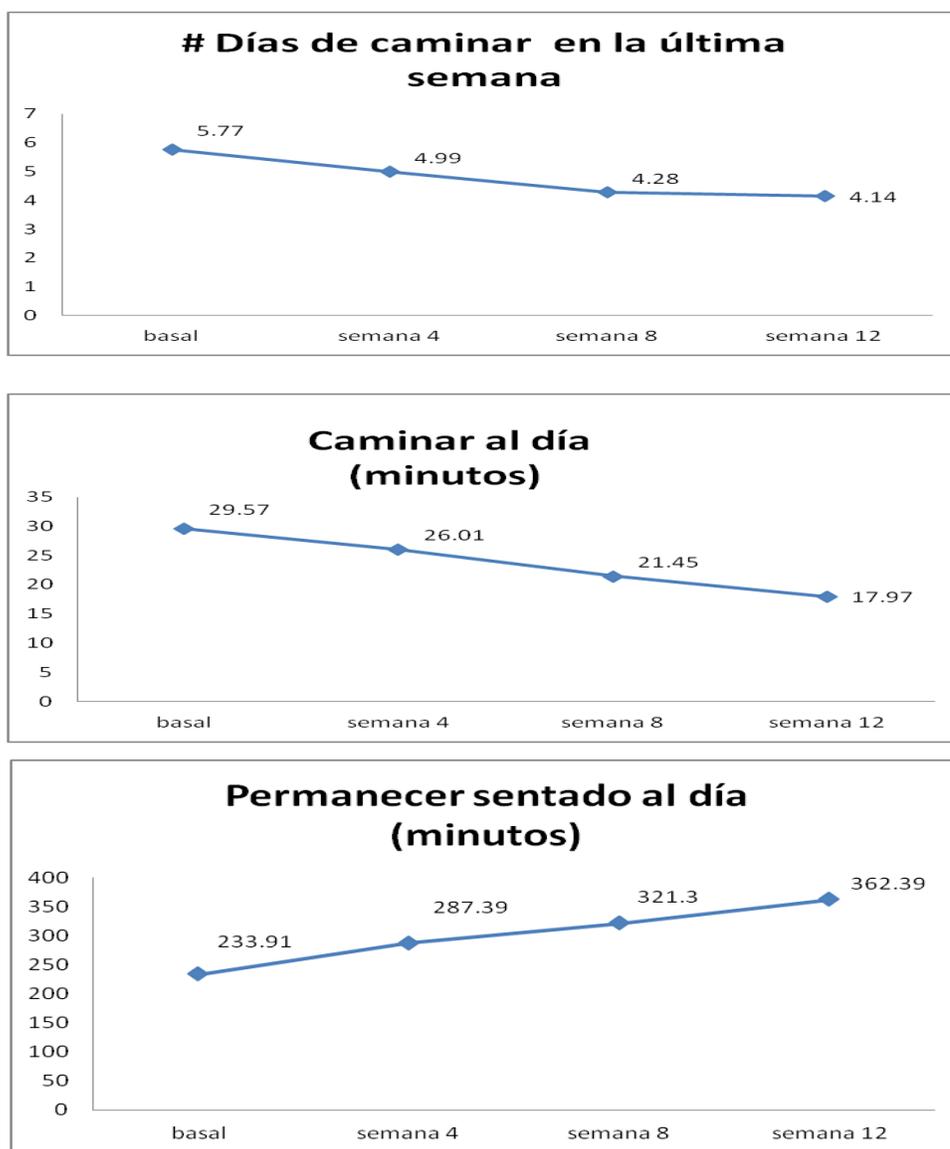
**Tabla 5. Nivel de ingesta en el tiempo.
Comparación según el % peso ganado y riesgo del antipsicótico.**

Escala análoga visual		Nivel de riesgo del Antipsicótico	Grupo % peso		Estadística (Análisis de covarianza)
			< 7% de ganancia	≥ 7% de ganancia	
EAV Paciente	Media Basal	Medio	3.93	3.80	Tiempo: F= 733.28 1 gl, p<0.001 Tiempo * % peso: F= 0.90, 1 gl, p=0.34 Tiempo * Riesgo: F= 17.57, 1 gl, p<0.001 Tiempo * % peso * Riesgo: F= 2.43, 1 gl, p=0.12
		Alto	4.00	2.95	
	Cambio	Medio	3.96	3.60	
		Alto	4.77	5.68	
EAV Familiar	Media Basal	Medio	3.74	3.40	Tiempo: F= 746.01, 1 gl, p<0.001 Tiempo * % peso: F= 0.31 1 gl, p=0.57 Tiempo * Riesgo: F= 10.24, 1 gl, p=0.002 Tiempo * % peso * Riesgo: F= 0.24, 1 gl, p=0.61
		Alto	3.85	3.11	
	Cambio	Medio	4,26	4.20	
		Alto	5.15	5.73	

4.8.ACTIVIDAD FÍSICA SEGÚN LA GANANCIA DE PESO Y EL RIESGO DEL ANTIPSICÓTICO.

Mediante el cuestionario Internacional de Actividad Física, se obtuvo que los pacientes caminaron menos días y minutos/día en la última semana de seguimiento comparado con las semanas previas y también permanecieron más tiempo sentados (Gráfica 9).

Gráfica 9. Actividad física en el tiempo de seguimiento



Los pacientes que recibieron antipsicótico de riesgo alto caminaron menos minutos al día a lo largo del tiempo de seguimiento, con respecto a aquellos que recibieron antipsicótico de riesgo medio (Tabla 6)

**Tabla 6. Actividad física en el tiempo.
Comparación según el % peso ganado y riesgo del antipsicótico.**

SubescalaCIAF		Nivel de riesgo del Antipsicótico	Grupo % peso		Estadística (Análisis de covarianza)	
			< 7% de ganancia	≥ 7% de ganancia		
Caminar(días a la semana)	Media Basal	Medio	5.85	5.50	Tiempo: F= 40.48, 1 gl, p<0.001 Tiempo * % peso: F= 0.01, 1 gl, p=0.89 Tiempo * Riesgo: F= 0.40, 1 gl, p=0.84 Tiempo * % peso * Riesgo: F= 3.68, 1 gl, p=0.059	
		Alto	5.23	6.16		
	Cambio	Medio	-1.81	-1.00		
		Alto	-1.15	-2.00		
Caminar (minutos al día)	Media Basal	Medio	32.78	31.00		Tiempo: F= 46.40, 1 gl, p<0.001 Tiempo * % peso: F= 1.30, 1 gl, p=0.25 Tiempo * Riesgo: F= 6.89, 1 gl, p=0.01 Tiempo * % peso * Riesgo: F= 2.37, 1 gl, p=0.12
		Alto	21.54	29.74		
	Cambio	Medio	-15.00	-15.00		
		Alto	-2.31	-11.32		
Tiempo sentado (Minutos al día)	Media Basal	Medio	225.93	219.00	Tiempo: F= 77.81, 1 gl, p<0.001 Tiempo * % peso: F= 0.01, 1 gl, p=0.92 Tiempo * Riesgo: F= 1.68, 1 gl, p=0.19 Tiempo * % peso * Riesgo: F= 0.10, 1 gl, p=0.75	
		Alto	253.85	239.47		
	Cambio	Medio	110.00	124.00		
		Alto	147.69	143.95		

4.9. GENOTIPOS Y ALELOS SEGÚN EL SEXO.

Se procesaron las muestras de los 69 pacientes que terminaron el seguimiento, una muestra no se logró genotipificar, por lo que se analizaron 68 genotipos, 27 de mujeres y 41 de hombres.

Debido a que la variante rs3813929 (-759 C/T) en el gen *5HTR2C* se encuentra en el cromosoma X, las mujeres tienen genotipos con dos alelos (CC, TT o CT) y los hombres únicamente con uno (hemicigotos C o T). Por tal motivo el análisis se realizó por separado en cada sexo.

En las mujeres se identificaron genotipos CC y CT, no hubo mujeres con el genotipo TT.

En el análisis por alelos, se presentó una mayor frecuencia para el alelo C, sin diferencias entre ambos sexos (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación de alelos por sexo (se muestran las frecuencias de genotipos en mujeres).

Género	Frecuencia de alelos		Frecuencia de genotipos	
	C n (%)	T n (%)	CC n (%)	CT n (%)
Mujeres (n=27)	44 (0.82)	10 (0.18)	17 (0.37)	10 (0.63)
Hombres (n=41)	34 (0.83)	7 (0.17)	–	–

$X^2= 0.03$, 1gl, $p=0.85$

La frecuencia general de la muestra fue de 0.82 para el alelo C y de 0.18 para el alelo T.

4.9.1. EQUILIBRIO HARDY WEINGBERG

Se calculó el equilibrio Hardy Weingberg en mujeres en la muestra y se comparó con un referente de población no enferma. Se tomó en cuenta como referente, la población de ascendentes mexicanos de Los Ángeles E. U. reportada en la base de 1000 genomas⁶², tal como se muestra en la tabla 8:

Tabla 8. Equilibrio Hardy Weingberg en la población mexicana de referencia y en la muestra de este estudio.

Genotipos	# Observado	# Esperado	Estadística
Población mexicana (mujeres) Los Angeles, E. U. A			
Homocigoto de referencia	21	21.8	X ² = 1.14, 1gl, p=0.28
Heterocigoto	11	8.4	
Homocigoto Variante	0	0.8	
Pacientes con esquizofrenia (mujeres) en este estudio			
Homocigoto de referencia	17	17.9	X ² = 1.39, 1gl, p=0.23
Heterocigoto	10	8.1	
Homocigoto Variante	0	0.9	

Ambas muestras presentaron equilibrio Hardy Weingberg, debido a la falta de significancia en la prueba de Chi cuadrada.

Para los análisis subsecuentes se definieron dos grupos por cada sexo:

- CT y CC (Genotipo de riesgo) para mujeres.
- T y C (Alelo de riesgo) para hombres.

4.10 COMPARACIÓN DEL CAMBIO EN EL PESO Y LA INGESTA SEGÚN EL ALELO O GENOTIPO Y EL RIESGO DEL ANTIPSICÓTICO.

En ambos sexos existió un aumento significativo del peso y la ingesta a lo largo del tiempo de seguimiento, sin embargo, no hubo diferencias de estas variables entre los genotipos (Tabla 8 y 9), ni cuando se tomó en cuenta el nivel de riesgo del antipsicótico (Tabla 10 y 11).

Tabla 9. Peso y nivel de ingesta en el tiempo de acuerdo con el alelo C/T en hombres

Variable		Alelos		Estadística (Análisis de covarianza)
		C	T	
Peso (Kg)	Media Basal	75.68	80.14	Tiempo: F= 733.28 1 gl, p<0.001 Tiempo * Genotipo F=0.9131 gl,p=0.345
	Cambio	5.11	6.15	
Ingesta(EAV)	Media Basal	3.74	4.00	Tiempo: F= 746.01, 1 gl, p<0.001 Tiempo * Genotipo F=2.49 1 gl,p=0.122
	Cambio	4.23	5.29	

Tabla 10. Peso y nivel de ingesta en el tiempo de acuerdo con el genotipo CC/ CT en mujeres

Variable		Genotipos		Estadística (Análisis de covarianza)
		CC	CT	
Peso (Kg)	Media Basal	63.88	66.60	Tiempo: F= 733.28 1 gl, p<0.001 Tiempo * Genotipo F= 0.167 1 gl,p= 0.686
	Cambio	4.41	4.90	
Ingesta(EAV)	Media Basal	3.65	3.20	Tiempo: F= 746.01, 1 gl, p<0.001 Tiempo * Genotipo F=0.008 1 gl, p= 0.932
	Cambio	4.64	4.70	

Tabla 11. Cambio en peso de acuerdo con el alelo C/T y riesgo del antipsicótico en hombres

Variable		Nivel de riesgo	Alelos		Estadística (Análisis de covarianza)
			C	T	
Peso (Kg)	Media Basal	Medio	76.89	83.75	Tiempo: F= 733.28 1 gl, p<0.001 Tiempo * Genotipo F= 0.4051 gl p= 0.528
		Alto	74.13	75.33	
	Cambio	Medio	3.90	5.75	
		Alto	6.66	6.67	

Tabla 12. Cambio en peso de acuerdo con el genotipo CC/ CT y de riesgo del antipsicótico en mujeres

Variable		Nivel de riesgo	Genotipos		Estadística (Análisis de covarianza)
			CC	CT	
Peso (Kg)	Media Basal	Medio	61.63	68.17	Tiempo: F= 733.28 1 gl, p<0.001 Tiempo * Genotipo F= 0.467 1 gl, p= 0.501
		Alto	65.89	64.25	
	Cambio	Medio	2.37	4.00	
		Alto	6.22	6.25	

4.11. COMPARACIÓN DEL NIVEL DE INGESTA (EAV) SEGÚN EL ALELO O GENOTIPO EN CADA SEGUIMIENTO A LAS 4, 8 Y 12 SEMANAS.

Al comparar el peso entre los genotipos, únicamente se encontraron diferencias en la semana 12 para los hombres, en las mujeres no existieron diferencias en ningún momento del seguimiento. (Tabla 12 y 13)

Tabla 13. Ingesta según e alelo C/Ten cada seguimiento en hombres

Peso	Alelos				Estadístico
	C		T		
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Basal	3.74	1.46	4.38	1.50	t= 1.11, 44 gl., p= 0.27
Semana 4	5.71	1.52	6.13	1.80	t= 0.67, 44 gl., p= 0.50
Semana 8	6.54	1.03	6.57	1.27	t= 0.06, 40 gl., p= 0.94
Semana 12	7.97	1.08	9.29	0.48	t= 3.11, 73 gl., p= 0.03

Tabla 14. Ingesta según el genotipo CC/ CT en cada seguimiento en mujeres

Peso	Genotipo				Estadístico
	CC		CT		
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Basal	3.67	1.45	3.20	1.03	t= 0.89, 26 gl., p= 0.38
Semana 4	6.28	1.44	5.30	2.00	t= 1.49, 26 gl., p= 0.14
Semana 8	7.06	1.21	6.10	1.37	t= 1.91, 26 gl., p= 0.06
Semana 12	8.29	0.84	7.90	1.19	t= 1.00, 25 gl., p= 0.32

4.12 COMPARACIÓN POR GRUPOS DE GANANCIA DE PESO POR ALELOS Y GENOTIPOS SEGÚN EL RIESGO DEL ANTIPSICÓTICO.

Finalmente, tampoco existieron diferencias por alelo y genotipo cuando se analizaron aquellos pacientes que tuvieron una ganancia de peso <7% y los pacientes que ganaron ≥7%, según el riesgo del antipsicótico. (Tabla 14 y 15).

Tabla15. Comparación por grupos de ganancia de peso y alelo C/T según el riesgo del ASG en hombres

Riesgo de AP	Alelo	Ganancia de peso según FDA		Estadístico
		n (%)		
		<7%	≥7%	
Medio	T	4(18.2%)	1(16.7%)	$\chi^2 = 0.47, 1 \text{ gl } p= 0.82$
	C	18(81.8%)	5(83.3%)	
Alto	T	1(14.3%)	2(18.2%)	$\chi^2 = 0.007, 1 \text{ gl } p= 0.93$
	C	6(85.7%)	9(81.8%)	

Tabla 16. Comparación por grupos de ganancia de peso y genotipos según el riesgo del ASG en mujeres

Riesgo de AP	Genotipo	Ganancia de peso según FDA		Estadístico
		n (%)		
		<7%	≥7%	
Medio	TC	4(40.0%)	2(50.0%)	$\chi^2 = 0.11, 1 \text{ gl } P= 0.73$
	CC	6(60.0%)	2(50.0%)	
Alto	TC	1(14.3%)	3(42.9%)	$\chi^2 = 1.4, 1 \text{ gl } P= 0.23$
	CC	6(85.7%)	4(57.1%)	

4. DISCUSIÓN.

El presente estudio cumple con las características de diseño de un ensayo naturalístico abierto, en el cual tanto los investigadores como los pacientes conocen el tratamiento empleado⁷². Al llevarse a cabo en un ambiente real y natural en un seguimiento prospectivo, nos encontramos también con las situaciones esperadas en la práctica clínica, como lo fue la mala adherencia, el cambio de tratamiento y el retiro del consentimiento informado. El porcentaje de mala adherencia al tratamiento este estudio fue menor al reportado en otras fuentes, quizá como consecuencia del seguimiento estrecho de los pacientes⁸⁹.

De forma consistente con la literatura clásica, en este estudio la mayoría de pacientes no reportaron tener pareja y más de la mitad aseguró no tener alguna actividad, esto refleja la disfunción en el área social, laboral y económica que suelen presentar los pacientes que padecen esquizofrenia⁹⁴.

El principal subtipo de esquizofrenia de los pacientes incluidos en la muestra fue el paranoide, tal como se describe en los estudios epidemiológicos que consideran los criterios del DSM IV TR, sin embargo en el DSM V se eliminó la distinción de subtipos de la esquizofrenia tras la evidencia de una baja estabilidad diagnóstica y una gran heterogeneidad clínica⁹⁵.

El promedio de edad de inicio del trastorno de estos pacientes (22.9 años) se encuentra dentro de los rangos de edad de reportes epidemiológicos en otras de las fuentes, sin embargo la Duración de Psicosis No Tratada (DPNT) fue mucho mayor en este estudio, en contraste con lo reportado en otros estudios en pacientes mexicanos. Esto podría explicarse por el rango tan amplio de semanas de DPNT que reportaron los pacientes (promedio 136.88 semanas-572 semanas) en la muestra que fue relativamente pequeña⁹⁶.

Un dato esperado, que se relaciona con otros estudios, fue la alta comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, siendo los principales el Trastorno Depresivo Mayor, el Trastorno de Ansiedad Generalizada y la Fobia Social^{41,97}. Otro dato esperado fue la alta carga genética para obesidad, lo cual puede estar influido tanto por las características genéticas del trastorno como por el grupo étnico con alta prevalencia de obesidad, esta situación se tomó en cuenta para justificar el presente estudio⁷⁰.

Casi la mitad de los pacientes reportaron fumar, esta prevalencia alta de tabaquismo es común en estos pacientes y puede explicarse a través de mecanismos estimulantes de receptores nicotínicos que parecen mejorar algunos síntomas de la esquizofrenia⁹⁷.

Debido a que se reclutaron pacientes de primera vez o subsecuentes que requirieron cambio de tratamiento (algunos por falta de respuesta), los puntajes de gravedad en la PANSS fueron elevados en sus cinco dimensiones ⁹⁸.

Llama la atención que en el autoreporte basal, los hábitos dietéticos fueron reportados principalmente como balanceados por más de la mitad de los pacientes, además calificaron su nivel de ingesta de alimentos en casi 4/10 de la escala análoga visual. Esta información no fue congruente con los parámetros somatométricos basales en los que encontramos una media de IMC 26.24 kg/m², lo cual ubica a los pacientes dentro de rangos de sobrepeso aun antes de tomar el antipsicótico de riesgo moderado/alto.

En cuanto a la actividad física basal, los pacientes reportaron caminar casi 30 minutos en promedio por más de 5 días y permanecer sentados en promedio casi 4 horas al día, lo cual parece estar por debajo de otras muestras de sujetos sin el diagnóstico de esquizofrenia⁸¹.

Tal como era de esperarse, hubo un incremento significativo de peso, grasa e IMC a lo largo de las 12 semanas tras haber iniciado el antipsicótico, estos hallazgos replican los datos continuamente reportados en los resultados de los metaanálisis y estudios clásicos (CATIE, CUTLASS) que estiman la ganancia de peso por uso de antipsicóticos de segunda generación como fármacos como factor de riesgo metabólico^{12,13,23}.

Casi el 40 % de los pacientes incluidos en la muestra, presentaron un incremento mayor al 7% sobre su peso basal (porcentaje de corte para considerar la ganancia de peso como efecto secundario según la FDA). Esto demuestra una cifra similar a las reportadas en otros estudios, en los que el rango de ganancia de peso por antipsicóticos se ubica entre el 20 y 50% de los pacientes^{34,38,99}.

No hubo influencia de alguna variable sociodemográfica entre aquellos que presentaron ganancia de peso según la FDA y aquellos que no, lo cual las excluye como factor contribuyente en el fenómeno de estudio.

De forma congruente con una vasta bibliografía previa, en el presente estudio se encontró una mayor ganancia de peso para los antipsicóticos de alto riesgo (olanzapina y clozapina) que para los antipsicóticos de riesgo moderado (quetiapina, risperidona), lo cual se pretende entender como el resultado de la afinidad a receptores de neurotransmisores en el sistema nervioso central que estimulan las vías relacionadas con la ingesta y finalmente con la ganancia de peso^{8,9,12,21}.

Los pacientes que reportaron fumar menos presentaron una ganancia de peso \geq al 7%. Una posible explicación de este hallazgo es que el tabaco disminuye los efectos farmacológicos a través de la inducción de citocromos principalmente con la clozapina y la olanzapina; por tal motivo, es habitual que las dosis se incrementen en aquellos pacientes que consumen tabaco⁹⁷.

La disminución de todas las subescalas de la PANSS corrobora la mejoría de los síntomas de la esquizofrenia⁹⁸; no obstante, no debemos olvidar que el presente estudio cuenta con un diseño naturalístico en el cual los antipsicóticos que iniciaron los pacientes

fueron elegidos por el médico tratante de acuerdo a sus características clínicas, de su respuesta previa en el caso de los resistentes a tratamiento y en algunos casos, de las condiciones económicas del paciente, lo cual elimina toda posibilidad de aleatorización.

La subescala de excitación de la PANSS disminuyó más a lo largo del tiempo en aquellos pacientes que presentaron una ganancia mayor al 7% y que ingirieron antipsicóticos de alto riesgo. Esto podría explicarse debido a que algunos de los criterios clínicos para la elección de la clozapina (antipsicótico de alto riesgo para ganancia de peso) son los datos clínicos de agresividad y excitabilidad^{100,101}.

La ingesta de alimentos es una variable que se incrementa debido al uso de antipsicóticos de segunda generación. Podemos encontrar consistentes fuentes que clasifican a los antipsicóticos de acuerdo a su riesgo metabólico^{8,18,102}. En este estudio, la ganancia de peso para los antipsicóticos de riesgo alto (clozapina y olanzapina) fue mayor que la obtenida con el uso de los antipsicóticos de riesgo moderado (quetiapina y risperidona). Estos hallazgos fueron consistentes con los reportes de los familiares a lo largo del seguimiento.

La actividad física también mostró cambios interesantes en los autorreportes de la escala internacional de actividad física, disminuyendo en mayor medida en aquellos pacientes que tomaron antipsicóticos de riesgo alto. Uno de los efectos que puede explicar esta diferencia es la sedación que está muy bien documentada por parte de estos fármacos, lo cual también explica por qué estos fármacos generan un incremento en los minutos que los sujetos permanecieron sentados a lo largo del día⁸².

Se ha sugerido en diversos estudios al polimorfismo rs3813929 (-759 C/T) del gen *5HTR2C* como uno de los más importantes en asociación con el aumento de peso antipsicótico, lo cual puede resultar en una expresión diferente del gen^{38,46,50,52,57}.

La presencia del alelo T de este polimorfismo se ha relacionado en diversos estudios con una menor ganancia de peso inducida por antipsicóticos y por lo consiguiente el alelo C se ha asociado con un mayor riesgo para este efecto secundario.

Poder identificar regiones candidatas, generaría ciertas ventajas para los pacientes que requieren el uso de antipsicóticos en distintos sentidos:

1-Para aclarar los mecanismos por los cuales los medicamentos antipsicóticos impactan el aumento de peso¹⁷.

2- Para los médicos tratantes, elegir mejor un antipsicótico con menor riesgo de efectos secundarios metabólicos, si el paciente demuestra estar en alto riesgo⁷.

3- Poder aspirar a un medicamento contra la obesidad destinado a prevenir este efecto secundario de los antipsicóticos¹⁰³.

Los hallazgos del presente estudio no muestran una consistencia con otros estudios en los que se reporta un efecto protector del alelo T, y de riesgo con el alelo C^{7,20,52,69}. El contraste entre los hallazgos del presente y los de otros estudios podría tener distintas explicaciones posibles.

Las diferencias entre los estudios se deben probablemente a variables de heterogeneidad en la metodología, como el origen étnico de las muestras, el tipo de antipsicótico estudiado, la duración del tratamiento, la exposición previa al fármaco, factores ambientales y de estilo de vida⁷.

En esta investigación se incluyó una muestra clínica de pacientes tratados con distintos antipsicóticos de segunda generación. Esto puede tener aspectos positivos, ya

que la mayoría de los estudios previos no han incluido más de dos antipsicóticos distintos, ni tampoco hubo una estratificación de los antipsicóticos, de acuerdo con su riesgo metabólico.

Debido a las discrepancias entre los estudios, incluyendo al nuestro, aun no existe el sustento para afirmar que este polimorfismo por sí mismo se pueda convertir en un futuro biomarcador predictivo del aumento de peso. Teniendo en cuenta que la ganancia de peso es un fenotipo complejo en el que existen múltiples genes involucrados, o quizá el análisis por haplotipos podría aportar más información sobre el papel de este gen.⁴³.

Nuestros resultados son consistentes con los de Basile⁵⁸ y Tsai⁵⁴ en 2002, en los cuales tampoco pudieron confirmar los hallazgos que indican riesgo asociado con el alelo C.

Cualquier nueva información que pueda ayudar a construir un consenso sobre la aplicabilidad de las pruebas genéticas para predecir el resultado antipsicótico y disipar la controversia en los efectos secundarios, sería de mucha utilidad para orientar a los clínicos para que comprendan y apliquen los conocimientos actuales en farmacogenética.

Definitivamente se necesitan más estudios para investigar el polimorfismo rs3813929 (-759 C/T) del gen *5HTR2C*, como un factor de riesgo de los antipsicóticos para inducir la ganancia de peso y sus consecuencias metabólicas (Resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipertensión)²⁵. Hasta el momento, con respecto al tema analizado en el presente estudio, no se lograron cumplir con las hipótesis formuladas, sin embargo, se necesita más investigación en este vasto campo.

5.1 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

La principal limitación de nuestro estudio fue el tamaño de la muestra, ya que para los estudios en los que se comparan polimorfismos se requieren muestras considerablemente más grandes, sin embargo, esta investigación incluyó una muestra muy parecida al resto de los estudios realizados hasta el día de hoy en los que se analiza este polimorfismo y su papel en la ganancia de peso con el uso de antipsicóticos.

Una de las limitantes de este trabajo se presentó al no contar con un referente de las frecuencias alélicas en la población mexicana sana (no existen datos en esta población), esto impidió conocer si existen diferencias iniciales que puedan influir en la falta de asociación de la variante en estudio con la ganancia de peso en población clínica.

Una fortaleza relacionada con el diseño del presente estudio fue la evaluación prospectiva del peso a partir del inicio del antipsicótico, a pesar de que el tiempo de seguimiento fue relativamente corto (12 semanas) por lo que no se logró analizar la ganancia posterior a este periodo.

Esta investigación tiene otra limitación al analizar únicamente un polimorfismo de riesgo, pero por otro lado se evaluaron más variables que contribuyen con la ganancia de peso que otros estudios de su tipo, de hecho, es el único en el área de farmacogenética hasta la actualidad, que ha incluido la medición de la actividad física y de la ingesta.

A pesar de que no se logró demostrar la hipótesis principal que relacionaba la ganancia de peso por uso de antipsicóticos de segunda generación con el polimorfismo en estudio, este proyecto es pionero en esta área por incluir una muestra de población

mexicana (y también latinoamericana)y, por lo tanto, la no asociación con la ganancia de peso podría reflejar una diferencia por grupos étnicos.

La pertinencia de este tipo de estudios también es una fortaleza, debido a la alta prevalencia de problemas de obesidad que aquejan a nuestro país, para lo cual los pacientes con esquizofrenia podrían estar más expuestos a factores de riesgo tan solo por el uso de antipsicóticos y el sedentarismo habitual en ellos.

5.2. CONCLUSIONES

El tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos sigue siendo la única alternativa para su control sintomático. La ganancia de peso inducida por antipsicóticos (sobre todo los atípicos o de segunda generación) está ampliamente documentada En este estudio se investigó la relación del polimorfismo 5HT2C por ser el más relacionado con la ganancia de peso por antipsicóticos hasta el momento.

A diferencia de los hallazgos reportados en otras poblaciones, no existió una asociación entre este polimorfismo y la ganancia de peso por antipsicóticos en pacientes mexicanos que padecen esquizofrenia. No obstante, se logró medir otros factores (sedentarismo e ingesta) que se asociaron significativamente con la ganancia de peso.

Es posible que en futuros estudios con muestras mayores, se logre esclarecer si estos hallazgos pueden ser considerarlos como útiles para descartar que la ganancia de peso por uso de antipsicóticos se asocie con este u otros polimorfismos y por lo tanto tener más elementos para descartarlos en nuestra población.

La ganancia de peso al ser un fenómeno complejo se debe estudiar de manera multidisciplinaria, sólo de esta manera será posible contrarrestar los efectos secundarios que impactan sobre la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Castle D, Buckley PF. Schizophrenia, Oxford Psychiatry Library. 2015:128.
2. Orta-Rodriguez J, Riesgo Y, Vieitez P, Alonso B. Prevalence of agitation-hostility during acute episodes in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2007;22:S329-S330. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.01.1099
3. Scheaffer RL, Mendenhall W, Ott RL, Gerow KG. *Elementary Survey Sampling*.; 1937. doi:10.2307/1269791
4. Pedrós A, Martí J, Gutiérrez G, Tenías JM, Ruescas S. Estabilidad diagnóstica y pronóstico a años de episodios psicóticos agudos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37(5):245-251.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision) Details : American Psychiatric Association. 2000:282.
6. Kane JM. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46(10):1396-1408. doi:10.1016/S0006-3223(99)00059-1
7. Zai CC, Tiwari AK, Zai GC, Maes MS, Kennedy JL. New findings in pharmacogenetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2018:1. doi:10.1097/YCO.0000000000000417
8. Vandenberghe F, Najar-Giroud A, Holzer L, Conus P, Eap CB, Ambresin A-E. Second-Generation Antipsychotics in Adolescent Psychiatric Patients: Metabolic Effects and Impact of an Early Weight Change to Predict Longer Term Weight Gain. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;XX(Xx):cap.2017.0038. doi:10.1089/cap.2017.0038
9. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41. doi:10.1016/S0140-6736(08)61764-X
10. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy J, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-1223. doi:10.1056/NEJMp1415160

11. Alvarez-jim M, Crespo-facorro B, Hetrick S, Rodr JM, V JL. Antipsychotic-Induced Weight Gain in Chronic and First-Episode. *CNS Drugs*. 2008;22(7):547-562.
12. Jones PB, E Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(CUtLASS 1):1079-1089. doi:10.1001/archpsyc.63.10.1079
13. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600-610. doi:10.1176/appi.ajp.163.4.600
14. Ienciu M, Romosan F, Bredicean C, et al. P-1248 - First episode of psychosis: stability of the clinical diagnostic after 10 years of evolution. *Eur Psychiatry*. 2012;27:1. doi:10.1016/S0924-9338(12)75415-9
15. Kapur S, Remington G. Atypical Antipsychotics: New Directions and New Challenges in the Treatment of Schizophrenia. *Annu Rev Med*. 2001;52(1):503-517. doi:10.1146/annurev.med.52.1.503
16. Barber JA, Palmese L, Reutenauer EL, Grilo CM, Tek C. Implications of weight-based stigma and self-bias on quality of life among individuals with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2011. doi:10.1097/NMD.0b013e318221403d
17. Zhang J-P, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7(1):9-37. doi:10.1517/17425255.2011.532787
18. Reynolds GP, McGowan OO. Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol*. 2017;31(11):1430-1436. doi:10.1177/0269881117722987
19. Blundell JE, Goodson S, Halford JCG. Regulation of appetite: Role of leptin in signalling systems for drive and satiety. *Int J Obes*. 2001;25:S29-S34. doi:10.1038/sj.ijo.0801693
20. Lord CC, Wyler SC, Wan R, et al. The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3402-3406. doi:10.1172/JCI93362
21. Gardner DM, Teehan MD. *Antipsychotics and Their Side Effects.*; 2010. doi:10.1017/CBO9780511919237
22. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al. Poster #S10 POLYPHARMACY TO COUNTERACT ANTIPSYCHOTIC-INDUCED WEIGHT GAIN AND METABOLIC ADVERSE EFFECTS IN SCHIZOPHRENIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Schizophr Res*. 2014;153, Suppl(0):S91. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(14)70289-0

23. Parsons B, Allison DB, Loebel A, et al. Weight effects associated with antipsychotics: A comprehensive database analysis. *Schizophr Res.* 2009;110(1-3):103-110. doi:10.1016/j.schres.2008.09.025
24. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry.* 2018;17(3):341-356. doi:10.1002/wps.20567
25. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand SL. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: A meta-analysis. *npj Schizophr.* 2018;4(1):1-7. doi:10.1038/s41537-018-0053-9
26. He M, Deng C, Huang XF. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs.* 2013;27(6):423-434. doi:10.1007/s40263-013-0062-1
27. Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry.* 1998;44(9):851-864. doi:10.1016/S0006-3223(98)00186-3
28. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet.* 2002;12(1):55-58. doi:10.1097/00041444-200203000-00008
29. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res.* 2005;80(1):45-53. doi:10.1016/j.schres.2005.08.010
30. Rojnic Kuzman M, Bosnjak Kuharic D, Kekin I, et al. Effects of Long-Term Multimodal Psychosocial Treatment on Antipsychotic-Induced Metabolic Changes in Patients With First Episode Psychosis. *Front Psychiatry.* 2018;9(October):10-14. doi:10.3389/fpsy.2018.00488
31. Taylor JH, Jakubovski E, Gabriel D, Bloch MH. Predictors and Moderators of Antipsychotic-Related Weight Gain in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(7):cap.2017.0147. doi:10.1089/cap.2017.0147
32. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT(2C) receptor gene. *Nat Med.* 1998;4(10):1152-1156. doi:10.1038/2647
33. Marder SR, McQuade RD, Stock E, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: Safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res.* 2003;61(2-3):123-136. doi:10.1016/S0920-9964(03)00050-1
34. Shams TA, Müller DJ. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(10):473. doi:10.1007/s11920-014-0473-9
35. Vasudev K, Choi YH, Norman R, Kim RB, Schwarz UI. Genetic Determinants of

- Clozapine-Induced Metabolic Side Effects. *Can J Psychiatry*. 2017;62(2):138-149. doi:10.1177/0706743716670128
36. Opgen-rhein C, Müller DJ, Dettling M. genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample Research Article. *Pharmacogenomics*. 2010;11(6):773-780.
 37. Macneil RR, Müller DJ. Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects. *Mol Neuropsychiatry*. 2016;2:61-78. doi:10.1159/000445802
 38. Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016;42(6):1418-1437. doi:10.1093/schbul/sbw058
 39. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1144-1153. doi:10.1056/NEJMra1010600
 40. Sanoudou D. *Clinical Applications of Pharmacogenetics*.; 2012.
 41. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009. doi:10.1093/schbul/sbn135
 42. De Luca V, Monda M, Chan LF. Comparing self-reported ethnicity and structure-determined ethnicity: analysis of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics*. 2013;14(16):1943. doi:10.2217/pgs.13.206
 43. Raben AT, Marshe VS, Chintoh A, Gorbovskaia I, Müller DJ, Hahn MK. The complex relationship between antipsychotic-induced weight gain and therapeutic benefits: A systematic review and implications for treatment. *Front Neurosci*. 2018;11(JAN). doi:10.3389/fnins.2017.00741
 44. Lett TAP, Wallace TJM, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: Review and clinical implications. *Mol Psychiatry*. 2012;17(3):242-266. doi:10.1038/mp.2011.109
 45. García-Cárceles J, Decara JM, Vázquez-Villa H, et al. A Positive Allosteric Modulator of the Serotonin 5-HT_{2C} Receptor for Obesity. *J Med Chem*. 2017:acs.jmedchem.7b00994. doi:10.1021/acs.jmedchem.7b00994
 46. Schnor NPP, Verlengia R, Novais PFS, et al. Association of 5-HT_{2C} (rs3813929) and UCP3 (rs1800849) gene polymorphisms with type 2 diabetes in obese women candidates for bariatric surgery. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(4):326-331. doi:10.1590/2359-3997000000260
 47. Lencz T, Zhang J, Kahn RS, et al. Pharmacogenetics of Antipsychotic-Induced Weight Gain in Multiple Medication-Naive Cohorts. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27:S499. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.09.599
 48. Daray FM, Rodante D, Carosella LG, Silva ME, Martínez M, Fernández Busch MV, Faccone DF, Rothlin RP MP. -759C > T Polymorphism of the HTR_{2C} Gene is Associated with Second Generation Antipsychotic- Induced Weight Gain in Female

Patients with Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2016;50(1):14-18.

49. Miller KJ, Wacker DA. Discovery and development of 5-HT_{2C} receptor agonists for obesity: is there light at the end of the tunnel? *Future Med Chem*. 2010;2(12):1761-1775. doi:10.4155/fmc.10.261
50. Ma X, Maimaitirexiati T, Zhang R, et al. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: A meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(4):229-242. doi:10.3109/13651501.2014.957705
51. De Luca V, Mueller DJ, De Bartolomeis A, Kennedy JL. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(5):697-704. doi:10.1017/S1461145707007547
52. Kang S, Lee J II, Han H, Soh M, Hong J. Polymorphisms of the leptin and HTR2C genes and clozapine-induced weight change and baseline BMI in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2014;24(6):249-256. doi:10.1097/YPG.0000000000000053
53. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*. 1999;22(2):221-232. doi:S0896-6273(00)81084-3 [pii]
54. Tsai S-J, Hong C-J, Yu YW-Y, Lin C-H. -759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet*. 2002;360(9347):1790. doi:10.1016/S0140-6736(02)11705-3
55. Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet*. 2005;133 B(1):97-100. doi:10.1002/ajmg.b.30115
56. Mulder H, Franke B, Aart van der-Beek van der A, et al. The association between HTR2C polymorphisms and obesity in psychiatric patients using antipsychotics: A cross-sectional study. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(5):318-324. doi:10.1038/sj.tpj.6500422
57. Mulder H, Franke B, Beek Van Der AA Van Der, et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(4):338-343. doi:10.1097/JCP.0b013e3180a76dc0
58. Basile VS, Masellis M, De Luca V, Meltzer HY, Kennedy JL. -759C/genetic variation of 5HT2C receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet*. 2002;360(9347):1790-1791. doi:10.1016/S0140-6736(02)11706-5
59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3358>. No Title.
60. www.snpedia.com/index.php/Rs3813929. No Title.

61. [/www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3813929?report=](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3813929?report=). No Title.
62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/>. No Title.
63. <https://www.ensembl.org/index.html>. No Title.
64. Castillo N, M BZ, Tyler B, Ellingrod VL, Calarge C. 759C/T Variants of the Serotonine /5-HT2C) Receptor Gene and Weight gain in Children and Adolescents in Long-Term Risperidone Treatment. *Natl Inst Heal.* 2014;2(2):1000-1110. doi:10.4172/2167-065x.1000110.759C/T
65. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, et al. Weight gain associated with the -759 C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.* 2005;134 B(1):76-78. doi:10.1002/ajmg.b.20169
66. Pen L, Mo K, Tm J, et al. Lack of association between the -759 C/T polymorphism of the 5HT2C receptor gene and the olanzapine-induced weight gain. *Psychiatr Genet.* 2005:2-3.
67. Grădinaru RC, Andreescu NI, Nussbaum LA, et al. -759C/t polymorphism of the HTR2C gene is not correlated with atypical antipsychotics-induced weight gain, among Romanian psychotic patients. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(4):1343-1349.
68. Thompson A, Lavedan C, Volpi S. Absence of weight gain association with the HTR2C - 759C/T polymorphism in patients with schizophrenia treated with iloperidone. *Psychiatry Res.* 2010;175(3):271-273. doi:10.1016/j.psychres.2009.03.020
69. Reactions 907 - 22 Jun 2002 5-HT2C polymorphism protects against antipsychotic-induced weight gain. 2010;(907):9954.
70. Ensanut. Ensanut 2012. *Inst Nac Salud Pública.* 2012:200. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
71. Medina C, Barquera S, Janssen I. Validity and reliability of the International Physical Activity Questionnaire among adults in Mexico. *Rev Panam Salud Publica Rev Panam Salud Publica.* 2013;34(341):21-28. doi:S1020-49892013000700003
72. Morse J. Quantitative and Qualitative Research: Issues in Sampling. In: *Nursing Research Metodology. Issues and Implementation.* ; 1986.
73. Runnenburg JT. PROBABILITY THEORY AND ITS APPLICATIONS. *Stat Neerl.* 1985. doi:10.1111/j.1467-9574.1985.tb01137.x
74. Marques De Sá JP. *Applied Statistics Using SPSS, STATISTICA, MATLAB and R.*; 2007. doi:10.1007/978-3-540-71972-4
75. Ventura J, Liberman RP, Green MF, Shaner A, Mintz J. Training and quality assurance with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P). *Psychiatry*

Res. 1998;79(2):163-173. doi:10.1016/S0165-1781(98)00038-9

76. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-I-CV)*.; 1997. doi:10.1177/1352458516664293
77. Fallis A. Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I). *J Chem Inf Model*. 2013. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
78. S?nchez-Rom?n S, L?pez-Alvarenga JC, Vargas-Mart?nez A, et al. [Prevalence of psychiatric disorders in patients with severe obesity waiting for bariatric surgery]. *Rev Investig Ci?nica; Organo Del Hosp Enfermedades La Nutr*. 2003.
79. Uso P, Jóvenes CON, Mediana YADE. (Octubre de 2002) VERSIÓN CORTA FORMATO AUTO ADMINISTRADO - ÚLTIMOS 7 DÍAS. *Assessment*. 2003;(August 2002):3-7.
80. The IPAQ Group. International Physical Activity Questionnaire. *IPAQ Website*. 2015. doi:10.2165/11531930-000000000
81. Craig CLC, Marshall AL, Sjoström M, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12 country reliability and validity. *Med Sci Sport Exerc*. 2003;35(August):1-7. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
82. Faulkner G, Cohn T, Remington G. Validation of a physical activity assessment tool for individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;82(2-3):225-231. doi:10.1016/j.schres.2005.10.020
83. Parker BA, Sturm K, MacIntosh CG, Feinle C, Horowitz M, Chapman IM. Relation between food intake and visual analogue scale ratings of appetite and other sensation in healthy older and young subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(2):212-218. doi:10.1038/sj.ejcn.1601768
84. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-276. doi:10.1093/schbul/13.2.261
85. Fresán A, De La Fuente-Sandoval C, Loyzaga C, et al. A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2005;72(2-3):123-129. doi:10.1016/j.schres.2004.03.021
86. Leal AAD, Faintuch J, Morais ??lvares A C, et al. Bioimpedance analysis: Should it be used in morbid obesity? *Am J Hum Biol*. 2011;23(3):420-422. doi:10.1002/ajhb.21143
87. Dittmar M. Reliability and Variability of Bioimpedance Measures in Normal Adults: Effects of Age, Gender, and Body Mass. *Am J Phys Anthropol*. 2003;122(4):361-370. doi:10.1002/ajpa.10301
88. Earthman C, Traugber D, Dobratz J, Howell W. Bioimpedance spectroscopy for

- clinical assessment of fluid distribution and body cell mass. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(4):389-405. doi:10.1177/0115426507022004389
89. Velligan DI, Lam YWF, Glahn DC, et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: A review of the literature. *Schizophr Bull.* 2006;32(4):724-742. doi:10.1093/schbul/sbj075
 90. World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Korean Med Assoc.* 2014. doi:10.5124/jkma.2014.57.11.899
 91. Secretaria de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. *Ley Gen Salud.* 1987.
 92. Template IC, Studies C, Principal I. Organización Mundial de la Salud (OMS) Comité de Evaluación Ética de la Investigación (CEI). *Organ Mund la Salud.* 2008.
 93. Departamento de Salud Educación y Bienestar de los EU. *Informe Belmont: Principios Éticos y Normas Para El Desarrollo de Las Investigaciones Que Involucran a Seres Humanos.*; 1979.
 94. Brissos S, Molodynski A, Dias V V., Figueira ML. The importance of measuring psychosocial functioning in schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry.* 2011;10:1-7. doi:10.1186/1744-859X-10-18
 95. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th.*; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
 96. García I, Fresán A, Medina-Mora ME, Ruiz GM. Impacto de la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en el curso y pronóstico de la esquizofrenia TT - Impact of Duration of Untreated Psychosis (DUP) in the course and outcome of schizophrenia. *Salud Ment (Mexico City).* 2008;31(6):479-485. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252008000600008.
 97. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001. doi:10.1016/S0006-3223(01)01134-9
 98. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: Clinical implications. *Neuropsychopharmacology.* 2006. doi:10.1038/sj.npp.1301147
 99. Álvarez-Jiménez M, Hetrick SE, González-Blanch C, Gleeson JF, McGorry PD. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2008;193(2):101-107. doi:10.1192/bjp.bp.107.042853
 100. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012.

doi:10.1017/S146114571100201X

101. Kraus JE. Clozapine Reduces Violent Behavior in Heterogeneous Diagnostic Groups. *J Neuropsychiatr*. 2005. doi:10.1176/appi.neuropsych.17.1.36
102. Bravo Sanchez M, Pina-Camacho L, Diaz-Caneja C, et al. P.3.012 Predictors of second-generation antipsychotic-induced weight gain: a longitudinal study on antipsychotic-naive patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(4):S64-S65. doi:10.1016/S0924-977X(14)70072-0
103. Reynolds GP. Pharmacogenetic aspects of antipsychotic drug-induced weight gain - A critical review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012;10(2):71-77. doi:10.9758/cpn.2012.10.2.71

ANEXO 1



ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

Asociación entre la ganancia de peso inducida por antipsicóticos de segunda generación y el polimorfismo rs3813929 (-759 C/T) del gen 5HTR2C en pacientes con esquizofrenia

Nombre del paciente

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Su participación es totalmente libre y voluntaria, si decide no participar no se afectará en absoluto su atención en este Instituto. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Objetivo del estudio

El objetivo es estudiar si una región específica de un gen se asocia con la ganancia de peso inducida por el fármaco que usted recibe (antipsicótico) para el tratamiento de su enfermedad. Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información sobre su padecimiento actual y su tratamiento.

¿De qué forma participará?

Proporcionará una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml, por medio de un piquete en su antebrazo, solamente durante la primera entrevista, esta muestra contiene células de donde extraerá su ADN para realizar el estudio genético.

En total se le realizarán cuatro valoraciones, la primera será antes de iniciar el tratamiento que le asigne su médico tratante y las siguientes valoraciones se llevarán a cabo a las 4, 8 y 12 semanas. En estas entrevistas se le aplicaran algunos cuestionarios y le medirán el peso.

¿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 pocos días; sin embargo, la muestra será tomada por personal con experiencia. Se le asegura además, que los materiales empleados para la toma de la sangre son nuevos y estériles. Durante el estudio se le

aplicaran escalas para conocer su actividad física, nivel de ingesta de alimentos y los síntomas de su padecimiento. Estas escalas no constituyen algún riesgo para usted.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Su 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 recibe en esta institución. Su participación no tiene ningún beneficio directo para usted, sin embargo contribuirá en el estudio de los genes asociados a la ganancia de peso por el tratamiento antipsicótico.

¿Su participación en el estudio implica algún gasto adicional?

Las citas del seguimiento que incluye el protocolo no tendrán costo para usted.

Confidencialidad:

Su identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Además, para salvaguardar su anonimato, sus datos y muestras se le asignará un código numérico, de tal manera que será imposible su identificación, sólo el investigador responsable 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 requiere de información complementaria, relacionada con el proyecto, por favor comuníquese con la responsable del proyecto, el Dr. Ricardo Ríos al 5513604302 o con la Dra. Ana Fresán en horas regulares de trabajo al 41605254.

CONSENTIMIENTO Y FIRMAS:

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

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

Se me explicó que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información. Asimismo, mi muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que yo lo solicite. La custodia de este material estará a cargo del departamento de Genética de esta Institución.

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