

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”**



**TESIS:**

Variantes estructurales de riesgo para psicosis de inicio temprano: estudio comparativo de pacientes con trastornos psicóticos versus controles sanos

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA**  
**EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA PRESENTA:**

Nora Hernández Díaz

**TUTORA:**

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'ADG', written over a horizontal line.

---

**CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2021**



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.

## HOJA DE DATOS

**Nombre del Alumno autor del trabajo de Tesis:**

Nora Hernández Díaz

Correo electrónico: [nora.hdrpia@gmail.com](mailto:nora.hdrpia@gmail.com)

Residente de 2do año de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia

**Nombre del Tutor (a):**

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

Correo electrónico: [adgenis@inmegen.gob.mx](mailto:adgenis@inmegen.gob.mx)

Institución donde labora: Instituto Nacional de Medicina Genómica

## ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	3
2. ÍNDICE GENERAL	4
3. MARCO TEÓRICO	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
5. JUSTIFICACIÓN	8
6. HIPÓTESIS	8
7. OBJETIVOS	9
1) OBJETIVO GENERAL	9
2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
8. MATERIAL Y MÉTODOS	10
Procedimiento:	11
Cronograma	12
Instrumentos de medición	12
Análisis estadístico	14
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	14
10. RESULTADOS	15
11. DISCUSIÓN	17
12. LIMITACIONES	21
13. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	21
14. BIBLIOGRAFÍA	22
15. ANEXOS	25

## **RESUMEN**

La investigación actual ha corroborado la presencia de múltiples factores etiológicos involucrados en el origen de los trastornos psicóticos primarios. Una de las teorías más relevantes actualmente, tiene que ver con las variantes estructurales con variación en el número de copias o CNVs, no sólo en esquizofrenia, sino en varias enfermedades mentales. En nuestro país y más aún, en individuos con psicosis de inicio temprano (antes de los 18 años), las variantes estructurales han sido poco estudiadas a pesar de que los resultados de ello serían prometedores. Este proyecto de investigación tuvo como objetivo comparar las variantes estructurales en pacientes con psicosis de inicio temprano en comparación con controles sanos, para analizar la posible relación de estas variantes como factor de riesgo de la enfermedad. Para ello se realizó un estudio analítico, observacional, prospectivo, transversal, de casos y controles, de 20 individuos con psicosis de inicio temprano, a los que se realizó MINI-Kid y PANSS y 13 controles sanos. Se colectaron muestras de mucosa oral, mismas que fueron procesadas en el INMEGEN (Instituto Nacional de Medicina Genómica). El análisis de los datos involucró estadística descriptiva y realización de  $X^2$  para las comparaciones entre poblaciones.

**Términos MeSH:** (3) CNVs, psicosis, adolescentes.

**((copy numbers variants [MeSH Terms]) AND (schizophrenia and disorders with psychotic features[MeSH Terms])) AND (adolescent[MeSH Terms])**

## INTRODUCCIÓN

Debido a que la Psiquiatría es una ciencia joven, ha tenido cambios que pueden llamarse vertiginosos en espacios breves de tiempo, con el desarrollo de métodos de estudio diversos, como la tomografía computarizada y las grandes investigaciones de genes candidatos.

Los productos de la investigación, han derivado en cambios en las clasificaciones internacionales de diagnóstico dando énfasis a aspectos como el neurodesarrollo y su influencia en la génesis de trastornos como la Esquizofrenia.

Una de las teorías más relevantes actualmente, tiene que ver con las variantes estructurales con variación en el número de copias o CNVs, no sólo en esquizofrenia, sino en varias enfermedades mentales. En nuestro país y más aún, en individuos con psicosis de inicio temprano (antes de los 18 años), las variantes estructurales han sido poco estudiadas a pesar de que los resultados de ello serían prometedores.

Por ello resulta tan importante incentivar la investigación acerca de los CNVs y su posible asociación con los trastornos psiquiátricos, más aún con trastornos tan discapacitantes como la Esquizofrenia y otros trastornos del espectro.

Este estudio se centró precisamente en la comparación de las variantes estructurales en pacientes con psicosis de inicio temprano en comparación con controles sanos, para analizar la posible relación de estas variantes como factor de riesgo de la enfermedad.

## MARCO TEÓRICO

### **1. Esquizofrenia y trastornos relacionados.**

La Esquizofrenia y los trastornos relacionados, pertenecen a las denominadas psicosis primarias, debido a su origen idiopático pero considerado multifactorial<sup>1</sup>. Se caracterizan por la manifestación de alteraciones en la sensopercepción (alucinaciones), el pensamiento (ideas delirantes o pensamiento desorganizado), el estado afectivo (aplanamiento afectivo) y la conducta (comportamiento desorganizado o errático) en las personas afectadas<sup>2</sup>.

La prevalencia mundial se calcula en 1%<sup>3</sup>, con algunas variaciones entre los estudios de prevalencia, asociados generalmente con el sexo, el país o región y en algunos casos, el grado de urbanidad de la población estudiada.

En México, el estudio sobre costos de la Esquizofrenia de Arredondo y colaboradores<sup>4</sup> destacó una prevalencia del trastorno de 0.87%, muy similar a lo reportado en otros países.

#### **1.1. Etiología de la Esquizofrenia y los trastornos relacionados.**

Lo primero a destacar cuando se habla de etiología de la Esquizofrenia, es precisamente la complejidad de los factores que influyen en su desarrollo, debiendo considerarse un trastorno complejo y multifactorial.

Aunque la etiología no está dilucidada por completo, existe una vasta investigación sobre los factores que más riesgo confieren de padecer la enfermedad, pudiendo dividirse en dos amplios grupos: los factores biológicos y los ambientales<sup>5</sup>.

Uno de los más estudiados es el componente hereditario, reportándose que el peso específico que tiene la herencia en la aparición de la esquizofrenia (varianza) es de 81%<sup>6</sup>.

No se han podido asociar genes específicos con las psicosis primarias, sino múltiples de ellos (herencia poligénica<sup>7</sup>) y relacionados además con otros trastornos como los del

espectro del autismo<sup>3</sup>.

Sin embargo, sabemos que los familiares de primer grado de pacientes con Esquizofrenia, tienen riesgo mayor de presentar la enfermedad<sup>8</sup>, en comparación a individuos sin familiares con tal diagnóstico, constituyendo uno de los grupos conocidos como “de ultra alto riesgo para el desarrollo de psicosis”<sup>9</sup>.

A pesar de que el componente genético tiene un peso considerable en la etiología de la Esquizofrenia, no explica por completo el origen de la enfermedad. Por lo que la investigación en los últimos 15 años se ha centrado en los aspectos que pudieran estar influenciando la inflamación<sup>10,11</sup> y sus procesos en la enfermedad, cambiando la visión o perspectiva de “enfermedad mental” a enfermedad sistémica”.

Otros factores de riesgo biológicos que pudieran tener implicación en el neurodesarrollo son:

- Eventos prenatales y perinatales, entre estos, las amenazas de aborto o la infección viral (citomegalovirus, influenza, virus del herpes simple tipo 2) materna durante el embarazo (no se han asociado las infecciones bacterianas, por otro lado)<sup>3</sup>.
- Desnutrición durante el embarazo<sup>6</sup>.
- Consumo de tabaco y cannabis en ambos padres<sup>3</sup>, al momento de la concepción y durante el embarazo.
- Crecimiento fetal anormal y complicaciones al nacimiento, o nacimiento a finales del invierno-comienzos de primavera, en este último caso se ha asociado un riesgo entre 7-10% mayor<sup>8</sup>.

Otros factores de riesgo con mayor complejidad para determinar la interacción con el desarrollo de Esquizofrenia, es la edad paterna  $\leq 45$  años<sup>12</sup> al momento de la concepción, la mayoría de la investigación sugiere asociación entre engendrar a esta edad y la presencia de Trastorno Esquizotípico<sup>3</sup> de la personalidad en el padre.

Aunque existe controversia con respecto al sexo, se ha encontrado que existe un cociente de riesgo mayor en los hombres que en las mujeres, esto es de 1.4/1 respectivamente. El sexo

es además importante, porque en los hombres el curso de la enfermedad suele ser más grave e iniciar más temprano en la vida<sup>13</sup>.

El pico de edad de inicio de los síntomas psicóticos en los hombres es entre los 20 y 24<sup>14</sup> años, mientras que en las mujeres se presenta 5 años más tarde<sup>1</sup>.

Por otro lado, la varianza que se adjudica a los factores psicosociales corresponde aproximadamente al 11%<sup>3</sup>, también correspondiente a múltiples aspectos sociales, culturales y geográficos incluso.

Unos de los datos más estudiados y cuyas investigaciones fueron de las primeras en realizarse, es la tasa de Esquizofrenia en las comunidades marginadas<sup>15</sup> o desfavorecidas<sup>16</sup>, la mayoría de ellas radicadas en centros urbanos<sup>17</sup>.

Las tasas mayores de esquizofrenia se han asociado con las áreas de menor cohesión social y con la crianza en centros urbanos<sup>3,6,18</sup>, surgiendo hipótesis diversas para el tratamiento, como la exposición a áreas verdes<sup>19</sup>, aún en investigación y sin resultados concluyentes.

Otros factores sociales asociados, son en general, las adversidades durante la infancia, incluyéndose el abuso físico, el abuso sexual<sup>20</sup>, supervisión inadecuada, el acoso<sup>21</sup> y fracaso escolar<sup>22</sup>, el estatus de migrante es importante no sólo en el migrante primario, sino hasta en 3 generaciones posteriores<sup>3,23</sup>.

### ***1.2. Importancia del diagnóstico temprano de la Esquizofrenia y los trastornos relacionados.***

La Esquizofrenia se considera un trastorno mental grave, debido al deterioro que genera en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias<sup>24</sup>, implicando sobrecarga a los servicios de salud por los elevados costos asociados a las hospitalizaciones frecuentes por recaídas<sup>4</sup>.

Los factores que se asocian a menor calidad de vida y mayor riesgo de recaídas y hospitalizaciones secundarias, son la mayor duración de la enfermedad (DENT) y de psicosis

no tratada (DPNT, tiempo transcurrido del inicio de los síntomas hasta la administración del primer tratamiento médico, >1 año<sup>25</sup>).

Esto es, a mayor DPNT, menor calidad de vida, mayor deterioro cognitivo y menor respuesta a tratamiento<sup>3,25,26</sup>, lo que hace crucial el diagnóstico temprano.

### ***1.3. Biomarcadores en Esquizofrenia.***

Hasta el día de hoy, no existe un biomarcador aceptado para el diagnóstico de Esquizofrenia<sup>27,28</sup>, aunque sí una prolífica red de investigaciones para ello.

Los biomarcadores potenciales de la enfermedad, se clasifican en moleculares, morfológicos y funcionales, y comprenden objetivos dentro de la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica<sup>28</sup>.

Los más estudiados son las imágenes de las estructuras cerebrales, la búsqueda de genes específicos, modificaciones asociadas a la epigenética;<sup>28</sup> proteínas específicas, sobre todo las asociadas al citoesqueleto celular<sup>27,28, 29</sup>. Además, se han investigado metabolitos específicos, aunque más relacionados a la respuesta a tratamiento<sup>27</sup>.

El estudio de la genómica ha permitido evaluar variantes asociadas a genes de riesgo. Como fuente de variación genética entre individuos afectados, gracias a los avances en las técnicas de análisis genómico se ha podido descubrir que considerando el número de nucleótidos implicados, las CNV (Copy Number Variation, en inglés) contribuirían en mayor medida a la diversidad genómica interindividual, comparados con los Polimorfismos de una sola base o SNPs<sup>3,5,7</sup>.

Las CNVs son un tipo de variantes estructurales que se encuentran en regiones de ADN con tamaños que varían desde unos pocos cientos de nucleótidos a cromosomas completos y que implican un cambio en el número de copias respecto al genoma de referencia<sup>7</sup>.

## 2. Generalidades de los CNVs

Los estudios familiares muestran que las CNV pueden heredarse o aparecer de novo, principalmente por recombinación homóloga no alélica. Además, se ha visto que en torno al 10% del genoma sufre algún tipo de variación en el número de copias en individuos sanos, incluso entre personas de la misma familia<sup>8,28,29</sup>.

Las CNVs pueden afectar a regiones importantes del genoma. Por lo tanto, la comprensión de sus mecanismos de acción es imprescindible para conocer cómo contribuyen al desarrollo de enfermedades y poder establecer estrategias pronósticas, preventivas y de tratamiento<sup>8,27</sup>.

Los estudios genéticos en pacientes e individuos control han mostrado su implicación en enfermedades tan diversas como autismo, psoriasis, Alzheimer, Parkinson o cáncer<sup>8,29</sup>.

A pesar de su importancia, la magnitud en que las CNV contribuyen a las enfermedades de origen genético aún no es completamente conocida. Es fundamental contar con mapas y bases de datos de las variantes de número de copia dentro del genoma humano y otros genomas y para ello es imprescindible tener datos de alta calidad de todas las alteraciones genéticas en distintas poblaciones.

Si bien los análisis genómicos son ya una práctica habitual, existen pocas empresas que lleven a cabo análisis de CNV debido a las dificultades que entraña<sup>8</sup>. Sin embargo, nuestro equipo posee una amplia experiencia en el estudio de CNV en genomas, exomas y paneles de genes utilizando herramientas bioinformáticas propias.

El análisis genómico puede proporcionar las claves para llegar a la Medicina de precisión, caracterizada por el desarrollo de terapias moleculares, genéticas y celulares específicas para cada paciente.

### **2.1. CNVs en esquizofrenia**

Se han realizado varios estudios buscando las posibles bases genéticas de la esquizofrenia y otros trastornos del espectro, implicándose numerosos loci de riesgo, incluidas varias CNVs

de gran efecto y cientos de loci de pequeño efecto<sup>31</sup>.

En muy pocos casos se ha identificado claramente un gen específico afectado y más aún, se considera que las CNVs raras que afectan a un solo gen, podrían ofrecer una vía potencial para descubrir genes de riesgo de esquizofrenia<sup>31,32</sup>.

Actualmente, pocos genes individuales de estudios genéticos de CNVs y Variantes de Nucleótido Único (SNVs) han sido relacionados con la génesis hereditaria de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios: NRXN1, TOP3B, RBM12 y SETD1A. Conocer la implicación de estos en la etiología de las psicosis primarias también puede contribuir a comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad<sup>31</sup>.

En el estudio de Szatkiewicz y cols., de 2020, encontraron 4 vías que mostraron un enriquecimiento significativo, pero solo en CNV de un solo gen que incluían canales de calcio y variantes de novo<sup>31</sup>.

Algunos estudios además, han estudiado la posible asociación de CNVs en Esquizofrenia y en Trastorno Bipolar, este último conocido por su alta heredabilidad y frecuentemente encontrado en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia<sup>31,32</sup>.

De estos estudios, el de Levinson y cols, en el 2011, encontró que varias CNVs asociadas a la esquizofrenia producen microcefalia, incluidas las deleciones 1q21.1 (con duplicaciones asociadas con la macrocefalia), posiblemente relacionadas con HYDIN; deleciones 3q29, posiblemente relacionadas con PAK2 y / o DLG1; y duplicaciones 16p11.2<sup>32</sup>.

En el 2017, Marshall y cols, encontraron que el 3,4% de la varianza en la etiología de la esquizofrenia, se explica por 108 loci significativos en todo el genoma identificados mediante GWAS<sup>33</sup>, con especial relevancia de algunos nuevos loci que incluían dos regiones del cromosoma X y que abre nuevamente la puerta de la influencia del sexo en la etiología y manifestación de los trastornos psicóticos primarios.

Estos datos muestran que se han encontrado CNVs ligados a la esquizofrenia en

poblaciones específicas (en su mayoría de origen europeo)<sup>31,33</sup>.

En México, Vega-Sevey y cols., en el 2020, con una muestra de 122 individuos (agrupados por pares y cada pareja con relación de parentesco), 26 pares con diagnóstico de Trastorno Bipolar y 35 pares con diagnóstico de Esquizofrenia, encontraron CNVs en genes DGKQ (que codifica la diacilglicerol quinasa) y SLC26A1, además de CNVs del gen SYCP2 (que codifica la proteína 2 del complejo sinaptonémico), con la limitación importante del pequeño tamaño de muestra, resaltando que no encontraron CNVs compartidas entre individuos diagnosticados con Trastorno bipolar y Esquizofrenia<sup>32</sup>.

Estos estudios corroboran la importancia de las CNVs en la etiología y fisiopatogenia de la Esquizofrenia y los trastornos del espectro y ello ha sido muy poco estudiado en población latinoamericana, por lo que continuar la investigación en este rubro, puede contribuir a ampliar la base de conocimientos hasta el momento sobre la implicación de las CNVs en la esquizofrenia en población mexicana.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Uno de los ámbitos más importantes y que no ha sido abordado tan profundamente es la investigación sobre variantes estructurales en los individuos de ultra alto riesgo para el desarrollo de psicosis y/o en los individuos con diagnóstico de psicosis de inicio temprano, esto es, en los menores de 18 años. Este trabajo exploró las variantes estructurales de número de copias (CNVs) en estos individuos para determinar el riesgo genético que confieren estas variantes en la enfermedad. Por lo tanto, la pregunta de investigación fue:

¿Existen diferencias en la composición de variantes estructurales en los individuos con psicosis de inicio temprano y controles sanos?

## **JUSTIFICACIÓN**

Se ha estudiado de manera general, el genoma de individuos con Esquizofrenia, Sin embargo, recientemente las CNVs han probado aportar mayor riesgo en la enfermedad, como parte de la ardua investigación para encontrar biomarcadores de la enfermedad<sup>38,41</sup>,

principalmente para el diagnóstico y el tratamiento, aún sin ser concluyentes.

Además de ello, existen estudios que han evaluado la CNVs en los grupos de Ultra alto riesgo de psicosis pero no de manera específica buscando variantes predictoras de la enfermedad y a pesar de la vasta investigación en otros países, en México puede considerarse aún inicial.

El establecer asociaciones entre las variantes estructurales específicas en la Esquizofrenia, permitiría determinar un biomarcador de la enfermedad, lo que aumentaría las posibilidades de la detección temprana y podría tener implicaciones en la elección del tratamiento.

## **HIPÓTESIS**

Existen diferencias en las variantes estructurales de los pacientes con trastornos psicóticos de inicio temprano (menores de 18 años), con respecto a los controles, mismas que consideraremos variantes de riesgo de la psicosis de inicio temprano.

## **OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS**

### **General**

Caracterizar las variantes estructurales en pacientes con psicosis de inicio temprano que fueron atendidos en el Hospital Psiquiátrico Infantil durante el 2020 y que pudieran ser de riesgo de la enfermedad.

### **Específicos**

- Caracterizar las variantes estructurales de los pacientes con psicosis de inicio temprano
- Comparar las variantes estructurales pacientes con psicosis de inicio temprano con la composición variantes de controles sanos
- Analizar la posible relación de las variantes estructurales de los pacientes con psicosis de inicio temprano como factor de riesgo de la enfermedad

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Tipo de diseño:** se trató de un estudio analítico, observacional, prospectivo, transversal, de casos y controles.

## **Muestra:**

- **Tipo de selección:** muestreo por conveniencia.
- **Tamaño de la muestra:** por conveniencia, 21 casos y 15 controles.
- **Criterios de inclusión:**
  - 1) Casos con diagnóstico de algún tipo de trastorno psicótico de inicio antes de los 18 años, de ambos sexos en el servicio de consulta externa y/o hospitalización del Hospital Psiquiátrico Infantil “Juan N. Navarro”.
  - 2) Los casos deberán cumplir con los criterios diagnósticos para Esquizofrenia, trastorno de ideas delirantes persistentes, trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, y otros trastornos psicóticos en estudio (pudiendo tratarse del primer episodio de psicosis afectivas, de acuerdo al DSM 5, de inicio antes de los 18 años) y los controles con otro diagnóstico psiquiátrico no afectivo.
  - 3) Edad menores de 18 años.
  - 4) Consentimiento de los padres para participar en el estudio.
- **Criterios de exclusión:**
  - 1) Pacientes con estado de agitación que impida la recolección de muestras
- **Criterios de eliminación:**
  - 1) Abandono voluntario
  - 2) No completar adecuadamente las evaluaciones programadas.
  - 3) No completar muestras requeridas

## **Variables:**

- **Socio-demográficas.** Tabla 1.
- **Clínicas.** Tabla 2.
- **Independiente:** trastornos psicótico de inicio temprano (inicio antes de los 18 años).
- **Dependiente: Variantes estructurales o CNVs**

<b>Tabla 1. Variables sociodemográficas</b>								
<b>Nombre</b>	<b>Variación</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>	<b>Índice</b>	<b>Reactivo</b>	<b>Fuente</b>
<i>Edad</i>	Independiente	T i e m p o transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Cuantitativa	Razón	A ñ o s cumplidos	<18 años	¿Cuántos años tiene?	Entrevista
<i>Sexo</i>	Independiente	Características biológicas que dividen a hombres y mujeres	Cualitativa Nominal	Dicotómica	Características biológicas	Hombre Mujer	S e x o asignado al nacimiento	Entrevista
<i>Estado civil</i>	Independiente	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Cualitativa Nominal	Nominal	Estado ante registro civil	Casado Unión libre Divorciado, separado o viudo Soltero	¿Cuál es su estado civil?	Entrevista
<i>Escolaridad</i>	Independiente	Periodo de tiempo en el que una persona acude a la escuela	Cuantitativa	Razón	A ñ o s escolares terminados avalados por documentos oficiales	<12 años >12 años (Considerando escolaridad básica obligatoria)	¿Hasta qué año de la escuela estudió?	Entrevista
<i>Ocupación</i>	Independiente	Trabajo u oficio al que se dedica una persona	Cualitativa Nominal	Nominal	Conjunto de actividades que implican una importante proporción de tiempo y que pueden derivar en beneficios como remuneración o concluir grados académicos.	T r a b a j o Oficio Estudiante Ninguno	¿A qué se dedica actualmente?	Entrevista
<i>Lugar de Origen</i>	Independiente	L u g a r de nacimiento	Cualitativa Nominal	Nominal	L u g a r de nacimiento	Mexicano Extranjero	¿D ó n d e nació?	Entrevista

**Tabla 2. Variables Clínicas**

<b>Nombre</b>	<b>Variación</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>	<b>Índice</b>	<b>Reactivo</b>	<b>Fuente</b>
<i>Alteraciones gestacionales</i>	Independiente	Presencia de complicaciones durante el embarazo	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia	Sí o No	¿Tuviste complicaciones durante el embarazo?	Entrevista
<i>Infecciones</i>	Independiente	Presencia de infecciones bacterianas o virales diagnosticadas durante la gestación	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia	Sí o No	¿Alguna de las complicaciones fue una infección por virus o bacterias?	Entrevista
<i>Alteraciones del desarrollo</i>	Independiente	Hitos del desarrollo adelantados o retrasados en comparación a lo esperado para cada etapa	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia	Sí o No	Evaluación clínica del desarrollo	Entrevista
<i>Disfunción familiar</i>	Independiente	No se suplen las necesidades básicas ni emocionales de la familia. Disciplina coercitiva.	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia	Sí o No	Estudio de la Familia de Trabajo Social	Expediente clínico
<i>Abuso sexual</i>	Independiente	Antecedente de abuso sexual referido por el menor	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia	Sí o No	¿Existe antecedente de abuso sexual en la historia del desarrollo psicosexual?	Expediente clínico Entrevista
<i>Otros eventos de vida</i>	Independiente	Antecedente de eventos negativos o considerados traumatizantes en la línea de vida del menor	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia	Sí o No	¿Existe antecedente de otros eventos de vida o considerados traumatizantes en la historia de vida del menor?	Expediente clínico Entrevista
<i>Tentativa suicida</i>	Independiente	Un acto en el que una persona se hace daño a sí misma con la intención de morir, y sobrevive.	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia	Sí o No	¿Ha intentado alguna vez quitarse la vida?	Expediente clínico Entrevista

<i>Antecedente de trastorno psicótico primario en familiar de 1er grado</i>	Independiente	Antecedente de algún familiar con diagnóstico de trastornos psicóticos o con funcionamiento y características clínicas sugestivas de ello	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia	Sí o No	¿Existen antecedentes heredofamiliares de trastornos psicóticos?	Expediente clínico y entrevista
<i>Atención salud mental previa</i>	Independiente	Antecedente de haber acudido previamente con médicos o psicólogos por motivos de salud mental	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia	Sí o No	¿Acudieron previamente a atención por un problema de salud mental?	Expediente clínico Entrevista
<i>Antecedente de infección por COVID19</i>	Independiente	Antecedente de haber padecido COVID19 confirmado mediante prueba	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia	Sí o No	¿Padeció COVID19 confirmado mediante prueba?	Expediente clínico y entrevista
<i>PANSS</i>	Dependiente	Resultados obtenidos tras haber aplicado la escala	Cuantitativa	Razón	Puntaje y categorías	A mayor puntaje mayor gravedad Síndrome Positivo Síndrome Negativo Síndrome Mixto	PANSS	Entrevista
<i>MINI-KID</i>	Dependiente	Resultados obtenidos de entrevista estructurada	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia	Diagnósticos psiquiátricos	MINI-KID	Entrevista

### Instrumentos de medición.

Se administraron dos instrumentos diferentes: MINI-KID (Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents) para diagnóstico de psicopatología general y PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, por sus siglas en Inglés<sup>3</sup>) para medir la gravedad del trastorno psicótico y para determinar la predominancia de un síndrome positivo, negativo o mixto.

PANSS consta de 30 ítems que se califican del 0 al 6 y que corresponden a un instrumento semiestructurado. Tiene 4 subescalas: 1. PANSS-P-Positiva (7 ítems), 2. PANSS-N-Negativa (7 ítems), 3. PANSS-PG-Psicopatología General (16 ítems) y 4. PANSS-C-Compuesta (Resultado de restar síntomas positivos de negativos).

De acuerdo a la evaluación realizada con PANSS se pueden categorizar a los pacientes de acuerdo al predominio de síntomas positivos o negativos a través de dos métodos: a) Sistema restrictivo. **Subtipo positivo:** puntuación igual o mayor que 4 en 3 ó más ítems de la escala positiva, pero en menos de 3 ítems de la escala negativa. **Subtipo negativo:** puntuación igual o mayor que 4 en 3 ó más ítems de la escala negativa, pero en menos de 3 ítems de la escala positiva y el **Subtipo mixto:** puntuación igual o mayor que 4 en 3 ó más ítems en ambas escalas. b) Sistema inclusivo: emplea la puntuación de la escala compuesta y define al subtipo positivo si es mayor que 0 y al subtipo negativo si el puntaje de la escala compuesta es menor que 0. Para fines de investigación epidemiológica se recomienda el uso del sistema restrictivo debido a su mayor especificidad<sup>3,18</sup>.

MINI-KID es uno de los instrumentos adaptados al español para realizar una detección rápida y válida de trastornos psiquiátricos. Es una entrevista estructurada que suele realizarse en 15 minutos.

- **Procedimiento**

El reclutamiento de participantes se realizó mediante una selección de la muestra por conveniencia en usuarios de los servicios de Consulta Externa y Hospitalización de un hospital psiquiátrico de la Ciudad de México. A las personas cuya participación fue aprobada por sus padres o tutores legales, se les solicitó una muestra de mucosa oral o sangre, que fueron analizadas en otra institución de investigación (Instituto Nacional de Medicina Genómica) con kit de extracción de ADN.

### **Extracción de ADN**

Se realizó la extracción del ADN genómico a partir de células del epitelio del carrillo o de leucocitos de sangre periférica utilizando el Kit Genomic Wizard DNA Purification de Promega. La integridad del material genético se verificará en geles de agarosa al 1% y se cuantificará por espectrofotometría utilizando el sistema Nanodrop.

## Análisis de CNVs

Se utilizó la plataforma de genotipado de Illumina®, Infinium PsychArray BeadChips para la evaluación de variantes genéticas tipo CNVs asociadas a los psicosis de inicio temprano, mediante el uso de GenomeStudio®.

## RESULTADOS

La muestra total estuvo compuesta por 36 pacientes, 21 casos y 15 controles. De esta población tuvieron que eliminarse del análisis a 2 controles debido a muestra insuficiente.

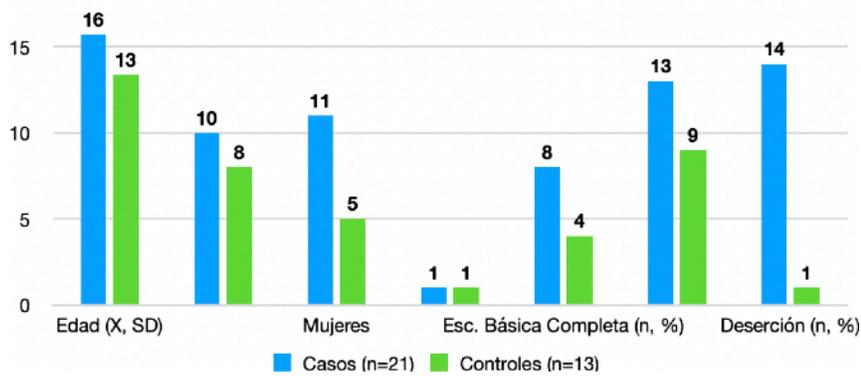
De la muestra total, el 53% fueron hombres y 47% mujeres. Existió predominancia de mujeres en el grupo de casos (52%), mientras que en el grupo de controles, predominaron los hombres (62%).

La edad promedio de los individuos que conformaron la muestra fue de 15 años (SD 1.19), siendo el promedio de edad mayor en el grupo de casos (16 años, SD 1.19) en comparación a los controles (13 años, 2.84).

La mayoría de los participantes evaluados tenía escolaridad básica incompleta (<12 años) en relación a la edad promedio (15 años), sin embargo, hasta el 44% de la muestra total desertó en el último año. De los individuos que desertaron, la mayor proporción es de hombres, del grupo de casos (41% del total).

Indicadores	Casos (n=21)	Controles (n=13)
<b>Edad (X, SD)</b>	16 (1.19)	13 (2.84)
<b>Sexo (n, %)</b>	21 (100%)	13 (100%)
Hombres	10 (48%)	8 (62%)
Mujeres	11 (52%)	5 (38%)
Estado Civil Unión libre	1 (5%)	1 (8%)
Esc. Básica Completa (n, %)	8 (38%)	4 (31%)
Esc. Básica Incompleta (n%)	13 (62%)	9 (69%)
<b>Deserción (n, %)</b>	14 (67%)	1 (8%)

De manera general, se corroboró el impacto de la psicosis en el área escolar, pues del total de casos, el 67% desertó, mientras que de los controles sólo el 8%. Las características sociodemográficas de cada grupo se presentan en la tabla 3 y en la gráfica 1.

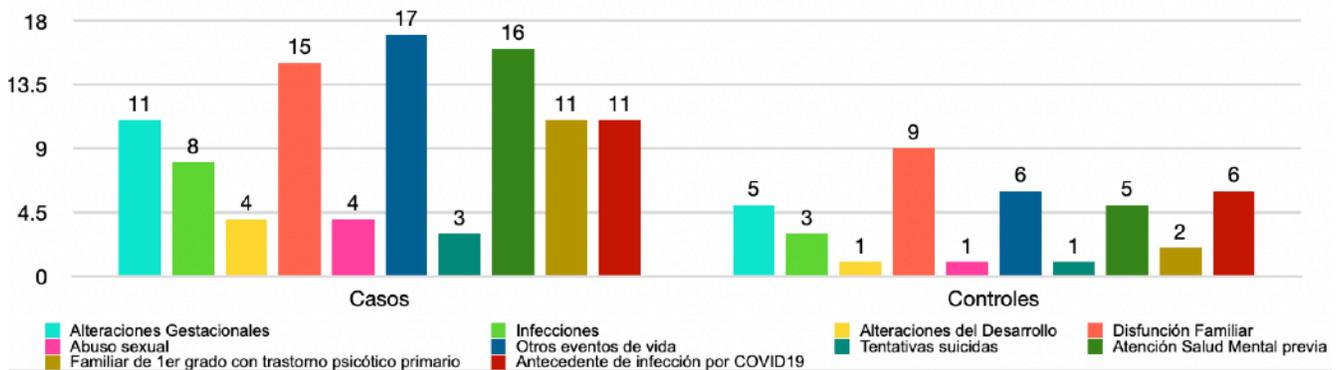


Gráfica 1. Comparación de las características socio-demográficas de casos y controles

## Características Clínicas de la muestra

En cuanto a las características clínicas evaluadas en los participantes, llama la atención la alta frecuencia de disfunción familiar (evaluada por Trabajo Social, dato tomado del expediente clínico) tanto en los casos (48%) como en los controles (29%); el 52% de la muestra tenía antecedente de complicaciones durante la gestación, siendo esto más frecuente en los casos (35%); dentro de las complicaciones durante el embarazo, hasta el 35% se trató de infecciones bacterianas, también antecedente más frecuente en los casos (26%).

Debido a la presencia de la contingencia sanitaria por la pandemia por SARS-COV-2 (Infección por COVID19), se indagó el antecedente de infección en los participantes, presentándose en 55%, siendo más frecuente en los casos (35%). La comparación entre los grupos (casos y controles) en cuanto a antecedentes de importancia se muestran en la gráfica 2.



Gráfica 2. Comparación de los antecedentes relevantes más frecuentes en los casos y en los controles.

En el grupo de casos (todos con cuadro de psicosis actual o en remisión), las comorbilidades más frecuentes (en orden decreciente, evaluadas mediante MINI-KID) fueron: 1) Trastorno

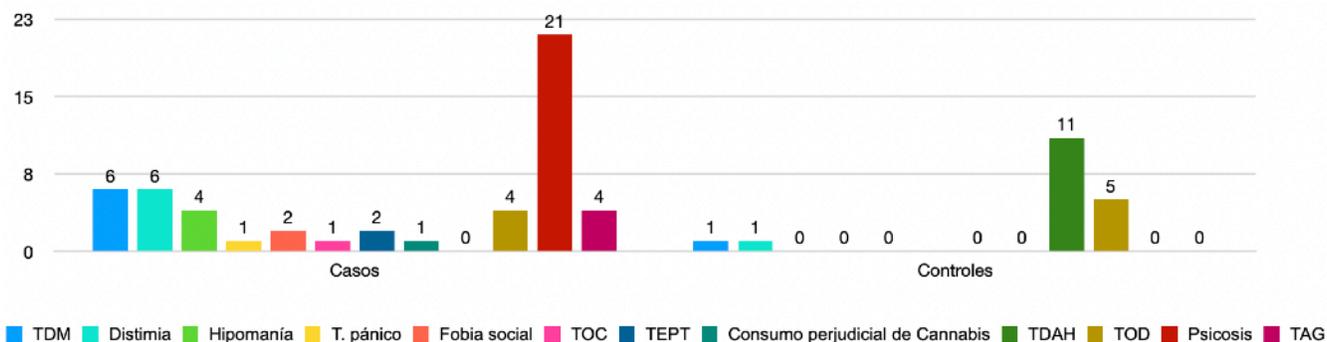
depresivo mayor y Distimia (ambos con n=6, 19%), 2) Trastorno de ansiedad generalizada, Trastorno oposicionista y desafiante y cuadros previos de Hipomanía (cada uno con n=4, 13%) y Trastorno de estrés postraumático (n=2, 6%).

Mientras que en el grupo de controles, las comorbilidades más frecuentes fueron Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (n=11, 35%), Trastorno oposicionista y desafiante (n=5, 16%), Distimia y Trastorno depresivo mayor (ambos sólo con 1 caso, 3%).

Los datos clínicos y las comorbilidades se resumen en la tabla 5. La comparación de las comorbilidades se resume en la gráfica 3.

**Tabla 5. Características clínicas**

Muestra	Casos			Controles			
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	
<b>Totales</b>	31 (100%)	18 (58%)	7 (23%)	11 (35%)	13 (42%)	8 (26%)	5 (16%)
<b>Alteraciones Gestacionales</b>	16 (52%)	11 (35%)	6 (19%)	5 (16%)	5 (16%)	3 (10%)	2 (6%)
<b>Infecciones</b>	11 (35%)	8 (26%)	4 (13%)	4 (13%)	3 (10%)	2 (6%)	1 (3%)
<b>Alteraciones del Desarrollo</b>	5 (16%)	4 (13%)	3 (10%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0
<b>Disfunción Familiar</b>	24 (77%)	15 (48%)	5 (16%)	10 (32%)	9 (29%)	8 (26%)	1 (3%)
<b>Abuso sexual</b>	5 (16%)	4 (13%)	0	4 (13%)	1 (3%)	1 (3%)	0
<b>Otros eventos de vida</b>	23 (74%)	17 (55%)	6 (19%)	11 (35%)	6 (19%)	6 (19%)	0
<b>Tentativas suicidas</b>	4 (13%)	3 (10%)	0	3 (10%)	1 (3%)	1 (3%)	0
<b>Atención Salud Mental previa</b>	21 (68%)	16 (52%)	6 (19%)	10 (32%)	5 (16%)	2 (6%)	3 (10%)
<b>Familiar de 1er grado con trastorno psicótico</b>	13 (42%)	11 (35%)	4 (13%)	7 (23%)	2 (6%)	2 (6%)	0
<b>Antecedente de infección por COVID19</b>	17 (55%)	11 (35%)	7 (23%)	4 (13%)	6 (19%)	3 (10%)	3 (10%)
<b>Comorbilidades</b>							
<b>TDM</b>	6 (19%)	0	6 (19%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0
<b>Distimia</b>	6 (19%)	0	6 (19%)	1 (3%)	0	0	1 (3%)
<b>Hipomanía</b>	4 (13%)	2 (6%)	2 (6%)	2 (6%)	0	0	0
<b>T. pánico</b>	1 (3%)	0	1 (3%)	1 (3%)	0	0	0
<b>Fobia social</b>	2 (6%)	0	2 (6%)	2 (6%)	0	0	0
<b>TOC</b>	1 (3%)	0	1 (3%)	1 (3%)	0	0	0
<b>TEPT</b>	2 (6%)	0	2 (6%)	2 (6%)	0	0	0
<b>Consumo perjudicial de Cannabis</b>	1 (3%)	1 (3%)	0	0	0	0	0
<b>TDAH</b>	0%	0	0	11 (35%)	7 (23%)	4 (13%)	4 (13%)
<b>TOD</b>	4 (13%)	2 (6%)	2 (6%)	2 (6%)	5 (16%)	5 (16%)	0
<b>Psicosis</b>	21 (68%)	10 (32%)	11 (35%)	11 (35%)	0	0	0
<b>TAG</b>	4 (13%)	0	4 (13%)	4 (13%)	0	0	0



Gráfica 3. Comparación de las comorbilidades más frecuentes en los casos y en los controles.

Finalmente, las puntuaciones obtenidas en la escala PANSS, se resumen en la tabla 6. Se describen en las dos modalidades básicas de interpretación, la dimensional (utilizada para evaluar gravedad, a mayor puntuación mayor gravedad, se presenta la puntuación total y desviación estándar) y la categórica (que clasifica la puntuación en cuanto a predominancia de síntomas en Síndromes positivo, negativo y mixto).

Escala Dimensional (gravedad)		
S Positivos 21 (6.8)	S Negativos 24 (6.5)	P. General 48 (8.2)
Escala Categórica		
Sx P 1 (5%)	Sx N 6 (29%)	Sx M 14 (66%)

Abreviaturas  
S= Síntomas  
P= Psicopatología  
Sx= Síndrome  
P= Positivo  
N= Negativo  
M= Mixto

### Análisis Genético

Debido a que el tamaño de muestra total fue muy pequeño, pero sobre todo, se tenía una proporción muy pequeña de controles, se decidió comparar a los casos con más controles sanos (para un total de 119 controles), por lo que se recurrió a la base de datos MxGDAR/ Encodat, con los permisos correspondientes de los investigadores.

Debido a la necesidad de rigurosidad en el análisis de las muestras, sólo se evaluaron las variantes estructurales o el número de copias (CNV) en 13 participantes. Tras la comparación de la muestra se encontraron **4 duplicaciones en 5 genes: KIF20B, PRPF39, TOGARAM1, ITGB3, EFCAB13**. Los cuales presentan distintos tamaños, desde 50 a 119 Kbp. Los resultados genéticos se resumen en la tabla 7.

Es relevante que las duplicaciones solo se encontraron en los casos y no en los controles, de modo que la diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0.0007$  en todos los casos).

**Tabla 7. Resultados de Asociación de duplicaciones.**

Posición	Banda	Tamaño (kbp)	Freq Casos	Freq Controls	Genes	Valor p
chr4:185788486 -185907334	4q35.1	118.85	0.1875	0.0000	NA	0.0007
chr10:91469729 -91520390	10q23.31	50.62	0.1875	0.0000	KIF20B	0.0007
chr14:45473265 -45571811	14q21.2	98.55	0.1875	0.0000	PRPF39 TOGARAM1	0.0007
chr17:45419305 -45473229	17q21.32	53.93	0.1875	0.0000	ITGB3, EFCAB13	0.0007

## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue caracterizar las variantes estructurales en pacientes con psicosis de inicio temprano, con fines exploratorios y vislumbrando continuar la investigación en este rubro, pues es escasa en nuestro país y en general, en población latina.

Lo relevante de este estudio, a pesar de la muestra reducida de participantes con psicosis de inicio temprano, es que las duplicaciones solo se encontraron en los casos y no en los controles sanos y que se trata de duplicaciones de distintos tamaños (desde 50 a 119 Kbp) lo que implica que pueden existir cambios significativos en la codificación de proteínas o en la función de las mismas.

En este estudio, los genes en los que se identificaron estas duplicaciones fueron *KIF20B*, *TOGARAM1*, *PRPF39*, *ITGB3* y *EFCAB13*.

El gen *KIF20B* (Kinesin Family Member 20B)<sup>35</sup> es un gen codificador de proteínas que se ha asociado al cáncer de vejiga y que se relaciona con el transporte retrógrado del aparato de Golgi al retículo endoplasmático. Es relevante en la formación de factores implicados en el desarrollo de megacariocitos y la producción de plaquetas, además de la actividad ATPasa y la actividad motora de los microtúbulos.

El gen *KIF20B*, No se ha relacionado hasta el momento de manera directa con Esquizofrenia

o trastornos afines pero sí en condiciones como la microcefalia<sup>35</sup>, y se describe que su pérdida o deleción provoca polarización, crecimiento, ramificación y calibre, además de alteraciones de las neuritas, por lo que falta ampliar la investigación en cuanto a la duplicación de variantes, como se presentó en este estudio.

**TOGARAM1** (TOG Array Regulator Of Axonemal Microtubules 1) es un gen también codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con TOGARAM1 incluyen el síndrome de Joubert y la ataxia espinocerebelosa. No se ha asociado a Esquizofrenia o trastornos afines pero sí a condiciones de Discapacidad Intelectual en relación al Síndrome de Joubert<sup>36</sup> por lo que puede vislumbrarse su papel en otras enfermedades del neurodesarrollo como la esquizofrenia, por lo que es conveniente ampliar la investigación.

El gen **PRPF39**(Factor de procesamiento previo al ARNm 39) es un factor transcripcional en el RNA 39. Se ha asociado a cáncer hepático y resistencia a cisplatino. En un estudio de 2015 se vislumbró como parte de la vulnerabilidad genética para la dependencia a Nicotina<sup>37</sup>. Pero hasta el momento no se ha relacionado hasta el momento de manera directa con Esquizofrenia.

El gen **ITGB3** codifica para una cadena beta de la integrina beta 3. Las integrinas son proteínas integrales de la superficie celular. La integrina beta 3 se encuentra junto con la cadena alfa IIb en las plaquetas. Se le ha relacionado en varios estudios<sup>38, 39, 40</sup>, con el metabolismo de la serotonina y la neurotransmisión y lo más relevante hasta el momento en el aspecto de la posible etiología de las psicosis primarias, es que se le considera uno de los principales endofenotipos de la Esquizofrenia, la relacionada a la edad de inicio, considerándose que mientras más temprano el inicio, mayor carga genética puede existir<sup>40</sup>.

**EFCAB13** (EF-Hand Calcium Binding Domain 13) es un gen codificador de una proteína con un dominio de unión al calcio y se sabe que tales proteínas actúan como sensores de calcio, por lo que son importantes para controlar la función neuronal y la plasticidad. En un estudio del 2020 que buscaba posibles asociaciones entre los genotipos de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) con los polimorfismos rs4818 y rs4680 y la expresión génica, se encontraron diferencias en los niveles de expresión de ARNm para el gen EFCAB13 y el genotipo rs4818, en individuos con diagnóstico de Esquizofrenia, sin embargo, la asociación

no fue estadísticamente significativa<sup>41</sup>.

Estos datos evidencian la necesidad de continuar investigando la compleja composición genética de los individuos con psicosis y más aún, dado que se hipotetiza la mayor carga genética en algunos individuos, es importante continuar la investigación en los endofenotipos propuestos, en este caso, la psicosis de inicio temprano (menores de 18 años).

Dentro de las limitaciones de este estudio, se encuentra, el tamaño reducido de muestra, en parte explicado por la situación pandémica (contingencia sanitaria por SARS-COV2) que pudo haber contribuido a que menos individuos con un primer episodio psicótico no acudieran al hospital o que fueran referidos en caso de presentar filtro respiratorio positivo. Otro de los aspectos importantes a considerar como limitación, fue la presencia de fallas técnicas durante la colección de las muestras, lo que contribuyó a la pérdida de algunos datos.

Aunque no investigamos de manera propositiva la influencia de la infección por SARS-COV-2, es uno de los factores epidemiológicos más relevantes en la actualidad, por lo que además de los factores genéticos descritos anteriormente, también habría que considerar los efectos biológicos de la infección, pues más de la mitad de nuestra muestra refirió infección previa corroborada por prueba rápida (aunque el no tener la evidencia física de la prueba también es un sesgo).

Considerando la ausencia de estas duplicaciones en los 119 controles sanos, los resultados son estadísticamente significativos y abren la posibilidad de continuar la investigación genética en los individuos con psicosis de inicio temprano, sin embargo, las variantes estructurales tienden a encontrarse en frecuencias extremadamente bajas, por lo que su análisis requiere una anotación de variante cuidadosa y tamaños de muestra muy grandes<sup>42</sup>.

## **CONCLUSIONES**

1. Se encontraron 4 duplicaciones en 5 genes: KIF20B, PRPF39, TOGARAM1, ITGB3, EFCAB13 que implican diferencias estadísticamente significativas entre los individuos con psicosis de inicio temprano y los controles sanos.

2. Es necesario continuar la investigación en endofenotipos de Esquizofrenia como la de inicio temprano de la enfermedad por el riesgo genético incrementado, lo que permitiría a largo plazo, encontrar métodos de diagnóstico y tratamiento más eficaces.
3. Se necesitan tamaños de muestra más grandes para que la investigación sea más confiable.

### Consideraciones éticas

La presente investigación se realizó con absoluta confidencialidad y con el adecuado manejo de los datos, de acuerdo al “Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación en Salud” en su título segundo, capítulo uno, artículo 17 se clasificó como una investigación en Categoría I, investigación con riesgo mínimo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. CENETEC. *GPC: Diagnóstico y Tratamiento de la Esquizofrenia en el Primer y Segundo nivel de atención. Guía de Práctica Clínica SSA 1–16* (2017).
2. American Psychiatric Association., Kupfer, D. J., Regier, D. A., Arango López, C., Ayuso-Mateos, J. L., Vieta Pascual, E., & Bagney Lifante, A. *DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5a ed.)*. (2004).
3. Khan, René S., Sommer, Iris E., Meyer-Lindenberg, Andreas., Weinberger, D. Schizophrenia. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **1**, 1–23 (2015).
4. Arredondo, A., Díaz-Castro, L., Cabello-Rangel, H., Arredondo, P. & Recaman, A. L. Análisis de costos de atención médica para esquizofrenia y depresión en México para el periodo 2005-2013. *Cad. Saude Publica* **34**, 1–13 (2018).
5. Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J. & Murray, R. M. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **81**, 9–20 (2017).
6. Asociación psiquiátrica mexicana. Consenso Nacional y Guía de Práctica Clínica de la Asociación Psiquiátrica Mexicana y de la Asociación Psiquiátrica de América Latina para el tratamiento de las personas con esquizofrenia. *Salud Ment.* **37**, VII–118 (2014).
7. Ahn, K., An, S. S., Shugart, Y. Y. & Rapoport, J. L. Common polygenic variation and risk for childhood-onset schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **21**, 94–96 (2016).
8. Davis, J. *et al.* A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **65**, 185–194 (2016).
9. Yung, A. R. & Nelson, B. The ultra-high risk concept - A review. *Can. J. Psychiatry* **58**, 5–12 (2013).
10. Borre, Y. E. *et al.* Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol. Med.* **20**, 509–518 (2014).
11. Vindegaard, N., Speyer, H., Nordentoft, M., Rasmussen, S. & Benros, M. E. Gut microbial changes of patients with psychotic and affective disorders: A systematic review. *Schizophr. Res.* (2020). doi:10.1016/j.schres.2019.12.014
12. Pedersen, C. B., McGrath, J., Mortensen, P. B. & Petersen, L. The importance of

- father's age to schizophrenia risk. *Mol. Psychiatry* **19**, 530–531 (2014).
13. Artigue, J. & Tizón, J. L. Una revisión sobre los factores de riesgo en la infancia para la esquizofrenia y los trastornos mentales graves del adulto. *Aten. Primaria* **46**, 336–356 (2014).
  14. Schimmelmann, B. G., Michel, C., Martz-Irngartinger, A., Linder, C. & Schultze-Lutter, F. Age matters in the prevalence and clinical significance of ultra-high-risk for psychosis symptoms and criteria in the general population: Findings from the BEAR and BEARS-kid studies. *World Psychiatry* **14**, 189–197 (2015).
  15. O'Donoghue, B. *et al.* Neighbourhood characteristics and the rate of identification of young people at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr. Res.* **169**, 214–216 (2015).
  16. Ran, M. S. *et al.* Marriage and outcomes of people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. *Schizophr. Res.* **182**, 49–54 (2017).
  17. Drake, R. E. *et al.* Longitudinal Course of Clients with Co-occurring Schizophrenia-Spectrum and Substance Use Disorders in Urban Mental Health Centers: A 7-Year Prospective Study. *Schizophr. Bull.* **42**, 202–211 (2016).
  18. Asociación Española de Neuropsiquiatría. Consenso sobre atención temprana a la psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría. (2009).
  19. Engemann, K. *et al.* Childhood exposure to green space – A novel risk-decreasing mechanism for schizophrenia? *Schizophr. Res.* **199**, 142–148 (2018).
  20. López-Mongay, D. *et al.* The Effect of Child Sexual Abuse on Social Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *J. Interpers. Violence* (2018). doi:10.1177/0886260518779074
  21. Sommer, I. E. *et al.* Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for? *npj Schizophr.* **2**, 16003 (2016).
  22. Nelson, B., Thompson, A. & Yung, A. R. Basic self-disturbance predicts psychosis onset in the ultra high risk for psychosis 'prodromal' population. *Schizophr. Bull.* **38**, 1277–1287 (2012).
  23. Hollander, A. C. *et al.* Refugee migration and risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: Cohort study of 1.3 million people in Sweden. *BMJ* **352**, 1–8 (2016).
  24. Morin, L. & Franck, N. Rehabilitation interventions to promote recovery from schizophrenia: A systematic review. *Front. Psychiatry* **8**, (2017).
  25. Penttilä, M. *et al.* Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* **205**, 88–94 (2014).
  26. Woodberry, K. A. *et al.* Change in neuropsychological functioning over one year in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophr. Res.* **146**, 87–94 (2013).
  27. Davison, J., O'Gorman, A., Brennan, L. & Cotter, D. R. A systematic review of metabolite biomarkers of schizophrenia. *Schizophr. Res.* **195**, 32–50 (2018).
  28. Rodrigues-Amorim, D. *et al.* Schizophrenia: A review of potential biomarkers. *J. Psychiatr. Res.* **93**, 37–49 (2017).
  29. Belbasis, L. *et al.* Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr. Scand.* **137**, 88–97 (2018).
  30. Xu, R. *et al.* Altered gut microbiota and mucosal immunity in patients with schizophrenia. *Brain. Behav. Immun.* **85**, 120–127 (2020).
  31. Jin P. Szatkiewicz, Menachem Fromer, Randal J. Nonneman, NaEshia Ancalade, Jessica

- S. Johnson, Eli A. Stahl, Elliott Rees, Sarah E. Bergen, Christina M. Hultman, George Kirov, Michael O'Donovan, Michael Owen, Peter Holmans, Pamela Sklar, Patrick F. Sullivan, Shaun M. Purcell, James J. Crowley, Douglas M. Ruderfer. Characterization of Single Gene Copy Number Variants in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 87, 736-744 (2020).
32. Vega-Sevey, Julissa; Martínez-Magaña, José; Genis-Mendoza, Alma; Escamilla, Michael; Lanzagorta, Nuria; Tovilla-Zarate, Carlos Alfonso; Nicolini, Humberto. Copy number variants in siblings of Mexican origin concordant for schizophrenia or bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 297 (2020).
  33. Levinson DF, Duan J, Oh S, Wang K, Sanders AR, Shi J, Zhang N, Mowry BJ, Olincy A, Amin F, Cloninger CR, Silverman JM, Buccola NG, Byerley WF, Black DW, Kendler KS, Freedman R, Dudbridge F, Pe'er I, Hakonarson H, Bergen SE, Fanous AH, Holmans PA, Gejman PV. Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications. *Am J Psychiatry*. 168(3): 302-16 (2011).
  34. Marshall, C., Howrigan, D., Merico, D. *et al.* Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* **49**, 27–35 (2017).
  35. Bonini, S.A.; Mastinu, A.; Ferrari-Toninelli, G.; Memo, M. Potential Role of Microtubule Stabilizing Agents in Neurodevelopmental Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 18: 1627 (2017). <https://doi.org/10.3390/ijms18081627>.
  36. Karczewski KJ, *et al.* The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*;581(7809):434–443 (2020).
  37. Joel Gelernter, Henry R. Kranzler, Richard Sherva, Laura Almasy, Aryeh I. Herman, Ryan Koesterer, Hongyu Zhao, Lindsay A. Farrer. Genome-Wide Association Study of Nicotine Dependence in American Populations: Identification of Novel Risk Loci in Both African-Americans and European-Americans. *Biological Psychiatry*, 77 (5): 493-503 (2015).
  38. Weiss LA, Kosova G, Delahanty RJ, Jiang L, Cook EH, Ober C, Sutcliffe JS (2006) Variation in ITGB3 is associated with whole- blood serotonin level and autism susceptibility. *Eur J Hum Genet* 14:923–931.
  39. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R *et al.* Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. **Neuropsychopharmacology** (3), 377–385 (2013).
  40. Wang, KS., Liu, X., Arana, T.B. *et al.* Genetic Association Analysis of ITGB3 Polymorphisms with Age at Onset of Schizophrenia. *J Mol Neurosci* **51**, 446–453 (2013). <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0059-8>.
  41. Dean, B., Parkin, G.M. & Gibbons, A.S. Associations between catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes at rs4818 and rs4680 and gene expression in human dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* **238**, 477–486 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05730-0>.
  42. Antonio Rausell, Yufei Luo, Marie Lopez, Yoann Seeleuthner, Franck Rapaport, Antoine Favier, Peter D. Stenson, David N. Cooper, Etienne Patin, Jean-Laurent Casanova, Lluís Quintana-Murci, Laurent Abel. Common homozygosity for predicted loss-of-function variants reveals both redundant and advantageous effects of dispensable human genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2020).

## **Anexos.**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL JUAN N. NAVARRO (HPIJNN)

Enfoque integrador de la genómica, metabolómica y microbioma en la psicosis de inicio temprano en población Mexicana.

Nombre del Participante:

---

Estamos invitando a su hijo (a) a participar en un estudio de investigación, entre el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro (HPIJNN), el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y el Boston Children Hospital, Boston, USA el cual requiere de su consentimiento voluntario.

Lea cuidadosamente la siguiente información y por favor pregunte lo que no entienda claramente.

#### **PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Se le ha solicitado a su hijo (a) que participe en un proyecto de investigación para buscar la existencia de genes, sustancias (metabolitos) y microorganismos en niños y adolescentes que presenten síntomas psicóticos atenuados o de inicio temprano.

La psicosis es un estado caracterizado por ideas y percepciones anormales como delirios y alucinaciones, estos pueden llegar a ser incapacitante dependiendo de su severidad.

Su participación, no afectará o modificará su tratamiento médico.

Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad de información.

#### **PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN**

Los procedimientos mencionados a continuación, se realizarán únicamente con propósitos de investigación. Si usted acepta que su hijo (a) participe, se le pedirá que complete los siguientes procedimientos de la investigación en tres visitas:

##### **Visita 1.**

- a) Se le realizará a su hijo (a) una entrevista (de aproximadamente 120 minutos) durante la cual se les realizará preguntas acerca de sus problemas médicos, de salud y sobre la historia de enfermedades médicas y mentales en su familia. También obtendremos información que incluye su edad, años de escolaridad, vivienda, nivel socioeconómico.
- b). Les pediremos a su hijo (a) que done una muestra de sangre, (dependiendo del peso del participante estimamos entre 20 y 40 mL) que se tomará por medio de una punción en su brazo, por personal entrenado. El equipo que se utilizará para la toma de muestras vendrá empacado, cerrado y cumplirá con las normas sanitarias requeridas. Además se solicitará la donación de una muestra de orina y una de materia fecal. Se les proporcionarán DOS envases con las instrucciones para recolectar cada muestra, en su domicilio un día antes de acudir a una segunda visita. La muestra de sangre, será trasladada al hospital Boston Children Hospital, Boston, USA, para estudiar sus genes, además de que con la materia fecal se estudiará el tipo microorganismos que habitan su intestino en el INMEGEN.

Esta de acuerdo que su hijo (a) done para el proyecto las siguientes muestras.

**Sangre periférica** SI ( ) NO ( )      **Orina** SI ( ) NO ( )      **Material fecal** SI ( ) NO ( )

### **Visita 2.**

Al inicio de la segunda visita, aquellos participantes que hayan consentido donar orina o heces, los padres entregarán las muestras de orina y de materia fecal a la persona encargada de su evaluación. Una vez entregada la muestra, se aplicarán un segundo conjunto de escalas:

Escala Extendida de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS), Prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT), CRAFFT (de sus acrónimos en inglés: car, relax, solo, olvidos, familia y amigos, problemas, Cuestionario de trauma infantil (CTQ), y el Inventario de detección de eventos traumáticos (TASI).

### **Visita 3.**

Se realizará la evaluación neurocognitiva, mediante la aplicación de las siguientes escalas: La batería cognitiva de consenso MATRICS (MCCB), La batería neurocognitiva computarizada Penn (CNB), Entrevista basada en imágenes para el estadio pubertal (PBIP) y escala de desarrollo pubertal (PDS) y el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentario corto.

### **RIESGOS Y MOLESTIAS**

Los riesgos de participar en este estudio incluyen el tiempo que emplearan en la entrevista y el hecho de revelar información personal. La extracción de sangre puede provocar algunas molestias por la punción, es decir, sentirá un pinchazo y es posible que ocasionalmente se produzca un pequeño moretón en su brazo, para reducir esa posibilidad la sangre será extraída por una persona experimentada.

Las entrevistas serán realizadas por personas con entrenamiento en salud mental (psiquiatras), los cuales están entrenados para proteger la confidencialidad y prevenir cualquier molestia o desagrado.

### **BENEFICIOS**

La participación de su hijo (a) en este estudio le traerá como beneficio la posibilidad de identificar la presencia de inicio de síntomas psicosis, los cuales, de resultar positivas nos permitirán iniciar un manejo dirigido a su atención para mejorar su salud física y mental. Además de que es posible que este estudio mejore nuestro conocimiento acerca de la genética de los trastornos de la conducta alimentaria y de la obesidad y que en un futuro con este conocimiento.

Los participantes en el estudio no recibirán información concerniente a los resultados de las pruebas genéticas, metabólicas y sobre el microbioma. Sin embargo, si se brindará información amplia acerca de los padecimientos psiquiátricos del paciente al momento de finalizar la entrevista diagnóstica. Además de que si posteriormente se detectara alguna anomalía genética extraordinaria podría contactarlo nuevamente para explicar el hallazgo.

Consiento que me vuelven a contactar ( ) SI ( ) NO

### **DERECHO A RETIRARTE DEL ESTUDIO**

La participación en este estudio es voluntaria. Si decide que su hijo (a) participe en el estudio, estará autorizando el uso y divulgación de la información recolectada (NO los datos personales que puedan identificarles) al firmar esta forma.

Puede cancelar en cualquier momento su autorización para esto solo debe solicitarlo, al personal de investigación. Si cancela su autorización, se dará por terminada su participación en el estudio y el personal del proyecto dejará de recolectar información médica acerca de su hijo, destruyendo las muestras biológicas y toda la información que se haya recabado hasta ese momento.

### **CONFIDENCIALIDAD**

La identidad de su hijo (a) y cualquier otra información que nosotros obtengamos acerca de su hijo (a) se mantendrán resguardadas de forma confidencial. Su identidad se mantendrá confidencial en las publicaciones o presentaciones de los resultados de este proyecto.

El nombre de su hijo, dirección, fecha de nacimiento y cualquier otra información que pudiera identificarlos no será proporcionado a nadie. La clave que conecta su número codificado con la información que le identifica será mantenida bajo resguardo del investigador principal de este proyecto. Solo en caso de identificar algún otro trastorno o hallazgo de riesgo que no se encuentre en su expediente del Hospital o personal del proyecto lo contactará con la finalidad de que se brinde tratamiento y seguimiento adecuado para mejorar el pronóstico.

### **EN CASO DE LESIÓN**

Como se mencionó anteriormente, la extracción de sangre puede provocar algunas molestias por la punción y

es posible que ocasionalmente se produzca un pequeño moretón en el brazo. Si su hijo (a) resultara lesionado como resultado de los procedimientos de investigación enlistados en el párrafo "PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN", se le proporcionará el procedimiento de seguridad adecuado.

**PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA** No tiene obligación de participar en este estudio si no lo desea. En el caso de que no quiera participar en este estudio, no perderá ningún beneficio ni acceso a tratamientos a los cuales pudiera tener derecho.

**CONTACTOS**

Si tiene alguna pregunta ahora, por favor hágala con confianza. Si tuviera preguntas adicionales después o deseara reportar algún problema médico que pudiera estar relacionado con este estudio, puede dirigirse con la Dra. Alma D. Genis Mendoza y/o el Dr. Humberto Nicolini Sánchez, al teléfono 53 50 19 00 ext. 1197 y ext. 1196. El Comité de ética en investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro revisa las investigaciones en sujetos humanos, podrá responder dudas acerca de sus derechos como participante en esta investigación.

**Carta de Consentimiento**

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio, se me han respondido todas mis preguntas en términos que he podido entender. Basado en esta información, acepto que mi hijo (a) voluntariamente participe en este estudio.

Nombre del **Participante menor de edad (paciente)**: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del **Representante Legal del menor (padre, madre o tutor)**: \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

**Testigo 1**  
**NOMBRE Y FIRMA**

**Testigo 2**  
**NOMBRE Y FIRMA**

-----

-----

Nombre del **Investigador**: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD

**SAP**  
SERVICIOS DE  
ATENCIÓN  
PSIQUIÁTRICA



Ciudad de México a 02 de julio de 2021  
Asunto: Registro de tesis derivada.

**Dra. Alma Delia Genis Mendoza**  
**Investigador responsable**  
HPIJNN  
P r e s e n t e

En relación con el proyecto a su cargo y que se especifica a continuación:

**Título del proyecto:** "Enfoque integrador de la genómica, metabolómica y microbioma en la psicosis de inicio temprano en población mexicana."  
**Clave de registro:** II3/01/0320.

Se informa que el proyecto que se especifica se registró en esta división como proyecto de tesis **DERIVADO:**

**Título:** "Variantes estructurales de riesgo para psicosis de inicio temprano: estudio comparativo de pacientes con trastornos psicóticos versus controles sanos".  
**Clave de registro:** II3/01/0320/Ta  
**Tesis de:** Especialidad en Psiquiatría infantil y del adolescente

**Tesista:** **Nora Hernández Díaz.**

Se notifican las siguientes obligaciones que adquieren el investigador y el tesista:

- Deberá entregar durante la primera semana de noviembre un informe de avances del proyecto derivado así como envío de pdf's de los productos generados al e-mail [investigacionhpi@gmail.com](mailto:investigacionhpi@gmail.com) (presentaciones en congresos, etc.)
- En este informe deberá identificar el número de expediente clínico del paciente (si es nueva recolección por enmienda o por proyecto nuevo) y asegurarse de la existencia en el expediente del HPI de la copia del consentimiento informado y la nota de investigación respectiva.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e  
Jefa de la División de Investigación

  
Dra. Patricia Zavaleta Ramírez

ccp. Archivo de la división de investigación.

Av. San Buenaventura 86, Colonia Belisario Domínguez, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, CDMX  
Teléfonos: 55 5573 4844, 55 5573 4856 y 55 5573 2855, [hpi.innavorro@salud.gob.mx](mailto:hpi.innavorro@salud.gob.mx).





**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



## Comité de Bioética de Investigación, Hospital Psiquiátrico Infantil, “Dr. Juan N. Navarro”

Ciudad de México, 08 de Junio del 2021

Asunto: carta de aprobación

**Resolución No.: HPIJNN-CEI-DA-023-2021**

**NORA HERNÁNDEZ DÍAZ**

TESISTA

Presente

Por medio de la presente, hago constar que he recibido la carta compromiso para el manejo ético de los datos derivados del proyecto de tesis: “enfoque integrador de la genómica, metabólmica y microbioma en la psicosis de inicio temprano en población mexicana”, con número de registro I13/01/0320/Ta

Por lo que se extiende la presente, de conformidad con el cumplimiento de los lineamientos éticos, en el desarrollo de su proyecto de tesis.

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente

**Dra. Laura Fritsche García**

**Presidente del Comité de Ética de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”**

c.c.p. Dra. Patricia Zavaleta Ramírez-Jefa de la división de Investigación, HPIJNN-Presente  
Archivo, HPIJNN-Presente

Av. San Buenaventura 86, Colonia Belisario Domínguez, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, CDMX  
Teléfonos: 55 5573 4844, 55 5573 4866 y 55 5573 2855, hpijnnavarro@salud.gob.mx, www.gob.mx/salud/sap





Ciudad de México a 9 de septiembre 2020  
Asunto: dictamen  
Oficio: 200

DRA. ALMA GENIS MENDOZA  
PRESENTE:

Por medio de la presente se informa que en relación al protocolo titulado “*Enfoque integrador de la genómica, metabolómica y microbioma en la psicosis de inicio temprano en población mexicana*”, con número de registro II3/01/0320 ha sido revisado por este comité y dictaminado como **aprobado**.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. ROSA ELENA ULLOA FLORES  
PRESIDENTA DEL COMITE



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**2020**  
**LEONA VICARIO**  
CENTENARIO



**CCINSHAE**  
COMISIÓN COORDINADORA DE  
INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD  
Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD



**SAP**  
SERVICIOS DE  
ATENCIÓN  
PSIQUIÁTRICA



**HPIJNN**  
HOSPITAL  
PSIQUIÁTRICO  
INFANTIL

## Comité de Ética En Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

CIUDAD DE MÉXICO, A 26 DE MARZO DEL 2021.

NO DE REGISTRO DE LA CONBIOÉTICA. CONBIOETICA-09-CEI-013-20160708

ASUNTO: RESOLUCIÓN EVALUACIÓN DE PROTOCOLO

RESOLUCIÓN NO.: HPIJNN-CEI-003-2021

**Dra. Alma Delia Genis Mendoza**  
Investigadora en Ciencias Médicas D  
SNI 1 Laboratorio de Genómica de las Enfermedades Psiquiátricas  
y Neurodegenerativas Instituto Nacional de Medicina Genómica  
**PRESENTE**

Por este medio y tras haber revisado los cambios solicitados al consentimiento informado, marco teórico y el asentimiento informado del protocolo de investigación: **Enfoque integrador de la genómica, metabolómica y microbioma en la psicosis de inicio temprano en población Mexicana**, le informamos que su protocolo cumple con los requisitos éticos para ser **APROBADO**.

Por lo que deberá acudir al área de bioética en investigación para firmar el acuse correspondiente.

Sin más que agregar, reciba un cordial saludo.

**DRA. LAURA FRITSCHÉ GARCÍA**  
PRESIDENTE COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dra. Patricia Zavaleta Ramírez-Jefa de la división de Investigación, HPIJNN-Presente  
c.c.p Dr. Emmanuel I. Sarmiento Hernández. Director del hospital HPIJNN-Presente  
c.c.p Archivo CEI HPIJNN-Presente



---

# M.I.N.I. KID

## MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW para Niños y Adolescentes

Versión en Español

USA: D. Sheehan, D. Shytle, K. Milo  
University of South Florida - Tampa

FRANCE: Y. Lecrubier, T Hergueta.  
Hôpital de la Salpêtrière - Paris

Versión en Español:

USA: M. Colón-Soto, V. Díaz, O. Soto  
University of South Florida - Tampa

© Copyright 1998, 2000, Sheehan DV

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias de la MINI para su uso personal.

La MINI para adultos está disponible:

En un programa para la computadora en el "Medical Outcome Systems, Inc" en [www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com)

También está disponible gratuito a través del "Medical Outcome Systems, Inc" en [www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com)

- MINI cambios, adelantos & revisiones
- Traducciones de la MINI en más de 30 idiomas
- La MINI Selección de pacientes para especialidades primarias
- La MINI Plus para la investigación
- La MINI Kid para niños y adolescentes
- La MINI Seguimiento de pacientes para seguir la respuesta al tratamiento

MINI KID (1.1) 1 de enero del 2000.

-1-

# PANSS

## ESCALA DE LOS SÍNDROMES POSITIVO Y NEGATIVO (PANSS)

Adaptación española de V. Peralta y M. J. Cuesta

Nombre del paciente El entrevistador	Periodo de observación	Número						
		A	D	M	MS	S	-	
<b>SÍNDROME POSITIVO (PANSS-P)</b>								
1 Delirios		1	2	3	4	5	6	7
2 Desorganización		1	2	3	4	5	6	7
3 Comportamiento alucinatorio		1	2	3	4	5	6	7
4 Excitación		1	2	3	4	5	6	7
5 Grandiosidad		1	2	3	4	5	6	7
6 Sospecha/perjuicio		1	2	3	4	5	6	7
7 Hostilidad		1	2	3	4	5	6	7
<b>SÍNDROME NEGATIVO (PANSS-N)</b>								
1 Embotamiento afectivo			2	3	4	5	6	7
2 Retardamiento afectivo		1	2	3	4	5	6	7
3 Contacto pobre		1	2	3	4	5	6	7
4 Retraimiento social		1	2	3	4	5	6	7
5 Dificultad en el pensamiento abstracto		1	2	3	4	5	6	7
6 Ausencia de Espont. y fluidez en la conversación		1	2	3	4	5	6	7
7 Pensamiento estereotipado		1	2	3	4	5	6	7
<b>PSICOPATOLOGÍA GENERAL (PANSS-PG)</b>								
1 Preocupaciones somáticas		1	2	3	4	5	6	7
2 Ansiedad		1	2	3	4	5	6	7
3 Sentimientos de culpa		1	2	3	4	5	6	7
4 Tensión motora		1	2	3	4	5	6	7
5 Manerismos y posturas		1	2	3	4	5	6	7
6 Depresión		1	2	3	4	5	6	7
7 Retardo motor		1	2	3	4	5	6	7
8 Falta de colaboración		1	2	3	4	5	6	7
9 Inusuales contenidos del pensamiento		1	2	3	4	5	6	7
10 Desorientación		1	2	3	4	5	6	7
11 Atención deficiente		1	2	3	4	5	6	7
12 Ausencia de juicio e "introspección"		1	2	3	4	5	6	7
13 Trastornos de la volición		1	2	3	4	5	6	7
14 Control deficiente de impulsos		1	2	3	4	5	6	7
15 Preocupación		1	2	3	4	5	6	7
16 Evitación socia. activa		1	2	3	4	5	6	7

Hoja de puntuación de la PANSS (continuación)