



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

**Interacción entre el gen *GRM5* y el trauma en la infancia
en el desarrollo de la esquizofrenia en población
mexicana**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A

Sebastián Salazar Gaona

Director: Lic. Saúl Oswaldo Sánchez Carmona

Dictaminadores: Dr. Edgar Landa Ramírez

Dr. Marco Antonio Sanabrais Jiménez



Facultad de Estudios Superiores
IZTACALA

Los Reyes Iztacala, Edo de México, 2024



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.

Agradecimientos (Opcionales)

Resumen

La esquizofrenia es un trastorno mental que ha sido considerado causa mayor de discapacidad a nivel mundial con una prevalencia del 1% aproximadamente. Estudios de familia, gemelos y adopción han sugerido la existencia de factores genéticos involucrados en el desarrollo de la esquizofrenia, entre ellos, el gen receptor metabotrópico glutamato 5 (*GRM5*). Además, el trauma en la infancia (TI) ha sido considerado un factor ambiental de riesgo para la esquizofrenia. Diversos estudios han estudiado las relaciones individuales del gen *GRM5* o el TI con la esquizofrenia; sin embargo, no se han realizado estudios donde se evaluará la interacción de estas variables sobre el desarrollo de este trastorno. Por lo que, el objetivo de este estudio fue analizar la interacción del gen *GRM5* y el TI en el desarrollo de la esquizofrenia en pacientes mexicanos. Se incluyeron 348 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos del DSM 5 para esquizofrenia, los cuales fueron colectados en la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Se obtuvo una muestra sanguínea para posterior extracción de DNA. La información referente al TI fue obtenida mediante revisión de expedientes. El análisis de interacción fue realizado mediante el programa *Multifactor Dimensionality Reduction*. El gen *GRM5* y el TI no mostraron interacción en el desarrollo de la esquizofrenia. Los resultados obtenidos sugieren que tanto el gen *GRM5* como el TI no se encuentran implicados en la etiología de la esquizofrenia en población Mexicana. Sin embargo, estos datos deben de ser tomados con cautela y ser replicados en un mayor número de individuos para aumentar el poder estadístico y así elucidar la probable interacción. Además, sería conveniente analizar un mayor número de polimorfismos tanto del gen *GRM5* como de

otros genes implicados en el sistema GABAérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatergico y de neuroinflamación, las cuales han sido vías implicadas en el desarrollo de la esquizofrenia.

Palabras clave: esquizofrenia, *GRM5*, polimorfismos, interacción, trauma en la infancia.

Abstract

Schizophrenia is a mental disorder that has been considered a major cause of disability worldwide with a prevalence of approximately 1%. Family, twin, and adoption studies have suggested the existence of genetic factors involved in the development of schizophrenia, including the glutamate metabotropic receptor 5 (*GRM5*) gene. Furthermore, childhood trauma (CT) has been considered an environmental risk factor for schizophrenia. Several studies have studied the individual relationships of the *GRM5* gene and CT with this disorder; However, no studies have been carried out evaluating the interaction of these variables on the development of schizophrenia. Therefore, the objective of this study was to analyze the interaction of the *GRM5* gene and CT in the development of schizophrenia in Mexican patients. 348 patients were included who met the DSM 5 diagnostic criteria for schizophrenia, which were collected at the Schizophrenia Clinic of the Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Múñiz. A blood sample was obtained for subsequent DNA extraction. The information regarding the CT was obtained through review of files. The interaction analysis was performed using the Multifactor Dimensionality Reduction Program. The *GRM5* gene and CT did not show interaction in the development of schizophrenia. The results obtained suggest that both the *GRM5* and CT genes are not involved in the etiology of schizophrenia in the Mexican population. However, these data must be taken with caution and replicated in a larger number of individuals to increase statistical power and thus elucidate the probable interaction. Furthermore, it would be convenient to analyze a greater number of polymorphisms of both the *GRM5* gene and other genes involved in the GABAergic,

dopaminergic, serotonergic, glutamatergic and neuroinflammation systems, which have been pathways involved in the development of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, *GRM5*, polymorphisms, interaction, childhood trauma.

Índice

Glosario.....	8
Estado del arte	9
Planteamiento del problema.....	21
Objetivo General	23
Objetivos Particulares	23
Método	24
Diseño de la investigación	24
Muestra	24
Procedimiento	26
Revisión de expedientes clínicos	26
Genotipificación de los Polimorfismos del Gen <i>GRM5</i>	27
Análisis estadístico	27
Consideraciones éticas	29
Resultados	30
Discusión.....	35
Conclusión	39
Referencias	40

Glosario

OMS: Organización Mundial de la Salud.

mGluR5: Metabotropic Glutamate Receptor 5 (Receptor Metabotrópico de Glutamato 5).

SNP: Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de un solo nucleótido).

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Estadístico y Diagnostico de Desordenes Mentales).

TI: Trauma en la Infancia.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

GPCR: G-protein-coupled receptors (Receptores acoplados a proteínas G).

PKC: Protein Kinase C (Proteína Kinasa C)

GxA: Gen x Ambiente.

UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund (Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia).

PCR: Polimerase Chain Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa).

INPRFM: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

DL: Desequilibrio de ligamiento.

MDR: Multifactor Dimensionality Reduction (Reducción Multifactorial de Dimensionalidad).

EP: Exactitud de la prueba.

CVC: Coeficiente de validación cruzada.

Estado del arte

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la salud mental es un estado más allá que la ausencia de trastornos psiquiátricos. La salud en este rubro engloba el bienestar mental que permite a las personas hacer frente a los momentos de estrés de la vida, desarrollar todas sus habilidades, poder aprender, trabajar adecuadamente y contribuir a la mejora de su comunidad. Las afecciones de salud mental comprenden trastornos mentales y discapacidades psicosociales, así como otros estados mentales asociados a un alto grado de angustia, discapacidad funcional o riesgo de conducta autolesiva (OMS, 2022).

En 2009, la prevalencia de los trastornos mentales a nivel mundial era de 654 millones de casos estimados, cifra que en 10 años aumentó un 48%; en 2019, la prevalencia estimada ascendió a 970 millones. Si bien, más de la mitad de los casos pertenecen al espectro ansioso y depresivo, otros trastornos como el trastorno bipolar con 39 millones de pacientes y la esquizofrenia con 23 millones resultan de interés dadas las afectaciones que conllevan en la vida de los individuos (Mental Disorders Collaborators, 2022).

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que se caracteriza por la pérdida de contacto con la realidad, englobando una serie de síntomas que pueden ser divididos en positivos, negativos y cognitivos (McGrath et al., 2008; McCutcheon et al., 2020).

La esquizofrenia es un fenómeno complejo, en cuyo desarrollo están involucrados factores neurobiológicos y ambientales (Jauhar et al., 2022). Respecto a los factores neurobiológicos, se han encontrado alteraciones morfológicas, funcionales

y neuroquímicas en los cerebros de pacientes de esquizofrenia comparados con controles sanos (Hajima et al., 2013; Lau et al., 2013; Minzenberg et al., 2009).

Entre los sistemas neurobiológicos que se han visto alterados se encuentra el glutamatérgico (Jauhar et al., 2022). El glutamato es el neurotransmisor mayormente implicado en este sistema y es considerado como el principal excitador del sistema nervioso central involucrado en la mayoría de las sinapsis neuronales (Kruse & Bustillo, 2022). Hasta la fecha, se conocen ocho diferentes tipos de receptores metabotrópicos (mGluR), los cuales se subdividen en tres grupos. El mGluR₅ pertenece al primer grupo, y cumple funciones principalmente postsinápticas (Niswender & Conn, 2010). Algunos estudios han sugerido que los pacientes con esquizofrenia tienen un incremento de mGluR₅ y que a mayor disponibilidad de dichos receptores (es decir, que no estén unidos a ningún ligando) menor cantidad de síntomas generales y una mejora en las funciones cognitivas (Matosin et al., 2015; Regio-brambilla et al., 2020).

Sin embargo, los factores neurobiológicos no son los únicos relevantes en el desarrollo de la esquizofrenia, los factores ambientales también juegan un papel importante. La vida en contextos urbanos, la migración, el abuso de sustancias, las complicaciones perinatales y los eventos traumáticos, son algunos de los eventos ambientales que han sido reconocidos en el desarrollo de la esquizofrenia (Radua et al., 2018).

Desde la psicología, el trauma se entiende como aquello que resulta de un acontecimiento grave, desafortunado o aversivo para una persona, que compromete su vida, su integridad física o la de alguien más, dichos acontecimientos suelen estar asociados con respuestas de miedo intenso y sentimientos de impotencia (APA, 2000).

Dado que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia debutan en la adolescencia tardía y la adultez temprana, se ha puesto especial atención en aquellos traumas que ocurren previo al diagnóstico por su potencial participación en el desarrollo de la esquizofrenia, dichos traumas son conocidos como traumas en la infancia (TI) (Uyan et al., 2022).

El TI se ha definido como aquellas experiencias generadas a un menor de 18 años por una persona mayor en donde se vulnere su integridad (Bernstein, 2013). Se ha encontrado que aquellos individuos con TI presentan tres veces más riesgo de desarrollar esquizofrenia en comparación con aquellas sin historial de TI (Varese et al., 2012), asimismo, se ha relacionado la existencia de TI con un peor curso del trastorno (Gibson et al., 2016).

Como se ha mencionado con anterioridad, el TI y el gen *GRM5* se han estudiado y se han asociado de manera individual con la esquizofrenia, ambos han sido considerados factores que aumentan el riesgo a desarrollar el trastorno. Sin embargo, hasta la fecha no existe ningún estudio que analice la interacción en conjunto el *GRM5* y el TI en pacientes con esquizofrenia. La presente tesis tiene como objetivo analizar la interacción entre el gen *GRM5* y el antecedente de TI en la vulnerabilidad a desarrollar esquizofrenia en la población mexicana.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que se ubica dentro del espectro psicótico. Los trastornos psicóticos se caracterizan porque el individuo presenta pérdida de contacto con la realidad. La esquizofrenia engloba una serie de síntomas que pueden ser divididos en positivos, negativos y cognitivos (McCutcheon et al., 2020). Los síntomas positivos son comportamientos o pensamientos anómalos consistentes en alucinaciones, delirios y desorganización del pensamiento y comportamiento. Los síntomas negativos incluyen el retraimiento social, el aplanamiento afectivo, la anhedonia y motivación y energía disminuida. Por último, los síntomas cognitivos son aquellas alteraciones en las funciones cognitivas, entre ellas la disminución en la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento (Kahn et al., 2015).

La esquizofrenia ha sido catalogada como una de las mayores causas de discapacidad a nivel mundial (Vos et al., 2017). Es cada vez más una problemática que trasgrede el ámbito sanitario; sus repercusiones lastran en la dimensión social, psicológica, y hasta económica de la población. Chong et al. (2016) afirman que, en algunos países de primer mundo los gastos por esquizofrenia ascienden hasta los 100 billones de dólares anuales.

Diversos estudios a nivel internacional han reportado que la incidencia de la esquizofrenia es de 0.01% (McGrath et al., 2008). La prevalencia a lo largo de la vida se estima en un intervalo que va desde 0.2% hasta el 1% (Charlson et al., 2018; Kahn et al., 2015). En México, la Secretaría de Salud (2017) estima que más de un millón de personas padecen esquizofrenia, alrededor del 1% de la población nacional.

Aunque típicamente la edad de inicio de la esquizofrenia se suele situar en la

adolescencia tardía y la adultez temprana y el pico de la enfermedad se presenta entre los 20 y 25 años (Kirkbride et al., 2012), algunos autores han referido el inicio del trastorno en la adolescencia temprana, cuando los síntomas prodrómicos aparecen (Kahn & Keefe, 2013).

Aunado a lo anterior, se ha identificado una frecuencia del trastorno ligeramente mayor en hombres que en mujeres, con un riesgo incrementado de 1.4. También, se ha observado que el trastorno es más severo en hombres (Castle & Murray, 1991). Paralelamente, se han encontrado diferencias entre sexos respecto a la edad de inicio de la esquizofrenia; los hombres suelen debutar con el trastorno entre los 20 y los 24 años, mientras que las mujeres lo hacen 5 años más tarde (Eranti et al., 2013).

Socialmente, las personas que padecen esquizofrenia se enfrentan a una alta predominancia de estigma y discriminación (Valery & Prouteau, 2020), una alta tasa de desempleo (Marwaha & Johnson, 2004), una tendencia más alta a carecer de alimentos (Tirfessa et al., 2019) y a ser violentadas física y sexualmente (Afe et al., 2016), por citar algunas de las problemáticas. Se sugiere que cuando los individuos se enfrentan a situaciones tan adversas, el ámbito psicológico se ve modificado.

La esquizofrenia ha sido vinculada con rasgos psicológicos como el déficit cognitivo e intelectual (Hanuszkiewicz et al., 2007), autoestigma, baja autoestima (Maharjan & Panthee, 2019), pobres habilidades de afrontamiento, y sentimientos de soledad (Suman et al., 2022). Alrededor de la mitad de pacientes que padecen esquizofrenia padecen otro trastorno psiquiátrico comórbido. Entre los trastornos comórbidos más comunes podemos encontrar el Trastorno de Ansiedad Generalizada, el Trastorno Depresivo Mayor y el Trastorno por Consumo de Sustancias (Tsai &

Rosenheck, 2013). Hjorthøj et al. (2014) documentaron que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia son de un 5% a 10% más propensas a presentar conductas suicidas.

Se ha observado que la expectativa de vida de una persona diagnosticada con esquizofrenia se ve reducida de 15 a 20 años (Nielsen et al., 2013). Con la finalidad de explicar estos hallazgos, Walker et al. (2015) resaltaron que, pese a que el trastorno no afecta de manera directa la salud, su impacto se refleja en las diversas esferas de actividad de quienes lo padecen, fomentando así la aparición factores de riesgo para la salud como malos hábitos alimenticios, consumo de sustancias y sedentarismo; siendo estos factores favorecedores de la aparición de enfermedades médicas. Entre las comorbilidades medicas al trastorno se encuentran la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad, la hiperlipidemia, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el deterioro pulmonar, la bronquitis crónica y la neumonía (Chang et al., 2010; Correll et al., 2017; Partti et al., 2015; Sugai et al., 2016).

La esquizofrenia es un fenómeno de etiología multifactorial, compuesto de factores de riesgo biológicos y ambientales. En el caso de los biológicos se encuentran principalmente se encuentran implicados los genéticos; mientras que los ambientales se encuentran dados por es dado por el entorno en el que los pacientes se desarrollan (Jauhar et al., 2022).

El vivir en contextos urbanos, pertenecer a grupos migrantes, el abuso de sustancias, las complicaciones perinatales y los eventos traumáticos, son algunos de los eventos ambientales implicados en el desarrollo de la esquizofrenia, siendo este último uno de los que otorgan mayor vulnerabilidad (Radua et al., 2018).

El trauma psicológico se entiende como aquello que resulta de acontecimiento grave, desafortunado o aversivo para una persona, que regularmente compromete su vida, su integridad física o la de alguien más. Dichos acontecimientos suelen estar asociados con respuestas de miedo intenso y sentimientos de impotencia (APA, 2000). Ingeç & Evren (2020) estudiaron la relación del TI con diversas características clínicas de la esquizofrenia y observaron que el presentar antecedente de TI se asocia con un inicio más temprano de la esquizofrenia. En un estudio aún más reciente realizado por Trovão et al. (2022) se encontró que aquellas personas que presentaban TI tendían más a debutar con el trastorno durante la adolescencia frente a las que no lo presentaban, quienes debutaban más en la adultez.

La categorización del trauma según su temporalidad (infancia, la adultez o a lo largo de toda la vida) ofrece una perspectiva útil para el estudio de la etiología de la esquizofrenia. Estudios como el de Alabaf et al. (2022) han destacado la relevancia del trauma en la adultez para casos de inicio tardío de esquizofrenia. Sin embargo, la investigación ha tendido a centrarse más en el trauma infantil (TI), como señalan Uyan et al. (2022).

El TI se ha definido por Bernstein (2003) como aquellas experiencias generadas a un menor de 18 años por una persona mayor en donde se vulnera su integridad; subagrupándolo en la negligencia emocional, la negligencia física, el abuso físico, el abuso emocional y el abuso sexual. Se considera negligencia emocional al fallo de los cuidadores para satisfacer las necesidades psicológicas y emocionales básicas del infante; mientras que, negligencia física al fallo de los cuidadores para satisfacer las necesidades físicas básicas del infante. En cuanto al abuso, el emocional hace

referencia a los ataques verbales hacía la autoestima o cualquier otra conducta dirigida a menospreciar o humillar al infante; abuso físico a los ataques con el cuerpo que lastimen o pongan en peligro de lastimar al infante; y abuso sexual como el establecimiento de contacto sexual con el infante (Bernstein, 2003).

De acuerdo con Varese et al. (2012), aquellos individuos con TI presentan tres veces más en riesgo de desarrollar esquizofrenia que personas sin historial de TI. Gibson et al. (2016), relacionaron el TI con un peor curso del trastorno, siendo las personas que padecieron TI más susceptibles a síntomas positivos graves y menor probabilidad de remisión.

Como fue mencionado con anterioridad, la genética forma parte importante de la etiología de la esquizofrenia. Mediante los estudios realizados en familias, gemelos y adopción, se ha observado una heredabilidad del trastorno que oscila entre el 80% al 85% (Henriksen et al., 2017).

Respecto a los estudios de familia, estos comparan la prevalencia del trastorno en la familia del individuo afectado comparado con la población general. El primer estudio de familia en pacientes con esquizofrenia fue el realizado por Rüdin Ernst en 1916 en una población alemana; donde se examinaron 2,732 hermanos de 755 debutantes en esquizofrenia (es decir, que nadie antes en su familia había sido diagnosticado con esquizofrenia), los resultados mostraron un riesgo de 5.4% a padecer esquizofrenia en comparación a la población general (Kendler & Zerbin-Rüdin, 1996). Kallman (1938) analizó los antecedentes heredofamiliares de 1087 casos de esquizofrenia, y concluyó que los hijos de individuos con esquizofrenia tenían un riesgo

incrementado 19 veces a padecer esquizofrenia comparados con la población general, mientras que los nietos un riesgo incrementado cinco veces.

Respecto a los estudios de gemelos, estos comparan la concordancia del fenotipo entre gemelos monocigotos (100% de concordancia genética), y gemelos dicigotos (50% de concordancia genética). Sullivan et al. (2003) realizaron un meta-análisis en donde evaluaron los resultados de estos estudios durante el siglo XX, mostrando 81% de concordancia del fenotipo.

Respecto a los estudios de adopción, Kety et al. (1994) observaron que los hijos de madres con esquizofrenia adoptados por padres sin antecedentes de esquizofrenia eran más diez veces más propensos a desarrollar esquizofrenia que los niños de madres sin antecedentes de esquizofrenia adoptados hijos de madres sin antecedentes heredofamiliares de esquizofrenia.

Recientemente, se ha observado que más de 100 locus están significativamente asociados con la esquizofrenia (Ripke et al., 2014), lo cual apoya la teoría de la existencia del componente genético implicado en la etiología de este trastorno.

En relación a estudios neurobiológicos implicados en la esquizofrenia, diversos autores han concluido que la morfología cerebral es un factor relevante en la esquizofrenia. Algunos de estos estudios muestran que el ventrículo lateral de los pacientes con esquizofrenia es aproximadamente un 25% mayor al de las personas sin este diagnóstico; sin embargo, el volumen cerebral total de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia llega a ser hasta un 2% menor (Hajima et al., 2013). Además, estudios de imagen han señalado que la actividad cerebral se ha reportado anómala cuando se compara con controles, mostrando reducida actividad en nodos

clave de la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza prefrontal ventrolateral, aunado a una mayor actividad general de la corteza prefrontal ventrolateral y algunas zonas de la corteza cingulada anterior en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Minzenberg et al., 2009).

Aunado a lo anterior, se han identificado diversas alteraciones neuroquímicas en los pacientes con esquizofrenia vinculadas al sistema dopaminérgico (Schultz, 2016); serotoninérgico (Lua et al; 2013); sistema inmune (Feigenson et al., 2014); GABAérgico (Bojesen et al., 2021) y glutamatérgico (Jauhar et al., 2022).

El glutamato es el neurotransmisor mayormente presente en el sistema glutamatérgico y es considerado el excitador principal del sistema nervioso central, ya que es utilizado en la mayoría de las sinapsis (Kruse & Bustillo, 2022). El glutamato está asociado con el desarrollo del cerebro, la memoria, la plasticidad cerebral y el aprendizaje (Mukherjee & Manahan-Vaughan, 2013; Wang & Zhuo, 2012). Los receptores a glutamato se dividen en dos tipos, los ionotrópicos y los metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos se subdividen en NMDA, AMPA y kainato; mientras que, los mGluR5 se encuentran subdivididos desde la subfamilia uno a la ocho.

Los mGluR son receptores acoplados a proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés), la familia más abundante de genes receptores en el genoma humano. A su vez, los GPCR son proteínas de la membrana que son activadas por ligandos extracelulares, los péptidos y los neurotransmisores; siendo los encargados de transducir señales intracelulares a través de su interacción con las proteínas G. Los mGluR están divididos en tres grupos según su secuencia de homologación, las proteínas G a las que se acoplan y las cascadas de señalización que activan. mGluR₁ y

mGluR₅ conforman el grupo 1; mGluR₂ y mGluR₃ el grupo 2; y mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇ y mGluR₈ el grupo 3. El grupo 1 realiza funciones postsinápticas, y los grupos 2 y 3 presinápticas (Niswender & Conn, 2010).

Respecto al receptor mGluR₅, su ligando es el L-glutamato y su estimulación activa vías de señalización que activan a la proteína cinasa tipo C (PKC, por sus siglas en inglés), la cual se ha caracterizado por participar en procesos de transcripción genética relacionados con la plasticidad cerebral (Simonyi et al., 2010; Wang & Zhuo, 2012).

Se han desarrollado diversos estudios en relación al receptor mGluR₅ y la esquizofrenia. Se detectó un incremento significativo de mGluR₅ (total: 42%; monomero: 25%; dimero: 52%) y las moléculas de tráfico mGluR₅ (Norbina: 47% y Tamalina :34%) en el hipocampo de sujetos con esquizofrenia en comparación con individuos controles (Matosin et al., 2015). Aunado a que una mayor interacción receptor-ligando de mGluR₅ en la región caudal cerebral y el lóbulo temporal izquierdo está asociado con niveles reducidos de síntomas negativos y un mejor funcionamiento global (Régio Brambilla et al., 2020).

Con base en los estudios anteriores el gen que codifica al mGluR₅ (*GRM5*) ha sido postulado como un candidato para el desarrollo de la esquizofrenia (Matosin et al., 2017). El gen *GRM5* cuenta con ocho exones y siete intrones (Devon et al., 2001). Este receptor se expresa principalmente en el hipocampo, en células piramidales, granuladas e interneuronas GABAérgicas.

Se han desarrollado diversos estudios con polimorfismos del gen *GRM5* y su relación con la esquizofrenia. Ayalew et al. (2012) realizaron un estudio en cerebros

postmortem de población china, en el cual se observó una asociación de la variante rs992259 del gen *GRM5* y el desarrollo de la esquizofrenia. Matosin et al. (2018) relacionaron las variantes rs60954128 y rs504183 del gen *GRM5* con el desarrollo de la esquizofrenia en población Australiana. Por último, Song et al. (2022) relacionaron los SNP's rs567990 y rs12421343 del gen *GRM5* con el desarrollo de la esquizofrenia en población china.

Planteamiento del problema

La esquizofrenia es un trastorno complejo en el que se ven implicados múltiples factores tanto genéticos como ambientales. El TI ha sido considerado uno de los factores de riesgo ambientales para el desarrollo de la esquizofrenia (Varese et al., 2012), de igual manera se ha relacionado el historial de TI con un inicio más temprano del trastorno (İngeç & Evren, 2020). Si bien, los estudios que analizan solo las variables genéticas o ambientales ayudan a comprender la etiología del trastorno, la mejor manera de abordar la etiología de la esquizofrenia es mediante el uso de los modelos de interacción gen x ambiente (GxA) (Wahbeh & Avramopoulos, 2021).

El gen *GRM5* y el TI han sido relacionados individualmente con la esquizofrenia. Con base en la literatura, actualmente no existen datos de cómo la interacción entre estas variables afecta el desarrollo de la esquizofrenia. Asimismo, una revisión realizada por Popejoy y Fullerton (2016), encontraron que del 100% de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés), un 81% se ha realizado en países europeos; de manera particular, solo el 0.52% de estos estudios se han realizado en países latinoamericanos, lo cual es importante mencionar ya que se ha observado que las variantes genéticas asociadas pueden diferir entre distintas poblaciones (Carlson et al., 2013). Aunado a lo anterior, México se ha situado como un país con una alta prevalencia de maltrato ya que de acuerdo con la UNICEF (2023) seis de cada diez niños mexicanos sufren algún tipo de maltrato doméstico, lo que podría relacionarse con la aparición de TI.

Debido a que ambas variables han sido asociadas con la etiología de la esquizofrenia y aunado a que hasta nuestro conocimiento no existen estudios de

interacción del gen *GRM5* y el TI es que surge la siguiente pregunta de investigación

¿Confiere vulnerabilidad la interacción entre el gen *GRM5* y el TI para desarrollar esquizofrenia en población mexicana?

Objetivo General

Analizar la interacción entre el gen *GRM5* y el antecedente de TI en la vulnerabilidad a desarrollar esquizofrenia en la población mexicana.

Objetivos Particulares

- Observar la distribución de las frecuencias de genotipos y alelos de los polimorfismos rs178244 y rs308793 del gen *GRM5* en los pacientes con y sin TI.
- Examinar si la frecuencia de los haplotipos conformados por las variantes rs178244 y rs308793 del gen *GRM5* se encuentra relacionada con el TI.
- Analizar la interacción entre el gen *GRM5* y el TI y sus subtipos en el desarrollo de la esquizofrenia.
- Analizar las características sociodemográficas y clínicas de los individuos con y sin TI con diagnóstico de esquizofrenia.
- Examinar si el subtipo y el número de traumas se encuentran asociados con la edad de inicio de la esquizofrenia.

Método

Diseño de la investigación

El presente estudio fue ambispectivo de corte analítico observacional transversal. Se consideró un diseño ambispectivo debido a que la recolección de los datos genómicos fue prospectiva a través de un procedimiento de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mientras que la recolección de los datos sociodemográficos, clínicos y de TI fue retrospectiva a través de la revisión de expedientes clínicos (Vassar & Holzmann, 2013). Estas metodologías fueron seleccionadas debido a que la PCR es una metodología consistentemente utilizada en el campo y cuenta con un largo historial de estudios que la avalan como una metodología confiable y de calidad (Zhu et al., 2020). Por otro lado, se realizó una revisión de expedientes clínicos, la cual ha sido reconocida por algunos autores como una metodología válida y fiable para evaluar trauma en pacientes con psicosis, demostrando que la información es estable a lo largo del tiempo y no estar influenciada por la sintomatología (Goodman et al., 1999).

Muestra

La presente investigación se realizó con parte de la muestra obtenida del proyecto original titulado: "Genética Neuropsiquiátrica de la Población Mexicana (NeuroMex)" con número de registro 09-CEI-010-20170316 (Camarena et al., 2021).

La muestra seleccionada para el presente estudio cumplió con los siguientes criterios:

- Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo con los criterios del DSM 5 con y sin antecedente de TI.
- Ser mexicanos de nacimiento y ascendencia.

- No contar con ningún familiar que hubiera participado anteriormente en el estudio.
- Contar con un expediente clínico disponible para consulta en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM).
- Presentar información respecto al TI en sus expedientes clínicos.
- Tener muestra sanguínea en el banco genómico del Departamento de Farmacogenética del INPRFM.

La muestra estuvo conformada por 348 pacientes, de los cuales el 65.5% (n = 228) fueron hombres y el 34.5% (n = 120) mujeres.

Procedimiento

Los pacientes se colectaron en la Clínica de Esquizofrenia y el área de Hospitalización del INPRFM. Los reclutadores que se encargaron de colectar los datos fueron profesionales del área de la salud, los cuales fueron capacitados para el cribaje homogéneo de los pacientes.

Revisión de expedientes clínicos

Datos sociodemográficos

En un primer momento, la obtención de los datos sociodemográficos se llevó a cabo a través de expedientes digitales, los cuales eran consultados en ordenadores del INPRFM. Posteriormente, se complementó y corroboró dicha información mediante los expedientes físicos. Se siguieron las recomendaciones para reducir sesgos en revisiones de expedientes clínicos sugeridas por Kaji et al. (2014), realizando evaluaciones de confianza inter-evaluador; todos los evaluadores recibieron una capacitación homogénea. La información obtenida fue registrada en una base de datos diseñada *exprofeso*.

Trauma en la Infancia

Se analizó si el paciente fue víctima de alguno o varios de los cinco eventos traumáticos en la infancia definidos por Bernstein et al. (1997), los cuales son abuso sexual: contacto sexual con el infante; abuso emocional: ataques verbales hacia la autoestima o cualquier otra conducta dirigida a menospreciar o humillar al infante; abuso físico: ataques con el cuerpo que lastimen o pongan en peligro de lastimar al infante; negligencia física: fallo de los cuidadores para satisfacer las necesidades físicas básicas del infante; y negligencia emocional; fallo de los cuidadores para

satisfacer las necesidades psicológicas y emocionales básicas del infante.

Genotipificación de los Polimorfismos del Gen *GRM5*

Las muestras de DNA genómico de los pacientes se tomaron del banco de DNA genómico del Departamento de Farmacogenética. El DNA se obtuvo a partir de una toma de muestra de sangre periférica en un tubo VACUTAINER™ con EDTA como anticoagulante (5 ml por tubo), al que se realizó una separación y posterior obtención de linfocitos por centrifugación, de los cuales se partió para realizar la extracción del DNAg con el kit FlexiGene DNA (QIAGEN). El DNA se disolvió en amortiguador Tris-EDTA para la obtención de una muestra *stock* a una concentración de 500 ng/μL y una muestra de trabajo de 50 ng/μL; ambas muestras se almacenaron a -20°C hasta su uso.

La genotipificación de las regiones de los genes analizados se realizó mediante discriminación alélica con sondas TaqMan de las variantes rs178244 y rs308793, por medio de PCR en tiempo real con el equipo 7500 Real Time PCR System, software SDS v2.1 (Applied Biosystems). El protocolo de reacción consistió en 10 min a 95°C para la fase de mantenimiento, alineación por 0.15 segundos a 95°C y elongación de 1 min a 60°C por 40 ciclos. El análisis de discriminación alélica se llevó a cabo mediante la identificación estandarizada, en el Departamento de Farmacogenética del INPRFM, de cada uno de los genotipos para cada polimorfismo.

Análisis estadístico

Las características sociodemográficas, clínicas y de frecuencias de alelos y genotipos que se compararon entre grupos fueron analizadas mediante el uso de la

prueba Chi Cuadrada (χ^2) con tablas de contingencia 2x2 y 2x3 y pruebas t de Student, según sea el caso. Para el análisis de edad de inicio de la esquizofrenia, la edad fue dividida en ≤ 18 años (edad de inicio temprana) y > 18 años (edad de inicio tardía) para posteriormente realizar las comparaciones respecto al presentar historial de TI.

El poder de la muestra fue obtenido utilizando el paquete “gap” de RStudio versión 1.2.2 (Zhao, 2007). Mostrando en la muestra un poder de 0.98, asumiendo un modelo genético aditivo, una frecuencia del alelo de riesgo de 0.43, una prevalencia de esquizofrenia del 1%, y un nivel de alfa de 0.05 aunada a una porción de casos de 0.60 en una muestra de 300 pacientes.

La presencia de desequilibrio de ligamiento (DL) entre las varaintes analizadas fue realizada usando el programa Haploview 4.2 (Barrett et al., 2005) para calcular el parámetro de desviación esperada por el azar (D') y el coeficiente de correlación de Pearson (r^2) entre regiones del gen analizado. Posteriormente, se llevó a cabo un estudio de asociación entre los haplotipos de los polimorfismos que muestren DL con el programa THESIAS 3.1 (Tregouet & Garelle, 2007).

Finalmente, para el análisis de interacción GxA, se emplearon los programas *Multifactor Dimensionality Reduction* (MDR) versión 3.0.2 y MDR de pruebas de permutación versión 1.0 β (Hahn et al., 2003; Ritchie et al., 2003). Estos programas propuestos han sido ampliamente utilizados para detectar interacciones no lineales o no aditivas de alto orden en estudios con una muestra pequeña, con el objetivo de mejorar la detección del efecto de múltiples loci y el ambiente en el desarrollo de una enfermedad (Motsinger & Ritchie, 2006; Ritchie et al., 2001). El programa MDR colapsa los datos de las variantes genéticas y ambientales en una variable unidimensional con

dos niveles de riesgo, alto y bajo. Los modelos de interacción se evalúan a través de dos medidas: la exactitud de la prueba (EP), la cual mide la frecuencia de la clasificación correcta de los individuos con base a su estado de caso/control, y la consistencia de la validación cruzada (CVC), que mide la coherencia de tal clasificación. Existen valores establecidos para determinar el mejor modelo de interacción, los cuales incluyen una EP entre 0.55 y 0.69; una CVC entre 8 y 10, que considera evidencia sólida de una interacción multifactorial; y un valor de p significativo derivado de 1000 permutaciones (Moore, 2013; Ritchie et al., 2001).

Consideraciones éticas

El estudio se adaptó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki (De Roy, 2004). Todos los participantes de este estudio contaban con un consentimiento informado en donde autorizaban que su muestra sanguínea y sus datos fueran utilizados para investigación.

Resultados

La muestra estuvo conformada por 348 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, de los cuales 120 fueron mujeres y 228 hombres. La descripción total de los pacientes se muestra en la Tabla 1. La muestra fue dividida en dos grupos, pacientes con y sin TI ($n = 256$ (73.6%) y $n = 92$ (26.4%), respectivamente). Las características sociodemográficas de los pacientes con y sin TI se puede observar en la Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con TI y sin TI.

Característica	Total (n=348)	TI (n=92)	Sin TI (n=256)	Estadísticos
Edad, media (DE)	43 (12.73)	43 (13.15)	43 (12.32)	$t = -0.28, p = 0.78$
Sexo, n (%)				
Mujeres	120 (34)	37 (40)	83 (32)	$\chi^2 = 1.54, gl = 1, p = 0.21$
Hombres	228 (66)	55 (60)	173 (68)	
Estado civil, n (%)				
Con pareja	31 (9)	7 (8)	24 (9)	$\chi^2 = 0.42, gl = 1, p = 0.84$
Soltero	315 (9)	82 (92)	233 (91)	
Escolaridad, n (%)				
Ninguno	7 (2)	1 (1)	6 (2)	$\chi^2 = 3.67, gl = 3, p = 0.3$
Básico	115 (33)	34 (37)	81 (32)	
Bachillerato	139 (40)	38 (44)	101 (39)	
Profesional	85 (25)	16 (18)	69 (27)	
Ocupación, n (%)				
Trabajo no remunerado	147 (42)	37 (41)	110 (43)	$\chi^2 = 1.79, gl = 2, p = 0.91$
Trabajo remunerado	92 (27)	24 (26)	68 (26)	
No trabaja	109 (31)	30 (33)	79 (31)	
Situación de vivienda, n (%)				
Vive solo	16 (5)	4 (4.6)	12 (4.6)	$\chi^2 = 0, gl = 1, p = 1$
Vive con alguien	328 (95)	83 (95.4)	245 (95.4)	

La Tabla 2, muestra las características clínicas de los pacientes con y sin TI con diagnóstico de esquizofrenia. Se observó una mayor frecuencia de ideación ($\chi^2 = 11.58, gl = 1, p = 0.007$) e intento suicida ($\chi^2 = 13.83, gl = 1, p = 0.0002$) en pacientes con TI comparado con aquellos sin TI (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con TI y sin TI.

Característica	Totales (n=348) n (%)	Con TI (n=91) n (%)	Sin TI (n=257) n (%)	Estadísticos
Comorbilidades, n (%)				
TDM	39 (11)	14 (15)	25 (10)	$\chi^2= 1.63$, gl= 1 p=0.20
TOC	32 (9)	12 (13)	20 (8)	$\chi^2= 1.75$, gl= 1 p= 1
TAG	7 (2)	2 (2)	5 (2)	$\chi^2= 0.02$, gl= 1, p=1
TCS	12 (3)	3 (3)	9 (4)	$\chi^2= 0.61$, gl= 1, p=0.49
Ideación suicida, n (%)	123 (35)	46 (51)	77 (30)	$\chi^2= 11.58$, gl= 1=0.007
Intento suicida, n (%)	92 (26)	38 (42)	54 (21)	$\chi^2= 13.83$, gl=1, p=0.0002
Negligencia, n (%)	28 (8)	28 (31)		
Emocional	24 (7)	24 (26)		
Física	9 (3)	9 (10)		
Abuso, n (%)	74 (21)	74 (81)		
Emocional	40 (11)	40 (44)		
Físico	32 (9)	32 (35)		
Sexual	35 (10)	35 (38)		
EIS, $\bar{x}$ (DE)	22.84 (7.6)	22.71 (8)	22.97 (7.3)	t= -0.27, p= 0.78

TDM: trastorno de depresión mayor, TOC: trastorno obsesivo compulsivo, TAG: trastorno de ansiedad generalizada, TCS: trastorno por consumo de sustancias, EIS: edad de inicio de síntomas.

En la tabla 3, se muestra el análisis comparativo de la edad de inicio de la esquizofrenia, la cual fue dividida en ≤ 18 años (edad de inicio temprana) y > 18 años (edad de inicio adulta), respecto al tipo de TI. Sin embargo, ninguna comparación mostró diferencias significativas entre los grupos (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis comparativo de la edad de inicio temprana o adulta según el tipo de TI.

Trauma	Edad temprana ≤ 18 años n (%)	Edad adulta > 18 años n (%)	Estadísticos
Trauma general	37 (31.6)	52 (23.1)	$\chi^2=2.47$, p = 0.11
Negligencia	12 (10.2)	15 (6.6)	$\chi^2=0.91$, p = 0.33
Negligencia emocional	10 (8.5)	13 (5.7)	$\chi^2=0.55$, p = 0.45
Negligencia física	3 (2.5)	6 (2.6)	$\chi^2=0$, p = 1
Abuso	30 (25.6)	42 (18.6)	$\chi^2= 1.82$, p = 0.17
Abuso emocional	18 (15.3)	21 (9.3)	$\chi^2= 2.22$, p = 0.13
Abuso físico	15 (12.8)	16 (7.1)	$\chi^2= 2.39$, p = 0.12
Abuso sexual	11 (9.4)	23 (10.2)	$\chi^2= 0$, p= 0.96

Posteriormente, se analizó si el número de TI que presentaban los pacientes mostraba asociación con la edad de inicio de los síntomas de esquizofrenia (Tabla 4). En ninguna de las categorías analizadas (TI, negligencias y abusos) se observaron diferencias significativas. No se encontraron pacientes que acumularan los cinco tipos diferentes de TI.

Tabla 5. Relación entre el número traumas en la infancia con la edad de inicio de la esquizofrenia.

Trauma en la infancia		Edad de inicio, $\bar{x}$ (DE)				Estadístico
Numero traumas	Sin historial	1	2	3	4	
^a Trauma general	23 (7.3)	24 (8.3)	20 (6.1)	25 (10.8)	22 (4.2)	F=1.14, p=0.33
^b Negligencia	23 (7.5)	21 (8.1)	21 (3.6)			F= 0.61, p= 0.54
^c Abuso	23 (7.3)	24 (8.4)	20 (6.1)	27 (11.3)		F=2.34, p=0.07

^aTrauma general: Sin historial de TI, hasta haber presentado cuatro subtipos. Ningún paciente presento los cinco subtipos de trauma.

^bNegligencia: Sin historial de negligencia, hasta haber presentado los dos subtipos.

^cAbuso: Sin historial de abuso, hasta haber presentado los tres subtipos.

Análisis de frecuencia de genotipos y alelos de las variantes rs178244 y 308793 entre los pacientes con y sin TI

Respecto al análisis de frecuencias de genotipos y alelos de los polimorfismos rs178244 y rs308793 se observó que no hubo diferencias significativas entre las comparaciones de los grupos con y sin TI (Tabla 5).

Tabla 5. Genotipos y alelos de los pacientes con TI y sin TI.

Polimorfismo	Genotipos n (%)			Alelos n (%)		Estadístico (Genotipos; Alelos)
	GG	AG	AA	G	A	
rs178244						
Con trauma	25 (28)	48 (54)	16 (18)	98 (55)	80 (45)	$\chi^2= 2.5$, p= 0.28; $\chi^2= 2.3$, p= 0.12
Sin trauma	55 (21)	139 (54)	63 (25)	249 (48)	265 (52)	
rs308793						
Con trauma	23 (26)	51 (57)	15 (17)	97 (54)	81 (46)	$\chi^2= 0.62$, p= 0.73; $\chi^2= 0.04$, p= 0.82
Sin trauma	75 (29)	135 (53)	47 (18)	285 (55)	229 (45)	

Análisis de haplotipos

La estructura del DL entre los polimorfismos rs178244 y rs308793 del gen *GRM5* se muestra en la Figura 1. Se encontró que los polimorfismos rs178244 y rs308793 no presentaban DL ($D' = 0.06$; $r^2 = 0.003$). Debido a estos resultados, no se pudo realizar el análisis de asociación por haplotipos (Liu et al., 2008).

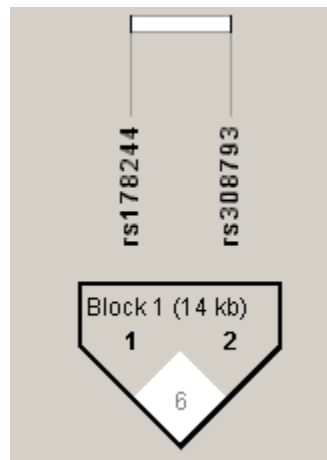


Figura 1. Estructura del bloque de DL del gen *GRM5*. El número en el diamante hace referencia al parámetro D' entre los polimorfismos analizados, si el número es igual o mayor a 80 las variantes genéticas involucradas se encuentran en disequilibrio de ligamiento, de tal manera que pueden formar haplotipos. La dirección de la transcripción del gen es de izquierda a derecha.

Análisis de interacción GxA

El análisis de interacción incluyó las dos variantes del gen *GRM5* y la presencia de TI y sus subtipos en el desarrollo de la esquizofrenia. Los modelos propuestos por el análisis no cumplieron con los criterios establecidos para demostrar interacción GxA en la etiología del trastorno (Tabla 6).

Tabla 6. Modelos de interacción de los genes analizados en la esquizofrenia.

Modelo	EP	CVC	OR (95% IC)	P
Trauma en la infancia, rs178244, rs308793	0.4685	10/10	1.63 (0.99 - 2.66)	ns
Negligencia, rs178244, rs308793	0.5509	10/10	3.15 (1.34-7.42)	ns
Negligencia física, rs178244, rs308793	0.5885	10/10	7.4 (0.91-59.86)	ns
Negligencia emocional, rs178244, rs308793	0.5568	10/10	6.28 (1.49-27.29)	ns
Abuso, rs178244, rs308793	0.4462	10/10	1.42 (0.82-2.46)	ns
Abuso físico, rs178244, rs308793	0.5386	10/10	3.16 (1.18-8.44)	ns
Abuso emocional, rs178244, rs308793	0.4567	10/10	1.86 (0.92-3.75)	ns
Abuso sexual, rs178244, rs308793	0.4265	10/10	1.63 (0.75-3.52)	ns

EP= Exactitud de la prueba; CVC= Consistencia de la validación cruzada; 1000 permutaciones, p significativa < 0.0001

Discusión

El presente estudio analizó la interacción entre el gen *GRM5* y el antecedente de TI en la vulnerabilidad a desarrollar esquizofrenia en la población mexicana. Hasta conocimiento del autor, esta investigación es la primera en evaluar la interacción entre el gen *GRM5* y el TI en el desarrollo de la esquizofrenia.

La muestra estuvo conformada por más hombres que mujeres, dato que se corresponde con la distribución general reportada en la literatura de 1.4 / 1 (hombres / mujeres; respectivamente) (Li et al., 2022). También, se observa que la mayor parte de los pacientes se encuentran solteros, no generan ingresos económicos y viven con alguien, puede ser interpretado como un reflejo de la disfuncionalidad social que se ha reportado ampliamente en pacientes con esquizofrenia (Kahn et al., 2015). Sin embargo, cuando se contrastan las características sociodemográficas entre pacientes con TI y sin TI no se encuentran diferencias, hecho que resalta, dado que Gibson et al. (2016) reportaron que cuando existe historial de TI, los pacientes suelen presentar una menor calidad de vida, por ello, se esperaría que los indicadores de funcionabilidad social (estado civil, ocupación, situación de vivienda) se vieran afectados, situación que no se encontró en la muestra analizada.

Es importante mencionar que no se observó alguna comorbilidad que se presentara con una mayor frecuencia en los pacientes con TI frente a aquellos sin TI. Dichos datos contrastan con lo reportado en trabajos como el de Bomysoad & Francis (2020), en donde se sugiere que haber presentado TI aumenta el riesgo a desarrollar un trastorno psiquiátrico comórbido. Además, Knipschild et al. (2024), reportan que el haber presentado un mayor historial de TI se encuentra asociado a presentar diversos

trastornos psiquiátricos comórbidos. Esta diferencia pudiera ser atribuida al hecho de que nuestra muestra está conformada únicamente por pacientes con esquizofrenia; mientras que Bomysoad & Francis (2020) y Knipschild et al. (2024), utilizaron grupos con diversos trastornos psiquiátricos, aunado a contar con un grupo sin ningún padecimiento psiquiátrico.

De acuerdo con algunos autores (İngeç & Evren, 2020; Trovão et al., 2022) 2020), los pacientes que tienen historial de TI desarrollan esquizofrenia a más temprana edad frente a los pacientes que no tienen historial de TI; en la muestra analizada no se observó esta relación. La diferencia entre los resultados obtenidos y lo reportado en la literatura puede deberse a la baja representación de algunos tipos y subtipos de TI en nuestra muestra, lo cual se sugiere que en futuros estudios se analicen muestras de un mayor tamaño con la finalidad de tener una representación más asertada al TI, subtipos de negligencia y subtipos de abuso.

En cuanto al análisis genético, no se observó asociación entre los haplotipos, genotipos y alelos entre el grupo con TI y sin TI. El análisis de asociación a partir de polimorfismos, es una manera indirecta de asociar al gen involucrado; sin embargo, sugerimos que estudios futuros puedan emplear algunos otros polimorfismos asociados a la esquizofrenia como lo son el rs567990, rs12421343, rs60954128 y rs504183, los cuales han sido analizados en otras poblaciones (Song et al., 2022; Matosin et al., 2018).

Pese a que existen asociaciones establecidas individualmente entre el TI (Varese et al., 2012) y el *GRM5* (Matosin et al., 2017) con la esquizofrenia, el presente estudio no encontró interacción entre ambas. Pese a lo observado en nuestro estudio,

es importante mencionar que tanto los genes y factores ambientales de riesgo al desarrollo de un trastorno psiquiátrico, suelen aportar solo un pequeño riesgo para el fenotipo de interés (Jauhar et al., 2022); de tal manera que, sugerimos que las variables analizadas en el estudio, otorgan un riesgo que por si solo no es observable para el desarrollo de la esquizofrenia pero que, en un estudio de interacción más amplio, pudiera ser apreciable.

Se reconoce que este estudio presentó una serie de limitaciones; la primera de ellas es no haber aplicado una escala para evaluar TI y en su lugar haber utilizado la revisión de expedientes clínicos como metodología de extracción de datos. Aunque dicha revisión de expedientes clínicos se hizo con base en las definiciones construidas por los creadores del cuestionario de trauma en la infancia (Bernstein et al., 1997), es posible que los expedientes clínicos contengan errores introducidos por el personal médico y los mismos pacientes (Pan et al., 2005); sin embargo, los expedientes revisados en la presente investigación fueron producto de la relación paciente-terapeuta establecida en consulta; está documentado que establecimiento de la relación terapeuta - paciente reduce dichos sesgos que se puedan generar por la obtención de datos por lectura de expediente clínico (Leach, 2005). Segunda, el estudio analizó dos variantes de un gen; sin embargo, se considera que la esquizofrenia es un fenómeno multifactorial en el que están involucradas diversas vías neurobiológicas, por lo que, convendría plantear estudios en donde se analice un número mayor de variantes del gen *GRM5* y que se incluyeran variantes polimórficas de otros genes candidatos. Tercera, en futuras investigaciones sería recomendable añadir un grupo de control para de esta manera observar con mayor precisión si las

variables analizadas otorgan vulnerabilidad a desarrollar el trastorno. Cuarta, tuvimos tamaño de muestra pequeño, que puede no ser el adecuado para detectar los efectos pequeños dados por los genes y el ambiente, por lo cual se sugiere aumentar el tamaño de muestra de pacientes con esquizofrenia con y sin TI (Kang, 2021).

Conclusión

La esquizofrenia es un trastorno multifactorial cuyo impacto en la vida de los pacientes que la presentan es severo. Hacer esfuerzos para comprender el trastorno en términos de las variables que interactúan para otorgar riesgo o protección a desarrollarlo es importante para que en un futuro se pueda realizar medicina personalizada para este sector afectado de la población.

En resumen, el presente estudio sugiere que el receptor metabotrópico de glutamato 5, el cual tiene funciones principales de plasticidad, neurodesarrollo y neurotransmisión, aunado al presentar historial de negligencia o abuso infantil, no interactúan para aumentar el riesgo al desarrollo de esquizofrenia en población mexicana. Sin embargo, sería importante aumentar el tamaño de pacientes con TI para poder obtener resultados concluyentes.

Referencias

- Afe, T. O., Emedoh, T. C., Ogunsemi, O., & Adegbohun, A. A. (2016). Intimate partner violence, psychopathology and the women with schizophrenia in an outpatient clinic South-South, Nigeria. *BMC Psychiatry*, 16(1), 197.
<https://doi.org/10.1186/s12888-016-0898-2>
- Alabaf, S., Kirkpatrick, B., Chen, S., Cardinal, R. N., & Fernandez-Egea, E. (2022). Early versus late risk factors for deficit and nondeficit schizophrenia. *Revista De Psiquiatría y Salud Mental*, 15(1), 38-46.
<https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2022.01.006>
- Asociación de Psiquiatría Americana. (2000). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. (4th ed). Asociación Americana de Psiquiatría.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>
- Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J., & Daly, M. J. (2005). Haploview: Analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 21(2), 263-265.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth457>
- Ben-Efraim, Y. J., Wasserman, D., Wasserman, J., & Sokolowski, M. (2011). Gene-environment interactions between CRHR1 variants and physical assault in suicide attempts. *Genes, Brain, and Behavior*, 10(6), 663–672.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2011.00703.x>
- Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., & Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(3), 340–348.
<https://doi.org/10.1097/00004583-199703000-00012>

- Bispo Júnior J. P. (2022). Social desirability bias in qualitative health research. *Revista de saude publica*, 56, 101. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004164>
- Bitter, I., Czobor, P., Borsi, A., Feher, L., Nagy, B. Z., Bacskai, M., Rakonczai, P., Hegyi, R., Nemeth, T., Varga, P., Gimesi-Orszagh, J., Fadgyas-Freyler, P., Sermon, J., Takacs, P., (2017). Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-Cohort study. *European Psychiatry* 45:97–103
- Bojesen, K. B., Broberg, B. V., Fagerlund, B., Jessen, K., Thomas, M. B., Sigvard, A., Tangmose, K., Nielsen, M. Ø., Andersen, G. S., Larsson, H. B. W., Edden, R. A. E., Rostrup, E., & Glenthøj, B. Y. (2021). Associations Between Cognitive Function and Levels of Glutamatergic Metabolites and Gamma-Aminobutyric Acid in Antipsychotic-Naïve Patients with Schizophrenia or Psychosis. *Biological Psychiatry*, 89(3), 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.027>
- Bomysoad, R. N., & Francis, L. A. (2020). Adverse Childhood Experiences and Mental Health Conditions Among Adolescents. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 67(6), 868–870. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.04.013>
- B. N., S., & Grover, S. (2020). Depression in schizophrenia: Prevalence and its impact on quality of life, disability, and functioning. *Asian Journal of Psychiatry*, 54, 102425. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102425>
- Braga, R. J., Petrides, G., & Figueira, I. (2004). Anxiety disorders in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 45(6), 460-468. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2004.07.009>

Camarena, B., Atkinson, E. G., Baker, M., Becerra-Palars, C., Chibnik, L. B., Escamilla-Orozco, R., Jiménez-Pavón, J., Koenig, Z., Márquez-Luna, C., Martin, A. R., Morales-Cedillo, I. P., Olivares, A. M., Ortega-Ortiz, H., Rodriguez-Ramírez, A. M., Saracco-Alvarez, R., Basaldua, R. E., Sena, B. F., & Koenen, K. C. (2021). Neuropsychiatric Genetics of Psychosis in the Mexican Population: A Genome-Wide Association Study Protocol for Schizophrenia, Schizoaffective, and Bipolar Disorder Patients and Controls. *Complex Psychiatry*, 7(3-4), 60–70.
<https://doi.org/10.1159/000518926>

Carlson, C. S., Matise, T. C., North, K. E., Haiman, C. A., Fesinmeyer, M. D., Buyske, S., Schumacher, F. R., Peters, U., Franceschini, N., Ritchie, M. D., Duggan, D. J., Spencer, K. L., Dumitrescu, L., Eaton, C. B., Thomas, F., Young, A., Carty, C., Heiss, G., Le Marchand, L., ... Kooperberg, C. L. (2013). Generalization and Dilution of Association Results from European GWAS in Populations of Non-European Ancestry: The PAGE Study. *PLoS Biology*. 11(9): e1001661.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001661>

Castle, D. J., & Murray, R. M. (1991). The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 21(3), 565–575.
<https://doi.org/10.1017/s0033291700022194>

Chang, C.-K., Hayes, R. D., Broadbent, M., Fernandes, A. C., Lee, W., Hotopf, M., & Stewart, R. (2010). All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: A cohort study. *BMC Psychiatry*, 10(1), 77. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-77>

- Charlson, F. J., Baxter, A. J., Dua, T., Degenhardt, L., Whiteford, H. A., & Vos, T. (2015). Excess mortality from mental, neurological and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 24(2), 121–140. <https://doi.org/10.1017/S2045796014000687>
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., & Whiteford, H. A. (2018). Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1195-1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- , I. M., Blomqvist, M., & Jormfeldt, H. (2017). Ethical and methodological issues in qualitative studies involving people with severe and persistent mental illness such as schizophrenia and other psychotic conditions: a critical review. *International journal of qualitative studies on health and well-being*, 12(sup2), 1368323. <https://doi.org/10.1080/17482631.2017.1368323>
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Wu, D. B., Kotirum, S., Chiou, C. F., & Chaiyakunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 357–373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Cohen, S., Lavelle, J., Rich, C. L., & Bromet, E. (1994). Rates and correlates of suicide attempts in first-admission psychotic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(3), 167-171. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01573.x>
- Correll, C. U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L. K., Rohani-Montez, S. C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., & Tiihonen, J. (2022). Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk

and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*, 21(2), 248-271.

<https://doi.org/10.1002/wps.20994>

Correll, C. U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., Thapa-Chhetri, N., Fornaro, M., Gallicchio, D., Collantoni, E., Pigato, G., Favaro, A., Monaco, F., Kohler, C., Vancampfort, D., Ward, P. B., Gaughran, F., Carvalho, A. F., & Stubbs, B. (2017). Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: A large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls.

World Psychiatry, 16(2), 163-180. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>

Devon, R. S., Anderson, S., Teague, P. W., Muir, W. J., Murray, V., Pelosi, A. J., Blackwood, D. H., & Porteous, D. J. (2001). The genomic organisation of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 gene, and its association with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 6(3), 311–314.

<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000848>

De Roy, P. 2004. Helsinki and the Declaration of Helsinki. *World Medical Journal* 50:9-11.

Drake, R. E., & Ehrlich, J. (1985). Suicide attempts associated with akathisia. *The American Journal of Psychiatry*, 142(4), 499–501.

<https://doi.org/10.1176/ajp.142.4.499>

Eranti, S. V., MacCabe, J. H., Bundy, H., & Murray, R. M. (2013). Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43(1), 155–167. <https://doi.org/10.1017/S003329171200089X>

Feigenson, K. A., Kusnecov, A. W., & Silverstein, S. M. (2014). Inflammation and the

- two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, 72–93. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.006>
- Gibson, L. E., Alloy, L. B., & Ellman, L. M. (2016). Trauma and the psychosis spectrum: A review of symptom specificity and explanatory mechanisms. *Clinical Psychology Review*, 49, 92-105. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.08.003>
- Goodman, L. A., Thompson, K. M., Weinfurt, K., Corl, S., Acker, P., Mueser, K. T., & Rosenberg, S. D. (1999). Reliability of reports of violent victimization and posttraumatic stress disorder among men and women with serious mental illness. *Journal of Traumatic Stress*, 12(4), 587–599.
<https://doi.org/10.1023/A:1024708916143>
- Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 1129–1138.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118>
- Hahn, L. W., Ritchie, M. D., & Moore, J. H. (2003). Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 19(3), 376-382.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btf869>
- Hanuszkiewicz, I., Cechnicki, A., & Kalisz, A. (2007). [Correlation between cognitive defects and the course of schizophrenia. Initial study of a rehabilitation programme participants]. *Psychiatria Polska*, 41(4), 539-550.
- Heilä, H., Isometsä, E. T., Henriksson, M. M., Heikkinen, M. E., Marttunen, M. J., & Lönnqvist, J. K. (1999). Suicide victims with schizophrenia in different treatment

- phases and adequacy of antipsychotic medication. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(3), 200–208. <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0311>
- Henriksen, M. G., Nordgaard, J., & Jansson, L. B. (2017). Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 322. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00322>
- Hess D. R. (2004). Retrospective studies and chart reviews. *Respiratory Care*, 49(10), 1171–1174.
- Higgins J. (1976). Effects of child rearing by schizophrenic mothers: a follow-up. *Journal of Psychiatric Research*, 13(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(76\)90004-2](https://doi.org/10.1016/0022-3956(76)90004-2)
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 295-301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0iZ](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0iZ)
- Hunt, G. E., Large, M. M., Cleary, M., Lai, H. M. X., & Saunders, J. B. (2018). Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 191, 234-258. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011>
- İngeç, C., & Evren Kılıçaslan, E. (2020). The effect of childhood trauma on age of onset in patients with schizophrenia. *The International Journal of Social Psychiatry*, 66(8), 763–769. <https://doi.org/10.1177/0020764020943629>
- Jauhar, S., Johnstone, M., & McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *Lancet (London*,

- England), 399(10323), 473–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
- Jones, J. S., Stein, D. J., Stanley, B., Guido, J. R., Winchel, R., & Stanley, M. (1994). Negative and depressive symptoms in suicidal schizophrenics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(2), 81-87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01491.x>
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107–1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- 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(1), 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kaji, A. H., Schrager, D., & Green, S. (2014). Looking through the retrospectoscope: reducing bias in emergency medicine chart review studies. *Annals of Emergency Medicine*, 64(3), 292–298. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.03.025>
- Kallmann F. J. (1938). *The Genetics of Schizophrenia*. New York, NY: Augustin.
- Kang H. (2021). Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *Journal of Educational Evaluation for Health Professions*, 18, 17. <https://doi.org/10.3352/jeehp.2021.18.17>
- Kendler, K. S., & Zerbin-Rüdin, E. (1996). Abstract and review of "Studien Über Vererbung und Entstehung Geistiger Störungen. I. Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia praecox." (Studies on the inheritance and origin of mental illness: I. To the problem of the inheritance and primary origin of dementia praecox). 1916. *American Journal of Medical Genetics*, 67(4), 338–342.

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960726\)67:4<338::AID-AJMG4>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960726)67:4<338::AID-AJMG4>3.0.CO;2-I)

Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., Ingraham, L. J., Jansson, L., Faber, B., & Kinney, D. K. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry*, 51(6), 442–455.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950060006001>

Kirkbride, J. B., Errazuriz, A., Croudace, T. J., Morgan, C., Jackson, D., Boydell, J., Murray, R. M., & Jones, P. B. (2012). Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PloS One*, 7(3), e31660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031660>

Knipschild, R., Hein, I., Pieters, S., Lindauer, R., Bicanic, I. A. E., Staal, W., de Jongh, A., & Klip, H. (2024). Childhood adversity in a youth psychiatric population: prevalence and associated mental health problems. *European journal of psychotraumatology*, 15(1), 2330880.

<https://doi.org/10.1080/20008066.2024.2330880>

Kruse, A.O., Bustillo, J.R. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Translational Psychiatry* 12, 500 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02253-w>

Lau, C. I., Wang, H. C., Hsu, J. L., & Liu, M. E. (2013). Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Reviews in the Neurosciences*, 24(4), 389–400.

<https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0011>

Laursen, T. M. (2011). Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophrenia Research*, 131(1-3), 101-104.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.008>

- Leach M. J. (2005). Rapport: a key to treatment success. *Complementary therapies in clinical practice*, 11(4), 262–265. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2005.05.005>
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet (London, England)*, 373(9659), 234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Liu, N., Zhang, K., & Zhao, H. (2008). Haplotype-association analysis. *Advances in Genetics*, 60, 335–405. [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(07\)00414-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(07)00414-2)
- Li, X., Zhou, W., & Yi, Z. (2022). A glimpse of gender differences in schizophrenia. *General Psychiatry*, 35(4), e100823. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100823>
- Maharjan, S., & Panthee, B. (2019). Prevalence of self-stigma and its association with self-esteem among psychiatric patients in a Nepalese teaching hospital: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 19(1), 347. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2344-8>
- Marwaha, S., & Johnson, S. (2004). Schizophrenia and employment. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39(5), 337-349. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0762-4>
- Matosin, N., Fernandez-Enright, F., Lum, J. S., Andrews, J. L., Engel, M., Huang, X.-F., & Newell, K. A. (2015). Metabotropic glutamate receptor 5, and its trafficking molecules Norbin and Tamalin, are increased in the CA1 hippocampal region of subjects with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 166(1-3), 212-218.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.001>

Matosin, N., Fernandez-Enright, F., Lum, J. S., & Newell, K. A. (2017). Shifting towards a model of mGluR5 dysregulation in schizophrenia: Consequences for future schizophrenia treatment. *Neuropharmacology*, 115, 73-91.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.08.003>

Matosin, N., Newell, K. A., Quidé, Y., Andrews, J. L., Teroganova, N., Green, M. J., & Fernandez, F. (2018). Effects of common GRM5 genetic variants on cognition, hippocampal volume and mGluR5 protein levels in schizophrenia. *Brain Imaging and Behavior*, 12(2), 509-517. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9712-0>

McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 201.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>

Mental Disorders Collaborators. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, 9(2), 137-150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)

Meyer, I. H., Muenzenmaier, K., Cancienne, J., & Struening, E. (1996). Reliability and validity of a measure of sexual and physical abuse histories among women with serious mental illness. *Child Abuse & Neglect*, 20(3), 213–219.

[https://doi.org/10.1016/s0145-2134\(95\)00137-9](https://doi.org/10.1016/s0145-2134(95)00137-9)

- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(8), 811-822.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.91>
- Misdrahi, D. (2016). Expériences traumatiques et état de stress post traumatique dans la schizophrénie. *L'Encéphale*, 42(3), S7-S12. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(16\)30216-0](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(16)30216-0)
- Moore, J. H. (20 de enero de 2013). MDR 101 – Part 4 – Results. Epistasis Blog From the Artificial Intelligence Innovation Lab at Cedars-Sinai Medical Center.
<http://www.epistasisblog.org/2006/12/>
- Motsinger, A. A., & Ritchie, M. D. (2006). Multifactor dimensionality reduction: An analysis strategy for modelling and detecting gene - gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies. *Human Genomics*, 2(5), 318-328.
<https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-318>
- Mukherjee, S., & Manahan-Vaughan, D. (2013). Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning. *Neuropharmacology*, 66, 65-81.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.005>
- Nielsen, R. E., Uggerby, A. S., Jensen, S. O. W., & McGrath, J. J. (2013). Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades—A Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophrenia Research*, 146(1-3), 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.025>
- Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010). Metabotropic glutamate receptors: Physiology,

- pharmacology, and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 50, 295–322. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). *Salud mental: fortalecer nuestra respuesta*. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
- Partti, K., Vasankari, T., Kanervisto, M., Perälä, J., Saarni, S. I., Jousilahti, P., Lönnqvist, J., & Suvisaari, J. (2015). Lung function and respiratory diseases in people with psychosis: Population-based study. *British Journal of Psychiatry*, 207(1), 37-45. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.141937>
- Poltavskaya, E. G., Fedorenko, O. Y., Vyalova, N. M., Kornetova, E. G., Bokhan, N. A., Loonen, A. J. M., & Ivanova, S. A. (2020). Genetic polymorphisms of PIP5K2A and course of schizophrenia. *BMC medical genetics*, 21(Suppl 1), 171. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01107-w>
- Popejoy, A. B., & Fullerton, S. M. (2016). Genomics is failing on diversity. *Nature*, 538(7624), 161–164. <https://doi.org/10.1038/538161a>
- Radua, J., Ramella-Cravaro, V., Ioannidis, J. P. A., Reichenberg, A., Phipphothasane, N., Amir, T., Yenn Thoo, H., Oliver, D., Davies, C., Morgan, C., McGuire, P., Murray, R. M., & Fusar-Poli, P. (2018). What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry*, 17(1), 49-66. <https://doi.org/10.1002/wps.20490>
- Read, J., Agar, K., Argyle, N., & Aderhold, V. (2003). Sexual and physical abuse during childhood and adulthood as predictors of hallucinations, delusions and thought disorder. *Psychology and Psychotherapy*, 76(Pt 1), 1–22.

<https://doi.org/10.1348/14760830260569210>

Régio Brambilla, C., Veselinović, T., Rajkumar, R., Mauler, J., Orth, L., Ruch, A., Ramkiran, S., Heekeren, K., Kawohl, W., Wyss, C., Kops, E. R., Scheins, J., Tellmann, L., Boers, F., Neumaier, B., Ermer, J., Herzog, H., Langen, K.-J., Jon Shah, N., ... Neuner, I. (2020). MGluR5 receptor availability is associated with lower levels of negative symptoms and better cognition in male patients with chronic schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 41(10), 2762-2781.

<https://doi.org/10.1002/hbm.24976>

Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K.-H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau Jr, R. A., ... Psychosis Endophenotypes International Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), Art. 7510. <https://doi.org/10.1038/nature13595>

Ritchie, M. D., Hahn, L. W., & Moore, J. H. (2003). Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity. *Genetic Epidemiology*, 24(2), 150-157. <https://doi.org/10.1002/gepi.10218>

Ritchie, M. D., Hahn, L. W., Roodi, N., Bailey, L. R., Dupont, W. D., Parl, F. F., & Moore, J. H. (2001). Multifactor-Dimensionality Reduction Reveals High-Order Interactions among Estrogen-Metabolism Genes in Sporadic Breast Cancer. *American Journal of Human Genetics*, 69(1), 138-147. <https://doi.org/10.1086/321276>

- Roy, A. (1982). Suicide in chronic schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 141, 171–177. <https://doi.org/10.1192/bjp.141.2.171>
- Roy, A. (1986). Depression, attempted suicide, and suicide in patients with chronic schizophrenia. *The Psychiatric Clinics of North America*, 9(1), 193–206.
- Saarinen, P. I., Lehtonen, J., & Lönnqvist, J. (1999). Suicide risk in schizophrenia: an analysis of 17 consecutive suicides. *Schizophrenia Bulletin*, 25(3), 533–542. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033399>
- Schultz W. (2016). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 23–32. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz>
- Secretaria de Salud. (03 de Enero del 2017). *En México más de un millón de personas padece esquizofrenia*. Gobierno de México. Recuperado el 01 de Febrero de <https://www.gob.mx/salud/articulos/en-mexico-mas-de-un-millon-de-personas-padece-esquizofrenia>
- Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B., & McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530(7589), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Simonyi, A., Schachtman, T. R., & Christoffersen, G. R. (2010). Metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonism in learning and memory. *European Journal of Pharmacology*, 639(1-3), 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.12.039>
- Song, M., Liu, Y., Wang, X. J., Zhang, L. W., Liu, Q., Chen, T. F., Su, X., Li, W. W., Lyu,

- L. X., & Yang, Y. F. (2022). [Association of glutamate receptor metabotropic 5 polymorphisms with schizophrenia susceptibility in a Chinese Han population]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 102(27), 2108-2114.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20211125-02631>
- Stephens, J. H., Richard, P., & McHugh, P. R. (1999). Suicide in patients hospitalized for schizophrenia: 1913-1940. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 187(1), 10–14. <https://doi.org/10.1097/00005053-199901000-00003>
- Sugai, T., Suzuki, Y., Yamazaki, M., Shimoda, K., Mori, T., Ozeki, Y., Matsuda, H., Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Minami, Y., Okamoto, K., Sagae, T., & Someya, T. (2016). High Prevalence of Obesity, Hypertension, Hyperlipidemia, and Diabetes Mellitus in Japanese Outpatients with Schizophrenia: A Nationwide Survey. *PLOS ONE*, 11(11), e0166429.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166429>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Suman, A., Nehra, R., Sahoo, S., & Grover, S. (2022). Prevalence of loneliness and its correlates among patients with schizophrenia. *The International Journal of Social Psychiatry*, 207640221141646. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1177/00207640221141646>
- Suvisaari, J., Keinänen, J., Eskelinen, S., & Mantere, O. (2016). Diabetes and Schizophrenia. *Current Diabetes Reports*, 16(2), 16.
<https://doi.org/10.1007/s11892-015-0704-4>

- Taylor, P. J., Hutton, P., & Wood, L. (2015). Are people at risk of psychosis also at risk of suicide and self-harm? A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 45(5), 911-926. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002074>
- Tirfessa, K., Lund, C., Medhin, G., Hailemichael, Y., Fekadu, A., & Hanlon, C. (2019). Food insecurity among people with severe mental disorder in a rural Ethiopian setting: A comparative, population-based study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 28(4), 397-407. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000701>
- Tregouet, D. A., & Garelle, V. (2007). A new JAVA interface implementation of THESIAS: Testing haplotype effects in association studies. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 23(8), 1038-1039. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm058>
- Trovão, L. O., Alves, G. S., Carrilho, C. G., Ricci, T. G., Bittencourt, L., Alves, C., Brito, N. C., Nardi, A. E., Malaspina, D., & Veras, A. B. (2022). Early trauma and schizophrenia onset: preliminary results of an outpatient cohort in Brazil. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 44, e20200024. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0024>
- Tsai, J., & Rosenheck, R. A. (2013). Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis. *Psychiatry Research*, 210(1), 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.013>
- UNICEF. (s/f). *#RemontemosElMarcador a Favor de la Infancia*. Recuperado 9 de julio de 2023, de <https://www.unicef.org/mexico/remontemoselmarcador-favor-de-la-infancia>
- Uyan, T. T., Baltacioglu, M., & Hocaoglu, C. (2022). Relationships between childhood

- trauma and dissociative, psychotic symptoms in patients with schizophrenia: A case–control study. *General Psychiatry*, 35(1), e100659.
<https://doi.org/10.1136/gpsych-2021-100659>
- Valery, K.-M., & Prouteau, A. (2020). Schizophrenia stigma in mental health professionals and associated factors: A systematic review. *Psychiatry Research*, 290, 113068. doi:10.1016/j.psychres.2020.113068
- Vancampfort, D., Correll, C. U., Galling, B., Probst, M., De Hert, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Lally, J., & Stubbs, B. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*, 15(2), 166-174. <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveerse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661–671.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
- Vassar, M., & Holzmann, M. (2013). The retrospective chart review: important methodological considerations. *Journal of Educational Evaluation for Health professions*, 10, 12. <https://doi.org/10.3352/jeehp.2013.10.12>
- Vos, T., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abdulkader, R. S., Abdulle, A. M., Abebo, T. A., Abera, S. F., Aboyans, V., Abu-Raddad, L. J., Ackerman, I. N., Adamu, A. A., Adetokunboh, O., Afarideh, M., Afshin, A., Agarwal, S. K., Aggarwal, R., ... Murray, C. J. L. (2017). Global,

- regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Wahbeh, M. H., & Avramopoulos, D. (2021). Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes*, 12(12), 1850. <https://doi.org/10.3390/genes12121850>
- Walker, E. R., McGee R. E., & Druss B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 72(4):334–341
- Wang, H., & Zhuo, M. (2012). Group I Metabotropic Glutamate Receptor-Mediated Gene Transcription and Implications for Synaptic Plasticity and Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 3. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2012.00189>
- Zhao, J. H. (2007). gap: Genetic Analysis Package. *Journal of Statistical Software*, 23(8), 1-18. [doi:10.18637/jss.v023.i08](https://doi.org/10.18637/jss.v023.i08),
- Zhu, H., Zhang, H., Xu, Y., Laššáková, S., Korabečná, M., & Neužil, P. (2020). PCR past, present and future. *BioTechniques*, 69(4), 317–325. <https://doi.org/10.2144/btn-2020-0057>