



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DE LOS GENES *ANKK1*, *SLC6A3*, *DRD3* Y
HTR2A CON LA PRESENCIA DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS
POR ANTIPSICÓTICOS EN PACIENTES MEXICANOS CON ESQUIZOFRENIA**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA:

MAURICIO ROSEL VALES

TUTORES

DRA. BEATRIZ ELENA CAMARENA MEDELLIN

DR. RAÚL IVÁN ESCAMILLA OROZCO

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

COMITÉ TUTOR

DRA. ANA FRESÁN ORELLANA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

DR. JOSÉ HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Tabla de contenido

1. INTRODUCCION	4
2. MARCO TEÓRICO	5
Esquizofrenia	5
Diagnóstico de Esquizofrenia.....	5
Teorías Biológicas sobre la Etiología de la Esquizofrenia.....	7
Tratamiento de la Esquizofrenia	9
Adherencia a Tratamiento.....	10
Efectos Adversos de los Antipsicóticos	11
Trastornos del Movimiento Inducidos por Medicamentos: Descripción y Características Clínicas	11
Vía Extrapiramidal.....	14
Síndromes Motores.....	15
a) Distonía Aguda	15
b) Parkinsonismo	15
c) Acatisia	16
d) Discinesia Tardía (DT)	17
Farmacogenética.....	18
Farmacogenética de los Efectos Adversos Extrapiramidales.....	20
a) Genes <i>DRD2/ANKK1</i>	23
b) Gen <i>DRD3</i>	25
c) Sistema Serotoninérgico	26
d) Transportador de dopamina (DAT por sus siglas en inglés)	27
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION	28
5. JUSTIFICACION.....	28
6. HIPOTESIS	29
7. OBJETIVOS.....	29
Objetivo general.....	29
Objetivos Específicos	29
8. METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTO.....	30
Diseño del Estudio	30

Población de Estudio	30
Cálculo de la Muestra.....	30
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	30
Instrumentos de Medición.....	36
Elección de Polimorfismos.....	38
Procedimiento	40
Análisis Genético.....	43
Análisis Estadístico	44
9. IMPLICACIONES ÉTICAS	45
10. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	47
11. RESULTADOS.....	48
12. DISCUSION.....	61
13. CONCLUSIONES	69
14. REFERENCIAS.....	71
15. ANEXOS	83

1. INTRODUCCION

La esquizofrenia es una de las enfermedades psiquiátricas más disruptivas, la cual condiciona una discapacidad y disfunción crónica en muchos de los que la padecen; se caracteriza por un curso y una presentación muy heterogénea, lo cual dificulta la estandarización de su tratamiento (Kahn et al., 2015; World Health Organization, 2022). El tratamiento de la esquizofrenia y trastornos del espectro se centra en el uso de medicamentos antipsicóticos, los cuales presentan diferentes grados de respuesta. Con frecuencia, los antipsicóticos generan efectos adversos que influyen sobre la calidad de vida, la adherencia al tratamiento y en la funcionalidad del paciente. La necesidad de realizar múltiples ensayos y el uso de medicamentos correctores de los efectos adversos incrementan la duración de psicosis no tratada y los costos de atención (Leucht et al., 2013).

Los estudios sobre la epidemiología genética de la esquizofrenia que apoyan sobre la presencia de un patrón de herencia han llevado a la investigación de los componentes genéticos en la etiología de la enfermedad y sobre la respuesta y la presencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de esta entidad. Los estudios de farmacogenética permiten encontrar variaciones genéticas individuales de la farmacodinamia y farmacocinética de los medicamentos, como los antipsicóticos, lo cual puede ayudar a la identificación de los factores genéticos predictores de la respuesta y de la aparición de efectos adversos, objetivo clave de la medicina personalizada (Yoshida y Müller, 2019). Aunque existen estudios de farmacogenética sobre los efectos adversos de los antipsicóticos, la mayoría de ellos se han realizado en población caucásica/europea, por lo que estos datos no pueden extrapolarse a todas las poblaciones, dada la diversidad en la ancestría de las mismas. Actualmente existen muy pocos estudios sobre el comportamiento genético relacionado con la fisiopatología y el tratamiento de la esquizofrenia en población mexicana; sin embargo, dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de los pacientes, es imperativo realizar más estudios que nos permitan establecer tratamientos personalizados con base en las características clínicas y genéticas de cada paciente (Carmona Huerta, 2015; Cuautle-Rodríguez et al., 2014;

Vargas Cardoso, 2013). Así, en este estudio se continuará con la búsqueda de asociaciones entre factores genéticos y efectos adversos en pacientes mexicanos con esquizofrenia.

2. MARCO TEÓRICO

Esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad altamente heterogénea e incapacitante, con una prevalencia aproximada de 20 millones de afectados a nivel mundial (1% de la población) y con una incidencia en una relación de 1:1.3 entre mujeres/hombres (Sommer et al., 2020), lo que en su conjunto genera 9 millones de años perdidos debido a discapacidad (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Sus características clínicas principales se agrupan en cinco dominios sintomáticos: síntomas positivos (alucinaciones y delirios), negativos (apatía, abulia, anhedonia, asociabilidad), cognitivos (alteraciones en memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo y velocidad de procesamiento entre otras), afectivos y desorganización. El curso de la enfermedad es sumamente variable, algunos individuos presentan una recuperación casi total, mientras que otros cursan con síntomas persistentes o resistentes a tratamiento, déficits cognitivos y sociales, con una evolución caracterizada por múltiples recaídas y hospitalizaciones (Kahn et al., 2015; Sommer et al., 2020). Entre otras consecuencias se encuentra una esperanza de vida 20 años menor que la de individuos sin la enfermedad (Kahn et al., 2015).

Diagnóstico de Esquizofrenia

El diagnóstico de la esquizofrenia se realiza en base a criterios clínicos definidos en sistemas de clasificación, como el manual diagnóstico estadístico quinta edición (American Psychiatric Association, 2014), los cuales se mencionan a continuación:

- a) Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes o menos si se trató con éxito.

Al menos uno de ellos ha de ser:

- 1) Delirios.
 - 2) Alucinaciones.
 - 3) Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
 - 4) Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
 - 5) Síntomas negativos; es decir, expresión emotiva disminuida o abulia.
- b) Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral.
- c) Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas o menos si se trató con éxito que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).
- d) Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.
- e) El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica.
- f) Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además

de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Teorías Biológicas sobre la Etiología de la Esquizofrenia

La fisiopatología de la esquizofrenia involucra diversos circuitos y sistemas de neurotransmisión. Los circuitos de dopamina, glutamato, serotonina y ácido gamma-aminobutírico (GABA) están involucrados en diferentes grados en la etiología de la enfermedad; alteraciones en sistemas de regulación, déficits en reconocimiento facial entre otras, son objeto de investigaciones que buscan explicar la heterogeneidad de la enfermedad, así como encontrar nuevas alternativas terapéuticas (Kahn et al., 2015; Kruse y Schulz, 2016). La dopamina es el principal neurotransmisor asociado con la fisiopatología de la esquizofrenia, la teoría dopaminérgica plantea que la esquizofrenia es resultado de un estado hiperdopaminérgico, principalmente en el estriado (Keshavan et al., 2008). De acuerdo con esta teoría los síntomas positivos surgen en consecuencia a una liberación incrementada de dopamina subcortical, lo cual a su vez aumenta la activación de receptores D2 mesolímbicos; mientras que los síntomas negativos, surgen en consecuencia a una activación reducida de receptores D1 en la corteza prefrontal (Brisch et al., 2014; Stahl, 2021).

Existen cuatro vías dopaminérgicas principales involucradas en la fisiopatología y tratamiento de la esquizofrenia; se ha descrito una quinta vía (talámica) sin asociación directa con la fisiopatología y tratamiento de la esquizofrenia (Stahl, 2021) (Figura 1):

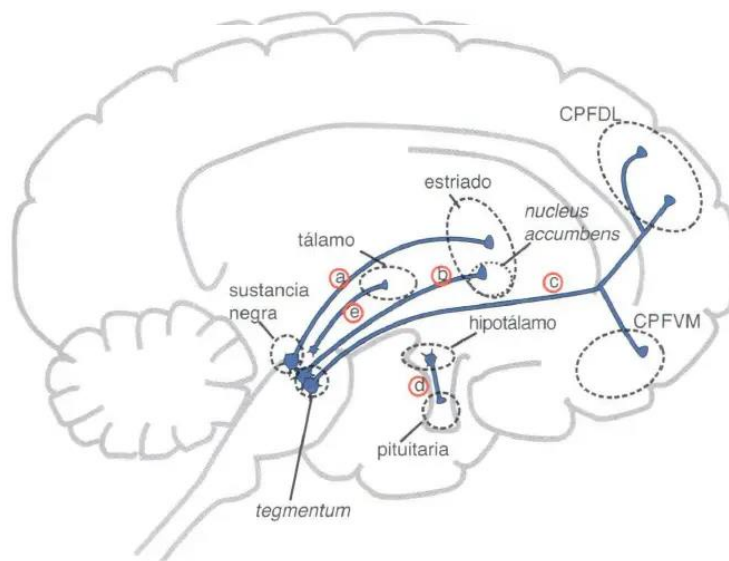


Figura 1. Vías dopaminérgicas principales (Stahl, 2021).

- a) Vía nigroestriatal: se proyecta desde la sustancia nigra hasta el estriado/ganglios basales, formando parte del sistema piramidal y de la regulación de movimiento y sistema motor.
- b) Vía mesolímbica: se origina en el área tegmental ventral, de donde se proyecta al sistema límbico, núcleo accumbens y estriado ventral, entre otras regiones; esta vía está involucrada en el sistema de recompensa, placer y con los síntomas positivos.
- c) Vía mesocortical: se proyecta del mesencéfalo a la corteza prefrontal; la proyección dorsolateral regula funciones ejecutivas, motivación, atención y conductas sociales, mientras que la ventromedial está involucrada en la regulación del afecto
- d) Vía tuberoinfundibular: llega a la hipófisis anterior desde el hipotálamo, regulando la producción de prolactina.
- e) Vía talámica: proyecta de sitios múltiples como el mesencéfalo ventral, núcleos hipotalámicos, sustancia gris periacueductal y núcleo parabraquial lateral. Sin función conocida en la fisiopatología y tratamiento de la esquizofrenia.

Al progresar los estudios sobre la neurobiología de la esquizofrenia se ha identificado alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión; entre los cuales se ha reportado la hipofunción de receptores NMDA de glutamato en interneuronas GABA que conlleva una liberación excesiva de glutamato en el área tegmental ventral y a una inhibición de neuronas dopaminérgicas en la vía mesocortical (Stahl, 2021). El sistema serotoninérgico también juega un rol importante en la modulación de la función dopaminérgica (Grubor et al., 2020; Stahl et al., 2021). Actualmente se considera que la enfermedad es resultado de alteraciones en los diferentes sistemas de neurotransmisión (Keshavan et al., 2008), alteraciones en la red de saliencia (Kapur, 2003), sistemas de inhibición defectuosos, estresores perinatales y factores ambientales (Kahn et al., 2015).

Tratamiento de la Esquizofrenia

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia tiene como objetivo reducir la gravedad de los síntomas psicóticos, evitar recaídas y hospitalizaciones, y mantener y recuperar funcionalidad (Kahn et al., 2015).

Los fármacos antipsicóticos (AP) se clasifican tradicionalmente como de primera generación o típicos (APG) y de segunda generación o atípicos (ASG). APG comúnmente disponibles en México son: el haloperidol, perfenazina, flupentixol, trifluoperazina, zuclopentixol y sulpiride. Entre los ASG disponibles en México se encuentran brexpiprazol, aripiprazol, quetiapina, olanzapina, amisulpirida, clozapina, ziprasidona, risperidona y paliperidona (Stahl, 2013). Ambas clases actúan contra los síntomas positivos principalmente -alucinaciones y delirios- mediante su acción sobre los receptores de dopamina D2, mecanismo que se asocia a los efectos adversos principales de los AP (Tandon et al., 2010). Los ASG cuentan con un perfil de efectos adversos distinto, con menos síntomas extrapiramidales (SEP) y menos hiperprolactinemia que los APG, es decir con un perfil atípico, esto mediado principalmente por acción antagonista en los receptores de serotonina 5HT2A; esta clase abarca otros mecanismos de acción, tales como agonismo dopaminérgico parcial, agonismo parcial de serotonina 5HT1A y acción sobre receptores histaminérgicos y muscarínicos entre otros (Stahl, 2013). En

consecuencia, los efectos adversos característicos de los ASG son alteraciones cardiometabólicas y sedación (Stahl, 2013). Algunos ASG pueden categorizarse como de alta potencia debido a afinidad y tiempo de disociación del receptor D2, como la risperidona, amisulpirida, paliperidona, entre otros (Kapur y Seeman, 2001; Samara et al., 2016). En otros estudios los antipsicóticos se han clasificado de acuerdo con la afinidad por los receptores D2 (ki, competencia con marcadores como raclopride) (Gardner et al., 2005; Kapur, 2000; Lafuente et al., 2008) y su potencial para generar efectos extrapiramidales independientemente de su categorización por generación (Lafuente et al., 2008; Leucht et al., 2013):

- Alta potencia: haloperidol, trifluoperazina
- Media potencia: Risperidona, paliperidona, amisulpirida, sulpirida, zuclopentixol.
- Baja potencia: clozapina, olanzapina, aripiprazol.

Se ha propuesto que los ASG tienen efecto sobre los dominios de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, principalmente debido en general, a la acción menos potente sobre los receptores D2, resultado de características como la disociación rápida del receptor, lo cual teóricamente reduciría las posibilidades de aparición de un síndrome deficitario o disforia por neurolepsis (Huhn et al., 2019; Kapur, 2004; Leucht et al., 2013). Sin embargo, los resultados de los estudios de efectividad son inconsistentes y los efectos son discretos, en algunos sin diferencias entre clases o relacionados con un APs específico (Huhn et al., 2019; Valiengo et al., 2020).

Estudios de efectividad y tolerabilidad han demostrado que todos los AP, independientemente de su clase, con excepción de clozapina que es el único AP consistentemente más efectivo, tienen una efectividad similar (Leucht et al., 2013; Stahl, 2013).

Adherencia a Tratamiento

La falta de adherencia o apego al tratamiento antipsicótico es muy frecuente, con prevalencias que se han reportado alrededor del 50%; esto condiciona a un mayor

riesgo de recaída y hospitalización, así como a la aparición de conductas de riesgo (Nakonezny et al., 2020). Los efectos adversos de los AP son un determinante importante de la adherencia al tratamiento, la cual se considera una medida indirecta de la efectividad, por lo que los principales determinantes en la elección del tratamiento son el perfil de efectos secundarios y la tolerancia de cada individuo (Huhn et al., 2019; Leucht et al., 2013).

Efectos Adversos de los Antipsicóticos

En general, la clase farmacológica de los antipsicóticos se asocia a diversos efectos adversos, cuya aparición no se relaciona en todos los casos directamente a factores clínicos, la dosis o la duración del tratamiento. Los efectos adversos recurrentes son sedación, efectos autonómicos, alteraciones endócrinas y cardiometabólicas, y efectos neurológicos o motores, los cuales son el enfoque principal de este trabajo (Scarlett-Ferguson, 2011).

Se ha comentado que el mecanismo principal de los AP es el bloqueo, en diferentes grados, de los receptores de dopamina, principalmente el D2. El bloqueo excesivo y/o generalizado puede resultar en empeoramiento de síntomas negativos y cognitivos -por bloqueo de la vía mesocortical y sus proyecciones dorsolateral y ventromedial, así como en la aparición de efectos adversos motores e hiperprolactinemia, resultado del bloqueo de las vías nigroestriatal y tuberoinfundibular (Stahl, 2021). Aunque los síntomas positivos se asocian al estado hiperdopaminérgico en la vía mesolímbica, otros dominios sintomáticos derivan de hipofunción dopaminérgica en otras regiones (Brisch et al., 2014; Keshavan et al., 2008; Stahl, 2021).

Trastornos del Movimiento Inducidos por Medicamentos: Descripción y Características Clínicas

La causa más frecuente de los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, los efectos o síntomas extrapiramidales, es el uso de fármacos antipsicóticos, en particular APG y ASG de alta potencia, debido al bloqueo de receptores D2 (Factor et al., 2019). El bloqueo de receptores D2 en el estriado lleva

a la desinhibición de neuronas GABA estriatales, seguido de desinhibición del núcleo subtalámico, resultando en un incremento de la inhibición GABA de la proyección talamocortical mediante la proyección inhibitoria desde el globo pálido, sustancia negra pars reticulata (Shin y Chung, 2012). En condiciones normales, el sistema extrapiramidal provee los mecanismos necesarios para funciones motoras inconscientes, tales como coordinación de la postura, marcha, estabilidad del movimiento y para movimientos voluntarios (Blair y Dauner, 1992).

Los efectos adversos interfieren con la adherencia al tratamiento y puede asociarse a mayores tasas de abandono. La discontinuación del tratamiento genera una problemática importante ya que la adherencia al tratamiento es una medida indirecta de efectividad (eficacia + tolerabilidad) (Huhn et al., 2019). Se han reportado tasas de no adherencia en torno al 40%, situación que se ha asociado a la presencia de efectos adversos intolerables, como la acatisia (Demyttenaere et al., 2019; Gilmer et al., 2004). Los trastornos del movimiento asociados a fármacos antipsicóticos tienen un impacto negativo en los pacientes, afectando su calidad de vida, adherencia al tratamiento; incluso pueden contribuir a una exacerbación sintomática (Baxter y Fancourt, 2020). Los síntomas extrapiramidales incrementan el riesgo de alteraciones en la marcha y caídas (Factor et al., 2019). Los movimientos anormales inducidos por el tratamiento antipsicótico se pueden clasificar como de inicio tardío (persistentes): discinesia tardía, acatisia, tremor, corea, estereotipias; de inicio subagudo (crónicos y reversibles): parkinsonismo, acatisia aguda y subaguda; inicio agudo (reversibles): distonía aguda, síndrome neuroléptico maligno (Factor et al., 2019). Estos síndromes difieren en características clínicas, factores, asociados y tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos adversos motores Inducidos por medicamentos.

Efectos adversos motores (Adaptado de Taylor et al., 2021)				
	Distonía	Parkinsonismo	Acatisia	Discinesia Tardía
Signos y Síntomas	Espasmos musculares: Crisis, oculógiras Torticolis -Dificultades para deglutir o hablar. -Dolor en zonas afectadas	-Tremor y/o rigidez -Bradinesia -Bradifrenia -Sialorrea (puede confundirse con síntomas negativos)	Estado interno, subjetivo y desagradable de inquietud/intranquilidad, con un fuerte deseo o compulsión por moverse: -Zapateo cuando se está sentado -Cruce continuo de piernas -Balanceo lateral de pie a pie -Deambulación continua Puede confundirse con agitación psicótica, se ha asociado a ideación suicida y agresión.	Movimientos anormales involuntarios: -Masticación -Chupeteo -Protrusión de lengua -Movimientos coreiformes de manos -Movimiento pélvico Empeoran bajo estrés. Pueden dificultar respiración, ingesta y habla.
Factores asociados	-Hombres jóvenes -Vírgenes a AP -AP alta potencia	-Mujeres -Adultos mayores -Condiciones neurológicas preexistentes	-APG -ASG en orden decreciente: aripiprazol, risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina	-Mujeres -Adultos mayores -Trastornos afectivos -SEP agudos al inicio del tratamiento
Evaluación	Clínica	Escala Simpson Angus (Janno et al., 2005)	Escala de Acatisia de Barnes (Barnes, 1989)	Escala de Movimientos Anormales (Smith et al., 1979)
Tiempo para su aparición	-Distonía aguda puede aparecer dentro de las primeras horas o minutos tras administración. -Distonía crónica puede aparecer en meses o años.	Días a semanas tras inicio de AP o tras incremento de dosis.	-De horas a semanas tras inicio o incremento de dosis -Acatisia tardía puede aparecer o exacerbarse tras reducción de dosis o interrupción de tratamiento	-Meses a años -50% de los casos son reversibles
Tratamiento	-Tratamiento anticolinérgico -Cambio de AP -rTMS	-Reducción de dosis -Cambio de antipsicótico -Tratamiento anticolinérgico (revisión trimestral)	-Reducción de dosis -Cambio de antipsicótico -Propranolol -Clonazepam -Antagonistas 5 HT2 (mirtazapina, trazodona, mianserina, difenhidramina)	-Suspender anticolinérgico si se ha prescrito -Reducción de dosis -Cambio de antipsicótico (clozapina, quetiapina) -Valbenazina -Tetrabenazina
AP antipsicóticos; APG antipsicótico primera generación; ASG antipsicótico segunda generación; SEP síntomas extrapiramidales; rTMS estimulación magnética transcraneal repetitiva.				

El riesgo de SEP se incrementa con el uso de APG a dosis altas, lo cual suele generar una ocupación de más del 80% de los receptores de dopamina, situación que es menos frecuente con ASG debido a los distintos perfiles de agonismo parcial, disociación rápida y antagonismo en receptores de dopamina (Factor et al., 2019; Grubor et al., 2020; Stahl, 2013). Los factores de riesgo reportados consistentemente son: sexo masculino, jóvenes, tratamiento de larga duración, dosis elevadas y antecedentes de SEP (Grubor et al., 2020). Los ASG generan SEP en aproximadamente 15% de los pacientes, comparado con un 50-75% con el uso de APG (Grubor et al., 2020). Los síndromes tardíos tienen una prevalencia de 21% con el uso de ASG y 30% con APG (Factor et al., 2019).

En la clínica de esquizofrenia del INPRFM se han reportado tasas variables de SEP; Carmona (2015), en una muestra de 104 participantes que presentaron efectos extrapiramidales encontró que el 2.9% tuvieron distonía aguda, 53.8% parkinsonismo, 26.9% acatisia, 16.3% discinesia tardía y 23.4% presentaron dos o más SEP simultáneos. En el estudio de Vargas (Vargas Cardoso, 2013), en una muestra de 90 participantes con esquizofrenia, se encontró una prevalencia de 32% de efectos extrapiramidales.

Vía Extrapiramidal

Esta vía está conformada por tractos que incluyen núcleos basales y subcorticales y recibe este nombre para distinguirse de los tractos motores que viajan a través de las pirámides en la médula (tractos corticoespinal y cortico bulbar). La vía piramidal regula movimientos voluntarios, mientras que la vía extrapiramidal modula reflejos, control postural, locomoción y movimientos complejos. En ambas vías participan los sistemas de dopamina (substancia nigra y caudado), GABA (globo pálido y substancia nigra), acetilcolina (núcleo caudado y putamen, y serotonina (núcleos del rafe) (Louis et al., 2015; Ropper y Brown, 2005).

Síndromes Motores

a) Distonía Aguda

La distonía aguda se caracteriza por espasmos musculares sostenidos que generan posturas anormales y dolorosas, en ocasiones comprometiendo vía aérea cuando estos aparecen en cuello y faringe. Puede presentarse como retrocolis, trismos, muecas, disfagia, disfonía, disartria, crisis oculogíras, opistótonos, entre otras alteraciones (Louis et al., 2015; Ropper y Brown, 2005). Aparece en las primeras horas o días, posterior a la aplicación de un antipsicótico, o de un incremento de dosis, y requiere atención inmediata, puede ocurrir tras un ajuste de dosis o incluso tras la primera toma del antipsicótico (Factor et al., 2019). Tiene una mayor incidencia en hombres menores de 30 años y en participantes con dosis altas de APs de alta potencia; por ejemplo, en un 17% de los participantes tratados con haloperidol y <2% con clozapina y quetiapina (Factor et al., 2019; Sadock et al., 2015). En adición a dolor, puede impactar sobre la funcionalidad y adherencia al tratamiento.

b) Parkinsonismo

El parkinsonismo consiste en la aparición de rigidez, bradicinesia, acinesia o temblor (simétrico, oscilatorio, 3 a 7 ciclos/seg, rítmico y continuo) (Baxter y Fancourt, 2020). Los síntomas suelen responder al retiro del AP o al inicio de un anticolinérgico.

El temblor se presenta de forma espontánea y puede exacerbarse por estrés, en general se desarrolla a lo largo de días a meses, usualmente cuando se inicia tratamiento o se incrementa la dosis, se suprime con actividad propositiva (Baxter & Fancourt, 2020; Factor et al., 2019; Sadock et al., 2015). Su frecuencia se ha reportado entre el 8 al 12%, en algunas series, hasta en un 50% en usuarios de APG, con una incidencia de 2.5-3.3 por 100,000 personas por año; es más común en mujeres y su frecuencia se incrementa con la edad y su prevalencia es menor con el uso de ASG (APG: clorpromazina 21%, haloperidol 23%; ASG: aripiprazol 7%, olanzapina 8%) (Factor et al., 2019; Louis et al., 2015).

La rigidez se caracteriza por alteraciones del tono muscular; los músculos están continua o intermitentemente tensos, involucrando grupos musculares flexores y extensores. A la exploración física se puede identificar una presentación tipo “tubo de plomo” en la cual la rigidez es continua; también puede identificarse rigidez en “rueda dentada” la cual se caracteriza por intervalos de resistencia, posiblemente asociado a tremor que emerge durante la manipulación (Ropper y Brown, 2005). La rigidez puede aparecer en la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wilson, parálisis supranuclear progresiva, entre otras (Louis et al., 2015; Ropper y Brown, 2005).

La acinesia/hipocinesia se caracterizan por una pobreza o ausencia del movimiento, voluntario y automático, sin afectación de la fuerza o de la memoria del patrón de movimiento (a diferencia de las apraxias). Existe una dificultad para iniciar y ejecutar movimientos, observándose reducción del parpadeo, reducción del balanceo de los brazos al caminar, arrastre de pies, salivación excesiva (al no deglutir con frecuencia usual), disminución de la longitud de la zancada, lenguaje rápido y monótono, y una reducción de movimientos expresivos (hiponimia) (Louis et al., 2015; Ropper y Brown, 2005). Bradicinesia hace referencia a una lentitud del movimiento y tiempos de reacción y ejecución incrementados (Louis et al., 2015).

c) Acatisia

La acatisia, el síntoma extrapiramidal más común, se caracteriza por inquietud o agitación motora acompañada de la sensación subjetiva de tensión y necesidad de moverse, con una incapacidad para tolerar inactividad (Baxter y Fancourt, 2020). Se acompaña de movimientos excesivos de piernas, balanceo lateral y es común observar al paciente de pie, deambulando continuamente, con dificultades para tolerar actividades como comer o ver televisión sentado. Puede llevar a irritabilidad, agitación, suicidio y homicidio (Salem et al., 2017). La acatisia aguda aparece en las primeras 6 semanas tras el inicio o incremento de dosis del AP, mientras que la presentación tardía ocurre 3 meses posterior al inicio del fármaco (Bratti et al., 2007; Salem et al., 2017). Este efecto ocurre en cerca del 45% de participantes tratados con APG, y se ha reportado que el uso de más de un ASG simultáneo genera un

riesgo del 34.2% de aparición del síntoma (Salem et al., 2017). Las incidencias pueden variar de acuerdo con el tipo de AP, 4% con quetiapina, 20% otros ASG y 50% haloperidol (Factor et al., 2019). El riesgo de su aparición es mayor en mujeres de edad media (Sadock et al., 2015). El mecanismo exacto de la acatisia se desconoce, pero se atribuye a alteraciones en neurotransmisión de GABA, serotonina y dopamina. Se considera que alteraciones en la ocupación de D2/D3 en el estriado podrían contribuir a su aparición (Salem et al., 2017). La acatisia puede tener también una presentación subaguda, en la cual se ha observado que el retiro del AP puede empeorar el efecto adverso (Factor et al., 2019).

d) Discinesia Tardía (DT)

La discinesia tardía, y en general los síndromes tardíos, suele presentarse durante el tratamiento o dentro de los primeros 6 meses posteriores a la discontinuación del medicamento. Es una condición crónica y frecuentemente irreversible la cual se caracteriza por la aparición insidiosa de movimientos oro linguales, mandibulares y faciales estereotipados, movimientos coreicos y atetoides en extremidades y tronco; puede afectar músculos respiratorios, del habla y de la deglución (Frei et al., 2018; Sadock et al., 2015). La DT se presenta tras exposición prolongada al AP, y el riesgo de aparición se incrementa con la interrupción abrupta del fármaco. Los factores de riesgo comúnmente reportados son: edad mayor a 50 años, sexo femenino y uso de dosis altas del AP, entre otros; aquellos pacientes que presentan SEP agudos al inicio de tratamiento tienen un riesgo incrementado (Frei et al., 2018; Taylor et al., 2018; Zhang y Malhotra, 2011). Se desarrolla en 10 a 20% de los pacientes que reciben tratamiento por más de un año, así como entre el 20 y 40% de los pacientes que requieren hospitalización prolongada (Sadock et al., 2015). Se ha encontrado asociación entre SEP/DT y genes de citocromo P450, mejor conocido como CYP (*CYP2D6*, *CYP1A2*), así como con el polimorfismo Taq1A del gen *DRD2* (Ivanova et al., 2017; Koola et al., 2014; Yoshida y Müller, 2019). La etiopatofisiología de la DT no es clara, una teoría clásica es la de la regulación a la alta de receptores D2 postsinápticos tras el bloqueo farmacológico crónico; otras teorías proponen una hipersensibilidad a la dopamina, estrés oxidativo inducido por antipsicóticos y alteraciones en múltiples sistemas de neurotransmisión (Miller, 2020; Stegmayer

et al., 2018). No existe un tratamiento definitivo para este EA; desde el cambio de antipsicótico hasta el uso de correctores (anticolinérgicos, benzodiazepinas, ginkgo biloba) y fármacos inhibidores de transportadores de monoaminas (tetrabenazina y valbenazina, fármacos de costo elevado) han demostrado tasas variables de respuesta, siendo más frecuente la atenuación del síndrome más que su eliminación (Vasan y Padhy, 2023). La estrategia principal continúa siendo la prevención primaria, por lo cual la medicina de precisión tiene particular importancia en este tipo de efectos adversos.

Farmacogenética

La respuesta al tratamiento antipsicótico es sumamente variable, en torno al 30% de los pacientes con esquizofrenia no responden al primer ensayo farmacológico y aproximadamente el 50% presenta efectos adversos persistentes, principalmente con APG (Arranz et al., 2019). Esta variabilidad lleva a un estilo de tratamiento basado en ensayo y error, el cual se acompaña de mayores costos económicos y sociales (Arranz et al., 2019; Yoshida y Müller, 2019). Los efectos adversos como los SEP pueden aparecer a consecuencia de errores en la prescripción, anomalías relacionadas al metabolismo (absorción, distribución, metabolismo o eliminación; ADME)-, comorbilidades, interacciones fármaco-fármaco, entre otras (Cacabelos et al., 2019).

La farmacogenética ofrece la identificación de variantes en un gen o ciertos genes en particular, lo cual permite predecir que individuos responderán a un tratamiento o quienes tendrán mayor riesgo de desarrollar un efecto adverso específico, de manera que se personalice el tratamiento farmacológico (MacNeil y Müller, 2016; Zhang y Malhotra, 2011). La farmacogenética explica aproximadamente 80% de la variabilidad en la seguridad y eficacia de los fármacos, involucrando más de 400 genes (Cacabelos et al., 2019). Múltiples variantes genéticas pueden influir en ADME, por lo que algunos autores sugieren que la prescripción basada en ensayo y error sería inapropiada en cerca del 70% de los pacientes, generando efectos adversos en 30-40% de los casos (Cacabelos et al., 2019), donde la implementación

de procedimientos basados en la farmacogenética -un tratamiento individualizado con base en la genética del individuo- reduciría considerablemente estos riesgos. La maquinaria farmacogenética se integra por genes patogénicos, mecánicos, metabólicos, transportadores y pleiotrópicos, los cuales son regulados por factores epigenéticos (Cacabelos et al., 2019). El abordaje farmacológico se basa en la variabilidad genética entre individuos; donde dichas variaciones genéticas se encuentran como polimorfismos genéticos, que se puede definir como la ocurrencia de dos o más alelos de un locus en una frecuencia mayor al 1% de la población general (Micaglio et al., 2021). Existen varios tipos de polimorfismos y entre los más frecuentes, se encuentran los polimorfismos o variantes de un solo nucleótido (SNP o SNV por sus siglas en inglés), que es considerada el tipo de variante más común en el genoma humano. (Micaglio et al., 2021; Robert, 2006).

La implementación de la farmacogenética en psiquiatría ha permitido la identificación de variantes asociadas a respuesta a tratamiento y a toxicidad por medicamentos. Existen consorcios de investigación dedicados a la evaluación de la evidencia farmacogenética: Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB), Dutch Pharmacogenomics Working Group y el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), quienes generan recomendaciones basadas en evidencia; CPIC cuenta con recomendaciones para el uso de psicofármacos basadas en estudios de farmacogenética: antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, atomoxetina y carbamazepina (Bousman et al., 2019; Hicks et al., 2015; van Schaik et al., 2020). PharmGKB cataloga interacciones entre genes y psicofármacos, principalmente genes relacionados a farmacocinética -*CYP2D6*, *CYP2C19*- y antidepresivos, siendo pocas las recomendaciones centradas en interacciones gen-antipsicótico (Bousman et al., 2019; Müller et al., 2004). Existen sistemas farmacogenéticos comerciales disponibles: AmpliChip, PGxPredict, Genecept Assay, entre otros, con los cuales se propone facilitar la personalización del tratamiento, la prevención de efectos adversos y la reducción de costos en la atención.

Farmacogenética de los Efectos Adversos Extrapiramidales

La etiología de este grupo de efectos adversos, usualmente parkinsonismo, acatisia y distonías, no ha sido totalmente dilucidada, y de acuerdo con la literatura su presentación varía significativamente independientemente de variables clínicas y tipo de medicamento, por lo que la exploración de asociaciones con polimorfismos en genes de sistemas relacionados al mecanismo de acción de los AP podría facilitar la identificación de un perfil genético de riesgo (Factor et al., 2019). En la tabla 2 se presentan estudios relevantes y principales hallazgos sobre la asociación de efectos extrapiramidales y polimorfismos de *ANKK1/DRD2*, *DRD3* y *5HTR2A*.

Tabla 2. Estudios de asociación genética, efectos extrapiramidales y receptores de dopamina y serotonina

Tabla 2. Estudios de asociación genética (adaptado de van der Burg et al., 2020)							
Estudio	Gen	SNV	n	Población		Hallazgos	Diseño
(Pozhidaev et al., 2020)	<i>HTR1A</i> <i>HTR1B</i> <i>HTR2A</i> <i>HTR2C</i> <i>HTR3A</i> <i>HTR3B</i> <i>HTR6</i>	29 SNV	449	Caucásica	AIMS	<i>HTRA2A</i> rs1928040 rs1801412 asociado a DT	Transversal
(Grubor et al., 2020)	<i>HTR2A</i> <i>HTR2C</i> <i>HTR1A</i> <i>HTR1B</i> <i>HTR6</i>	rs6313 rs3813929 rs6295 rs13212041 rs1805054	299	Caucásica	SAS/BARS/ESRS	Asociación de <i>HTR1B</i> con acatisia	Transversal
(Alladi et al., 2017)	<i>DRD2</i> <i>5HTR2C</i>	rs1799732 (-141C Ins/Del) rs3813929	289	Asiática (India)	Naranja Algorithm	Sin asociación con SEP	Transversal
(Mas et al., 2016)	<i>DRD2</i> <i>5HT2A</i>	rs1124491 rs9567733	113	Caucásica	SAS	Asociación con SEP	Naturalístico (primer episodio)
(Carmona Huerta, 2015) (Tesis)	<i>DRD2</i>	rs1799978 (A241G) rs6275 (C939T) rs6279 (C1856G)	200	Mestiza (México)	SAS/AIMS	Efecto protector de A241G (SEP)	Transversal
(Lawford et al., 2013)	<i>DRD2</i>	rs1800497 (Taq 1A)	234	Caucásica	BARS	Asociación con acatisia (ASG)	Transversal
(Vargas Cardoso, 2013) (Tesis)	<i>DRD2</i>	rs1800497 (Taq 1A) rs1799978 (A241G) rs6275 (C939T) rs6279 (C1856G)	90	Mestiza (México)	SAS/AIMS	Sin asociación con SEP	Longitudinal
(Almoguera et al., 2013)	<i>DRD3</i>	rs6280 (Ser9Gly)	111	Caucásica (España)	UKU	Sin asociación con SEP	Transversal

(Koning et al., 2012)	<i>DRD2</i> <i>DRD3</i> <i>5HTR2A</i>	rs1800497 (Taq 1A) rs1800498 (Taq 1D) rs6277 rs1799732 (-141C Ins/Del) rs6280 (Ser9Gly) rs6313 rs6314	402	Caucásica	AIMS/BARS/UPDR S	Taq 1A asociado a acatisia, no a DT Taq 1D asociado a acatisia -141C Ins/del asociado a DT	Transversal
(Utsunomiya et al., 2012)	<i>DRD3</i>	rs6280 (Ser9Gly)	200	Asiática (Japón)	AIMS	Sin asociación con DT	Transversal
(Park et al., 2011)	<i>DRD2</i>	rs1799732 (-141C Ins/Del) rs1800498 (Taq 1D) rs1800497 (Taq 1A) rs6275 rs1801028	263	Asiática (Corea)	AIMS	Ninguna asociación con DT	Transversal
(Al Hadithy et al., 2009)	<i>DRD3</i> <i>HTR2A</i> <i>HTR2C</i>	rs6280 (Ser9Gly) -1438G>A rs6318 (Cys23Ser)	146	Caucásica (Siberia)	AIMS	Asociación con Ser9Gly y Cys23Ser	Transversal
(Lafuente et al., 2008)	<i>DRD2/</i> <i>ANKK1</i> <i>DRD2</i>	rs1800497 (Taq 1A) rs1799732 (-141C Ins/Del)	268	Caucásica (España)	SAS	Sin asociación a SEP	Transversal
(Zai, Hwang, et al., 2007)	<i>DRD2</i>	12 SNV	202 30	Caucásica Áfrico americano	AIMS/HSDS	Asociación con DT C939T C957T	Transversal
AIMS Abnormal Involuntary Movement Scale (escala de movimientos involuntarios anormales; SAS Simpson Angus Scale; BARS Barnes Acathisia Rating Scale (escala de evaluación de acatisia de Barnes); DT discinesia tardía; SEP síntomas extrapiramidales; HSDS Hillside Simpson Dyskinesia Scale (escala de discinesia Hillside Simpson; ESRS Extrapiramidal Symptom Rating Scale (escala de evaluación de síntomas extrapiramidales); UKU Udvalg für Kliniske Undersogelser (Escala de efectos secundarios); UPDRS Unified Parkinson Disease Rating Scale (escala unificada de evaluación de enfermedad de Parkinson).							

En la tabla 3 se muestran resultados de diferentes meta-análisis sobre asociación de polimorfismos con DT, siendo importante señalar que incluyen estudios con poblaciones reportadas como europea/caucásica, asiática, judía y africana (van der Burg et al., 2020).

Tabla 3. Meta-análisis estudios de asociación con DT

Tabla 3. Meta análisis sobre DT (adaptado de van der Burg et al., 2020)				
Estudio	Gen	SNV	n	Resultados
(Lerer et al., 2002)	<i>DRD3</i>	rs6280 (Ser9Gly) (C/T)	8 estudios 317 DT/463 no DT	OR 1.33 para DT con alelo C
(Bakker et al., 2006)	<i>DRD3</i>	rs6280 (Ser9Gly) (C/T)	11 estudios 695 DT/915 no DT	OR de 1.17 para DT en portadores de alelo C
(Utsunomiya et al., 2012)	<i>DRD3</i>	rs6280 (Ser9Gly) (C/T)	8 estudios 498 DT/793 no DT	Sin asociación con DT
(Tsai et al., 2010)	<i>DRD3</i>	rs6280 (Ser9Gly) (C/T)	13 estudios 928 DT/1458 no DT	Sin asociación con DT
(Bakker et al., 2008)	<i>DRD2/</i> <i>ANKK1</i>	rs1800497 (Taq 1A)	4 estudios 297 DT/467 no DT	OR 1.80 para DT (A2/A2) OR 1.30 para DT (A2)
(Zai et al., 2007)	<i>DRD2/</i> <i>ANKK1</i>	rs1800497 (Taq 1A)	6 estudios 507 DT/749 no DT	OR 1.50 para DT (A2/A2) OR 1.30 para DT (A2)
(Zai et al., 2007)	<i>DRD2</i>	rs1799732 (-141C Ins/Del)	5 estudios 328 DT/569 no DT	Sin asociación con DT
(Bakker et al., 2008)	<i>DRD2</i>	rs1799732 (-141C Ins/Del)	4 estudios 297 DT/461 no DT	Sin asociación con DT
(Bakker et al., 2006)	<i>DRD2</i>	rs1801028 (G/C)	4 estudios 341 DT/538 no DT	Sin asociación con DT
(Lerer et al., 2005)	<i>HTR2A</i>	rs6313 (G/A/C)	6 estudios 256 DT/ 379 no DT	OR 1.64 para DT con genotipo T102C
(Lerer et al., 2005)	<i>HTR2A</i>	rs6314 (G/A/C)	6 estudios 256 DT/379 no DT	Sin asociación con DT

DT Discinesia Tardía; SNV Single nucleotid variant; OR Odds Ratio

a) Genes *DRD2/ANKK1*

Los polimorfismos del gen *DRD2*, que codifica el receptor D2 de dopamina, son de los más estudiados en la respuesta a tratamiento y como causa de efectos adversos, particularmente -141C ins/del, Taq1A, Taq1B, Ser11Cys y A-241G (Brandl et al., 2014). El gen se localiza en la región 11q22-23 y está constituido por 8 exones, separado de 7 intrones (Amato et al., 2018).

En un inicio, el polimorfismo Taq1A (rs1800497) se consideraba en la región colindante al gen *DRD2* y años después se localizó dentro de la región del gen ankirina kinasa1 (*ANKK1*), miembro de un grupo de genes que codifican proteínas involucradas en la transducción de señales y que interactúa de manera indirecta con el *DRD2* (Neville et al., 2004). El polimorfismo Taq1A (rs1800497), que presenta dos alelos, A1 y A2. Se reportó que los pacientes con genotipos A1A1 o A1A2 presentaban una menor cantidad de receptores D2, hasta un 40% menos, en el estriado comparado con heterocigotos A2, lo que se ha relacionado con un efecto protector para el desarrollo de DT. En otros estudios se ha encontrado un mayor riesgo de DT en portadores del alelo A2 en diferentes meta-análisis (Yoshida y Müller, 2019; Zai et al., 2007). También se ha estudiado la relación entre este polimorfismo y otros efectos extrapiramidales, encontrándose asociaciones en población europea y asiática: se ha descrito una asociación entre acatisia secundaria asociada al tratamiento con ASG en pacientes portadores del alelo A1 (A1A2/A1A1) (Lawford et al., 2013); aunque otros estudios no han replicado estos hallazgos (Lafuente et al., 2008; Zivković et al., 2013). En otros estudios, las variantes A1A2 y A2A2 (comparado con homocigotos A1) han sido asociadas a una mayor probabilidad de generar toxicidad (SEP e hiperprolactinemia) con la exposición a antipsicóticos, particularmente APG y risperidona (Alenius et al., 2008; Calarge et al., 2009; Young et al., 2004). El genotipo A1 se asocia a mayor frecuencia de hiperprolactinemia con el tratamiento con risperidona (75-78% vs 49%) (López-Rodríguez et al., 2011). PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledge Base), recopila y cura información sobre farmacogenómica; genera anotaciones de variantes -sinopsis manuales y automatizadas de estudios de farmacogenómica- y anotaciones clínicas -niveles de evidencia para asociaciones significativas entre variantes genéticas y fenotipos de respuesta farmacológica-. En la tabla 4 se presentan anotaciones de variantes sobre rs1800497; este SNV no cuenta con anotaciones clínicas (PharmGKB, 2021a).

En población mexicana se ha estudiado la asociación de síntomas motores inducidos por antipsicóticos con los polimorfismos *DRD2* -141C Ins/del, Taq1A, A241G (rs1799978), C1856G (rs6275) y C939T (rs6279), encontrándose únicamente una relación con el rs1799978 (Carmona Huerta, 2015; Vargas Cardoso, 2013) (tabla 2).

Tabla 4. Anotaciones PharmGKB					
Gen	Polimorfismo	Estudio	Tipo de anotación	Muestra	Hallazgo
<i>ANNK1/DRD2</i>	rs1800497	(Alenius et al., 2008)	Anotación de Variante	N=116 p= 0.052	A1 asociado a mayor riesgo de toxicidad con antipsicótico
<i>ANNK1/DRD2</i>	rs1800497	(Bakker et al., 2008)	Anotación de Variante	N=764 (Meta análisis 5 estudios Taq1A) p= 0.026	A1/A2 y A2/A2 asociado a riesgo incrementado de DT con antipsicóticos.
<i>ANNK1/DRD2</i>	rs1800497	(Zai, 2007)	Anotación de Variante	N=1256 (Meta-análisis 7 estudios Taq1A) p=0.003	A1/A2 y A2/A2 asociado a riesgo incrementado de DT con antipsicóticos.
<i>SLC6A3</i>	rs40184	Sin anotaciones	Sin anotaciones	Sin anotaciones	Sin anotaciones
<i>DRD3</i>	rs6280	(Almoguera et al., 2013)	Anotación de Variante	N=111 Tendencia no significativa p= 0.015	Alelo T se asocia a mayor riesgo de SEP (tendencia)
<i>HTR2A</i>	rs6314	Sin anotaciones	Sin anotaciones	Sin anotaciones	Sin anotaciones
Las anotaciones clínicas se generan de acuerdo al puntaje obtenido de la revisión de anotaciones de variantes, guías y recomendaciones FDA.					
DT discinesia tardía; SEP síntomas extrapiramidales; FDA Food and Drug Administration					

b) Gen *DRD3*

El gen *DRD3* se localiza en el cromosoma 3q13.3 y está constituido por 6 exones (Ma et al., 2008). Se ha encontrado una expresión extensa de su mRNA en regiones asociadas a la función motora y su proteína, el receptor D3, está densamente distribuido en estriado ventral. De forma interesante, los fármacos con efecto agonista sobre el *DRD3* inhiben función locomotora (Tsai et al., 2010). Tiene

funciones de autoreceptor, regulando la secreción espontánea de dopamina (Stahl, 2021).

En el caso de *DRD3* se han encontrado asociaciones entre el polimorfismo Ser9Gly (rs6280) y DT con el alelo Gly (homocigotos Gly-Gly y heterocigotos Ser-Gly), con razones de momios (*odd ratios*- OR) que van de 0.76 a 3.53 (Brandl et al., 2014; Yoshida y Müller, 2019). Esta variante produce un cambio de aminoácidos de serina a glicina en el dominio extracelular N-terminal del receptor, lo cual incrementa la afinidad a dopamina (López-Rodríguez et al., 2011). El alelo Gly se ha asociado también con la acatisia y a la respuesta a risperidona, aunque existen menos investigaciones sobre esta asociación (Osmanova et al., 2019). Estos resultados han sido inconsistentes en algunas poblaciones; en el caso de la relación con DT en población asiática, un meta-análisis no encontró OR significativo (Utsunomiya et al., 2012). Se ha reportado asociación entre acatisia y el genotipo Gly-Gly (Eichhammer et al., 2000). En PharmGKB se reporta una anotación de variante con una tendencia no significativa (tabla 4) (Almoguera et al., 2013).

c) Sistema Serotoninérgico

Los genes de los receptores de serotonina son de particular interés debido a que son blanco de los ASG, los cuales también se han asociado a SEP, acatisia, e hiperprolactinemia (Koning et al., 2012). Se ha reportado una asociación entre SEP y los polimorfismos -1438G/A (*HTR2A*) rs9567733 (*HTR2A*), rs13212041 (*HTR1B*), Cys23Ser (*HTR2C*) (Brandl et al., 2014; Grubor et al., 2020; Mas et al., 2016). El alelo C del polimorfismo 102T/C del gen *HTR2A*, -1438G/A, T102C (rs6313) en *HTR2A* y Cys23Ser en *HTR2C* han sido asociados principalmente a DT en diversos estudios, principalmente en poblaciones caucásica/europea y asiática (Brandl et al., 2014; Yoshida y Müller, 2019). *HTR2A* rs9567733 se ha asociado con la aparición de SEP en población española (AG/GG), lo cual aún no es replicado en otras poblaciones (nivel de evidencia 3 en PharmGKB, tabla 4) (Mas et al., 2016; Zai et al., 2018).

El polimorfismo rs6314 (substitución His452Tyr) de *HTR2A* ha sido estudiado como mediador de la presencia de discinesia tardía; en una investigación multicéntrica con 635 participantes se encontró interacción entre este polimorfismo y el polimorfismo T102C, con la presencia del efecto adverso (Lerer et al., 2005). No se han reportado más asociaciones entre efectos motores y rs6314, otros estudios reportan asociación con respuesta a tratamiento; en particular, asociación entre los genotipos AA y AG y la respuesta reducida al tratamiento con olanzapina (Blasi et al., 2015)

d) Transportador de dopamina (DAT por sus siglas en inglés)

El transportador de dopamina regula la neurotransmisión dopaminérgica mediante la recaptura de dopamina en la hendidura sináptica; el funcionamiento de DAT influye en la dopamina disponible en la sinapsis lo cual se sumaría al bloqueo dopaminérgico de los antipsicóticos de interés (Lafuente et al., 2007). Debido a su rol sobre la neurotransmisión dopaminérgica -y por ende sobre fisiopatología y tratamiento de la esquizofrenia- *SLC6A3* (Solute Carrier family 6 member 3), gen que codifica al DAT, ha sido objeto de investigaciones sobre la relación entre sus polimorfismos y riesgo de desarrollar esquizofrenia, respuesta a tratamiento y asociación con efectos adversos (Lafuente et al., 2007; Reith et al., 2021). Se ha reportado asociación de este gen con el riesgo de aparición de trastornos del movimiento (Reith et al., 2021) y con respuesta a clozapina (Xu et al., 2010). El polimorfismo de número variable de repeticiones en tándem (VNTR por sus siglas en inglés) 3'UTR VNTR se ha estudiado como factor de riesgo para la aparición de SEP con el uso de antipsicóticos, sin hallazgos de asociación directa (Lafuente et al., 2007; Nedic Erjavec et al., 2022), aunque se ha sugerido que el alelo 9R tiene un efecto combinado con el alelo T de *HTR6*; estos alelos se han asociado a menor gravedad de SEP inducido por antipsicóticos (Nedic Erjavec et al., 2022). *SLC6A3* no cuenta con asociaciones con SEP reportadas en PharmGKB (PharmGKB, 2021b).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de la esquizofrenia se centra en el uso de fármacos antipsicóticos, los cuales generan efectos adversos importantes en un grupo considerable de pacientes. Aun cuando se han estudiado predictores clínicos para la aparición de efectos adversos, la variabilidad interindividual no permite anticipar la aparición de síntomas que pueden generar discapacidad, estigma y mala adherencia. La farmacogenética pretende personalizar el tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de efectos adversos y toxicidad, así como para predecir la respuesta; sin embargo, para alcanzar esta meta se requieren de estudios para identificar asociaciones genéticas en la población de interés. Estudios en otras poblaciones han identificado asociaciones entre efectos adversos y polimorfismos en genes asociados al mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. El replicar los hallazgos reportados en otras poblaciones resultan interesantes de analizar en mexicanos para poder aplicar, en un futuro, una medicina personalizada.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué factores clínicos, sociodemográficos y genéticos se asocian con la presencia de efectos adversos extrapiramidales en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos?

5. JUSTIFICACION

La respuesta a los fármacos antipsicóticos es variable, con tasas de resistencia a tratamiento en torno al 30% de los pacientes (Samanaite et al., 2018). En adición a esto, los efectos adversos asociados a estos fármacos afectan la adherencia al tratamiento, lo cual puede considerarse como una medida de efectividad (Huhn et al., 2019; Leucht et al., 2013). Los efectos adversos pueden presentarse con ambas generaciones de antipsicóticos y, aunque existen algunas variables clínicas y demográficas que permiten anticipar su aparición en algunos individuos, no es posible predecir con precisión qué pacientes presentarán el efecto adverso. Mucha de la variabilidad interindividual se debe a factores genéticos; sin embargo, no

existen marcadores específicos (Boloc et al., 2018). Los estudios de farmacogenética facilitan la predicción y prevención de estos efectos, para lo cual es necesario explorar la presencia de asociaciones genéticas en población mexicana.

6. HIPOTESIS

Las variantes de los polimorfismos de los genes *ANKK1* (rs1800497), *SLC6A3* (rs40184), *DRD3* (rs6280), *HTR2A* (rs6314) y variables clínicas y sociodemográficas se asociarán con la presencia de efectos adversos extrapiramidales en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicótico.

7. OBJETIVOS

Objetivo general

- Identificar las variantes de los polimorfismos de los genes *ANKK1* (rs1800497), *SLC6A3* (rs40184), *DRD3* (rs6280), *HTR2A* (rs6314), y las características clínicas y sociodemográficas asociadas con la aparición de efectos adversos extrapiramidales en pacientes mexicanos con esquizofrenia.

Objetivos Específicos

1. Describir la prevalencia de efectos adversos extrapiramidales en pacientes mexicanos con esquizofrenia atendidos en la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
2. Identificar las variantes de riesgo de los polimorfismos *ANKK1* (rs1800497), *SLC6A3* (rs40184), *DRD3* (rs6280), *HTR2A* (rs6314) en pacientes mexicanos con esquizofrenia que presentan o no efectos adversos extrapiramidales.
3. Comparar las características sociodemográficas, clínicas, terapéuticas y genéticas entre los participantes con efectos adversos extrapiramidales (parkinsonismo, acatisia y/o discinesia) y aquellos que no los presenten.

8. METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTO

Diseño del Estudio

De acuerdo con el modelo arquitectónico de Alvan Feinstein se trata de un estudio comparativo, de maniobra, de escrutinio, transversal y homodémico (Feinstein, 1985).

Población de Estudio

Participantes con diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales DSM 5 (American Psychiatric Association, 2014), usuarios de la clínica de esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, que acepten participar en el estudio. Los participantes que reciben atención en la clínica de esquizofrenia provienen principalmente de la zona metropolitana de la Ciudad de México y algunos usuarios son originarios de otros estados del país.

Cálculo de la Muestra

El cálculo del poder de la muestra para 63 participantes se realizó mediante el programa estadístico Quanto, versión 1.2.4 (Politi et al., 2023; University of Southern California, 2023), con un modelo de herencia aditivo con una frecuencia MAF más baja del alelo de riesgo (*DRD3* rs6280 C=0.3359) lo que dio un poder estadístico de 0.7613 ($\alpha=0.05$).

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en expediente clínico de acuerdo con criterios DSM 5.
- Hombres o mujeres
- Con edad igual o mayor a los 18 años.
- Con padres y abuelos mexicanos.

- Que reciben tratamiento con alguno de los siguientes fármacos antipsicóticos: haloperidol, risperidona, amisulpirida, sulpirida, paliperidona, zuclopentixol, flupentixol por al menos durante 8 semanas continuas.
- Que la gravedad de la sintomatología actual permita su participación en el estudio (a criterio del médico tratante).
- Participantes bajo tratamiento farmacológico con antipsicótico, que de acuerdo con los criterios de O'Donnell (1993) reporten una adecuada adherencia al tratamiento con antipsicóticos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con discapacidad intelectual, trastorno confusional agudo, trastorno neurocognitivo, psicosis debida a otra causa médica o asociada a uso de sustancias de acuerdo con criterios DSM 5.
- Pacientes con condiciones médicas comórbidas que pudieran influir en la respuesta al antipsicótico (insuficiencia hepática, insuficiencia renal).
- Pacientes con trastorno por uso de sustancias con excepción de nicotina y/o cafeína.
- Tratamiento con dos o más antipsicóticos de forma simultánea.

Criterios de Eliminación

- Que no completaron el proceso de evaluación de la investigación.
- Bajo deseo expreso y voluntario del participante de querer retirarse del estudio.

Tabla 5. Descripción de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDICIÓN
Sociodemográficas			
Edad	Edad del participante	Continua	Años
Sexo	Sexo del participante	Nominal	Mujer, Hombre
Estado Civil	Estatus civil de cada participante	Nominal	Con pareja, sin pareja
Ocupación	Actividad realizada en los últimos 3 meses	Nominal	Ninguna/Desempleado Estudiante Hogar Actividad remunerada
Escolaridad	Años de estudio	Continua	Años de estudio
Grupo Nivel socioeconómico	Nivel socioeconómico asignado en estudio socioeconómico agrupado por rango	Ordinal	Alto (5-7), medio (3-4), bajo (1-2) de acuerdo con clasificación de Trabajo Social del INPRFM
Clínicas			
Duración de psicosis no tratada	Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta el inicio de tratamiento adecuado	Continua	Semanas
Edad de inicio del padecimiento	Edad cronológica en la que inició la enfermedad de acuerdo con reporte de paciente/familiar/expediente	Continua	Edad en años
Tiempo de evolución del padecimiento	Tiempo transcurrido en años desde el inicio de la enfermedad de acuerdo con reporte de paciente/familiar/expediente	Continua	Años transcurridos

Comorbilidad psiquiátrica	Diagnósticos psiquiátricos adicionales a esquizofrenia, excluyéndose trastornos de personalidad.	Nominal	Diagnóstico psiquiátrico adicional de acuerdo con expediente clínico
Comorbilidad no psiquiátrica	Diagnósticos no psiquiátricos adicionales	Nominal	Diagnóstico no psiquiátrico de acuerdo con expediente clínico
Antipsicótico	Tratamiento antipsicótico utilizado al momento del estudio	Nominal	Antipsicótico de primera o segunda generación considerados de alta/mediana potencia para la generación de efectos extrapiramidales: haloperidol, risperidona, amisulpirida, sulpirida, paliperidona, zuclopentixol, flupentixol (Lafuente et al., 2008; Leucht et al., 2013).
Dosis en equivalentes de clorpromazina	Dosis de antipsicótico en equivalentes de clorpromazina al presentarse el efecto	Continua	mg de clorpromazina/día
Tiempo de exposición a antipsicótico actual	Duración del tratamiento antipsicótico actual	Continua	Semanas
Ensayo previo	El participante ha recibido al menos un ensayo previo con un antipsicótico	Dicotómica	Si/No
Número de ensayos previos	Número total de ensayos con otros antipsicóticos desde el inicio de la enfermedad, excluyendo ensayo actual	Continua	Número de ensayos con fármacos antipsicóticos desde el inicio del padecimiento
Antipsicótico Ensayo previo	Antipsicótico utilizado en cada ensayo previo	Nominal	Antipsicótico
Uso de Antidepresivo	Tratamiento con antidepresivo	Dicotómica	Si/No

Antidepresivo	Medicamento antidepresivo en uso al momento de la inclusión en el estudio	Nominal	Antidepresivo
Tipo antidepresivo	Medicamento antidepresivo de acuerdo a grupo farmacológico	Nominal	ISRS ISRSN Otro
Uso de Estabilizador	Tratamiento con estabilizador	Dicotómica	Si/No
Estabilizador	Medicamento antiepiléptico/estabilizador en uso al momento de la inclusión en el estudio	Nominal	Antiepiléptico
Uso de benzodiacepina	Tratamiento con benzodiacepina	Dicotómica	Si/No
Benzodiacepina	Medicamento benzodiacepina en uso al momento de la inclusión en el estudio	Nominal	Benzodiacepina
Uso de Corrector	Tratamiento de medicamento corrector de efectos extrapiramidales	Dicotómica	Si/No
Corrector	Medicamento corrector de efectos extrapiramidales	Nominal	Corrector
Tabaquismo	Consumo de tabaco	Nominal	Si/No
Tabaco Cajetillas/año	Consumo de tabaco medido en cajetillas consumidas al día a lo largo del periodo de consumo	Continua	Cajetillas/año
Puntaje Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS)	Puntaje en escala PANSS	Continua	30-210

Subescalas PANSS: Positivo Negativo Cognitivo Excitación Ansiedad/Depresión	Puntaje en cada subescala PANSS	Continua	Puntaje de cada subescala
Efecto adverso	Presencia o ausencia de alguno de los efectos adversos	Nominal	Presente/ausente. Variable empleada para la conformación de los grupos de contraste
Acatisia	Presencia de acatisia de acuerdo con clinimetría Escala de Acatisia de Barnes (BARS)	Nominal Continua	Presente/ausente (presente: >2 puntos en gravedad global) 0-5 puntos (evaluación global)
Parkinsonismo	Presencia de parkinsonismo de acuerdo con clinimetría Escala para la medición de efectos extrapiramidales de Simpson-Angus (SAS)	Nominal Continua	Presente/ausente (presente: Puntaje total igual o mayor a 3 puntos) 0-40 puntos
Discinesia tardía	Presencia de acuerdo con clinimetría Escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS)	Nominal Continua	Presente/ausente (presente: >2 puntos en dos o más movimientos o >3 en un movimiento) 0-40 puntos
Genéticas			
<i>ANKK1/rs1800497</i>	Variante genética (genotipo/alelo)	Nominal	Genotipo:GG/GA/AA Alelo: G/A
<i>SLC6A3/rs40184</i>	Variante genética (genotipo/alelo)	Nominal	Genotipo:CC/CT/TT Alelo: C/T
<i>DRD3/rs6280</i>	Variante genética (genotipo/alelo)	Nominal	Genotipo:CC/CT/TT Alelo: C/T
<i>HTR2A/rs6314</i>	Variante genética (genotipo/alelo)	Nominal	Genotipo:GG/GA/AA Alelo: G/A

Instrumentos de Medición

Se utilizó una entrevista ad hoc para la recolección de datos sociodemográficos y clínicos (ANEXO 1). Para la homologación de dosis se utilizaron equivalentes de clorpromazina (D. Taylor et al., 2021).

Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS)

Todos los participantes fueron evaluados con la PANSS. Diseñado por Kay (Kay et al., 1988), se utiliza para evaluar la gravedad de los síntomas psicóticos mediante una entrevista semiestructurada de 30 ítems, calificada por el clínico, con 1 a 7 puntos por ítem. Se ha reportado una validez correlacionada con los criterios de Andreasen y las escalas SAPS ($r=0.77$), SANS ($r=0.77$) y CGI ($r=0.52$) (Kay et al., 1988). El diseño original permite medir síntomas negativos y positivos, pero análisis factoriales posteriores han permitido generar medidas más representativas de los síntomas de esquizofrenia, con la identificación de dominios positivo, negativo, cognitivo, excitación y ansiedad/depresión; en esta configuración, en población mexicana, el análisis de los componentes principales de los cinco factores explicó el 53.4% de la varianza (Fresán et al., 2005). El alfa de Cronbach para cada factor fue: factor negativo=0.86, factor excitación=0.81, Factor positivo=0.89, factor ansiedad/depresión=0.80, factor cognitivo= 0.80, con una adecuada validez de constructo que mostró la existencia de cinco factores (Fresán et al., 2005).

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

Se recurrió a los criterios de O'Donnell et al (O'Donnell et al., 2003) para determinar la adherencia al tratamiento. Estos se basan en información clínica obtenida del participante y del tratante. Consta de 4 categorías que equivalen a un porcentaje del tiempo que el participante cumplió con su tratamiento: Adherencia: 1. Ninguna o irregular (0-24%), 2. Predominantemente irregular (25 – 49%), 3. Predominantemente regular (50-74%), 4. Constante (75-100%). Los participantes se categorizan con “Buena adherencia” cuando presentan un puntaje $\geq 75\%$ o “Pobre adherencia” si el porcentaje es $\leq 74\%$. Se categorizará a los participantes en

“Buena adherencia” aquéllos que presentaron un puntaje $\geq 75\%$ o “Pobre adherencia” $\leq 74\%$. Para propósitos de este estudio solamente se consideró a los participantes con buena adherencia terapéutica.

Evaluación de Efectos Adversos Motores

Para evaluación de efectos adversos motores se usaron los siguientes instrumentos:

- a. **La Escala para la Evaluación de Síntomas Colaterales Extrapiramidales/escala para la medición de efectos extrapiramidales de Simpson-Angus**, permite medir parkinsonismo inducido por medicamentos mediante 10 ítems que evalúan rigidez, temblor y salivación, calificando cada ítem de 0 a 4 puntos. El puntaje final se obtiene de la división entre 10 de la suma de todos los ítems. Se considera rango normal $<.3$, se considera que el efecto adverso esta presenta con puntajes mayores (Mas et al., 2016). Ha sido validada en español (Calvo-Gómez et al., 2006; Ortega-Soto et al., 1991). La escala incluye la evaluación de marcha, caída de brazo, movimientos de hombros, rigidez de codos, rigidez de muñecas, piernas en péndulo, caída de cabeza, tap glabelar, temblor y salivación. Cada ítem es calificado con una escala de 5 puntos (0 normal/ausencia. 4 presentación más extrema de la alteración). Este instrumento tiene un coeficiente de correlación de intraclass de 0.86, coeficiente de correlación Spearman de 0.93 (validez convergente con la escala de DiMascio) y un alfa de Cronbach de 0.92 (Calvo-Gómez et al., 2006; Ortega-Soto et al., 1991).
- b. **La Escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS)** (Schooler & Kane, 1982; Stacy et al., 2019), se utiliza para la evaluación de discinesia tardía y consta de 12 ítems que evalúan movimientos orofaciales (ítems 1-4), discinesia troncal de y de extremidades (ítems 5-7), gravedad global e incapacidad debida a los movimientos anormales juzgado por el entrevistador y la consciencia del participante hacia sus movimientos y la disfunción asociada (ítems 8-10), los ítems 11 y 12 evalúan la presencia de problemas dentales que puedan orientar a un falso diagnóstico de discinesia;

se califica la mayor gravedad observada en un movimiento y se considera positivo un puntaje mayor a 2 en dos o más movimientos o un puntaje de 3 o 4 en un solo movimiento (Munetz y Benjamin, 1988). Se ha reportado una confiabilidad inter evaluador de 0.87 (excepto para la presencia de problemas dentales) y una consistencia interna con alfa de Cronbach de 0.83 (Smith et al., 1979).

- c. **Escala de Acatisia de Barnes (BARS)** (Barnes, 1989, 2003). La BARS fue desarrollada por Barnes et al en 1989 con el objeto de mejorar la detección del síndrome, tomando en cuenta datos objetivos y la experiencia subjetiva; considera tres características principales: comportamiento intranquilo objetivo, sensación subjetiva de intranquilidad e incomodidad asociada. Este cuestionario fue diseñado con la finalidad de medir la acatisia inducida por psicofármacos. Las puntuaciones para cada uno de los tres primeros ítems se encuentran entre 0 (ausente) y 3 (acatisia grave). El cuarto ítem es para calificar la gravedad global, siendo este el criterio usado comúnmente para fines clínicos y de investigación; se considera que la acatisia está presente cuando se alcanza un puntaje de dos o más en este ítem. La confiabilidad entre dos examinadores utilizando la kappa de Cohen fue de 0.73 para el ítem objetivo, 0.82 sensación subjetiva de intranquilidad, de 0.90 intranquilidad asociada, y 0.96 para la valoración global (Apikián, 2000; Barnes, 1989).

Elección de Polimorfismos

Se realizó una búsqueda de la literatura en bases de datos: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org>) y SZGene (<http://www.szgene.org>), esta última actualizada hasta 2012, para encontrar genes y polimorfismos asociados a efectos adversos inducidos por antipsicóticos en participantes con esquizofrenia. Se encontraron estudios originales, meta-análisis y revisiones los cuales nos permitieron identificar los polimorfismos que han sido consistentemente asociados a efectos extrapiramidales,

siendo más frecuentes estudios en poblaciones diferentes a la mexicana (principalmente europea/caucásica, asiática, africana).

Los genes candidatos se eligieron en base a criterios reportados en un estudio de farmacogenética (Mas et al., 2016): genes que pertenecen a una vía asociada a la fisiopatología de los efectos adversos y al mecanismo de acción del fármaco, y genes que han tenido relación con la aparición de efectos adversos extrapiramidales en estudios previos de asociación. Los genes *ANKK1*, *DRD3*, *SCL6A3* y *HTR2A* han sido blanco recurrente de estudios de asociación genética debido al papel que sus proteínas juegan en neurotransmisión, fisiopatología de la esquizofrenia y efecto de los fármacos antipsicóticos, por lo que se eligieron polimorfismos extensamente estudiados (rs1800497 y rs6280) (Al Hadithy et al., 2009; Escamilla et al., 2018; Gassó et al., 2009; Lawford et al., 2013; Mas et al., 2016; PharmGKB, 2023; Tsai et al., 2010; Zai, Hwang, et al., 2007) y polimorfismos con asociaciones prometedoras (rs6314 y rs40184) (Grubor et al., 2020; Lerer et al., 2005; Nedic Erjavec et al., 2022).

Los polimorfismos de los genes *SLC6A3* (rs40184) y *HTR2A* (rs6314) fueron seleccionados de acuerdo con los estudios publicados en PubMed y la base de datos UCSC Genome Browser (human, GRCh/hg38) (Kent et al., 2002). Estos polimorfismos fueron seleccionados por su efecto funcional basado en cambios de nucleótidos en regiones reguladoras o exónicas del gen, asociación con cambios en los niveles de expresión, o por su asociación con la etiología de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. En la tabla 6 se presentan los datos de los SNV seleccionados (Huret, 2008).

Tabla 6. Genes y polimorfismos candidatos

Gen	Nombre del gen	Polimorfismo	Nombre de la secuencia	Ensayo
<i>ANKK1</i>	Ankirin Kinasa 1	rs1800497	NG_012976.1:g.17316G>A	C_7486676_10
<i>SLC6A3</i>	Miembro de la familia del transportador de solutos (transportador de dopamina)	rs40184	NG_015885.1:g.55467G>A	C_2960969_20
<i>DRD3</i>	Receptor a Dopamina D3	rs6280	NG_008842.2:g.32440G>A	C_949770_20
<i>HTR2A</i>	Receptor a Serotonina 2A	rs6314	NG_013011.1:g.67136C>T	C_11696920_20

Procedimiento

El clínico involucrado en la atención usual del participante (en consultas subsecuentes en la clínica de esquizofrenia), informó a los usuarios sobre los protocolos de investigación que estén activos en la clínica de esquizofrenia del INPRFM (de acuerdo con los criterios de inclusión de cada uno), incluyendo el presente estudio. Se les otorgó la información sobre la ubicación física y medios de contacto del investigador principal de manera que este pudiera ser contactado por aquellos usuarios interesados en participar.

Antes y después de la interacción con el participante se recurrió al uso de gel sanitizante y se ofreció su uso a los participantes. Durante las evaluaciones se mantuvieron las medidas de higiene y uso de equipo de protección personal de acuerdo con los requerimientos del servicio de consulta externa.

El investigador principal verificó que los interesados cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, y realizó la lectura del consentimiento informado en conjunto con el participante. Se preguntó si entendió el contenido de la carta. Se respondió cuidadosamente a todas las dudas que el participante y/o acompañantes tuviesen respecto al estudio hasta que se comprendió en su totalidad. En el caso de aquellos que aceptaron participar, se solicitaron las firmas correspondientes (participante, dos testigos, investigador responsable).

Se realizó una entrevista clínica para corroborar el diagnóstico de esquizofrenia, así como la presencia de comorbilidades psiquiátricas y no-psiquiátricas. Una vez corroborado el diagnóstico, se completó el formato de datos sociodemográficos y clínicos. Al finalizar la entrevista, se procedió a la aplicación de las escalas PANSS, SAS, AIMS y BARS y finalmente, se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre venosa para la genotipificación, la cual se mantiene bajo resguardo del departamento de Farmacogenética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. La muestra se obtuvo en tubos Vacutainer® con EDTA. El tiempo aproximado para la evaluación del estudio fue de 90 minutos.

Se incluyó en el grupo de casos a los participantes que presentaron efectos adversos extrapiramidales al momento de la evaluación: parkinsonismo (más de 3 puntos en el puntaje total de la SAS), discinesia (puntaje mayor a 2 en dos o más movimientos o un puntaje de 3 o 4 en un solo movimiento en la AIMS), acatisia (2 o más puntos en ítem de gravedad global). Aquellos participantes sin efectos adversos al momento de la evaluación fueron incluidos en el grupo control de comparación (figura 2). Este procedimiento es acorde a metodologías reportadas en otros estudios para estudios genéticos comparativo de casos (Carmona Huerta, 2015; Grubor et al., 2020; Mas et al., 2015).

Se solicitó consentimiento por escrito adicional para el almacenamiento de muestras biológicas, por un tiempo de 10 años, bajo el resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín en el Departamento de Farmacogenética, para que en un futuro sean analizados otros genes de la misma línea de investigación que en este momento no están disponibles en el laboratorio. Cumpliendo los 10 años, la muestra será destruida. Se realizó la revisión del expediente clínico para obtener información faltante y recabar el tratamiento, dosis actuales, equivalencias de clorpromazina (de acuerdo con The Maudsley Prescribing Guidelines, Taylor et al., 2018) medicamentos adicionales y número de ensayos previos con antipsicóticos.

Para la metodología del estudio se incluyeron antipsicóticos con un perfil farmacológico asociado a la aparición de efectos extrapiramidales. La prescripción en la clínica de esquizofrenia se realiza en base a guías de práctica clínica (Keepers et al., 2020; Taylor et al., 2021), tomándose en consideración comorbilidades del paciente, costo, disponibilidad y perfil de tolerabilidad de los medicamentos. En la clínica de esquizofrenia se estima que 21% de los pacientes utilizan risperidona, 11% sulpirida, 10% aripiprazol, 10% haloperidol, con prevalencias variables de otros antipsicóticos incluidos en este estudio, tales como paliperidona, zuclopentixol y flupentixol -debido a cambios en patrones de prescripción resultantes de disponibilidad y costos entre otros factores-, y de igual forma, aproximadamente 35-40% de los pacientes se encuentran tratados con psicofármacos adicionales como antidepresivos y estabilizadores del ánimo. La dosis que se tomaron en cuenta para los análisis fue la que el participante recibía al momento de la genotipificación. Siguiendo un diseño naturalístico, se incluyó a pacientes que estuvieran bajo tratamiento concomitante con antidepresivos, antiepilépticos y benzodiazepinas, medicamentos comúnmente prescritos en la población de estudio.

Todos los participantes que presentaron efectos adversos recibieron los ajustes a tratamiento pertinentes: modificación de dosis, cambio de antipsicótico o inicio de corrector según las necesidades individuales y de acuerdo con las guías de práctica clínica correspondientes. La evaluación de efectos adversos motores se realizó dentro de la duración normal de la consulta psiquiátrica, ya que se trata de un procedimiento usual en las citas subsecuentes. El tiempo requerido para la exploración física, entrevista, aplicación de escala PANSS y toma de muestra fue de aproximadamente 90 minutos, lo cual incluye parte el tiempo de consulta programada del participante.

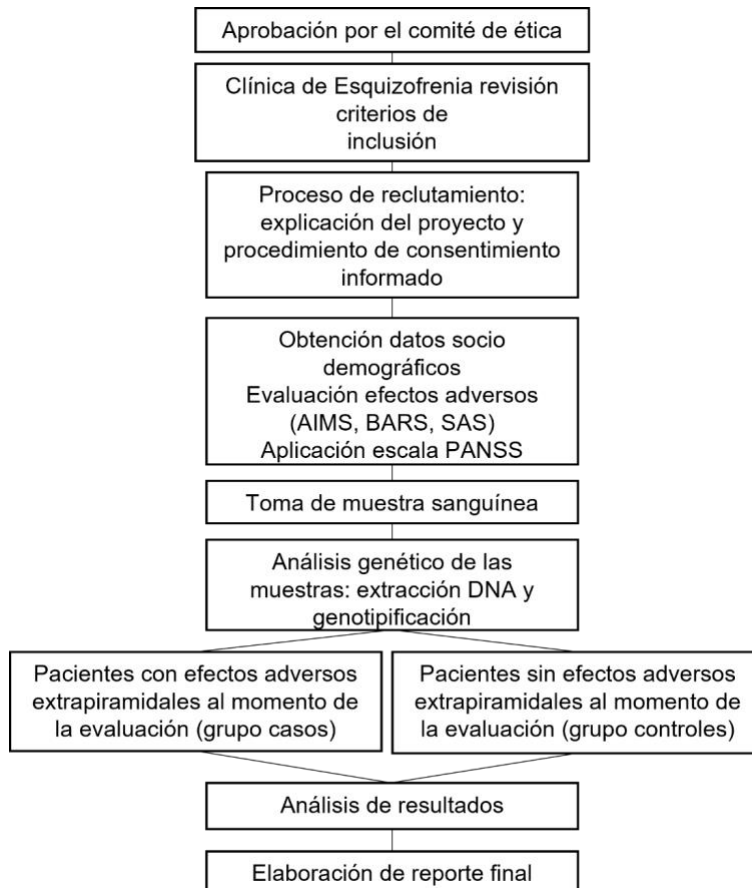


Figura 2. Diagrama de Procedimiento

Análisis Genético

Cada tubo de muestra sanguínea fue centrifugado a 2000 RPM, 10 minutos a 4°C para obtener aproximadamente 500 microlitros de fracción enriquecida de leucocitos. El ADN se obtuvo mediante el kit de extracción Wizard Genomic DNA Purification. La genotipificación se realizó mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. Se realizó amplificación PCR mediante el equipo 7500 real time PCR system, con software SDS v2.1 (Applied Biosystems). El análisis se realizó por discriminación alélica mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región. Las muestras obtenidas serán almacenadas por 10 años bajo el resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín en el departamento de Farmacogenética.

Análisis Estadístico

Se conformó una base de datos en el programa Microsoft Excel, para su posterior análisis en el paquete estadístico SPSS v. 21 (IBM).

Objetivos 1 y 2. Descripción de prevalencias.

Se realizó mediante frecuencias y porcentajes para las variables nominales; para variables continuas se utilizaron medias y desviación estándar para distribución normal, y se incluyó la mediana para variables que no tengan una distribución normal de acuerdo con la prueba Shapiro-Wilks para determinar normalidad.

Objetivo 3. Comparación de grupos.

Se utilizó X^2 en el caso de contrastes de variables nominales, para variables continuas se utilizó t de Student para grupos independientes con distribución normal o U de Mann Whitney en el caso de variables que no tuvieron una distribución normal. El nivel de significancia estadística se fijó en una $p \leq 0.05$.

Objetivo general

Se utilizó un modelo de regresión logística multivariada con el método hacia atrás condicional para evaluar aquellas variables asociadas con la presentación de un efecto adverso extrapiramidal.

El modelo inicial se conformó de acuerdo con los resultados de las comparaciones entre grupos con y sin efectos adversos ($p < 0.10$) así como de acuerdo a resultados de estudios previos y con base a plausibilidad biológica (Stoltzfus, 2011). Se recurrió a la prueba de Hosmer-Lemeshow para determinar la bondad de ajuste de los modelos (valores menores a 0.05 significan que el modelo no se ajusta a las frecuencias esperadas), presentando tanto el modelo inicial, como el modelo final tras el método hacia atrás condicional. Se utilizó el análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg para determinar si las variables alélicas se encuentran en equilibrio en la población estudiada.

9. IMPLICACIONES ÉTICAS

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz con número de aprobación CEI/060//2021. Se trata de un estudio de riesgo mínimo (debido a la extracción de 5 ml de sangre venosa) de acuerdo con el artículo 17 y los párrafos I a III del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México, correspondiente al Título De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones comunes. El procedimiento de riesgo mínimo consistió en la toma de una muestra de 5 ml de sangre venosa, mediante venopunción en antebrazo, preferentemente en la extremidad no dominante. El riesgo que tiene al ser tomadas las muestras de sangre es el de presentar dolor en el sitio de venopunción y ocasiones puede aparecer un hematoma en el mismo sitio. El riesgo se afrontó a través de una técnica de extracción segura por parte de un médico o técnico especializado. Los insumos y materiales fueron nuevos y estériles, abiertos en presencia del participante. Se tomaron las medidas de higiene y protección personal correspondientes: lavado de manos, uso de guantes, insumos nuevos y estériles, uso de cubrebocas por participantes y por quien toma la muestra. Se explicó al participante sobre la posibilidad de que exista un hematoma y/o dolor.

Respecto a la aplicación de escalas clinimétricas, el participante puede presentar incomodidad o malestar derivados de la entrevista. Para afrontar esto, se le explicó a los participantes que podían no responder preguntas que les generen incomodidad y que pueden pedir un descanso o la interrupción de la entrevista si así lo desean. En el caso de la aparición de malestar, el entrevistador proporcionaría estrategias para reducción del malestar, tales como detener o suspender la entrevista, asistir con ejercicios de respiración diafragmática y con contención verbal. De no mejorar el malestar, entonces se acompañará al paciente para atención en el servicio de atención psiquiátrica continua (APC). Los gastos de la atención en APC serán cubiertos por el investigador, Mauricio Rosel Vales. El estudio siguió los principios científicos y éticos para la investigación en seres

humanos de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se siguieron las recomendaciones para protocolos de investigación en contexto de la pandemia por COVID-19, emitidos por el Comité de Ética en Investigación del INPRFM (marzo 2021). Para la revisión de expedientes clínicos se solicitó la autorización correspondiente al Maestro Aaron Padilla Orozco, Responsable Operativo de Archivo Clínico.

Para la obtención de consentimiento informado, se explicó verbalmente el procedimiento a realizar y se solicitará consentimiento por escrito para participación, mediante la carta del consentimiento informado. Se solicitó consentimiento por escrito para el almacenamiento de muestras biológicas, por un tiempo de 10 años, bajo el resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín en el laboratorio de Genética, para que en un futuro sean analizados otros genes de la misma línea de investigación que en este momento no están disponibles en el laboratorio. Cumpliendo los 10 años, la muestra será destruida. Se solicitó consentimiento opcional para que el investigador re contacte posteriormente a los participantes para asuntos relacionados con la investigación, tales como obtener información faltante o temas relacionados con la muestra en resguardo (en los casos que aplique). Como beneficio directo, a todos los participantes se les ofreció un tríptico informativo sobre los diferentes tipos de efectos adversos por el uso de medicamentos para que tengan más información con respecto a este tema.

Confidencialidad

Se asignó un código numérico a todos los participantes, de manera que no sea posible identificarlos posteriormente. La información personal como nombre y dirección solo podrá ser visualizada por el investigador principal, ningún otro investigador tendrá acceso a información de este tipo. Las escalas clinimétricas correspondientes a cada participante se identificaron con el código numérico que se asignó a cada participante, de manera que no tendrán registrada información personal que permita identificar a los participantes. Ningún producto de esta investigación tendrá información personal de los participantes, los reportes de

resultados presentarán datos estadísticos y analíticos sobre la relación entre características genéticas y clínicas de los participantes; no incluirá información personal que permita la identificación de participantes. La información obtenida de los participantes queda bajo resguardo del investigador principal en las instalaciones del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz: en un espacio físico al cual sólo tendrá acceso el investigador (archivero bajo llave) y en base de datos electrónica en equipo de cómputo protegido por contraseña o de medicamentos para que tenga una mayor información con respecto a este tema.

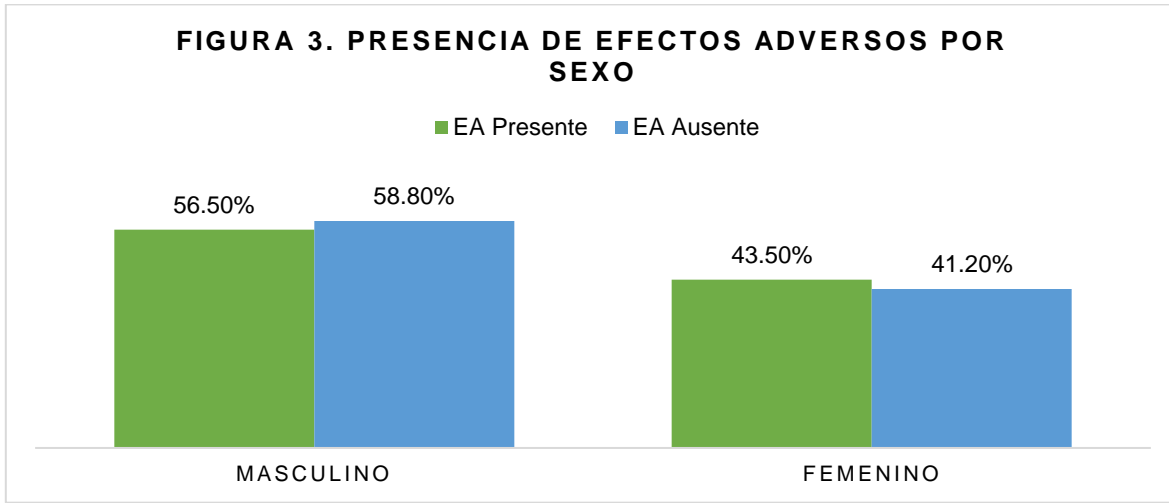
10. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Las entrevistas, aplicación de las escalas y seguimiento de los participantes, fueron llevados a cabo por el alumno, asignándose códigos numéricos a los datos obtenidos para mantener la confidencialidad de cada participante. La toma de la muestra se realizó en el laboratorio clínico del Instituto Nacional de Psiquiatría. La genotipificación del SNV se realizó por el equipo de trabajo de la Dra. Beatriz Camarena en el departamento de Farmacogenética del INPRFM.

11.RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

Se incluyó a un total de 63 participantes con esquizofrenia. De éstos, el 73% (n=46) cumplieron con el criterio para la presencia de efectos adversos (EA): 30.40% (n=14) tuvieron acatisia, 30.40% (n=14) tuvieron discinesia tardía y 100% (n=46) presentaron parkinsonismo (figura 3).



De los pacientes incluidos, el 57.10% (n=36) fueron hombres y el 42.90% restante (n=27) fueron mujeres, con una edad promedio de 43.13 años. La mayoría de los participantes no contaba con pareja (87.30%, n=55), con una escolaridad media de 11.65 años, equivalente a segundo año de bachillerato. Respecto a su ocupación, se encontraban sin actividad 15.90% (n=10), 84.10% (n=53) contaban con algún tipo de ocupación. Al tomarse en cuenta si la actividad era remunerada (empleo formal o informal) o no (actividad doméstica, estudiantes, sin actividad) se encontró que 60.30% (n=38) no tenían actividad remunerada, 39.70% (n=25) tenían algún tipo de ingreso por su actividad, sin diferencias al comparar grupos con y sin efectos adversos. La mayoría de los participantes, 76.20% (n=48) estaban clasificados como de nivel socioeconómico bajo, lo cual es congruente con lo observado en la mayoría de los usuarios de la clínica de esquizofrenia del INPRFM (Carmona Huerta, 2015; Vargas Cardoso, 2013).

En cuanto a las características clínicas, la edad de inicio del padecimiento promedio fue a los 24.8 años (D.E.=8.63) con un tiempo de evolución de 18.29 años (D.E.=12.10). El principal antipsicótico empleado al momento del estudio fue risperidona (50.80%, n=32). Las variables no mostraron una distribución normal de acuerdo con la prueba Shapiro-Wilk ($p < 0.05$) con excepción del puntaje de la subescala negativa de la PANSS.

Características demográficas entre participantes con y sin efectos adversos extrapiramidales

No se encontraron diferencias entre grupos en ninguna de las variables sociodemográficas (tabla 7).

Tabla 7. Características Sociodemográficas de la muestra

Categorías	Total		EA Presente		EA Ausente		Estadística			
	n (n=63)	%	n (n=46)	%	n (n=17)	%				
Sexo										
Masculino	36	57.10	26	56.50	10	58.80	$X^2 = 0.02$, 1 gl, $p = 0.87$			
Femenino	27	42.90	20	43.50	7	41.20				
Estado Civil										
Sin pareja	55	87.30	42	91.30	13	76.50	$X^2 = 2.46$, 1 gl, $p = 0.11$			
Con Pareja	8	12.70	4	8.70	4	23.50				
Ocupación										
Ninguna	10	15.90	7	15.20	3	17.60	$X^2 = 3.60$, 4 gl, $p = 0.46$			
Remunerada informal	18	28.60	14	30.40	4	23.50				
Remunerada formal	7	11.10	6	13	1	5.90				
Estudiante	5	7.90	2	4.30	3	17.60				
Hogar	23	36.50	17	37	6	35.30				
Nivel Socioeconómico										
Bajo	48	76.20	36	78.30	12	70.6	$X^2 = 1.00$, 2 gl, $p = 0.60$			
Medio	14	22.20	9	19.60	5	29.4				
Alto	1	1.60	1	2.20	0	0				
Continuas	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana	Estadística
Escolaridad (años)	11.65	3.59	12	11.39	3.59	12	12.35	3.58	12	$U = 323.50$, $Z = -1.07$ $p = 0.28$
Edad (años)	43.13	12.98	43	43.72	12.60	44	41.53	14.25	39	$t = 0.59$, 61 gl, $p = 0.55$
EA efectos adversos; D.E. gl grados de libertad; TDM Trastorno depresivo mayor; TOC Trastorno obsesivo compulsivo, AP antipsicótico										

Características clínicas entre participantes con y sin efectos adversos extrapiramidales

Se registraron hasta dos comorbilidades no psiquiátricas principales por cada participante, las cuales se agruparon de acuerdo con sus características en: metabólicas (diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial), enfermedad tiroidea (principalmente hipotiroidismo), otras (asma, hiperuricemia, síndrome de ovario poliquístico entre otras). Al comparar los grupos con y sin EA (tabla 8) se encontraron diferencias en la presencia de comorbilidad no psiquiátrica ($X^2= 4.76$, 1 gl, $p=0.02$); 45.70% de los participantes del grupo con EA tuvieron comorbilidades de este tipo. No se encontró diferencia entre grupos al considerar las enfermedades no psiquiátricas por grupo ($X^2= 5.75$, 4 gl, $p=0.21$) o por diagnóstico específico ($X^2= 6.38$, 5 gl, $p=0.27$). En el grupo sin efectos adversos ningún participante reportó consumo de tabaco; en el grupo con efectos adversos se encontró una media de 4.24 paquetes año (D.E. 13.22) (tabla 8).

Tabla 8. Características clínicas de la muestra.

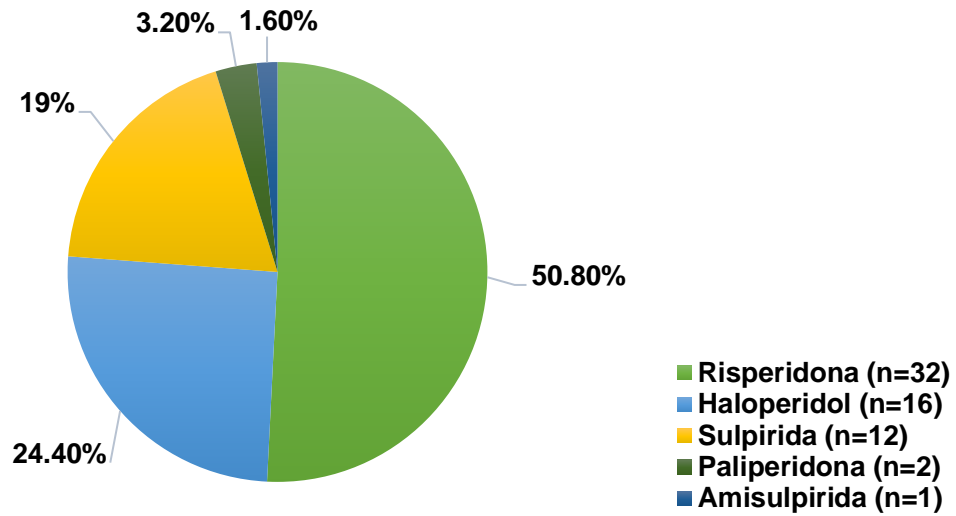
Categorías	Total		EA Presente		EA Ausente		Estadística			
	n (n=63)	%	n (n=46)	%	n (n=17)	%				
Comorbilidad Psiquiátrica										
Si	19	69.80	16	34.80	3	17.60	X ² = 1.73, 1 gl, p=0.18			
No	44	30.20	30	65.20	14	82.40				
Comorbilidad Psiquiátrica										
Ninguna	44	69.80	30	65.20	14	82.40	X ² = 6.65, 5 gl, p=0.24			
TDM	9	14.30	7	15.20	2	11.80				
T. Tabaco	5	7.90	5	10.90	0	0				
T. Cafeína	3	4.80	3	6.50	0	0				
TOC	1	1.60	0	0	1	5.90				
T. Sueño	1	1.60	1	2.20	0	0				
Comorbilidad No Psiquiátrica										
Si	34	54	21	45.70	13	76.50	X ² = 4.76, 1 gl, p=0.02			
No	29	46	25	54.30	4	23.50				
Consumo Tabaco										
Si	11	17.50	11	23.90	0	0	X ² =4.92, 1 gl, p=0.02			
No	52	82.50	35	76.10	17	100				
Ensayo AP Previo										
Si	33	52.40	25	54.30	8	47.10	X ² =0.26, 1 gl, p=0.60			
No	30	47.60	21	45.70	9	52.90				
	Total			EA Presente			EA Ausente			Estadística
Continuas	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana	
Número Ensayos previos	0.86	1.09	1	0.98	1.20	1	0.53	0.62	0	U= 321.50, Z=-1.16 p=0.24
Edad Inicio (años)	24.84	8.63	22	24.72	8.65	22	25.18	8.82	22	U= 383, Z=-0.12 p=0.90
DPNT (semanas)	78.75	138.86	12	91.46	153.68	14	44.35	81.21	8	U= 340, Z=-0.79 p=0.42
Tiempo Evolución (años)	18.29	12.10	18	19	11.83	19	16.35	12.99	15	U= 328, Z=-0.97 p=0.32
Paquetes Año Tabaco	3.10	11.42	0.00	4.24	13.22	0.00	-	-	-	U=297.50, Z=-2.18, p=.02
EA efectos adversos; D.E. desviación estándar;; gl grados de libertad; TDM Trastorno depresivo mayor; TOC Trastorno obsesivo compulsivo, AP antipsicótico, U U de Mann Whitney; DPNT duración de psicosis no tratada										

Características del tratamiento actual entre participantes con y sin efectos adversos extrapiramidales

En la Tabla 9 se presentan las características del tratamiento actual de los participantes (tratamiento recibido al momento de inclusión en el estudio): antipsicótico, generación de antipsicótico, uso de antipsicótico inyectable de larga acción, dosis en equivalentes de clorpromazina, tiempo de exposición, otros medicamentos utilizados (psiquiátricos y no psiquiátricos). De las variables categóricas, ninguna presentó diferencias entre grupos (ningún participante del grupo sin efectos adversos recibía tratamiento con benzodiazepinas por lo que no se realizó comparación). El uso de medicamento corrector de efectos adversos no reporta asociación ($X^2=3.22$, 1 gl, $p=0.07$); al comparar el uso de correctores específicos (biperideno, propanolol o combinación de estos) no se encontró diferencia ($X^2=3.50$, 3 gl, $p=0.32$).

El uso de medicación no psiquiátrica (tratamiento para comorbilidad no psiquiátrica) (tabla 9) presentó una tendencia en la comparación ($X^2=3.55$, 1 gl, $p=0.059$); al comparar los medicamentos no psiquiátricos (agrupados por tipo de medicamento: metabólicos, levotiroxina, antihipertensivo u otros) no se encontraron diferencias adicionales ($X^2=3.62$, 4 gl, $p=0.45$). El antipsicótico más utilizado en la muestra fue risperidona (50.8%, $n=32$) (figura 4); en el grupo con efectos adversos este medicamento fue también el más utilizado (47.8%, $n=22$) de los participantes. No se encontraron diferencias entre grupos respecto al antipsicótico utilizado al momento de inclusión en el estudio. La dosis de antipsicótico convertida a equivalentes de clorpromazina fue la única variable continua de tratamiento que presentó una diferencia entre grupos ($U= 252.50$, $Z= -2.15$ $p=0.03$) (tabla 9).

Figura 4. Tratamiento Antipsicótico de la Muestra total



Se repitieron los análisis estadísticos incluyendo únicamente a los participantes que recibían risperidona; se encontró diferencia entre grupos en la dosis convertida a equivalentes de clorpromazina ($U= 61.50$, $Z= -2.02$ $p=0.04$); no se encontraron diferencias adicionales en ninguna de las variables clínicas y sociodemográficas restantes.

Tabla 9. Variables relacionadas al tratamiento actual de los participantes.

Categorías	Total		EA Presente		EA Ausente		Estadística			
	n (n=63)	%	n (n=46)	%	n (n=17)	%				
Antipsicótico										
Risperidona	32	50.80	22	47.80	10	58.80	X ² = 4.42, 4 gl, p=0.35			
Haloperidol	16	25.40	14	30.40	2	11.80				
Sulpirida	12	19	7	15.20	5	29.40				
Paliperidona	2	3.20	2	4.30	0	0				
Amisulpirida	1	1.60	1	2.20	0	0				
Generación AP										
APG	28	44.40	21	41.20	7	41.20	X ² =0.10, 1 gl, p=0.75			
ASG	35	55.60	25	54.30	10	58.80				
LAI										
Si	12	19	10	21.70	2	11.80	X ² =0.80, 1 gl, p=0.37			
No	51	81	36	78.30	15	88.20				
Usa Antidepresivo										
Si	39	61.90	31	67.40	8	47.10	X ² = 2.17, 1 gl, p=0.14			
No	24	38.10	15	32.60	9	52.90				
Usa Estabilizador										
Si	9	14.30	7	15.20	2	11.80	X ² =0.12, 1 gl, p=0.72			
No	54	85.70	39	84.80	15	88.20				
Usa Benzodiacepina										
Si	9	14.30	9	19.60	0	0	X ² =3.88, 1 gl, p=0.04			
No	54	65.70	37	80.40	17	100				
Usa Corrector										
Si	18	28.60	16	34.80	2	11.80	X ² =3.22, 1 gl, p=0.07			
No	45	71.40	30	65.20	15	88.20				
Usa Medicación No Psiquiátrica										
Si	27	42.90	23	50	4	23.50	X ² =3.55, 1 gl, p=0.059			
No	36	57.10	23	50	13	76.50				
Continuas	Total		EA Presente			EA Ausente			Estadística	
	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.		Mediana
Dosis en equivalentes Clorpromazina (mg/día)	216.95	128.64	200	234.91	131.67	200	168.35	109.25	133	U= 252.50, Z= -2.15 p=0.03
Tiempo de exposición (semanas)	432.22	401.75	364	413.15	427.29	338.50	483.82	328.74	520	U= 306, Z= -1.31 p=0.18
EA efecto adverso; AP antipsicótico; LAI antipsicótico inyectable de larga acción; D.E desviación estándar; U de Mann Whitney; gl grados de libertad										

En la Tabla 10 se presenta el número de participantes que cumplió los criterios de cada escala para considerar la presencia de cada efecto adverso específico. Parkinsonismo (medido con la escala SAS) fue el efecto adverso más prevalente, encontrándose en el 73% de la muestra total (n=46), y en todos los participantes del grupo con efectos adversos.

Se exploró de manera individual cada tipo de efectos adversos. En el caso de la presencia de parkinsonismo (escala SAS, n=46) no se encontraron diferencias al considerar las variables: sexo, antipsicótico utilizado, generación de antipsicótico, uso de LAI, uso previo de antipsicótico, uso de correctores y de medicación psiquiátrica y no psiquiátrica. En los participantes con discinesia (escala AIMS, n=14), se encontró diferencia en el uso/no uso de corrector ($X^2=4.05$, 1 gl, $p=0.04$) y en el uso/no uso de medicación no psiquiátrica ($X^2=3.93$, 1 gl, $p=0.04$). En los participantes con acatisia (escala BARS, n=14), se encontró diferencia en el antipsicótico utilizado al momento de inclusión en el estudio ($X^2=11.65$, 4 gl, $p=0.02$), siendo importante señalar que en este grupo 6 participantes recibieron risperidona, 8 haloperidol y ninguno recibió tratamiento con los demás antipsicóticos observados en la muestra de efectos adversos (sulpirida, paliperidona, amisulpirida).

Tabla 10. Efectos adversos de acuerdo con escalas de evaluación

EA presente por escala	Total	
	n (n=63)	% Muestra total
SAS (parkinsonismo)	46	73
AIMS (discinesia tardía)	14	22.20
BARS (acatisia)	14	22.20
Dos EA presentes	22	34.90
Tres EA presentes	6	9.50

EA efecto adverso; AIMS Abnormal Involuntary Movement Scale; SAS Simpson Angus Scale; BARS Barnes Acathisia Rating Scale

En la tabla 11 se presentan los resultados de la escala PANSS. Ninguna subescala ni el puntaje total presentaron diferencias entre grupos.

Tabla 11. Puntajes Escala PANSS

	Total			EA Presente			EA Ausente			Estadística
	Media	D.E	Mediana	Media	D.E	Mediana	Media	D.E	Mediana	
PANSS Positivo	17.40	6.07	16	17.80	6.88	16.50	16.29	2.80	16	U= 350, Z= -0.64 p=0.52
PANSS Negativo	16.10	5.06	16	16.30	5.19	NA	17.82	4.68	NA	t=-1.05, 61 gl, p=0.29
PANSS Cognitivo	14.62	3.79	15	14.78	4.33	15	14.18	1.70	14	U= 330.50, Z= -0.94 p=0.34
PANSS Excitación	7.24	1.96	8	7.17	2.15	8	7.41	1.37	8	U= 386.50, Z= -0.76 p=0.94
PANSS Ansiedad/depresión	8.67	2.81	8	8.70	3.15	8	8.59	1.62	8	U=360, Z= -0.516 p=0.60
PANSS Total	64.63	16.17	63	64.76	18.42	63	64.29	7.61	65	U=369.50, Z= -0.333 p=0.73

D.E desviación estándar; PANSS Escala de los Síndromes Positivo y Negativo

Análisis genético

El análisis de la distribución de los genotipos de los cuatro polimorfismos estudiado se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg (*ANKK1* $X^2=0.39$, $p=0.52$; *SLC6A3* $X^2=0.00$, $p=0.93$; *DRD3* $X^2=0.80$, $p=0.36$; *HTR2A* $X^2=0.28$, $p=0.59$). Se presentan las frecuencias de genotipos y alelos en la muestra (tabla 13).

***ANKK1* rs1800497**

Al analizar las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs1800497 del gen *ANKK1* no se encontraron diferencias entre grupos ($X^2= 0.74$, 2 gl, $p=0.68$; $X^2=0.259$, 1 gl, $p=0.61$ respectivamente).

SLC6A3 rs40184

Al analizar las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs40184 del gen *SLC6A3* no se encontraron diferencias entre grupos ($X^2=0.54$, 2 gl, $p=0.76$; $X^2=0.06$, 1 gl, $p=0.80$ respectivamente).

DRD3 rs6280

Al analizar las frecuencias de genotipos del polimorfismo rs6280 del gen *DRD3* no se encontraron diferencias entre grupos ($X^2= 5.32$, 2 gl, $p=0.07$) (tabla 15). El 82.4% de los participantes con el genotipo CT de este polimorfismo presentó efectos adversos, por lo que se decidió incluir esta variable en el modelo de regresión logística. No se encontraron diferencias en la frecuencia de alelos ($X^2= 0.64$, 1 gl, $p=0.42$).

HTR2A rs6314

Al analizar las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs6314 del gen *HTR2A* no se encontraron diferencias entre grupos ($X^2= 0.97$, 1 gl, $p=0.32$; $X^2= 0.90$ 1 gl, $p=0.34$, respectivamente).

Se realizaron comparaciones tomando en cuenta la presencia o ausencia de efectos adversos específicos (escala SAS parkinsonismo, escala AIMS discinesia tardía, escala BARS acatisia) sin diferencias entre grupos en ninguno de los polimorfismos incluidos. Al analizarse las frecuencias de genotipos en el subgrupo de usuarios de risperidona tampoco se encontraron diferencias.

Utilizando los datos del 1000 Genomes Project Phase 3 (población hispano-mexicana) se obtuvieron datos de frecuencias de alelos en controles sanos para los SNV incluidos (tabla 12) (Phase 3 | IGSR data collection, s/f). Se encontraron frecuencias de alelos similares a las del presente estudio.

Tabla 12. Frecuencias de alelos en esquizofrenia y población mexicana

Gen/SNV	Frecuencia de alelos Esquizofrenia		Frecuencia de alelo en Mexicanos*	
	G	A	G	A
<i>ANKK1/rs1800497</i>	0.51	0.49	0.56	0.44
<i>SLC6A4/rs40184</i>	C	T	C	T
	0.72	0.28	0.71	0.29
<i>DRD3/rs6280</i>	C	T	C	T
	0.41	0.59	0.34	0.66
<i>HTR2A/rs6314</i>	G	A	G	A
	0.94	0.06	0.95	0.05
*MXL 1000 Genomes Project Phase 3 SNV: Variante de un solo nucleótido				

Análisis del riesgo de los SNVs analizados

En la tabla 13 se muestra para cada uno de los SNVs de cada gen el análisis del riesgo en función del modelo de herencia. El modelo codominante de *DRD3/rs6280* muestran que los individuos CT presentan un riesgo aumentado a desarrollar un evento adverso (Tabla 13). Este resultado contribuyó a la elección de *DRD3/rs6280* como factor predictor en el modelo de regresión con variables no genéticas. En el modelo recesivo se muestra que el genotipo CC sugiere un efecto protector. No se encontró efecto significativo en el análisis de los demás SNVs.

Tabla 13. Análisis del riesgo de los SNVs en función de los modelos de herencia.

Gen/SNV	Modelo	Genotipo	Efecto adverso ausente (n=17)	Efecto adverso presente (n=46)	OR (IC 95%), p
ANKK1/rs1800497	Alelo	G	16 (0.47)	48 (0.52)	1
		A	18 (0.53)	44 (0.48)	1.22 (0.56-2.7), 0.259
	Codominante	GG	4 (0.24)	11 (0.24)	1
		GA	8 (0.47)	26 (0.56)	1.18 (0.29-4.75), 0.055
		AA	5 (0.29)	9 (0.20)	0.65 (0.13-3.18), 0.277
	Dominante	AA	5 (0.29)	9 (0.20)	1
		GA+GG	12 (0.71)	37 (0.80)	1.71 (0.48-6.11), 0.696
	Recesivo	GA+AA	13 (0.76)	35 (0.76)	1
		GG	4 (0.24)	11 (0.24)	1.02 (0.27-3.78), 0.974
	SLC6A3/rs40184	Alelo	C	24 (0.71)	67 (0.73)
T			10 (0.29)	25 (0.27)	0.89 (0.37-2.13), 0.803
Codominante		CC	9 (0.53)	24 (0.52)	1
		CT	6 (0.35)	19 (0.41)	1.18 (0.36-3.92), 0.788
		TT	2 (0.12)	3 (0.07)	0.56 (0.08-3.94), 0.558
Dominante		CC	9 (0.53)	24 (0.52)	1
		CT+TT	8 (0.47)	22 (0.48)	1.03 (0.34-3.14), 0.956
Recesivo		CT+CC	15 (0.88)	43 (0.93)	1
		TT	2 (0.12)	3 (0.07)	0.52 (0.08-3.44), 0.494
DRD3/rs6280		Alelo	C	16 (0.47)	36 (0.39)
	T		18 (0.53)	56 (0.61)	1.38 (0.62-3.05), 0.422
	Codominante	CC	5 (0.30)	4 (0.09)	1
		CT	6 (0.35)	28 (0.61)	5.83 (1.19-28.4), 0.0204
		TT	6 (0.35)	14 (0.30)	2.91 (0.57-14.8), 0.189
	Dominante	TT	6 (0.35)	14 (0.30)	1
		CT+CC	12 (0.71)	32 (0.70)	1.14 (0.36-3.66), 0.822
	Recesivo	CT+TT	12 (0.70)	42 (0.91)	1
		CC	5 (0.30)	4 (0.09)	0.23 (0.05-0.98), 0.037
	HTR2A/rs6314	Alelo	G	33 (0.97)	85 (0.92)
A			1 (0.03)	7 (0.08)	2.71 (0.32-22.94), 0.340
Codominante		GG	16 (0.94)	39 (0.85)	1
		GA	1 (0.06)	7 (0.15)	2.87 (0.32-25.26), 0.323
		AA	0	0	-
Dominante		GG	16 (0.94)	39 (0.85)	1
		GA+AA	1 (0.06)	7 (0.15)	2.87 (0.32-25.26), 0.323
Recesivo		GA+GG	17 (1)	46 (1)	-
		AA	0	0	-

Modelo de regresión con variables sociodemográficas y clínicas

Se generó un modelo con el método condicional hacia atrás para determinar el efecto de las variables seleccionadas sobre la probabilidad de tener efectos adversos; Se revisaron tablas de contingencia y resultados de comparaciones

univariadas para identificar potenciales variables predictoras ($p < 0.10$): genotipo CT de rs6280 *DRD3* ($p=0.07$), uso de medicación no psiquiátrica ($p=0.05$), dosis de antipsicótico en equivalentes de clorpromazina ($p=0.03$). Se incluyeron otras variables de acuerdo con la plausibilidad de la relevancia de las asociaciones y evitando la multicolinealidad: edad, sexo (considerando sexo masculino como factor de riesgo), tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de exposición a antipsicótico actual, alelo T de rs6280 *DRD3*. El modelo fue estadísticamente significativo ($p= 0.007$) (tabla 14). El modelo final explicó el 25% de la varianza en la aparición del EA (Nagelkerke R^2) y clasificó correctamente el 73 % de los casos. Los participantes con el genotipo CT de rs6280 *DRD3* tuvieron 3.88 veces mayor probabilidad de presentar efectos adversos motores (parkinsonismo, discinecia, acatisia). Las variables de dosis en equivalentes de clorpromazina y uso de medicación no psiquiátrica no incrementaron por sí mismas el riesgo de EA.

Tabla 14. Variables asociadas con la presencia de efectos adversos inducidos por antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia

Efectos Adversos	Modelo1			Modelo 6		
	OR	95% C.I.		OR	95% C.I.	
Edad-años	0.98	0.90	1.07	–	–	–
Sexo (masculino)	0.32	0.06	1.61	–	–	–
Uso de medicación no psiquiátrica	0.19**	0.03	0.99	–	–	–
Tiempo evolución de enfermedad-semanas	1.00	0.99	1.03	–	–	–
Tiempo exposición a antipsicótico actual-semanas	0.99*	0.99	1.00	–	–	–
Dosis en equivalentes clorpromazina-mg/día	1.00**	1.00	1.01	1.001**	1.00	1.01
Genotipo CT rs6280 <i>DRD3</i>	6.28**	1.18	33.33	3.88**	1.07	14.08
Alelo T rs6280 <i>DRD3</i>	1.90	0.34	10.61	–	–	–
Modelo 1: Nagelkerke $R^2=0.37$; Hosmer y Lemeshow $p=0.14$ Modelo 6: Nagelkerke $R^2=0.25$; Hosmer y Lemeshow $p=0.35$ * $p \leq 0.1$ ** $p \leq 0.05$ En el modelo 6 se muestran las variables que mantuvieron significancia tras realizarse el procedimiento condicional hacia atrás en el modelo 1.						

12. DISCUSION

El tratamiento central de la esquizofrenia son los medicamentos antipsicóticos los cuales, aunque diversos en sus perfiles farmacológicos específicos, se centran en la regulación de la transmisión dopaminérgica. La aparición de efectos adversos es un problema recurrente en el manejo de este grupo de enfermedades con repercusiones considerables en la evolución de los pacientes. Como parte del padecimiento, las personas con estas enfermedades tienen dificultades para identificar sus síntomas como patológicos, siendo frecuente que rechacen el diagnóstico y el tratamiento; a esto se agregan los efectos adversos a la medicación: efectos cardiometabólicos comúnmente asociados a la mayoría de los ASG; efectos motores, frecuentes en los APG y en algunos de los ASG de mayor uso. La presencia de efectos adversos repercute en la adherencia a tratamiento, en la funcionalidad, estigma y en la calidad de vida en general. Es por esto que la identificación de factores que permitan predecir la aparición de efectos adversos para la elección de un tratamiento personalizado. En este trabajo se investigó la asociación de EA con factores clínicos, sociodemográficos y genéticos. Se exploraron genes con reportes previos de asociación con el fenotipo de efectos motores, así como genes que por su ubicación e interacciones podrían tener relación con el fenotipo de estudio.

Los factores de riesgo para EA motores reportados consistentemente en la literatura son: sexo masculino, jóvenes, tratamiento de larga duración, dosis elevadas y antecedentes de SEP (Grubor et al., 2020). En relación con los grupos definidos de acuerdo a la presencia o ausencia de efectos adversos motores inducidos por medicamentos antipsicóticos ameritan discutirse algunos hallazgos. Se ha reportado relación sobre sexo y edad con la aparición de efectos adversos, lo cual no fue replicado en este estudio o en otros trabajos realizados en la población de la clínica de esquizofrenia (Factor et al., 2019; Taylor et al., 2021; Vargas Cardoso, 2013). De la descripción de las variables sociodemográficas destaca la actividad reportada por los participantes; 84.1% de los participantes reportó algún tipo de actividad, aunque principalmente sin remuneración. Esto llama la atención debido

al impacto que la esquizofrenia tiene sobre la cognición y funcionalidad; el desempleo y falta de involucramiento en actividades como el estudio y quehaceres domésticos suele ser la norma, aunque este hallazgo se relaciona a los datos sobre gravedad sintomática y dosis de antipsicótico que se comentarán más adelante.

La escolaridad media de los participantes (11.65 años equivalentes a bachillerato) se puede explicar por la edad de inicio usual del padecimiento, en torno a los 21-25 años en hombres y 25-30 años en mujeres; esta etapa de la vida es crítica en la consolidación de redes de apoyo, formación laboral y establecimiento de una familia, por lo cual el inicio de la enfermedad interrumpe estos procesos críticos de la vida (Zhan et al., 2023).

Respecto a las variables clínicas, los participantes del estudio se encontraban con relativa estabilidad; esto se podría explicar el grado de actividad que reportaron, aunque una medición específica de funcionalidad en esquizofrenia podría mejorar la calidad de la información obtenida de estudios como este (Suzuki, 2018).

En el presente estudio la frecuencia de parkinsonismo fue del 73% de la muestra total, lo cual se encuentra dentro del rango reportado en algunas publicaciones; los ASG generan SEP en aproximadamente 15% de los pacientes, vs 50-75% con el uso de APG (Grubor et al., 2020). Parkinsonismo se reporta con mayor prevalencia en mujeres, a mayor edad y con el uso de APG (Factor et al., 2019; Louis et al., 2015; Ropper y Brown, 2005). Los síndromes tardíos, como la discinesia tardía, tienen una prevalencia de 21% con el uso de ASG y 30% con APG (Factor et al., 2019). En este estudio la prevalencia fue del 22.20% de la muestra total, encontrándose dentro del rango reportado por Factor y cols.

Los resultados de la prevalencia de acatisia son más difíciles de comparar, este efecto adverso tiene un componente subjetivo considerable y se ha reportado que los pacientes tienden a sub reportar su presencia (a esto se agrega que los clínicos no hagamos preguntas dirigidas respecto a la presencia del componente subjetivo

y el malestar resultante). Se han reportado prevalencias del 15 al 35%, siendo la presentación más frecuente con el uso de APG (algunos estudios reportan hasta 45% en relación con el uso de este tipo de antipsicóticos) (Chow et al., 2020; Salem et al., 2017). Aunque los APG, y en general los antipsicóticos, son los fármacos a los que usualmente se atribuye la acatisia, se ha reportado asociación a uso de algunas sustancias y a medicamentos antidepresivos como la fluoxetina (Salem et al., 2017). En este trabajo se identificó acatisia en 22.20% de los participantes, sin asociación a medicamentos específicos, lo cual se puede atribuir a las características de la muestra.

Es importante señalar las peculiaridades de la evaluación de efectos adversos en la atención rutinaria de los pacientes, la cual consiste en preguntas generales relacionadas a la presencia y gravedad del efecto adverso así como en una exploración física dirigida al efecto en cuestión; una consecuencia de las restricciones de tiempo en la práctica institucional es la omisión del uso de escalas estandarizadas como la SAS, BARS y AIMS, lo cual resulta en una detección menor de EA motores y en reportes de prevalencia muy variables. Se puede argumentar que en estudios con diseños transversales o prospectivos la detección se incrementa debido al uso de instrumentos específicos y a la búsqueda dirigida del EA. Todo esto puede explicar el porqué los estudios reportan prevalencias tan dispares de EA motores, en particular cuando se considera el componente subjetivo.

Respecto al tratamiento recibido al momento de la inclusión en el estudio encontramos que el antipsicótico más utilizado en la muestra fue risperidona, el ASG con el perfil más típico de todos los de su generación (su perfil farmacológico asemeja más al de APG que ASG debido a una alta afinidad por el receptor D2) (Aringhieri et al., 2018). Su uso es frecuente en la clínica de esquizofrenia del INPRFM debido a efectividad, disponibilidad y costo (en farmacia subsidiada la presentación de patente tiene un costo menor a los 100 pesos). Respecto a los otros antipsicóticos utilizados por los participantes, la práctica usual orientaba a un uso considerable de APG, desafortunadamente para los pacientes (y en menor grado

para este estudio), durante el periodo en el que se realizó la investigación el país cursó con escases generalizada de psicofármacos. Esto resultó en cambios continuos de medicación en una gran parte de los pacientes, buscando siempre el máximo beneficio, pero con limitantes económicas y logísticas. Uno de los medicamentos que se mantuvo con relativa disponibilidad fue olanzapina, un ASG con un perfil de efectos predominantemente metabólicos que no suele ser incluido en estudios de EA motores, y que no formaba parte de los medicamentos incluidos en esta investigación. Esto derivó en dificultades para identificar candidatos que cumplieren los criterios de inclusión aprobados por los comités correspondientes. Ahora es importante señalar que, en la experiencia de los psiquiatras de la clínica de esquizofrenia del INPRFM, algunos pacientes con olanzapina presentaron EA motores por causas que quedan en la especulación (sensibilidad de nuestra población, variación en la calidad de medicamentos genéricos), por lo que de esta investigación surge la propuesta de extender la muestra con pacientes en tratamiento con olanzapina: en dosis mayores a 20 mg/día este medicamento ha mostrado incremento en el riesgo de efectos motores (OR 2.73) (Siafis et al., 2023).

De acuerdo a plausibilidad biológica y resultados de otras investigaciones se consideró que el utilizar un APG estaría relacionado con más EA, lo cual no fue corroborado en esta investigación. En otro trabajo realizado en la clínica de esquizofrenia sobre farmacogenética de los efectos adversos motores no se encontraron diferencias entre presencia y ausencia de efectos motores al comparar tipo de antipsicótico (Vargas Cardoso, 2013).

Se incluyeron variables relacionadas con enfermedades no psiquiátricas y su tratamiento ya que, aunque no hay reportes específicos de asociaciones con EA, se asume que a mayor número de medicamentos el riesgo de interacciones es mayor, sin embargo, se encontraron incongruencias entre la cantidad de pacientes con enfermedad no psiquiátrica (n=34 de la muestra total) y el número de usuarios de medicamentos para este tipo de enfermedades (n=26 de la muestra total). Esta discrepancia deriva de que los diagnósticos y tratamientos no psiquiátricos

registrados al momento de inclusión en el estudio fueron obtenidos del reporte del participante (sesgo de memoria) y de la información registrada en el expediente clínico (sesgo de registro). Tras los análisis de regresión los diagnósticos y tratamientos no psiquiátricos no influyeron en la presencia de EA; al revisarse interacciones entre la medicación psiquiátrica y no psiquiátrica no se encontraron reportes de interacción mayor que pudiese influir en el metabolismo mutuo.

Los participantes recibieron dosis relativamente bajas de antipsicóticos (216.95 mg de clorpromazina al día en la muestra total y 168.35 mg de clorpromazina al día en el grupo sin efectos adversos); las guías de tratamiento recomiendan dosis en torno a los 600 mg/día de equivalentes de clorpromazina y, para considerar que un paciente es resistente a tratamiento, se debe evaluar respuesta a dos ensayos con al menos 600 mg de equivalentes (Galletly et al., 2016). Estas dosis, tomando en cuenta los puntajes de la escala PANSS, podrían derivar de que los participantes eran pacientes clínicamente estables y respondedores a tratamiento (excluir pacientes en tratamiento con clozapina redujo la posibilidad de incluir sujetos con esquizofrenia resistente o ultra resistente a tratamiento). En el trabajo realizado en la clínica de esquizofrenia del INPRFM por Escamilla et al (2017), se encontró que la dosis media en equivalentes de clorpromazina en participantes respondedores a tratamiento fue de 322.1 mg/día, significativamente diferente a las dosis observadas en participantes resistentes (508.8 mg/día) y ultra resistentes a tratamiento (723.4 mg/día). En un estudio en población española se reportaron dosis equivalentes de 652.2 mg/día y 756.8 mg días para participantes sin y con EA, respectivamente (Mas et al., 2016). Otros estudios en población no mexicana describen rangos de dosis similares: Fedorenko et al estudiaron una población en la que la dosis media fue de 425 mg (Fedorenko et al., 2020). Esto es similar a resultados de otras investigaciones en población no mexicana lo cual sugiere la necesidad de explorar a detalle las características del tratamiento antipsicótico en nuestra población, lo cual nos puede orientar hacia la necesidad de establecer dosis mínimamente efectivas distintas a las sugeridas para otras poblaciones. Es posible que poblaciones mestizas como la nuestra requieran dosis menores a las planteadas en

las guías de tratamiento y que, por lo tanto, el uso de las dosis estandarizadas en otras poblaciones incrementa el riesgo de efectos adversos.

Respecto a la relación entre las dosis reportadas y la presencia de efectos adversos, una revisión Cochrane encontró que dosis equivalentes de CPZ ≤ 400 mg/día (consideradas bajas) se asocian a menores tasas de efectos extrapiramidales cuando se compararon con dosis de 400-800 mg, al mismo tiempo reportaron que el uso de dosis de 400 a 800 mg/día no generó beneficios adicionales cuando se comparó con dosis bajas; estos resultados derivan de estudios de baja a media calidad de evidencia (Dudley et al., 2017). Merece considerarse el concepto de equivalentes en mg de clorpromazina (método comúnmente utilizado para la homologación de dosis) ya que este método tiene mayor utilidad al compararse APG (que el mecanismo de acción de este grupo se centra en la ocupación de receptores D2), mientras que las dosis de ASG se comparan entre sí y con APG mediante consenso de expertos, por lo cual los rangos de dosis pueden variar de consenso a consenso (Rothe et al., 2018). La principal implicación de esto es que no existe una comparación directa entre dosis de APG y ASG, incluso dentro de los ASG sus diversos perfiles farmacológicos dificultan la equivalencia (Aringhieri et al., 2018).

Respecto a los resultados de la genotipificación, no se encontraron diferencias en la frecuencia de genotipos, ni en la frecuencia de alelos. En la literatura, el genotipo heterocigoto de *DRD3* rs6280, y en específico el alelo C, se ha asociado con riesgo incrementado de aparición de DT (Al Hadithy et al., 2009; Brandl et al., 2014; Gassó et al., 2009). En este estudio se encontró predominio del alelo T en el grupo con EA. En el análisis de riesgo en función del modelo de herencia, el codominante mostró que *DRD3*/rs6280 (CT) arrojó un OR >5 , que, aunque con un IC considerablemente amplio, orientó a la inclusión de este SNV en el modelo de regresión con variables no genéticas.

El SNV rs1800497, uno de los polimorfismos más estudiados en esquizofrenia tanto para toxicidad como para respuesta a tratamiento, cuenta con reportes de

asociación con efectos motores, principalmente a DT (Koning et al., 2012; Zai, De Luca, et al., 2007), pero también con hallazgos para acatisia (Koning et al., 2012), resultó sin asociaciones en este estudio. No se han reportado asociaciones con otros efectos motores. El polimorfismo rs40184 no tuvo asociación con la aparición de efectos adversos; este gen ha sido estudiado en esquizofrenia buscándose asociaciones con efectos adversos y respuesta a tratamiento, sin resultados significativos. En el caso del rs6314 tampoco se encontró asociación; en otras investigaciones se ha reportado asociación con DT en interacción con el polimorfismo T102C, sin estudios adicionales que presenten un efecto significativo (Lerer et al., 2005).

El modelo de regresión final mostró que el genotipo CT de rs6280 incrementó el riesgo de aparición de EA motores. No se encontró un efecto significativo con la variable del alelo T, posiblemente en relación con el tamaño de muestra. *DRD3* tiene una expresión preferencial en ganglios basales lo cual explica su rol en la función motora; el sistema límbico, otra región en la que se encuentra una expresión elevada de este receptor, se relaciona a los síntomas afectivos y negativos de las enfermedades del espectro de esquizofrenia; este receptor se ha estudiado como un blanco para la mejora de síntomas negativos y algunos antipsicóticos; ASG como risperidona y su metabolito paliperidona (9 OH risperidona), tienen una afinidad alta por este receptor lo cual puede explicar los hallazgos sobre el SNV de *DRD3* (Xuan et al., 2007). El papel del uso de medicación no psiquiátrica en la regresión podría derivar de las interacciones farmacológicas (inducción o inhibición del metabolismo que resulta en fluctuaciones en concentración de medicamentos) , sin embargo, los medicamentos utilizados fueron diversos por lo que esto no es generalizable. El impacto de la dosis de AP fue mínimo;

Se asumió que la dosis de AP sería un determinante importante en la aparición de EA y, aunque las dosis en equivalentes fueron diferentes entre los grupos, su impacto fue mínimo en el modelo de regresión.

Limitantes del estudio

El tamaño de muestra y la distribución de participantes entre grupos con y sin efectos adversos son las principales limitantes del estudio. Esto afecta el poder estadístico de los análisis y limita las comparaciones a realizar, a lo cual se agregan las características clínicas y sociodemográficas discutidas previamente. La muestra conformada hasta este momento parece constituida por pacientes estables: pacientes con síntomas psicóticos activos tienden a rechazar la participación en investigaciones, en particular en proyectos que implican tomas de muestra de sangre (con otras investigaciones hemos encontrado que a pesar de la mínima invasividad los pacientes menos estables rechazan el procedimiento); otro factor a considerar es que los pacientes con sintomatología más grave suelen tener esquemas de tratamiento más complejo, usualmente con polifarmacia antipsicótica -dirigida a reducir la gravedad de los síntomas o a mejorar la tolerabilidad del tratamiento- lo cual es un criterio de exclusión para participación en este estudio.

El principal factor que influyó en el tamaño de muestra fue el desabasto nacional de medicación psiquiátrica que surgió durante los años 2020 a 2023, tanto en los sistemas de salud en los que se encontraban los participantes (SSA, IMSS, ISSSTE), como en farmacias públicas. Esto resultó en continuos cambios a la prescripción de antipsicóticos, en el caso de la clínica de esquizofrenia del INPRFM múltiples pacientes requirieron dos o más cambios de medicación a lo largo del periodo descrito. Esto a su vez resultó en que los pacientes de la clínica recibieron tratamiento con medicamentos antipsicóticos como olanzapina y aripiprazol, implicando su exclusión del estudio. Debido al tamaño de la muestra no se exploraron asociaciones entre puntajes totales de las escalas de efectos adversos ni entre puntajes de ítems específicos, dificultando la replicación de otros estudios.

La comparación de esta investigación con los reportes en la literatura se ve limitada por el diseño transversal; otros estudios recurren a diseños prospectivos y longitudinales en los cuales los pacientes son evaluados desde el primer episodio psicótico, antes del inicio de AP, con monitoreos subsecuentes a lo largo de

periodos de tiempo bien delimitados. Debido al funcionamiento de los servicios clínicos de la institución, un diseño longitudinal requeriría de un periodo de reclutamiento más extenso.

13. CONCLUSIONES

Esta investigación aporta una mirada descriptiva a las características de los usuarios de la clínica de esquizofrenia del INPRF. Otros trabajos han explorado asociaciones entre efectos adversos motores y polimorfismos específicos en esta misma población con resultados diversos (Carmona Huerta, 2015; Vargas Cardoso, 2013). El fenotipo de EA es difícil de estudiar debido a limitantes como el tamaño de muestra, y las características del patrón de aparición de efectos adversos, (influenciados por medicamento, dosis, tiempo de exposición, entre otros). La evaluación de los efectos motores, aunque guiada por escalas estandarizadas, tiene también limitantes: el rol de experiencia clínica, componentes subjetivos, insight del paciente. Esto influye en los reportes de prevalencia de los diversos efectos adversos y de igual manera en la conformación de grupos de estudio.

Los resultados de esta investigación derivan en recomendaciones y estrategias de mejora para la atención de personas con esquizofrenia en el INPRFM. Los datos obtenidos sobre la prevalencia elevada de efectos adversos en esta población demuestran deficiencias en la detección y evaluación rutinaria de efectos adversos inducidos por antipsicóticos; deben implementarse mejoras en la capacitación y supervisión del personal clínico, en particular del personal en entrenamiento. De igual manera este tema deberá reforzarse en los programas de psicoeducación a pacientes y familiares que la clínica de esquizofrenia imparte regularmente. En relación con el reporte de EA y de comorbilidades no psiquiátricas, la sistematización del registro de diagnósticos y tratamientos agilizaría la atención del paciente y facilitaría la realización de investigaciones clínicas.

En este trabajo se replicó el hallazgo del *DRD3*, pero no se replicaron resultados con los demás polimorfismos por lo que se considera necesario continuar con el

reclutamiento de participantes. Estudios futuros podrían incluir otros antipsicóticos que, aunque usualmente considerados con bajo riesgo para la aparición de efectos motores, parecen contribuir al riesgo de la aparición de SEPs, DT y acatisia (como olanzapina y aripirazol). De obtenerse muestras más numerosas, este diseño podría replicarse utilizando idealmente un solo EA. Futuras investigaciones podrían incluir también el análisis de interacciones entre genes como un factor predictor, así como genes relacionados al metabolismo de los antipsicóticos.

De gran importancia clínica, una revisión más extensa de los patrones de prescripción y dosificación de la población de estudio contribuiría a un mejor uso de los psicofármacos: si la población mexicana responde -y tiene efectos secundarios- a dosis menores que otras poblaciones, el estilo de prescripción modificarse hacia dosis objetivo menores.

En conclusión, el incremento del tamaño de muestra y la elección de efectos adversos específicos otorgaría mayor validez a los resultados de este trabajo. De igual manera algunos resultados descriptivos secundarios, como las dosis utilizadas, ameritan explorarse en nuevos estudios.

14. REFERENCIAS

- Al Hadithy, A. F. Y., Ivanova, S. A., Pechlivanoglou, P., Semke, A., Fedorenko, O., Kornetova, E., Ryadovaya, L., Brouwers, J. R. B. J., Wilffert, B., Bruggeman, R., & Loonen, A. J. M. (2009). Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(3), 475–481. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.01.010>
- Alenius, M., Wadelius, M., Dahl, M. L., Hartvig, P., Lindström, L., & Hammarlund-Udenaes, M. (2008). Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting. *Journal of Psychiatric Research*, 42(11), 884–893. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.10.007>
- Alladi, C., Mohan, A., Shewade, D., Rajkumar, R., Adithan, S., & Subramanian, K. (2017). Risperidone-induced adverse drug reactions and role of DRD2 (-141 C Ins/Del) and 5HTR2C (-759 C>T) genetic polymorphisms in patients with schizophrenia. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 8(1), 28–32. https://doi.org/10.4103/jpp.JPP_197_16
- Almoguera, B., Riveiro-Alvarez, R., Lopez-Castroman, J., Dorado, P., Vaquero-Lorenzo, C., Fernandez-Piqueras, J., Llerena, A., Abad-Santos, F., Baca-García, E., Dal-Ré, R., & Ayuso, C. (2013). Association of common genetic variants with risperidone adverse events in a Spanish schizophrenic population. *Pharmacogenomics Journal*, 13(2), 197–204. <https://doi.org/10.1038/tpj.2011.57>
- Amato, D., Vernon, A. C., & Papaleo, F. (2018). Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 85, 146–159. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.027>
- American Psychiatric Association. (2014). *Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5*. American Psychiatric Publishing.
- Apiquian, R. (s/f). Escalas de evaluación de movimientos anormales. En R. Apiquián, A. Fresán, & H. Nicolini (Eds.), *Evaluación de la Psicopatología. Escalas en Español* (Primera Edición, pp. 89–95). Ciencia y Cultura Latinoamérica, S.A. de C.V.
- Aringhieri, S., Carli, M., Kolachalam, S., Verdesca, V., Cini, E., Rossi, M., McCormick, P. J., Corsini, G. U., Maggio, R., & Scarselli, M. (2018). Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology and Therapeutics*, 192, 20–41. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012>
- Arranz, M. J., Gonzalez-Rodriguez, A., Perez-Blanco, J., Penadés, R., Gutierrez, B., Ibañez, L., Arias, B., Brunet, M., Cervilla, J., Salazar, J., & Catalan, R. (2019). A pharmacogenetic intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. *Translational Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0511-9>
- Bakker, P. R., van Harten, P. N., & van Os, J. (2006). Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 gene: A meta analysis. *Schizophrenia Research*, 83(2–3), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.01.010>

- Bakker, P. R., Van Harten, P. N., & Van Os, J. (2008). Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: A meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Molecular Psychiatry*, *13*(5), 544–556. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002142>
- Barnes, T. R. E. (1989). A rating scale for drug-induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*, *154*(MAY), 672–676. <https://doi.org/10.1192/bjp.154.5.672>
- Barnes, T. R. E. (2003). The Barnes Akathisia Rating Scale - Revisited. *Journal of Psychopharmacology*, *17*(4), 365–370. <https://doi.org/10.1177/0269881103174013>
- Baxter, L., & Fancourt, D. (2020). What are the barriers to, and enablers of, working with people with lived experience of mental illness amongst community and voluntary sector organisations? A qualitative study. *PLoS ONE*, *15*(7), e0235365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235365>
- Blair, D. T., & Dauner, A. (1992). Extrapyramidal symptoms are serious side-effects of antipsychotic and other drugs. *Nurse Practitioner*, *17*(11), 56–67. <https://doi.org/10.1097/00006205-199211000-00018>
- Blasi, G., Selvaggi, P., Fazio, L., Antonucci, L. A., Taurisano, P., Masellis, R., Romano, R., Mancini, M., Zhang, F., Caforio, G., Papolizio, T., Apud, J., Weinberger, D. R., & Bertolino, A. (2015). Variation in Dopamine D2 and Serotonin 5-HT2A Receptor Genes is Associated with Working Memory Processing and Response to Treatment with Antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* *2015* *40*:7, *40*(7), 1600–1608. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.5>
- Boloc, D., Gortat, A., Cheng-Zhang, J. Q., García-Cerro, S., Rodríguez, N., Parellada, M., Saiz-Ruiz, J., Cuesta, M. J., Gassó, P., Lafuente, A., Bernardo, M., & Mas, S. (2018). Improving pharmacogenetic prediction of extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Translational Psychiatry*, *8*(1), 276. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0330-4>
- Bousman, C., Al Maruf, A., & Muller, D. J. (2019). Towards the integration of pharmacogenetics in psychiatry: a minimum, evidence-based genetic testing panel. En *Current Opinion in Psychiatry* (Vol. 32, Número 1, pp. 7–15). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000465>
- Brandl, E. J., Kennedy, J. L., & Müller, D. J. (2014). Pharmacogenetics of antipsychotics. En *Canadian Journal of Psychiatry* (Vol. 59, Número 2). <https://doi.org/10.1177/070674371405900203>
- Bratti, I. M., Kane, J. M., & Marder, S. R. (2007). Chronic restlessness with antipsychotics. *American Journal of Psychiatry*, *164*(11), 1648–1654. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07071150>
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Biela, H., Bernstein, H. G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Kumaratilake, J., Henneberg, M., & Gos, T. (2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: Old fashioned, but still in vogue. En *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 5, Número APR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- Cacabelos, R., Cacabelos, N., & Carril, J. C. (2019). The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. En *Expert Review of Clinical*

- Pharmacology* (Vol. 12, Número 5, pp. 407–442). Taylor and Francis Ltd.
<https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1597706>
- Calarge, C. A., Ellingrod, V. L., Acion, L., Miller, D. D., Moline, J., Tansey, M. J., & Schlechte, J. A. (2009). Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenetics and Genomics*, 19(5), 373–382.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328329a60f>
- Calvo-Gómez, J. M., Sánchez-Pedraza, R., Jaramillo-González, L. E., & Tarcisio-Mantilla, C. (2006). Validación de una escala para evaluación de síntomas colaterales extrapiramidales de Simpson-Angus. *Revista de Salud Pública*, 8(1), 74–87. <https://doi.org/10.1590/s0124-00642006000100007>
- Carmona Huerta, J. (2015). *Estudio de asociación del gen DRD2 y sus polimorfismos -A241G C1856G y C939T con el desarrollo de efectos extrapiramidales en pacientes con esquizofrenia en población mexicana*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Chow, C. L., Kadouh, N. K., Bostwick, J. R., & VandenBerg, A. M. (2020). Akathisia and Newer Second-Generation Antipsychotic Drugs: A Review of Current Evidence. *Pharmacotherapy*, 40(6), 565–574.
<https://doi.org/10.1002/PHAR.2404>
- Cuautle-Rodríguez, P., Llerena, A., & Molina-Guarneros, J. (2014). Present status and perspective of pharmacogenetics in Mexico. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 29(1), 37–45. <https://doi.org/10.1515/dmdi-2013-0019>
- Demyttenaere, K., Detraux, J., Racagni, G., & Vansteelandt, K. (2019). Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*, 33(6), 549–566. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00625-3>
- Dudley, K., Liu, X., & De Haan, S. (2017). Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007778.PUB2>
- Eichhammer, P., Albus, M., Borrmann-Hassenbach, M., Schoeler, A., Putzhammer, A., Frick, U., Klein, H. E., & Rohrmeier, T. (2000). Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: A generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 96(2), 187–191. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000403\)96:2<187::AID-AJMG13>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(20000403)96:2<187::AID-AJMG13>3.0.CO;2-8)
- Escamilla, R., Camarena, B., Fresán, A., Saracco, R., Hernández, S., & Aguilar, A. (2017). Pharmacogenetic Study of Antipsychotic Response To Treatment In Mexican Patients with Schizophrenia: Analysis of Response And Resistance. *European Neuropsychopharmacology*, 27, S405.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.09.446>
- Escamilla, R., Camarena, B., Saracco-Alvarez, R., Fresán, A., Hernández, S., & Aguilar-García, A. (2018). Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 2981–2987.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S176455>

- Factor, S. A., Burkhard, P. R., Caroff, S., Friedman, J. H., Marras, C., Tinazzi, M., & Comella, C. L. (2019). Recent developments in drug-induced movement disorders: a mixed picture. *The Lancet Neurology*, *18*(9), 880–890. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30152-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30152-8)
- Fedorenko, O. Y., Paderina, D. Z., Loonen, A. J. M., Pozhidaev, I. V., Boiko, A. S., Kornetova, E. G., Bokhan, N. A., Wilffert, B., & Ivanova, S. A. (2020). Association of ANKK1 polymorphism with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Human Psychopharmacology*, *35*(4). <https://doi.org/10.1002/hup.2737>
- Feinstein, A. R. (1985). *Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research*.
- Frei, K., Truong, D. D., Fahn, S., Jankovic, J., & Hauser, R. A. (2018). The nosology of tardive syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, *389*(January), 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.008>
- Fresán, A., De La Fuente-Sandoval, C., Loyzaga, C., García-Anaya, M., Meyenberg, N., Nicolini, H., & Apiquian, R. (2005). A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *72*(2–3), 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.021>
- Galletly, C., Castle, D., Dark, F., Humberstone, V., Jablensky, A., Killackey, E., Kulkarni, J., McGorry, P., Nielssen, O., & Tran, N. (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *50*(5), 410–472. <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>
- Gardner, D. M., Baldessarini, R. J., & Waraich, P. (2005). Modern antipsychotic drugs: A critical overview. *Cmaj*, *172*(13), 1703–1711. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1041064>
- Gassó, P., Mas, S., Bernardo, M., Lvarez, S., Parellada, E., & Lafuente, A. (2009). A common variant in DRD3 gene is associated with risperidone-induced extrapyramidal symptoms. *Pharmacogenomics Journal*, *9*(6), 404–410. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.26>
- Gilmer, T. P., Dolder, C. R., Lacro, J. P., Folsom, D. P., Lindamer, L., Garcia, P., & Jeste, D. V. (2004). Adherence to Treatment with Antipsychotic Medication and Health Care Costs among Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *161*(4), 692–699. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.692>
- Grubor, M., Zivkovic, M., Sagud, M., Perkovic, M. N., Mihaljevic-Peles, A., Pivac, N., Muck-Seler, D., & Strac, D. S. (2020). HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C and HTR6 gene polymorphisms and extrapyramidal side effects in haloperidol-treated patients with schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(7), 2345. <https://doi.org/10.3390/ijms21072345>
- Hicks, J. K., Bishop, J. R., Sangkuhl, K., Muller, D. J., Ji, Y., Leckband, S. G., Leeder, J. S., Graham, R. L., Chiulli, D. L., LLerena, A., Skaar, T. C., Scott, S. A., Stingl, J. C., Klein, T. E., Caudle, K. E., & Gaedigk, A. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake

- Inhibitors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 98(2), 127.
<https://doi.org/10.1002/CPT.147>
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 394(10202), 939–951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Huret, J. (2008). *Nomenclature for the description of mutations and other sequence variations*. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. <https://atlasgeneticsoncology.org/teaching/30067/nomenclature-for-the-description-of-mutations-and-other-sequence-variations>
- Ivanova, S. A., Osmanova, D. Z., Boiko, A. S., Pozhidaev, I. V., Freidin, M. B., Fedorenko, O. Y., Semke, A. V., Bokhan, N. A., Kornetova, E. G., Rakhmazova, L. D., Wilffert, B., & Loonen, A. J. M. (2017). Prolactin gene polymorphism (– 1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 182, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.029>
- Janno, S., Holi, M. M., Tuisku, K., & Wahlbeck, K. (2005). Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurology*, 5, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-5-5>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., Van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(November). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. En *American Journal of Psychiatry* (Vol. 160, Número 1, pp. 13–23). American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Kapur, S. (2004). How antipsychotics become anti-'psychotic' - From dopamine to salience to psychosis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(8), 402–406. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.06.005>
- Kapur, S., & Seeman, P. (2000). Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 25(2), 161–166. [/pmc/articles/PMC1408069/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1408069/)
- Kapur, S., & Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. En *American Journal of Psychiatry* (Vol. 158, Número 3, pp. 360–369). Am J Psychiatry. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.3.360>
- Kay, S. R., Opler, L. A., & Lindenmayer, J. P. (1988). Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Research*, 23(1), 99–110. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(88\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0165-1781(88)90038-8)
- Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M. F., Young, A. S., Degenhardt, A., Hong, S. H., Amanda Degenhardt, M., Fochtmann, L. J., Seung-Hee Hong, M., Anzia, D. J., Scott Benson, R., Craig,

- T. J., ... John Shemo, D. P. (2020). THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION PRACTICE GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. En *American Journal of Psychiatry* (Vol. 177, Número 9). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Kent, W. J., Sugnet, C. W., Furey, T. S., Roskin, K. M., Pringle, T. H., Zahler, A. M., & Haussler, and D. (2002). The Human Genome Browser at UCSC. *Genome Research*, 12(6), 996–1006. <https://doi.org/10.1101/gr.229102>
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia Research*, 106(2–3), 89–107. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.020>
- Koning, J. P., Vehof, J., Burger, H., Wilffert, B., Al Hadithy, A., Alizadeh, B., Van Harten, P. N., & Snieder, H. (2012). Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology*, 219(3), 727–736. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2394-1>
- Koola, M. M., Tsapakis, E. M., Wright, P., Smith, S., Kerwin, R. W., Nugent, K. L., & Aitchison, K. J. (2014). Association of tardive dyskinesia with variation in CYP2D6: Is there a role for active metabolites? *Journal of Psychopharmacology*, 28(7), 665–670. <https://doi.org/10.1177/0269881114523861>
- Kruse, M., & Schulz, S. C. (2016). Overview of Schizophrenia and Treatment Approaches. En S. C. Schulz, M. F. Green, & K. J. Nelson (Eds.), *Schizophrenia and Psychotic Spectrum Disorders* (pp. 5–21). Oxford University Press.
- Lafuente, A., Bernardo, M., Mas, S., Crescenti, A., Aparici, M., Gassó, P., Catalan, R., Mateos, J. J., Lomeña, F., & Parellada, E. (2007). Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 90(1–3), 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.031>
- Lafuente, A., Bernardo, M., Mas, S., Crescenti, A., Aparici, M., Gasso, P., Deulofeu, R., Mane, A., Catalan, R., & Carne, X. (2008). Polymorphism of dopamine D2 receptor (Taq1A, Taq1B, and-141C Ins/Del) and dopamine degradation enzyme (COMT G158A, A-278G) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Research*, 161(2), 131–141. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.002>
- Lawford, B. R., Barnes, M., Swagell, C. D., Connor, J. P., Burton, S. C., Heslop, K., Voisey, J., Morris, C. P., Nyst, P., Noble, E. P., & Young, R. M. (2013). DRD2/ANKK1 Taq1A (rs 1800497 C>T) genotypes are associated with susceptibility to second generation antipsychotic-induced akathisia. *Journal of Psychopharmacology*, 27(4), 343–348. <https://doi.org/10.1177/0269881112463469>
- Lerer, B., Segman, R. H., Fangerau, H., Daly, A. K., Basile, V. S., Cavallaro, R., Aschauer, H. N., McCreddie, R. G., Ohlraun, S., Ferrier, N., Masellis, M., Verga, M., Scharfetter, J., Rietschel, M., Lovlie, R., Levy, U. H., Meltzer, H. Y., Kennedy, J. L., Steen, V. M., & Macciardi, F. (2002). Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: Combined analysis of 780 patients supports association

- with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology*, 27(1), 105–119. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00293-2](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00293-2)
- Lerer, B., Segman, R. H., Tan, E. C., Basile, V. S., Cavallaro, R., Aschauer, H. N., Strous, R., Chong, S. A., Heresco-Levy, U., Verga, M., Scharfetter, J., Meltzer, H. Y., Kennedy, J. L., & Macciardi, F. (2005). Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8(3), 411–425. <https://doi.org/10.1017/S1461145705005389>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- López-Rodríguez, R., Román, M., Novalbos, J., Pelegrina, M. L., Ochoa, D., & Abad-Santos, F. (2011). DRD2 Taq1A polymorphism modulates prolactin secretion induced by atypical antipsychotics in healthy volunteers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(5), 555–562. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31822cfff2>
- Louis, E. D., Mayer, S. A., & Rowland, L. P. (2015). *Merrit's Neurology* (13a ed.). Lippincott Williams and Wilkins.
- Ma, G., He, Z. D., Fang, W. L., Tang, W., Huang, K., Li, Z. Q., He, G., Xu, Y. F., Feng, G. Y., Zheng, T., Zhou, J., He, L., & Shi, Y. Y. (2008). The Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and risk of schizophrenia: An association study and a large meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 101(1–3), 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.041>
- MacNeil, R. R., & Müller, D. J. (2016). Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects. *Molecular Neuropsychiatry*, 2(2), 61–78. <https://doi.org/10.1159/000445802>
- Mas, S., Gassó, P., Lafuente, A., Bioque, M., Lobo, A., González-Pinto, A., Olmeda, M. S., Corripio, I., Llerena, A., Cabrera, B., Saiz-Ruiz, J., Bernardo, M., Mezquida, G., Meseguer, A., Bernardo, E. G., Parellada, M., Alonso-Solís, A., Grasa, E., Hernandez, M., ... Balanzá-Martínez, V. (2016). Pharmacogenetic study of antipsychotic induced acute extrapyramidal symptoms in a first episode psychosis cohort: Role of dopamine, serotonin and glutamate candidate genes. *Pharmacogenomics Journal*, 16(5), 439–445. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.44>
- Mas, S., Gassó, P., Ritter, M. A., Malagelada, C., Bernardo, M., & Lafuente, A. (2015). Pharmacogenetic predictor of extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics: Multilocus interaction in the mTOR pathway. *European Neuropsychopharmacology*, 25(1), 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.011>
- Micaglio, E., Locati, E. T., Monasky, M. M., Romani, F., Heilbron, F., & Pappone, C. (2021). Role of Pharmacogenetics in Adverse Drug Reactions: An Update towards Personalized Medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 826. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.651720/BIBTEX>

- Miller, B. J. (2020). Advances in Tardive Dyskinesia: A Review of Recent Literature. *Psychiatric Times*, 4, 1–6.
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=142511179&site=ehost-live>
- Müller, D. J., Shinkai, T., De Luca, V., & Kennedy, J. L. (2004). Clinical implications of pharmacogenomics for tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics Journal*, 4(2), 77–87. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500233>
- Munetz, M. R., & Benjamin, S. (1988). How to examine patients using the abnormal involuntary movement scale. *Hospital and Community Psychiatry*, 39(11), 1172–1177. <https://doi.org/10.1176/ps.39.11.1172>
- Nakonezny, P. A., Lindow, J. C., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., & Byerly, M. J. (2020). A single assessment with the Brief Adherence Rating Scale (BARS) discriminates responders to long-acting injectable antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 220(xxxx), 92–97.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.053>
- Nedic Erjavec, G., Grubor, M., Zivkovic, M., Bozina, N., Sagud, M., Nikolac Perkovic, M., Mihaljevic-Peles, A., Pivac, N., & Svob Strac, D. (2022). SLC6A3, HTR2C and HTR6 Gene Polymorphisms and the Risk of Haloperidol-Induced Parkinsonism. *Biomedicines*, 10(12).
<https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10123237/S1>
- Neville, M. J., Johnstone, E. C., & Walton, R. T. (2004). Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Human Mutation*, 23(6), 540–545.
<https://doi.org/10.1002/humu.20039>
- O'Donnell, C., Donohoe, G., Sharkey, L., Owens, N., Migone, M., Harries, R., Kinsella, A., Larkin, C., & O'Callaghan, E. (2003). Compliance therapy: A randomised controlled trial in schizophrenia. *British Medical Journal*, 327(7419), 834–836. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7419.834>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *Esquizofrenia*.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- Ortega-Soto, H., Jasso, A., Ceceña, G., & Hernández Avila, C. (1991). La validez y la reproducibilidad de dos escalas para evaluar los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolepticos. *Salud Mental (México)*, 14(3), 1–5.
- Osmanova, D. Z., Freidin, M. B., Fedorenko, O. Y., Pozhidaev, I. V., Boiko, A. S., Vyalova, N. M., Tiguntsev, V. V., Kornetova, E. G., Loonen, A. J. M., Semke, A. V., Wilffert, B., Bokhan, N. A., & Ivanova, S. A. (2019). A pharmacogenetic study of patients with schizophrenia from West Siberia gets insight into dopaminergic mechanisms of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *BMC Medical Genetics*, 20(Suppl 1). <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0773-3>
- Park, Y. M., Kang, S. G., Choi, J. E., Kim, Y. K., Kim, S. H., Park, J. Y., Kim, L., & Lee, H. J. (2011). No evidence for an association between dopamine D2 receptor polymorphisms and tardive dyskinesia in Korean schizophrenia patients. *Psychiatry Investigation*, 8(1), 49–54.
<https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.1.49>
- PharmGKB. (2021a). *Clinical Annotation Levels of Evidence*. PharmGKB.
<https://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>

- PharmGKB. (2021b). *Clinical Annotation Levels of Evidence*. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>
- PharmGKB. (2023). *Clinical Annotation for rs1800497 (ANKK1, DRD2); risperidone; Hyperprolactinemia and Schizophrenia (level 3 Toxicity)*. <https://www.pharmgkb.org/clinicalAnnotation/655385495>
- Phase 3 | IGSR data collection. (s/f). Recuperado el 24 de octubre de 2023, de <https://www.internationalgenome.org/data-portal/data-collection/phase-3>
- Politi, C., Roumeliotis, S., Tripepi, G., & Spoto, B. (2023). Sample Size Calculation in Genetic Association Studies: A Practical Approach. *Life* 2023, Vol. 13, Page 235, 13(1), 235. <https://doi.org/10.3390/LIFE13010235>
- Pozhidaev, I. V., Paderina, D. Z., Fedorenko, O. Y., Kornetova, E. G., Semke, A. V., Loonen, A. J. M., Bokhan, N. A., Wilffert, B., & Ivanova, S. A. (2020). 5-Hydroxytryptamine Receptors and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13(63), 63. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00063>
- Reith, M. E. A., Kortagere, S., Wiers, C. E., Sun, H., Kurian, M. A., Galli, A., Volkow, N. D., & Lin, Z. (2021). The dopamine transporter gene SLC6A3: multidisease risks. *Molecular Psychiatry* 2021 27:2, 27(2), 1031–1046. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01341-5>
- Robert, J. (2006). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. En *Bulletin du Cancer* (Vol. 93, Número SPEC. ISS. APR.). <https://doi.org/10.1385/1-59259-850-1:235>
- Ropper, A. H., & Brown, R. H. (2005). Disorders of Motility. En *Adams and Vitor's Principles of Neurology* (8a ed., pp. 37–108). McGraw-Hill.
- Rothe, P. H., Heres, S., & Leucht, S. (2018). Dose equivalents for second generation long-acting injectable antipsychotics: The minimum effective dose method. *Schizophrenia Research*, 193, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.033>
- Sadock, B. J., Alcott Sadock, V., & Ruiz, P. (2015). Psychopharmacological Treatment. En *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry* (11a ed., pp. 849–981). Wolters Kluwer.
- Salem, H., Nagpal, C., Pigott, T., & Teixeira, A. L. (2017). Revisiting Antipsychotic-induced Akathisia: Current Issues and Prospective Challenges. *Current Neuropharmacology*, 15(5), 789. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666161208153644>
- Samanaite, R., Gillespie, A., Sendt, K. V., McQueen, G., MacCabe, J. H., & Egerton, A. (2018). Biological predictors of clozapine response: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 9(JUL), 1–29. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00327>
- Samara, M. T., Dold, M., Gianatsi, M., Nikolakopoulou, A., Helfer, B., Salanti, G., & Leucht, S. (2016). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 199–210. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>
- Scarlett-Ferguson, H. (2011). Anti-psychotic drugs. En *Clinical Drug Therapy for Canadian Practice: Second Edition* (pp. 153–175). American Psychiatric Publishing.

- Schooler, N. R., & Kane, J. M. (1982). Research Diagnoses for Tardive Dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*, 39(April), 486–487.
- Shin, H. W., & Chung, S. J. (2012). Drug-Induced parkinsonism. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*, 8(1), 15–21. <https://doi.org/10.3988/jcn.2012.8.1.15>
- Siafis, S., Wu, H., Wang, D., Burschinski, A., Nomura, N., Takeuchi, H., Schneider-Thoma, J., Davis, J. M., & Leucht, S. (2023). Antipsychotic dose, dopamine D2 receptor occupancy and extrapyramidal side-effects: a systematic review and dose-response meta-analysis. En *Molecular Psychiatry*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02203-y>
- Smith, J. M., Kucharski, L. T., Eblen, C., Knutsen, E., & Linn, C. (1979). An assessment of tardive dyskinesia in schizophrenic outpatients. *Psychopharmacology*, 64(1), 99–104. <https://doi.org/10.1007/BF00427353>
- Sommer, I. E., Tiihonen, J., van Mourik, A., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2020). The clinical course of schizophrenia in women and men—a nation-wide cohort study. *npj Schizophrenia*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41537-020-0102-z>
- Stacy, M., Sajatovic, M., Kane, J. M., Cutler, A. J., Liang, G. S., O'Brien, C. F., & Correll, C. U. (2019). Abnormal involuntary movement scale in tardive dyskinesia: Minimal clinically important difference. *Movement Disorders*, 34(8), 1203–1209. <https://doi.org/10.1002/mds.27769>
- Stahl, S. M. (2013). Antipsychotic agents. En *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical application* (4a ed., pp. 129–236). Cambridge University Press.
- Stahl, S. M. (2021). Psychosis and Schizophrenia. En *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical applications* (5a ed., pp. 77–158). Cambridge University Press.
- Stahl, S. M., Grady, M. M., & Muntner, N. (2021). Psychosis, Schizophrenia, and the Neurotransmitter Networks Dopamine, Serotonin, and Glutamate. En *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical applications* (5a ed., pp. 77–158). Cambridge University Press.
- Stegmayer, K., Walther, S., & van Harten, P. (2018). Tardive Dyskinesia Associated with Atypical Antipsychotics: Prevalence, Mechanisms and Management Strategies. *CNS drugs*, 32(2), 135–147. <https://doi.org/10.1007/S40263-018-0494-8>
- Stoltzfus, J. C. (2011). Logistic regression: a brief primer. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 18(10), 1099–1104. <https://doi.org/10.1111/J.1553-2712.2011.01185.X>
- Suzuki, T. (2018). Subtyping Schizophrenia by Social Functioning - a Pragmatic Proposal for Clinics and Research. *The Psychiatric quarterly*, 89(3), 533–538. <https://doi.org/10.1007/S11126-017-9558-Z>
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, 122(1–3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.025>
- Taylor, D., Barnes, T., & Young, A. (2021). *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=q9MrEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR11&ots=rDk8MO_HaS&sig=qV0TG6RzkCATpPZer8Hy7fGj2Q8

- Taylor, D. M., Barnes, T. R. E., & Young, A. H. (2018). Schizophrenia and Related Psychoses. En *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* (pp. 3–253). John Wiley & Sons, Ltd.
- Tsai, H. T., North, K. E., West, S. L., & Poole, C. (2010). The DRD3 rs6280 polymorphism and prevalence of tardive dyskinesia: A meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(1), 57–66. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30946>
- University of Southern California. (2023). *Biostatistics Software - Department of Population and Public Health Sciences*. <https://pphs.usc.edu/biostatistics-software/#quanto>
- Utsunomiya, K., Shinkai, T., Sakata, S., Yamada, K., Chen, H. I., De Luca, V., Hwang, R., Ohmori, O., & Nakamura, J. (2012). Genetic association between the dopamine D3 receptor gene polymorphism (Ser9Gly) and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: A reevaluation in East Asian populations. *Neuroscience Letters*, 507(1), 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.11.050>
- Valiengo, L. D. C. L., Goerigk, S., Gordon, P. C., Padberg, F., Serpa, M. H., Koebe, S., Santos, L. A. Dos, Lovera, R. A. M., Carvalho, J. B. De, Van De Bilt, M., Lacerda, A. L. T., Elkis, H., Gattaz, W. F., & Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 121–129. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3199>
- van der Burg, N. C., Al Hadithy, A. F. Y., van Harten, P. N., van Os, J., & Bakker, P. R. (2020). The genetics of drug-related movement disorders, an umbrella review of meta-analyses. *Molecular Psychiatry*, 25(10), 2237–2250. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0660-5>
- van Schaik, R. H. N., Müller, D. J., Serretti, A., & Ingelman-Sundberg, M. (2020). Pharmacogenetics in Psychiatry: An Update on Clinical Usability. En *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.575540>
- Vargas Cardoso, I. D. (2013). *El polimorfismo Taq1A del gen DRD2 y su asociación con los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia*. Universidad Nacional Autónoma de México Facultad.
- Vasan, S., & Padhy, R. K. (2023). Tardive Dyskinesia. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448207/>
- World Health Organization. (2022). *Schizophrenia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- Xu, M., Xing, Q., Li, S., Zheng, Y., Wu, S., Gao, R., Yu, L., Guo, T., Yang, Y., Liu, J., Zhang, A., Zhao, X., He, G., Zhou, J., Wang, L., Xuan, J., Du, J., Li, X., Feng, G., ... He, L. (2010). Pharmacogenetic effects of dopamine transporter gene polymorphisms on response to chlorpromazine and clozapine and on extrapyramidal syndrome in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(6), 1026–1032. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.017>
- Xuan, J., Zhao, X., He, G., Yu, L., Wang, L., Tang, W., Li, X., Gu, N., Feng, G., Xing, Q., & He, L. (2007). Effects of the Dopamine D3 Receptor (DRD3) Gene Polymorphisms on Risperidone Response: A Pharmacogenetic Study.

- Neuropsychopharmacology* 2008 33:2, 33(2), 305–311.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301418>
- Yoshida, K., & Müller, D. J. (2019). Pharmacogenetics of Antipsychotic Drug Treatment: Update and Clinical Implications. *Molecular Neuropsychiatry*, 5(1), 1–26. <https://doi.org/10.1159/000492332>
- Young, R. M. D., Lawford, B. R., Barnes, M., Burton, S. C., Ritchie, T., Ward, W. K., & Noble, E. P. (2004). Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2*Al allele. *British Journal of Psychiatry*, 185(AUG.), 147–151. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.2.147>
- Zai, C. C., De Luca, V., Hwang, R. W., Voineskos, A., Müller, D. J., Remington, G., & Kennedy, J. L. (2007). Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients [1]. *Molecular Psychiatry*, 12(9), 794–795. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002023>
- Zai, C. C., Hwang, R. W., De Luca, V., Müller, D. J., King, N., Zai, G. C., Remington, G., Meltzer, H. Y., Lieberman, J. A., Potkin, S. G., & Kennedy, J. L. (2007). Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(5), 639–651. <https://doi.org/10.1017/S1461145706007152>
- Zai, C. C., Tiwari, A. K., Zai, G. C., Maes, M. S., & Kennedy, J. L. (2018). New findings in pharmacogenetics of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 31(3), 200–212. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000417>
- Zhan, N., Sham, P. C., So, H.-C., & Lui, S. S. Y. (2023). The genetic basis of onset age in schizophrenia: evidence and models. *Frontiers in genetics*, 14. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2023.1163361>
- Zhang, J. P., & Malhotra, A. K. (2011). Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 7(1), 9–37. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.532787>
- Zivković, M., Mihaljević-Peles, A., Bozina, N., Sagud, M., Nikolac-Perkovic, M., Vuksan-Cusa, B., & Muck-Seler, D. (2013). The association study of polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(5), 593–599. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31829abec9>

15. ANEXOS

ANEXO 1. Autorización Comité de Ética en Investigación



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN

Ciudad de México a 22 de noviembre de 2021.
CONBIOÉTICA-09-CEI-010-20170316.
IRB00006105-FWA00011992

Dr. Mauricio Rosel Vales
Investigador Principal
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
Calzada México-Xochimilco No. 101,
Col. San Lorenzo Huipulco,
Alcaldía de Tlalpan
Ciudad de México

Por este medio, me permito informarle que el proyecto titulado: Asociación de polimorfismos de los genes drd2, drd3 y htr2a con la presencia de efectos extrapiramidales inducidos por antipsicóticos en pacientes mexicanos con esquizofrenia, a su cargo, cumple con los requisitos éticos y metodológicos especificados en el formato de Inicio del Comité de Ética en Investigación y Consentimiento Informado, por lo cual ha sido

APROBADO

Número de aprobación CEI/C/060/2021 y vigencia de 12 meses del 22 de noviembre de 2021 al 22 de noviembre de 2022

El proyecto deberá realizarse cumpliendo con los aspectos éticos y metodológicos aprobados y notificar cualquier modificación o enmienda al mismo.

Si la duración del estudio es mayor de lo esperado, solicitar la re-aprobación del mismo, con un informe de los avances y resultados parciales de la investigación.

Una vez finalizada la investigación deberá enviar a este Comité una carta de aviso de cierre.

Atentamente,

Dra. Liliana Mondragón Barrios
Presidente del Comité de Ética en Investigación



C.c.p. Dr. Héctor Senties Castellá, Coordinador de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.-Presente

Calzada México Xochimilco N° 101, Col. San Lorenzo Huipulco, CP. 14370, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México
Tel: (55) 4160 5050 www.inprf.gob.mx



ANEXO 2. Carta Consentimiento Informado



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑOZ

Carta de consentimiento informado

Título de la investigación:

ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DE LOS GENES DRD2, DRD3 Y HTR2A CON LA PRESENCIA DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS POR ANTIPSICÓTICOS EN PACIENTES MEXICANOS CON ESQUIZOFRENIA.

Se está realizando la invitación a participar en un estudio de investigación que se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, en la Clínica de Esquizofrenia. La participación es totalmente libre y voluntaria. El rechazar o aceptar participar no afectará en lo absoluto la atención en este Instituto. Se invita a los interesados en participar a leer cuidadosamente la siguiente información. Esta carta de consentimiento puede contener palabras que no se entiendan, por lo que se puede pedir al personal del estudio que explique cualquier palabra o procedimiento que no se comprenda claramente.

¿Cuál es el objetivo del estudio?

El tratamiento de la esquizofrenia consiste en el uso de fármacos antipsicóticos, los cuales pueden producir en algunas personas efectos secundarios, tales como rigidez, temblor, movimientos anormales en brazos, piernas, cuello o boca, necesidad de moverse continuamente, inquietud interna continua. Este tipo de efectos pueden provocar que las personas con esquizofrenia suspendan el tratamiento. Se han realizado estudios con la intención de ayudar a predecir la aparición de los efectos con los diferentes medicamentos. Entre estos estudios se encuentran los de farmacogenética, los cuales investigan cómo se relacionan diferentes genes y la aparición del efecto secundario.

Se está invitando a participar en este estudio a las personas que se atienden en la Clínica de Esquizofrenia, que tienen un diagnóstico de esquizofrenia y que están recibiendo tratamiento con medicamentos que pueden ocasionar la aparición de estos efectos secundarios.

Los resultados obtenidos no impactarán de forma directa en el tratamiento o en la atención en la Clínica de Esquizofrenia. Los resultados pueden ser útiles para conocer la relación entre genes y efectos secundarios.

¿De qué forma se participa?

Se le pedirá permiso a los participantes para obtener una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml, por medio de un piquete en el antebrazo, la cual contiene células de donde se extrae la información de los genes. El investigador hará una serie de preguntas sobre antecedentes de la enfermedad, tratamiento y presencia de efectos secundarios con base a cuestionarios diseñados para este fin. De ser necesario y si el participante lo permite, el investigador hará una exploración física breve para identificar efectos secundarios.

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

El riesgo que se tiene al ser tomadas las muestras de sangre es el de presentar dolor por el piquete y en raras ocasiones un moretón en el sitio del piquete. Si llegase a ocurrir, el moretón desaparecerá en pocos días. Los materiales empleados para la toma de la sangre son nuevos y estériles. La extracción de sangre será realizada por personal con experiencia para reducir las posibles molestias o complicaciones.

La entrevista y exploración podrían generar malestar, ya que es posible que se toquen temas que puedan ser incómodos. Si esto sucede es posible no responder a la pregunta. También se puede pedir un descanso de las preguntas en el momento que se requiera. Si aparece malestar o incomodidad con las preguntas de la investigación, se podrá detener o suspender la entrevista. El investigador ayudará a reducir el malestar con técnicas de relajación. Si el malestar no mejora, es posible que se requiera que el investigador acompañe al participante al servicio de Atención Psiquiátrica Continua, para recibir atención de urgencia. Es este caso, el costo de la atención en el Servicio de Atención Psiquiátrica Continua será cubierto por el investigador, Mauricio Rosel Vales.

Si se presentan dudas durante la entrevista, el entrevistador asistirá para resolverlas.

De acuerdo con las condiciones de contingencia epidemiológica por COVID-19, el personal involucrado utilizará el equipo de protección y medidas de higiene correspondientes.

Calz. México Xochimilco Núm. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, C.P. 14370, Alcaldía Tlalpan, CDMX
Tel: (55) 4160.5050 www.inprf.gob.mx





¿Cuáles son los derechos de los participantes?

La participación en el estudio es voluntaria y no afectará de ninguna manera la calidad de la atención médica que se recibe en esta institución.

Como la participación es voluntaria, se puede abandonar el estudio en cualquier momento.

¿La participación en el estudio implica algún gasto adicional?

La participación en el estudio no representará un gasto económico para los participantes.

Beneficios resultantes de la participación en el estudio

Como beneficio directo, se ofrecerá un tríptico informativo sobre los diferentes tipos de eventos adversos por el uso de medicamentos para que se tenga una mayor información con respecto a este tema.

Los datos genéticos no proporcionarán beneficios directos y no se entregarán resultados individuales de los estudios de las muestras de sangre que se proporcionen.

Los resultados de esta investigación contribuirán al conocimiento sobre la relación entre genética y efectos adversos, de manera que en un futuro la elección del tratamiento farmacológico sea más precisa para otras personas.

Confidencialidad

Para proteger la identidad de los participantes, a la información clínica y muestra de sangre se le asignará un código numérico; de tal manera, será imposible su identificación. Sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente. La información que se brinde al investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio. La identidad de los participantes no será revelada en los resultados del estudio ni en publicaciones que resulten del mismo.

Contacto:

Si se requiere de información complementaria relacionada con el proyecto, se puede contactar al responsable del proyecto, el Dr. Mauricio Rosel Vales (correo electrónico: m.rosel@imp.edu.mx, teléfono 5541605263), de lunes a viernes en horario de 9 a 17 horas), quien se ubica en la Coordinación de la Clínica de Esquizofrenia(Dirección de Servicios Clínicos, módulo B) del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (Calzada México-Xochimilco No. 101,Colonia San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, Ciudad de México. C.P. 14370).

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 de la Dra. Beatriz Camarena Medellín, en el departamento de Farmacogenética de esta Institución.

De forma opcional, si se le autoriza, el investigador podrá contactar posteriormente al participante para asuntos relacionados a esta investigación, tales como la obtención de datos faltantes.

Se entrega una copia de esta carta de consentimiento informado.

Nombre y firma del participante.

Fecha.

Autorizo que el investigador me contacte posteriormente para asuntos relacionados a esta investigación

Si

No





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Investigador Principal:

Mauricio Rosel Vales.

Fecha

Correo electrónico: m.rosel@imp.edu.mx, teléfono 55-41-60-52-63.

Coordinación de la Clínica de Esquizofrenia (Dirección de Servicios Clínicos, módulo B) del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (Calzada México-Xochimilco No. 101, Colonia San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, Ciudad de México. C.P. 14370).

Nombre y firma Testigo 1

Nombre y Firma Testigo 2

Fecha

Fecha

ANEXO 3. Hoja De Recolección De Datos Sociodemograficos Y Clínicos

Lab Id _____
 Expediente: _____

Folio: _____ Nombre: _____

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS		Fecha:	
Edad		Sexo	Masculino (1) Femenino (2)
Estado Civil	(1) Soltero (2) Casado/unión libre (3) Viudo (4) Separado		
Ocupación	(0) Ninguna (1) Estudiante (2) Hogar (3) Remunerada informal (4) Remunerada formal		
Escolaridad en años			
Nivel Socioeconómico	(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)		
DATOS CLÍNICOS			
Duración de psicosis no tratada	Semanas		
Edad de inicio		Tiempo de evolución	años
Comorbilidad psiquiátrica	(1) T. por uso de tabaco (2) T. por uso de cafeína (3) T. del sueño: _____ (4) T. afectivo: _____ (5) T. Ansiedad: _____ (6) T. Personalidad: _____ (7) Otro: _____		
Comorbilidad no psiquiátrica	(0) Ninguna (1) Diabetes (2) Hipotiroidismo (3) Hipertensión arterial (4) Dislipidemia (5) Otra: _____		
Antipsicótico	(1) Amisulpirida (2) Flupentixol (3) Haloperidol (4) Paliperidona (5) Risperidona (6) Sulpirida (7) Zuclopentixol <input type="checkbox"/> Depósito intervalo: (0) No (1) 15 días (2) 21 días (3) 28 días (4) otro: _____		
	Dosis mg/día		Equivalentes CPMZ/día
	Tiempo de exposición	semanas	

	Número de Ensayos previos	
	Antipsicóticos utilizados en ensayos previos	
Tabaquismo	Si (1) No (0) Paquetes/día X	años de consumo= Cajetillas/año
Otra Medicación actual	Psiquiátricos Antidepresivo (1) si (0) no : (1) sertralina (2) fluoxetina (3) citalopram (4) escitalopram (5) paroxetina (6) otro Dosis mg/día: _____ Estabilizador (1) si (0) no: (1) valproato (2) carbamazepina (3)oxcarbazepina (4) lamotrigina (5) litio (6) otro Dosis mg/día: _____ Benzodiacepina (1) si (0) no: (1) clonazepam (2) Lorazepam (3) alprazolam (4) otro Dosis mg/día: _____ Corrector (1) si (0) no: PUEDE SELECCIONARSE MAS DE UNO (2) Biperideno (3) propanolol (4) trihexifenidilo (5) otro: Dosis mg/día: _____ Otro:	
	No psiquiátricos	
Datos recolectados por:		

EFFECTOS ADVERSOS	Fecha:					
	Evaluador:					
ESCALA SIMPSON ANGUS (SAS)						
1. Forma de andar	0	1	2	3	4	NA
2. Caída de los brazos	0	1	2	3	4	NA
3. Movimiento de los hombros	0	1	2	3	4	NA
4. Rigidez de los codos	0	1	2	3	4	NA
5. Rigidez de la muñeca	0	1	2	3	4	NA
6. Rotación de la cabeza	0	1	2	3	4	NA
7. Golpeo de la glabella	0	1	2	3	4	NA
8. Temblor	0	1	2	3	4	NA
9. Salivación	0	1	2	3	4	NA
10. Acatisia	0	1	2	3	4	NA

ESCALA DE MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS ANORMALES (AIMS)						
Movimientos faciales y orales						
1. Músculos de expresión facial	0	1	2	3	4	NA
2. Labios y área perioral	0	1	2	3	4	NA
3. Mandíbula	0	1	2	3	4	NA
4. Lengua	0	1	2	3	4	NA
Movimientos de las extremidades						
5. Superiores	0	1	2	3	4	NA
6. Inferiores	0	1	2	3	4	NA
Movimientos del tronco						
7. Cuello, hombros y caderas	0	1	2	3	4	NA
Juicio global						
8. Gravedad total de movimientos anormales	0	1	2	3	4	NA
9. Incapacidad debida a movimientos anormales	0	1	2	3	4	NA
10. Conciencia del paciente de movimientos anormales	0	1	2	3	4	NA
Estado dental						
11. Problemas actuales con dientes y/o prótesis	Si			No		
12. ¿Está gastada la dentadura habitualmente?	Si			No		

ESCALA DE EVALUACIÓN DE ACATISIA (BARS)						
Objetivo	0	1	2	3		
Subjetivo	0	1	2	3		
Ansiedad relacionada a inquietud	0	1	2	3		
Evaluación clínica global	0	1	2	3	4	5

RESULTADO SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES			
Parkinsonismo Escala SAS	Puntaje total		
	(1) Presente	(2) Ausente	
Discinesia Tardía Escala AIMS	Puntaje total	>2 movimientos	
		1 movimiento	
	(1) Presente	(2) Ausente	
Acatisia Escala BARS	Puntaje total	Gravedad global	
	(1) Presente	(2) Ausente	

GENÉTICAS	LAB ID
Polimorfismo DRD2/ANKK1 rs1800497	(1) AA (2) AG (3) GG

Polimorfismo SLC6A3 rs40184	(1) CC	(2) CT	(3) TT
Polimorfismo DRD3 rs6280	(1) CC	(2) CT	(3) TT
Polimorfismo HTR2A rs6314	(1) AA	(2) GA	(3) GG

OBSERVACIONES
