



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
“RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ”**

**“Variantes polimórficas del gen MDR1 y la respuesta clínica a
Risperidona en pacientes con Esquizofrenia”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

DR. IVÁN DERSU VARGAS CARDOSO

**Tutor Teórico: Dr. Raúl Iván Escamilla
Orozco**

**Tutor Metodológico: Dr. Juan Jorge
Palacios Casados.**

México D.F. 6 de mayo 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA.

Esta tesis la dedico a mi Madre, por ser mi pilar y ejemplo a seguir. Por estar siempre a mí lado en los momentos difíciles, por el apoyo incondicional que me da, por apoyarme en la difícil decisión que un día tuve que tomar. Gracias por ayudarme a ser alguien en la vida.

A mi hermano por su apoyo, por su fantástica forma de ser, por su alegría, por enseñarme que debo aprovechar cada momento de la vida para buscar ser feliz y por mostrarme que ningún problema es tan preocupante.

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar quiero agradecer a la M. C. Beatriz Camarena Medellín, sin su apoyo, sus enseñanzas y su trabajo, esta investigación nunca se habría llevado a cabo. En especial quisiera agradecerle por confiar en mí y por el gran apoyo que me brindó en los momentos difíciles, sin el cual no habría podido seguir adelante. Gracias por su paciencia, gracias por mostrarme mis errores y como subsanarlos, gracias por darle estructura a mi trabajo, gracias por su disciplina, gracias por permitirme seguir aprendiendo de usted. Mil gracias.

A mis tutores Dr. Jorge Palacios y Dr. Raúl Escamilla por sus enseñanzas, su apoyo y paciencia.

Biología. Sandra Hernández y M. en I.B.B Alejandro Aguilar, muchas gracias por su trabajo sin el cual no hubiese podido finalizar esta tesis, gracias por su paciencia al enseñarme en el laboratorio y gracias por permitirme aprender un poco del interesante campo de la genotipificación, pero sobre todo gracias por su amistad.

A Marcela Aguilar, muchas gracias por estar conmigo en los momentos difíciles, por tratar de entenderme, gracias por tus charlas que me hacían olvidar los problemas, gracias por soportar mi forma de ser, pero sobre todo gracias por tu compañía.

A mis amigos Edén Sánchez, Jesús Suarez, Antonio Jasso, Lidia Márquez y Alejandra Bush, gracias por mostrarme mis errores, por su paciencia, por su alegría, pero sobre todo, gracias por estar conmigo cuando más los necesité, muchas gracias, nunca los olvidaré.

Iván Dersu Vargas Cardoso

6 de mayo 2011.

TABLA DE CONTENIDOS:

| | |
|--|----------------|
| MARCO DE REFERENCIA | 4 - 19 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 20 |
| JUSTIFICACIÓN | 20 |
| OBJETIVOS | 20 |
| OBJETIVO GENERAL | 20 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 21 |
| HIPÓTESIS | 21 |
| MATERIAL Y MÉTODO | 21 |
| TIPO DE ESTUDIO | 21 |
| POBLACIÓN EN ESTUDIO; SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA | 21 |
| PROCEDIMIENTO | 21 |
| ANÁLISIS FARMACOGÉNÉTICO | 22 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN | 22 |
| VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN | 23 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 24 |
| IMPLICACIONES ÉTICAS | 24 |
| ORGANIZACIÓN | 25 |
| RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES | 25 |
| EVALUACIÓN DE COSTOS | 25 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 25, 26 |
| RESULTADOS | 27 - 32 |
| DISCUSIÓN | 33 - 35 |
| CONCLUSIONES | 36 |
| REFERENCIAS | 37 - 39 |
| ANEXOS | 40 - 43 |
| I. CONSENTIMIENTO INFORMADO | 40-42 |
| II. ESCALA PANSS | 43 |

MARCO DE REFERENCIA

La esquizofrenia es un síndrome psicopatológico profundamente disruptivo que involucra la cognición, percepción, el ánimo y otros aspectos de la conducta. La expresión de sus manifestaciones varía entre cada paciente y a lo largo del tiempo, pero el efecto de la enfermedad usualmente es severo y de duración crónica (1).

De acuerdo al DSM IV TR los criterios para su diagnóstico son los siguientes (2):

Las características esenciales de la esquizofrenia son una mezcla de signos y síntomas que han estado presentes una parte significativa de tiempo durante un período de 1 mes (o durante un tiempo más breve si ha habido tratamiento con éxito) y con algunos signos del trastorno que han persistido durante al menos 6 meses (Criterios A y C). Estos signos y síntomas están asociados a una marcada disfunción social o laboral (Criterio B). La alteración no es explicable por un trastorno esquizoafectivo o un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos y no es debida a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia o a una enfermedad médica (Criterios D y E).

En sujetos con un diagnóstico previo de trastorno autista (u otro trastorno generalizado del desarrollo) el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo es pertinente si hay ideas delirantes o claras alucinaciones presentes durante al menos 1 mes (Criterio F).

Los síntomas característicos de la esquizofrenia implican un abanico de disfunciones cognoscitivas y emocionales que incluyen la percepción, el pensamiento inferencial, el lenguaje y la comunicación, la organización comportamental, la afectividad, la fluidez y productividad del pensamiento y el habla, la capacidad hedónica, la voluntad y la motivación y la atención.

Los síntomas característicos (Criterio A) pueden conceptualizarse como pertenecientes a dos amplias categorías: los positivos y los negativos. Los síntomas positivos parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales, mientras que los síntomas

negativos parecen reflejar una disminución o pérdida de las funciones normales. Los síntomas positivos (Criterios A1-A4) incluyen distorsiones o exageraciones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), la percepción (alucinaciones), el lenguaje y la comunicación (lenguaje desorganizado) y la organización comportamental (comportamiento gravemente desorganizado o catatónico). Estos síntomas positivos incluyen dos dimensiones distintas, que a su vez, pueden estar relacionadas con mecanismos neurales subyacentes y correlaciones clínicas diferentes: la «dimensión psicótica» incluye ideas delirantes y alucinaciones, mientras que la «dimensión de desorganización» incluye el comportamiento y el lenguaje desorganizados. Los síntomas negativos (Criterio 5) comprenden restricciones del ámbito y la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), de la fluidez y la productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia) y del inicio del comportamiento dirigido a un objetivo (abulia).

Las ideas delirantes (Criterio A1) son creencias erróneas que habitualmente implican una malinterpretación de las percepciones o las experiencias. Las ideas delirantes de persecución son las más frecuentes. Las ideas delirantes autorreferenciales también son comunes. Generalmente, se consideran extrañas las ideas delirantes que expresan una pérdida del control sobre la mente o el cuerpo éstas incluyen la creencia de que los pensamientos han sido captados por alguna fuerza exterior («robo del pensamiento»), que pensamientos externos han sido introducidos en la propia mente («inserción del pensamiento») o que el cuerpo o los actos son controlados o manipulados por alguna fuerza exterior («ideas delirantes de control»). Si las ideas delirantes son juzgadas como extrañas, sólo se necesita este único síntoma para satisfacer el Criterio A para la esquizofrenia.

Las alucinaciones (Criterio A2) pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial, pero las alucinaciones auditivas son con mucho, las más habituales y características de la esquizofrenia.

El lenguaje de los sujetos con esquizofrenia puede presentar diversas formas de desorganización. El sujeto puede «perder el hilo», saltando de un tema a otro («descarrilamiento» o pérdida de las asociaciones); las respuestas pueden tener una relación oblicua o no tener relación alguna con las preguntas («tangencialidad»); y, en raras ocasiones, el lenguaje puede estar tan gravemente desorganizado que es casi incomprensible y se parece a la afasia receptiva en su desorganización lingüística («incoherencia» o «ensalada de palabras»). Puesto que la desorganización leve del habla es frecuente e inespecífica, el síntoma debe ser suficientemente grave como para deteriorar la efectividad de la comunicación. Durante los períodos prodrómico y residual de la esquizofrenia puede presentarse una desorganización del pensamiento o el lenguaje menos grave (Criterio C).

El comportamiento gravemente desorganizado (Criterio A4) puede manifestarse en varias formas que comprenden desde las tonterías infantiloides hasta la agitación. Cabe observar problemas en cualquier forma de comportamiento dirigido a un fin, ocasionando dificultades en la realización de actividades de la vida cotidiana como organizar las comidas o mantener la higiene. El sujeto puede presentarse exageradamente despeinado, vestir de una forma poco corriente o presentar un comportamiento sexual claramente inapropiado (ej. masturbarse en público) o una agitación inmotivada.

Los comportamientos motores catatónicos (Criterio A4) incluyen una importante disminución de la reactividad al entorno que, algunas veces, alcanza un grado extremo de falta de atención (estupor catatónico) manteniendo una postura rígida y resistiendo la fuerza ejercida para ser movido (rigidez catatónica), la resistencia activa a las órdenes o los intentos de ser movido (negativismo catatónico), el asumir posturas inapropiadas o extrañas (posturas catatónicas) o una actividad motora excesiva sin propósito ni estímulo provocador (agitación catatónica).

Los síntomas negativos de la esquizofrenia (Criterio A5) constituyen una parte sustancial de la morbilidad asociada con el trastorno. Tres síntomas negativos —aplanamiento afectivo, alogia y abulia— están incluidos en la definición de esquizofrenia. La alogia (pobreza del habla) se manifiesta por las réplicas breves, lacónicas y vacías. La abulia está caracterizada por una incapacidad para iniciar y persistir en actividades dirigidas a un fin. La persona puede permanecer sentada durante largo tiempo y mostrar poco interés en participar en el trabajo o las actividades sociales.

PREVALENCIA

La prevalencia de la esquizofrenia se estima actualmente entre el 0.5 y el 1 % de la población mundial (1). Puesto que la esquizofrenia tiende a ser crónica, las tasas de incidencia son considerablemente inferiores a las tasas de prevalencia y se estiman en aproximadamente 1/10.000 al año. En México, de acuerdo a De la Fuente et al (3), la prevalencia de la esquizofrenia en la población adulta de las zonas urbanas se estima en 1.2% para los hombres y 0.9 % para las mujeres con un total de 1% para ambos sexos. De igual forma reportó que dentro de la población de pacientes que se encuentran hospitalizados en Hospitales Psiquiátricos el 33% de los hombres y el 29% de las mujeres cuenta con el diagnóstico de esquizofrenia (3).

La esquizofrenia se encuentra en todas las sociedades y en distintas áreas geográficas, presenta una mayor incidencia en hombres que en mujeres y existe una mayor incidencia de la enfermedad en las zonas urbanas en comparación a las rurales.

CURSO

La edad media de inicio para el primer episodio psicótico de la esquizofrenia es a mitad de la tercera década de la vida en los varones y al final de esa década en las mujeres (1). El inicio puede ser brusco o insidioso, pero la mayoría de los sujetos muestran algún tipo de fase prodrómica manifestada por el lento y gradual desarrollo de diversos signos y síntomas (1).

La edad de inicio puede tener significado tanto fisiopatológico como pronóstico. Los sujetos con un inicio a una edad más temprana suelen ser varones y tienen peor adaptación premórbida, menor nivel de estudios, más evidencia de anormalidades cerebrales estructurales, signos y síntomas negativos más sobresalientes, más evidencia de deterioro cognoscitivo evaluado neuropsicológicamente y peor evolución. Por el contrario, los sujetos con un inicio más tardío son más a menudo mujeres, muestran menor evidencia de anormalidades cerebrales estructurales o deterioro cognoscitivo y presentan una mejor evolución (1). La esquizofrenia implica una disfunción en una o más de las principales áreas de actividad (ej. las relaciones interpersonales, el trabajo, los estudios o el cuidado de uno mismo) Típicamente, el funcionamiento es claramente inferior al que se habría alcanzado antes del inicio de los síntomas. Sin embargo, si la alteración empieza en la infancia o la adolescencia, más que un deterioro de la actividad puede existir un fracaso en la consecución de lo que sería esperable para el sujeto. Para llegar a esta conclusión puede ser útil comparar al sujeto con sus hermanos no afectados. El progreso educativo está frecuentemente alterado y el sujeto puede ser incapaz de finalizar la escolaridad. Muchos sujetos son incapaces de mantener un trabajo durante períodos largos de tiempo y sus empleos tienen un nivel inferior al de sus padres. La mayoría (60-70 %) de los sujetos con esquizofrenia no se casan y tienen contactos sociales relativamente limitados (2). La disfunción persiste durante una parte sustancial del curso del trastorno y no parece ser resultado directo de un síntoma en particular.

ETIOLOGÍA

Los procesos etiológicos por los cuales es generada la fisiopatología de la esquizofrenia aún son desconocidos, sin embargo existe evidencia de estudios de familia y gemelos que han otorgado importantes factores genéticos (4). Estudios de ligamiento y asociación han dado fuerte evidencia de ocho sitios de interés (1); 1q21-22, 6p22-24, 6p21-22, 8p21-22, 10p11-15, 13q14-32, 15q13-15, y 22q11-13. Análisis más exhaustivos de estos sitios en los cromosomas han llevado a la identificación de varios genes candidatos entre los que destacan: el receptor de nicotina alpha-7, DISC 1, GRM 3, disbindina, COMT, NRG 1, RGS 4, y G 72.

Cada uno de estos genes parece hacer una pequeña contribución para generar vulnerabilidad hacia la esquizofrenia. Sin embargo aún se desconoce si existen más genes involucrados y que combinaciones son necesarias para producir el trastorno.

También han sido identificados algunos factores ambientales que podrían contribuir al desarrollo de la esquizofrenia (1), estos incluyen complicaciones gestacionales y perinatales, exposición durante el embarazo a infecciones de influenza, incompatibilidad Rh, o el nacimiento en meses de invierno. La naturaleza de estos factores sugiere un proceso patológico del neurodesarrollo sin embargo los mecanismos fisiopatológicos asociados aún permanecen desconocidos (4).

SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA (2)

Los subtipos de esquizofrenia están definidos por la sintomatología predominante en el momento de la evaluación. Si bien las implicaciones pronósticas y terapéuticas de los subtipos son variables, los tipos paranoide y desorganizado tienden a ser, respectivamente, los de menor y mayor gravedad. El diagnóstico de un subtipo en particular está basado en el cuadro clínico que ha motivado la evaluación o el ingreso más

recientes y por tanto, puede cambiar con el tiempo. Es frecuente que el cuadro incluya síntomas que son característicos de más de un subtipo. La elección del subtipo se apoya en el siguiente algoritmo: se asigna el tipo catatónico siempre y cuando haya síntomas catatónicos acusados (independientemente de la presencia de otros síntomas); se asigna el tipo desorganizado siempre que predomine un comportamiento y lenguaje desorganizados, y que sea patente una afectividad aplanada o inapropiada (a menos que aparezca en el tipo catatónico); se asigna el tipo paranoide en caso de que predomine una preocupación causada por ideas delirantes o cuando existan alucinaciones frecuentes (a menos que se den en el tipo catatónico o el desorganizado). El tipo indiferenciado es una categoría residual que describe cuadros en los que predominan síntomas de la fase activa que no cumplen los criterios para los tipos catatónico, desorganizado o paranoide. El tipo residual es para aquellos cuadros en los que hay manifestaciones continuas de la alteración, sin que se cumplan ya los criterios para la fase activa. A continuación se describen los criterios diagnósticos para cada subtipo de esquizofrenia.

Paranoide:

Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:

- A. Preocupación por una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.
- B. No hay lenguaje desorganizado, ni comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada.

Desorganizada:

Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:

- A. Predominan:
 - (1) lenguaje desorganizado
 - (2) comportamiento desorganizado
 - (3) afectividad aplanada o inapropiada
- B. No se cumplen los criterios para el tipo catatónico.

Catatónica:

Un tipo de esquizofrenia en el que el cuadro clínico está dominado por al menos dos de los siguientes síntomas:

- (1) inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida la flexibilidad cérica) o estupor
- (2) actividad motora excesiva (que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos)
- (3) negativismo extremo (resistencia aparentemente inmotivada a todas las órdenes o mantenimiento de una postura rígida en contra de los intentos de ser movido) o mutismo
- (4) peculiaridades del movimiento voluntario manifestadas por la adopción de posturas extrañas (adopción voluntaria de posturas raras o inapropiadas), movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas llamativas
- (5) ecolalia o ecopraxia

Indiferenciada:

Un tipo de esquizofrenia en que están presentes los síntomas del Criterio A, pero que no cumple los criterios para el tipo paranoide, desorganizado o catatónico.

Residual:

Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:

A. Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.

B. Hay manifestaciones continuas de la alteración, como lo indica la presencia de síntomas negativos o de dos o más síntomas de los enumerados en el Criterio A para la esquizofrenia, presentes de una forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

FISIOPATOLOGÍA.

Debido a que la esquizofrenia produce alteraciones en algunas, pero no en todas las funciones cerebrales, es razonable el suponer que algunas regiones específicas del cerebro o circuitos neurales se encuentran involucrados en las manifestaciones clínicas (5).

Resulta evidente que la función fisiológica en cualquier sistema del cerebro involucra procesos bioquímicos y la disfunción puede hacerse presente en cualquiera de estos procesos, por lo anterior han surgido teorías que se basan en tres principales vertientes (5). La teoría dopaminérgica es la más prominente y estudiada de estas hipótesis:

Dopamina y esquizofrenia (5)

Esta teoría surgió de observaciones sobre la acción de diversos fármacos y drogas: las drogas que incrementan la actividad dopaminérgica como la cocaína, L-dopa y metilfenidato pueden producir síntomas psicóticos similares a la esquizofrenia, cuando estas sustancias son administradas a pacientes con esquizofrenia pueden producir alucinaciones, ilusiones y trastornos en el pensamiento, en contraste las sustancias que poseen la capacidad de bloquear a los receptores postsinápticos de la dopamina reducen los síntomas psicóticos. Estudios postmortem han confirmado que existe una elevación de los receptores postsinápticos D2 medidos en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), también han sido reportados incrementos en los niveles de dopamina en la amígdala, esta hipótesis parece viable para explicar los síntomas positivos de la esquizofrenia pero no para el resto. Sin embargo el exceso en la dopamina podría estar restringido a las vías que se proyectan en los ganglios basales y el sistema límbico, mientras que una deficiencia de la dopamina podría estar restringida a las áreas mesocorticales lo cual explicaría la coexistencia de síntomas negativos.

Glutamato y Esquizofrenia (1)

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro e interviene en la transmisión cortico – cortical, cortico – subcortical y talámico cortical. Este neurotransmisor se liga a receptores ionotrópicos y metabotrópicos; los ionotrópicos incluyen el N – metil- D- aspartato (NMDA), kainato y alfa- amino – 3 hidroxil – 5 – metil – 4 ácido isoxazopropionico (AMPA). Ha sido observado un rol importante del NMDA en la regulación del comportamiento y la cognición, en pacientes con esquizofrenia se ha observado una función anormal de los receptores de NMDA en particular en la corteza prefrontal así como en el hipocampo.

Acetilcolina y esquizofrenia (1)

La acetilcolina actúa sobre los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos, estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro incluyendo la neocorteza, hipocampo y ganglios basales. Mecanismos colinérgicos han sido implicados en la regulación de la atención, memoria, procesamiento, memoria de trabajo, y procesos integradores sensoriales, los cuales se encuentran afectados en pacientes con esquizofrenia.

Además los pacientes con esquizofrenia son más propensos a desarrollar dependencia a los cigarrillos que la población general, estudios postmortem han demostrado disminución de los receptores muscarínicos M1 y M4 en el caudado, putamen e hipocampo.

Otros neurotransmisores (1)

La amplia inervación de la corteza frontal y el sistema límbico por neuronas serotoninérgicas y el efecto modulador de estas sobre las neuronas dopaminérgicas, ha llevado a numerosos investigadores a postular un rol de este neurotransmisor en la fisiopatología de la esquizofrenia. Ellos observaron una fuerte actividad antagonista de la

clozapina sobre la serotonina y otros antipsicóticos de segunda generación ha demostrado efectividad para el tratamiento de síntomas positivos crónicos y pacientes resistentes al tratamiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con esquizofrenia debe realizarse en forma integral; por lo tanto debe incluir tratamiento farmacológico, terapia grupal y grupos psicoeducativos (6).

El tratamiento de esta enfermedad debe perseguir tres metas (6):

1. Reducir o eliminar los síntomas.
2. Maximizar la calidad de vida y la capacidad adaptativa del sujeto.
3. Promover y mantener la recuperación el mayor tiempo posible.

La piedra angular de este tratamiento son los fármacos antipsicóticos. Antes de 1952 no existía ningún tratamiento farmacológico que hubiese demostrado efectividad. Fue hasta la introducción de la clorpromazina en Francia en 1952 y en 1954 en Estados Unidos, que inició la nueva era de terapéutica (5). Los antipsicóticos utilizados en la esquizofrenia tienen propiedades farmacológicas muy variadas a continuación se describen sus características.

Antipsicóticos típicos o clásicos. (6)

Se caracterizan por ser antagonistas competitivos de los receptores dopaminérgicos, aunque también actúan sobre otros receptores (adrenérgicos, muscarínicos, etc.). Suelen ser eficaces sobre los síntomas positivos de la enfermedad, sin embargo son muy poco eficaces para los síntomas negativos y en general no son muy bien tolerados por los pacientes. Presentan con frecuencia efectos secundarios adversos entre los que se encuentran: hipotensión, visión borrosa, galactorrea, ginecomastia, estreñimiento y síntomas extrapiramidales entre otros. Los antipsicóticos típicos de baja potencia precisan

ser administrados a dosis altas, por lo que predomina su acción sedante, los de alta potencia, en cambio, requieren dosis inferiores y muestran mayores efectos adversos extrapiramidales.

Antipsicóticos atípicos. (6)

El desarrollo de la clozapina como primer antipsicótico atípico a finales de la década de los sesenta, representó un incremento significativo de la efectividad farmacológica de estos fármacos desde la introducción de la clorpromazina. Desde entonces nuevos antipsicóticos han sido introducidos: la risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol entre otros. Estos fármacos además de actuar sobre las vías dopaminérgicas también presentan actividad sobre vías serotoninérgicas. (6)

Estos fármacos tienen las siguientes características generales :

- Baja incidencia de síntomas extrapiramidales.
- Incremento en su eficacia.
- Son útiles en disminuir síntomas negativos de la enfermedad.
- Menor incremento de prolactina.

Estas consideraciones han llevado a que los antipsicóticos atípicos sean empleados actualmente como fármacos de primera elección tanto en pacientes crónicos como en pacientes de reciente diagnóstico.

CONCEPTO DE “REMISIÓN” EN ESQUIZOFRENIA

A principios del 2005, Andreasen et al (7), publicó un artículo sobre las estrategias para definir el concepto de remisión en esquizofrenia. Identifica tres áreas primarias que deben ser abordadas; El psicoticismo, la desorganización del pensamiento y los síntomas

negativos. Estas áreas fueron correlacionadas con los criterios del DSM IV y finalmente a ítems específicos de diversos instrumentos psicométricos como las escalas *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) y *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS).

En particular para el PANSS, 8 ítems fueron identificados como los más relevantes, los autores sugieren que en orden para calificar un estatus de remisión; los pacientes deben puntuar menor o igual a 3 en estos 8 ítems. Esta puntuación además deberá ser mantenida por al menos seis meses. En la tabla siguiente (7) se muestran los ítems antes mencionados.

Ítems de criterios de remisión propuestos

| Dimensión de la psicopatología | Criterio del DSM-IV | Ítems de la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS) y de la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) | | Ítems de la Escala de Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) | | Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) | |
|---|--|---|--|---|-----------------|---|-----------------|
| | | Criterio | Número de ítems de la puntuación total | Criterio | Número del ítem | Criterio ^b | Número del ítem |
| Psicoticismo (distorsión de la realidad) | Ideas delirantes | Ideas delirantes (SAPS) | 20 | Ideas delirantes | P1 | Grandiosidad | 8 |
| | | | | Contenido extraño del pensamiento | G9 | Desconfianza Contenido extraño del pensamiento | 11 15 |
| Desorganización | Alucinaciones | Alucinaciones (SAPS) | 7 | Comportamiento alucinatorio | P3 | Comportamiento alucinatorio | 12 |
| | Lenguaje desorganizado | Trastorno formal del pensamiento positivo (SAPS) | 34 | Desorganización conceptual | P2 | Desorganización conceptual | 4 |
| | Comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico | Comportamiento extravagante (SAPS) | 25 | Manierismos/posturas extrañas | G5 | Manierismos/posturas extrañas | 7 |
| Síntomas negativos (enlentecimiento psicomotor) | Síntomas negativos | Aplanamiento afectivo (SANS) | 7 | Embotamiento afectivo | N1 | Embotamiento afectivo | 16 |
| | | Avoliación/ apatía (SANS) | 17 | Retraimiento social | N4 | Ningún sintoma relacionado claramente | |
| | | Anhedonia/ asocialidad (SANS) | 22 | | | | |
| | | Alogia (SANS) | 13 | Falta de espontaneidad | N6 | Ningún sintoma relacionado claramente | |

^a La remisión sintomática exige conservar, durante un período de 6 meses, puntuaciones coincidentes de intensidad como mínimo leve en todos los ítems. Los ítems de la escala de evaluación se clasifican por el número del ítem.

^b La implementación de los criterios de la BPRS puede complementarse con los criterios de la SANS para evaluar la remisión total.

En el 2007 Opler M. et al (8), realiza una validación estadística de los criterios para determinar la “remisión” o “no remisión” en la esquizofrenia y reporta que hasta el 85% de los pacientes que presentan un puntaje total en el PANSS mayor a 60 puntos se clasificaran como “sin remisión” mientras hasta el 75% de los pacientes que presenten un puntaje menor a 60 se clasificarán como “en remisión”. Es de acuerdo a estos puntajes

previamente expuestos que los pacientes serán agrupados en este estudio en dos grupos para su comparación: “en remisión” y “sin remisión”

CONCEPTO DE FARMACOGENÓMICA (9).

La farmacogenómica estudia la forma como las variaciones del genoma influyen en la respuesta a medicamentos. Su principal valor médico consiste en:

- 1) la identificación de individuos en quienes se puede predecir si un fármaco será eficaz y a qué dosis o por el contrario si el fármaco se debe evitar por alto riesgo de toxicidad o porque el paciente nunca responderá a él.
- 2) Identificar blancos moleculares susceptibles de ser intervenidos por fármacos.

Recientemente la introducción de los conceptos de la farmacogenómica al campo clínico han impactado hacia la individualización del tratamiento farmacológico y por tanto podrían contribuir a incrementar la eficacia y seguridad en los tratamientos (10).

Recientemente algunos polimorfismos naturales del gen MDR1 han sido correlacionados con efectos clínicos potenciales. Este gen codifica para la proteína llamada GlucoproteínaP (también suele emplearse el término Glicoproteína) (10). La Glucoproteína P (P-gp) es un transportador de membrana dependiente de ATP, su estudio comenzó en 1976 cuando Juliano y Ling et al reportaron la expresión de una proteína de 170 kDa en células tumorales de ovarios de hámster, las cuales presentaban resistencia a la colchicina. Debido a que esta proteína alteraba la permeabilidad a la colchicina los autores decidieron nombrarla Glucoproteína P (P-gp) (11).

Estructura genómica y sitios de polimorfismo.

En 1986 (12), el gen que codifica esta proteína fue decodificado y designado como MDR1 o ABCB1. El gen MDR1 del cromosoma 7q21 cuenta con 28 exones que codifican una proteína con 1280 aminoácidos. Mickley et al (13) reportaron la primer evidencia de polimorfismos naturales en este gen, ellos encontraron dos polimorfismos de nucleótidos simples en el exón 21, el G2677T y 24 G2995A.

Shen et al (1986), notó que durante la selección del fármaco, la expresión del RNA m del gen MDR1 o ABCB1 se incrementaba en la línea de células con carcinoma (14), sin amplificación del genoma del DNA, lo que sugería que esta activación podría ser debido a mutaciones genéticas, por lo que iniciaron la búsqueda de probables mutaciones y polimorfismos esto llevó a la hipótesis de que cambios en las secuencias del DNA podrían afectar la codificación de esta proteína y, por lo tanto, sus propiedades de transportador, lo que podría influenciar la respuesta a los medicamentos y su toxicidad. Luego de las mejoras en las técnicas, las variantes de polimorfismos más comunes del gen ABCB1 en las cuales se han enfocado los estudios de farmacogenética incluyen 2677G>T/A y 3435C>T (15), los cuales han sido asociados con alteraciones de la actividad de la P-gp. Las investigaciones entre la relación que guardan los polimorfismos del gen ABCB1 y la administración de fármacos, se han enfocado casi exclusivamente al rol limitante de la P-gp en la absorción intestinal, solo recientemente algunos estudios se enfocaron en otros campos, por ejemplo en la regulación de la digoxina, encontrando que el polimorfismo 2677G>T disminuye la acumulación intracelular de digoxina in vitro, lo que indica un incremento de la función de P-gp (16).

En el 2002, Fellay et al (10), publicó la primera investigación sobre los efectos farmacodinámicos de los polimorfismos del gen ABCB1 en la respuesta a medicamentos antiretrovirales en el VIH y encontró que en el polimorfismo 3435T se incrementa la respuesta inmunológica a la terapia antiretroviral.

Localización en tejidos humanos y funciones básicas

Cordon-Cardo et al (10) reportó que la distribución de la Glucoproteína P incluye tejidos sanos como los enterocitos del epitelio luminal del Intestino delgado, los hepatocitos de la superficie canalicular, el epitelio de la superficie apical de los túbulos renales y el endotelio capilar en su superficie luminal que comprende parte de la barrera hemato - encefálica (BHE). El patrón de distribución antes descrito, indica que la P- gp, podría

influir la respuesta y toxicidad a xenobióticos, así como su farmacocinética y farmacodinámica.

Substratos farmacológicos

La P-gp reconoce y transporta una variedad de fármacos, incluyendo agentes citotóxicos (paclitaxel, colchicina), antibióticos (eritromicina y levofloxacina), inmunosupresores (ciclosporina), inotrópicos (digoxina), calcio antagonista (diltiazem y verapamil), antiretrovirales (ritonavir y saquinavir) (14).

El rol de la P-gp en la barrera hemato-encefálica.

La P-gp también se encuentra expresada en la barrera hemato-encefálica e incluso se encuentra sobre expresada en el tejido epiléptico si se compara con tejido normal, lo que sugiere un rol en la epilepsia refractaria a tratamiento. La P-gp ha sido implicada en el transporte de fenitoina y carbamazepina. En 2003 Siddiqui et al (17), reportó que el polimorfismo ABCB1 3435T presentó mayor probabilidad de presentar buena respuesta al tratamiento farmacológico para la epilepsia, lo que sugiere una disminución de la actividad de la P-gp.

El papel de la P-gp con los antipsicóticos.

En el 2007 Zhu et al (18), reportó que el paso por la barrera hemato-encefálica tanto de la risperidona como de su metabolito la paliperidona es regulado por la acción de la P-gp, demostrando que los ratones a los que se había retirado el gen MDR1 mostraban concentraciones significativamente superiores en plasma tanto de risperidona como de su metabolito paliperidona en comparación con sus controles.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe alguna asociación entre las variantes polimórficas del gen MDR1 y la respuesta terapéutica a risperidona en pacientes con esquizofrenia?

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no existe mucha información disponible en el campo de la neurobiología de la remisión clínica en la esquizofrenia. La falta de remisión de los síntomas de la esquizofrenia está forzando a los psiquiatras a prescribir múltiples medicamentos para el tratamiento de estos pacientes, esta práctica se encuentra basada más en la experiencia clínica que en evidencia científica y conocimiento de los procesos fisiopatológicos que ocurren detrás de una falta de remisión. Lo anterior incrementa los riesgos a desarrollar efectos adversos así como incrementa los costos de tratamientos que por sí mismos ya resultan incosteables para la mayoría de los pacientes. Es por esta razón que se vuelve imprescindible continuar con investigaciones que nos den conocimiento acerca de los procesos que ocurren detrás de una falta de remisión a la esquizofrenia.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Establecer si existen diferencias estadísticamente significativas entre las variantes del gen MDR1 y la respuesta clínica a risperidona en pacientes con esquizofrenia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estandarizar la técnica para determinar variantes polimórficas del gen MDR1.
2. Establecer las frecuencias alélicas de cada polimorfismo en pacientes con esquizofrenia que se encuentren “en remisión” o “sin remisión”, al ser tratados con risperidona.
3. Determinar si existen o no diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias alélicas y las variables clínicas (“en remisión” o “sin remisión”).

HIPÓTESIS

Alguna de las variantes polimórficas del gen MDR1 se asociará con las variables clínicas “en remisión” o “sin remisión” en los pacientes tratados con risperidona.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Observacional, comparativo, transversal, retrolectivo.

Población en estudio; selección y tamaño de la muestra

Se estudiaron pacientes con esquizofrenia diagnosticados mediante los criterios del DSM IV versión TR, la muestra fue obtenida de pacientes de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”. El tamaño de la muestra constó de 52 pacientes que cumplían criterios para ser considerados dentro del grupo “en remisión” y 48 pacientes que cumplían criterios para ser considerados dentro del grupo “sin remisión” de acuerdo a los criterios previamente descritos de Adreassen et al (2005).

Procedimiento

Se realizó una exhaustiva revisión de los expedientes de pacientes en monoterapia con risperidona, posteriormente fueron seleccionados aquellos que cumplían los criterios antes descritos para ser considerados “en remisión” o “sin remisión”, se les localizó y se

les invitó a participar mediante la firma del consentimiento informado, se aplicó una entrevista y se procedió a la toma de la muestra de sangre venosa.

Análisis Farmacogenético.

1- Extracción de ADN genómico.

Se obtuvo el ADN mediante el uso del kit de extracción Wizard Genomic DNA Purification a partir de 5 ml de sangre periférica.

2- Análisis de los polimorfismos C3435T y G2677T/A del gen MDR1.

La genotipificación de cada una de las regiones se realizó mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción fue de 5 ml y presentó las siguientes condiciones de reacción: 20 ng de genómico DNA, 2.5 µL de TaqMan Master Mix y 0.125 µL de 20x de las sondas "Assay made to order". La amplificación fue llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación alélica fue llevado a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

A. Criterios de inclusión:

1. Pacientes con esquizofrenia diagnosticada con los criterios del DSM-IV TR que acudieran al INPRFM.
2. Que aceptaron participar en el estudio por medio de la firma de la carta de consentimiento informado.

3. El paciente y dos generaciones arriba, para poder ser considerados en el estudio, debieron haber nacido en México.
4. Que hayan sido tratados mediante monoterapia con risperidona, durante un periodo de por lo menos 3 meses.
5. Que se encontraran estables en su padecimiento.

B. Criterios de exclusión:

1. Pacientes que presentaran fase aguda de la enfermedad

C. Criterios de eliminación:

1. Los pacientes que habiendo aceptado al principio y una vez iniciado el estudio quisieron dejar de participar en él mismo.
2. Aquellos en los que la muestra sanguínea fue insuficiente o con pobre calidad para el análisis genético.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

1. *Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia – de 5 factores (PANSS)*

| VARIABLES | MEDICION | TIPO |
|-------------------------------------|--------------------------------|------------|
| Sexo | Mujer, hombre | Dicotómica |
| Edad | Años | Continua |
| Respuesta clínica | “En remisión” o “sin remisión” | Dicotómica |
| Tipos de polimorfismos del gen MDR1 | C3435T , G2677T/A | Dicotómica |
| PANSS | Escala | Ordinal |

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se realizó una comparación entre los grupos de pacientes “en remisión” y “sin remisión” mediante X^2 ; para corroborar que las variables alélicas se encontraran bajo equilibrio de ligamiento se utilizó el equilibrio de Hardy - Weinberg, el cual establece que la composición genética de una población permanece en equilibrio mientras no actúe la selección natural ni ningún otro factor y no se produzca ninguna mutación.

Posteriormente se llevó a cabo un análisis de segregación de haplotipos para considerar si alguno de los diferentes haplotipos para ambos polimorfismos se encontraba asociado a cada uno de los subgrupos de síntomas de la PANSS o con cada uno de los 8 ítems propuestos por Andreasen et al (2005) como “primordiales” para valorar el concepto de “remisión” en esquizofrenia.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Se trató de un estudio observacional con riesgo mínimo para el paciente ya que solo se extrajeron 5 ml de sangre periférica. Los procedimientos fueron explicados al paciente y a su familiar, así como el motivo del estudio, apoyados en la carta de consentimiento informado. Fueron utilizados métodos de asepsia y antisepsia, así como material estéril para reducir al mínimo el riesgo de infección en los pacientes. El estudio contó con la aprobación formal del comité de ética de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRF).

ORGANIZACIÓN

Recursos humanos y materiales

El interrogatorio y toma de muestra fueron llevados a cabo por el médico residente interesado, la muestra fue trasladada hasta las instalaciones del Laboratorio de Genética del INPRF, donde la Investigadora Beatriz Camarena y su equipo de colaboradores, en conjunto con el residente interesado procesaron las mismas y analizaron los resultados.

Evaluación de costos

El total de los costos de material y procesamiento de las muestras genéticas, fué absorbido por el departamento de Biología Molecular del INPRF, debido a que esta investigación en particular está a cargo de la Investigadora Beatriz Camarena.

Cronograma de actividades

Se entregó el anteproyecto de tesis el día 14 de septiembre de 2009 de acuerdo a lo estipulado por el comité de tesis de la institución. Encontrándose el interesado cursando el segundo semestre del segundo año de la residencia, posteriormente se realizaron las correcciones necesarias al anteproyecto de investigación entregando el protocolo definitivo el día 07 de diciembre de 2009. Una vez que el protocolo final fue aceptado por el Comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” fue impreso el material necesario para el estudio y posteriormente en los primeros meses del año 2010 se inició la recolección de la muestra invitando a los pacientes a participar en el proyecto gracias al uso de la carta de consentimiento informado. En el mes de mayo de 2010 se llevó a cabo la recolección, el análisis y la interpretación de datos obtenidos hasta ese momento, posteriormente se realizaron presentaciones consecutivas de los avances los cuales fueron entregados de acuerdo a las fechas estipulados por el comité de tesis para ello. Se continuó el estudio realizando un análisis definitivo de resultados en el mes de febrero del 2011 y se completó la escritura de la tesis para ser impresa a finales del mes de marzo del 2011 entregándose en la fecha estipulada para ello.

El siguiente cronograma de actividades resume las actividades realizadas.

| Actividad | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| Entrega de anteproyecto de investigación | X | | | |
| Revisión y cambio de correcciones | X | | | |
| Entrega de protocolo definitivo | X | | | |
| Revisión por el comité de ética | X | | | |
| Fotocopiado del material impreso a ocupar | X | | | |
| Inclusión de sujetos de la muestra | X | X | | |
| Aplicación de los instrumentos y escalas | | X | | |
| Recolección de resultados | | X | X | |
| Primer análisis de resultados | | | X | |
| Avances del estudio | | | X | |
| Análisis definitivo de resultados | | | X | |
| Escritura y redacción de la tesis | | | X | |
| Impresión de la Tesis | | | | X |
| Entrega de Tesis | | | | X |

- A. R2-2: septiembre 2009 - febrero 2010.
- B. R3-1: marzo 2010 – agosto 2010.
- C. R3-2: septiembre 2010 – febrero 2011.
- D. R4-1: marzo 2011.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.

La muestra consistió de 100 pacientes, los cuales fueron divididos en dos grupos de acuerdo a los criterios descritos por Andreassen et al (2005), el grupo “en remisión” (n=52

pacientes) y el grupo “sin remisión” (n= 48 pacientes). Los pacientes en ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su edad, nivel de escolaridad, sexo e inicio del padecimiento (tabla 1).

Tabla 1. Características Sociodemográficas.

| | "EN REMISIÓN" | "SIN REMISIÓN" |
|--|-----------------|-----------------|
| EDAD (AÑOS) | 33.2 (DE=10.3) | 34.2 (DE=10.4) |
| ESCOLARIDAD (AÑOS) | 11.8 (DE=4) | 11.1 (DE=2.8) |
| SEXO | H:69%, M:31% | H:67%, M: 33% |
| EDAD DE INICIO DEL PADECIMIENTO (AÑOS) | 24.7 (DE=9.4) | 22.2 (DE=7.2) |
| DURACIÓN PSICOSIS NO TRATADA (SEMANAS) | 10.5 (DE=190.2) | 23.7 (DE=196.1) |

Sin embargo es importante mencionar que encontramos una asociación entre una mayor Duración de la Psicosis no Tratada (DPNT) y el grupo de pacientes “Sin Remisión”.

COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS DE GENOTIPO, ALELOS Y DE HAPLOTIPO CON LA RESPUESTA CLÍNICA.

En la tabla 2, se muestran tanto la frecuencia de genotipos como la frecuencia alélica para el polimorfismo C3435T para ambos grupos de la muestra. Es importante mencionar que

se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la frecuencia de genotipos del gen MDR1. El genotipo TT se presentó con mayor frecuencia en los pacientes dentro del grupo “sin remisión”, mientras que el genotipo CT se presentó con mayor frecuencia en los pacientes dentro del grupo “en remisión”. Sin embargo esta diferencia no fue encontrada al realizar el análisis estadístico de la frecuencia alélica entre ambos grupos.

Tabla 2. Frecuencia de Genotipos y Alelos del polimorfismo C3435T del gen MDR1

| | | FRECUENCIA DE GENOTIPOS | | | FRECUENCIA ALÉLICA | |
|----------------|-------|-------------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|
| | | CC | TT | CT | C | T |
| | n=100 | | | | | |
| "EN REMISION" | n=52 | 13 (0.25) | 5 (0.10) | 34 (0.65) | 60 (0.58) | 44 (0.42) |
| "SIN REMISION" | n=48 | 10 (0.21) | 15 (0.31) | 23 (0.48) | 43 (0.45) | 53 (0.55) |
| | | $\chi^2= 7.37$ | | | $\chi^2=3.33$ | |
| | | g =2 | | | g =1 | |
| | | p= 0.0248 | | | p= 0.649 | |

En cuanto al polimorfismo G2677T/A, no fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas, ni en la frecuencia de genotipos, ni en la frecuencia alélica, entre ambos

grupos (Tabla 3). Es importante mencionar que los genotipos fueron agrupados en tres grupos (GG,GA/GT,AA/TT/TA) de acuerdo a lo reportado en estudios previos (19,20).

Tabla 3. Frecuencia de Genotipos y Frecuencia Alélica (G2677T/A)

| | FRECUENCIA DE GENOTIPOS | | | | FRECUENCIA ALÉLICA | | |
|----------------|-------------------------|----------------|-----------|-----------|--------------------|---------------|-----------|
| | n=100 | GG | GA/GT | AA/TT/TA | G | T | A |
| «EN REMISIÓN» | n=52 | 13 (0.25) | 25 (0.48) | 14 (0.27) | 51 (0.49) | 41 (0.39) | 12 (0.12) |
| «SIN REMISIÓN» | n=48 | 11(0.23) | 28 (0.58) | 9 (0.17) | 50 (0.52) | 35 (0.36) | 11 (0.12) |
| | | $\chi^2= 3.56$ | | | | $\chi^2=0.21$ | |
| | | gl=4 | | | | gl=2 | |
| | | p= 0.53 | | | | p= 0.90 | |

En la tabla 4, se muestra la frecuencia de haplotipos en los que se estudió si se encontraban o no en desequilibrio de ligamiento (ambos grupos de la muestra). No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas que asociaran la respuesta clínica con alguno de los haplotipos. Es importante mencionar que ambos polimorfismos (C3435T y G2677T/A) fueron encontrados en equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE).

Tabla 4. Frecuencia de Haplotipos en análisis de Desequilibrio de ligamiento (Por grupos)

| HAPLOTIPOS | | FRECUENCIA DE HAPLOTIPOS BAJO DESEQUILIBRIO DE ENLACE | | |
|------------|----------|---|----------------|-------------------------|
| C3435T | G2677T/A | "EN REMISIÓN" | "SIN REMISIÓN" | |
| C | G | 0.364745 | 0.345439 | REFERENCIA * |
| C | T/A | 0.213686 | 0.093337 | OR = 0.47274 p=0.221098 |
| T | G | 0.125451 | 0.174969 | OR = 1.71477 p=0.371178 |
| T | T/A | 0.296118 | 0.386255 | OR = 1.58127 p=0.232356 |

p(HWE) = 0.108573

p(HWE) = 0.547800

Al realizar la comparación de los resultados de cada uno de los subgrupos de síntomas de la escala PANSS con cada uno de los haplotipos para ambos polimorfismos (C3435T y G2677T/A) encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el haplotipo (T -T/A) y una mayor gravedad de los síntomas depresivos, el resto de los subgrupos de síntomas no mostró diferencias estadísticamente significativas como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Frecuencia de Haplotipos de acuerdo a subgrupos de PANSS

| HAPLOTIPOS | | S/ POSITIVOS | | S/ NEGATIVOS | | S/ COGNITIVOS | | S/ DEPRESIVOS | | S/ EXCITABILIDAD | |
|------------|----------|--------------|------------|--------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|------------------|--------------|
| C3435T | G2677T/A | OR (IC95%) | P | OR (IC95%) | P | OR (IC95%) | P | OR (IC95%) | P | OR (IC95%) | P |
| C | G | 0.494735 | | 0.818409 | | 0.454996 | | 0.233198 | | 0.113088 | REFERENCIA * |
| C | T/A | 1.441912 | p=0.108246 | 1.467402 | p=0.945941 | 0.920513 | p=0.738169 | 0.439750 | p=0.975254 | 0.186162 | p=0.100422 |
| T | G | 1.250271 | p=0.372603 | 1.688509 | p=0.480968 | 1.012746 | p=0.645033 | 0.509160 | p=0.868669 | 0.181613 | p=0.061165 |
| T | T/A | 0.804693 | p=0.248881 | 1.279091 | p=0.993144 | 0.727482 | p=0.420782 | 0.332259 | p=0.020006 | 0.179915 | p=0.583659 |

Por último al analizar los resultados de cada uno de los 8 Items de la escala PANSS, propuestos por Andreasen et al (2005), como primordiales para la valoración del concepto de “remisión” con cada uno de los haplotipos de ambos polimorfismos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas como puede observarse en la Tabla 6.

Tabla 6. Frecuencia de Haplotipos de acuerdo a criterios de Andreasen.

| C3435T | HAPLOTIPOS | | IDEAS DELIRANTES | CONTENIDO EXTRAÑO DEL PENSAMIENTO | | COMPORTAMIENTO ALUCINATORIO | | DESORGANIZACIÓN CONCEPTUAL | | MANIERISMOS | | EMBOTAMIENTO AFECTIVO | | RETRAIAMIENTO SOCIAL | | FALTA DE ESPONTANEIDAD | |
|--------|------------|-------------|------------------|-----------------------------------|------------|-----------------------------|------------|----------------------------|------------|-------------|------------|-----------------------|------------|----------------------|------------|------------------------|-------------|
| | G267T/A | OR (IC 95%) | | OR (IC 95%) | P | OR (IC 95%) | P | OR (IC 95%) | P | OR (IC 95%) | P | OR (IC 95%) | P | OR (IC 95%) | P | OR (IC 95%) | P |
| | | | F | | | | | | | | | | | | | | |
| C | G | 0.107764 | | 0.098045 | | 0.116107 | | 0.118657 | | 0.124634 | | 0.117313 | | 0.120944 | | 0.282657 | REFERENCIA* |
| C | T/A | 0.240961 | p=0.711507 | 0.244244 | p=0.341243 | 0.254300 | p=0.851604 | 0.209442 | p=0.819223 | 0.267180 | p=0.471226 | 0.238170 | p=0.483749 | 0.238867 | p=0.874568 | 0.582756 | p=0.823088 |
| T | G | 0.230137 | p=0.888359 | 0.244424 | p=0.574530 | 0.217898 | p=0.285610 | 0.273683 | p=0.885168 | 0.276388 | p=0.690823 | 0.276175 | p=0.360570 | 0.304201 | p=0.341885 | 0.812877 | p=0.583042 |
| T | T/A | 0.145154 | p=0.346491 | 0.143162 | p=0.348552 | 0.147462 | p=0.440347 | 0.151202 | p=0.437628 | 0.147985 | p=0.237490 | 0.196804 | p=0.720084 | 0.179142 | p=0.802353 | 0.456941 | p=0.309186 |

DISCUSIÓN

Los estudios farmacogenéticos tienen como finalidad encontrar variantes genéticas asociadas con la respuesta clínica a determinados medicamentos, uno de los muchos genes que han sido estudiados es el MDR1. Hoffmeyer et al (21) reportó que el alelo C del polimorfismo C3435T del gen MDR1 se asocia a una mayor expresión y función de la Glucoproteína P (P –gp). Posteriormente Jamroziak et al (22) reportaron que el alelo T está asociado a una menor actividad de la P-gp en células cancerosas.

En el área de las neurociencias también se han reportado importantes hallazgos. Maleki et al (23) en un estudio realizado en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento, reportaron que el riesgo de resistencia era mayor en pacientes con los genotipos CC que en los pacientes con el genotipo TT. Rojnic et al (24) en un estudio realizado con el objetivo de determinar la asociación de los polimorfismos de los genes 5 HT2C, MDR1 y el incremento de peso en pacientes con esquizofrenia, reportaron una menor expresión de la P- gp y una mayor accesibilidad de la risperidona al cerebro, en los pacientes con el alelo T del polimorfismo C3435T así como un incremento de los efectos adversos de la risperidona incluyendo incremento de peso. Incluso los autores comentan que sería posible “predecir” que los pacientes con genotipo TT presentarían un incremento de los efectos adversos, mientras que los pacientes con genotipos CC podrían ser “resistentes” a los efectos adversos de la risperidona.

El propósito del presente estudio fue identificar si algunas de las variantes del gen MDR1 se asociaban con la respuesta clínica a risperidona en pacientes con esquizofrenia. Al analizar los resultados podemos observar que la Duración de la Psicosis no Tratada (DPNT) fue mayor en el grupo de pacientes categorizados en el grupo “Sin Remisión”. Esto es consistente con lo reportado previamente (Black et al 2001, Perkins et al 2004, Crespo et al 2007). Cabe mencionar que la DPNT definida como el intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas psicóticos y el inicio de un tratamiento farmacológico adecuado ha sido descrita como un factor asociado al pronóstico de la esquizofrenia (28). Por lo que nuestros datos son consistentes con lo reportado previamente.

Los principales hallazgos de nuestro estudio muestran que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de genotipos del polimorfismo C3435T del gen MDR1 y los pacientes categorizados en los grupos “en remisión” o “sin remisión”. El genotipo TT se presentó con mayor frecuencia en los pacientes del grupo “sin remisión”, mientras que el genotipo CT se presentó con mayor frecuencia en los pacientes del grupo “en remisión”. Lo anterior podría estar indicando que el genotipo TT, asociado a una menor actividad de la P- gp (como se describió previamente) podría generar un incremento del paso de los medicamentos (21) a través de la barrera hemato encefálica, lo que se reflejaría en los pacientes como una mayor presentación de

efectos adversos a los medicamentos y por ende alterar el apego al tratamiento, mientras que el genotipo CT, al presentar una mayor acción de la P-gp podría proporcionar mayor tolerabilidad a los efectos adversos de los medicamentos y, por ende, mejorar el apego al tratamiento de los pacientes. Sin embargo, para poder demostrar lo anterior de forma objetiva se requeriría un estudio longitudinal en el cual fuesen observados pacientes en cohortes a lo largo de su tratamiento, con mediciones periódicas de los niveles de concentración de los medicamentos en el líquido céfaloraquídeo. Pero es importante destacar que hasta la fecha no existen estudios publicados similares a nuestro estudio, de tal manera que este sería el primer reporte dentro del área de genética psiquiátrica.

Con respecto al polimorfismo G2677T/A en el presente estudio no se encontró asociación entre alguna de las variantes y la respuesta clínica a la risperidona.

Finalmente, al llevar a cabo el análisis de haplotipos, ninguno se asoció con la respuesta clínica a la risperidona.

Sin embargo, nos propusimos analizar si alguno de los haplotipos se asociaba con alguna de las subescalas de la PANSS. El análisis de los subgrupos de síntomas positivos, negativos, cognitivos y de excitabilidad no presentó diferencias estadísticamente significativas. Pero como un hallazgo interesante encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el haplotipo (T-TA) y el incremento de severidad de los síntomas depresivos de acuerdo al subgrupo de síntomas depresivos en la escala de PANSS. Lo anterior podría sugerir que esta región en lugar de estar asociada a la respuesta clínica, estaría más relacionada con la presentación sintomatológica del padecimiento (en este caso los síntomas depresivos) lo cual consideramos es un hallazgo importante de este estudio. De manera interesante nuestro hallazgo podría estar asociado al de Ming Lin et al (29) quien realizó un estudio en 100 pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y reportó que el haplotipo (T – TA) se encontraba asociado a un incremento de la severidad de los síntomas depresivos, medidos con la escala de Hamilton. Sin embargo es importante resaltar que esta asociación solo la pudimos llevar a cabo de forma indirecta ya que para poder realizar una asociación directa son necesarios estudios en los cuales la medición de los síntomas depresivos

en los pacientes con esquizofrenia sean realizados con un instrumento desarrollado específicamente para valorar el nivel de depresión en la esquizofrenia como la escala de Calgary ya que podrían existir elementos de confusión como la gravedad o el enmascaramiento con los síntomas negativos propios del padecimiento.

Existen limitaciones en este estudio que es importante mencionar. Primero: las concentraciones en el líquido céfaloaraquídeo de la risperidona y de otros antipsicóticos no fueron medidas, por lo que solo se pudieron realizar asociaciones indirectas entre los polimorfismos del gen MDR1 y los efectos terapéuticos de los medicamentos. Segundo: debido al tamaño pequeño de la muestra, el poder del estudio podría no ser suficiente para detectar otras posibles diferencias entre los grupos estudiados. Tercero: el diseño de este estudio al ser transversal y retrolectivo, limita obtener información que pudiera ser relevante para el análisis presente.

A pesar de esto, este estudio es un primer esfuerzo para relacionar la respuesta clínica al tratamiento en pacientes con esquizofrenia con los diferentes polimorfismos del gen MDR1 en población mestiza mexicana, en el cual encontramos asociaciones clínicas de interés.

Estudios subsecuentes con muestras mayores, determinaciones de las concentraciones de líquido céfaloaraquídeo de los medicamentos, formación de cohortes y un diseño prospectivo permitirán realizar correlaciones directas, por lo que son necesarios para profundizar en este interesante campo de la farmacogenómica en Psiquiatría.

CONCLUSIONES

1. El gen MDR1 se encuentra asociado con la respuesta clínica a risperidona en pacientes con esquizofrenia.
2. El polimorfismo C3435T del gen MDR1 se encuentra asociado con la respuesta clínica a risperidona en pacientes con esquizofrenia sin remisión.

A pesar de las limitaciones de este estudio, este podría ser un avance importante en el desarrollo de una terapia individualizada para los pacientes con esquizofrenia.

REFERENCIAS

1. Kaplan and Sadock. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8a Ed. Edit. Lippincott Williams & Wilkins. 2005, pp 1330-1345.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4° Ed. Text Revision, 2000.
3. De la Fuente R, Medina Mora M, Caraveo J. Salud Mental en México. 1ª Ed. Edit. Fondo de Cultura Económica. 1997. Pp 117-124.
4. Stahl Stephen. Essential psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications, 3a Ed, Edit Cambrige Medicine, 2008, pp 535 – 542.
5. Schatzberg A. Psicofarmacología clínica, 4a edición, editArs Medica, 2007 pp 48 – 60
6. Asociación Psiquiátrica Mexicana. Manual de Psicofarmacología. 1ª edición. 2007. Pp: 86 – 130.
7. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005;162:441—9.
8. Opler MC, Yang LH, Caleo S, Alberti P. Statistical validation of the criteria for symptom remission in schizophrenia. BMC Psychiatry. 2007;7:35.
9. Isaza C, Sepulveda – Arias JC, Henao J. La farmacogenómica en Medicina. Colombia médica. 2009.(40). 327 – 46
10. Chinn LW, Kroetz DL. ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls, and promise. ClinPharmacolTher. 2007 Feb;81(2):265-9.
11. Kimura Y, Morita S, Matsuo M, et al. Mechanism of multidrug recognition by MDR1/ABCB1. CancerScience. 2007. no. 9. 1303–1310
12. Mizutani T, Masuda E, Nakai T, et al. Genuine Functions of P-Glycoprotein (ABCB1). CurrentDrugMetabolism, 2008, 9, 167-174

13. De luca V, Mundo E, Trakalo J, et al. Investigation of polymorphism in the MDR1 gene and antidepressant-induced mania. *The Pharmacogenomics Journal* .2003.3, 297–299.
14. Leiri I, Takane H, Otsubo K, et al. The MDR1 (ABCB1) Gene Polymorphism and its Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (9): 553-576
15. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, et al. Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Predict Antidepressant Treatment Response in Depression. *Neuron* 2008,57, 203–209.
16. Kato M, Fukuda T, Serretti A, et al. ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry*.2008. 32. 398–404
17. Ozgon GO, Bebek N, Gul G, et al. Association of MDR1 (C3435T) Polymorphism and Resistance to Carbamazepine in Epileptic Patients from Turkey. *Eur Neurol* 2008;59:67–70.
18. Zhu HJ, Wang JS, Markowitz JS, et al. Risperidone and Paliperidone Inhibit P-Glycoprotein Activity In Vitro. *Neuropsychopharmacology*. 2007. 32, 757–764.
19. Levran O, O'Hara K, Peles E, et al. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Human Molecular Genetics*, 2008, Vol. 17, No. 14.
20. Urayama KY, Wiencke JK, Buffler P, et al. MDR1 Gene Variants, Indoor Insecticide Exposure, and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1172-1177.
21. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variants and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 97: 2517-24.

22. Jamroziak K, Mlynarski W, Balcerczak E, Mistygacz M, et al. (2004). Functional C3435T polymorphism of MDR1 gene: an impact on genetic susceptibility and clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur. J. Haematol.* 72: 314-321.
23. MalekiM, SayyahM, KamgarpourF, et al. Association between ABCB1-T1236C Polymorphism and Drug Resistant Epilepsy in Iranian Female Patients. *Iranian Biomedical Journal* 14 (3): 89-96 (July 2010)
24. Rojnic K, Medved V, Božina N, et al. The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 160 (3). pp. 308-315, 2008.
25. Black K, Peters L, Rui Q, et al. Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program. *Schizophr Res* 2001;47(2-3):215-222.
26. Perkins D, Lieberman J, Gu H, Tohen M, McEvoy J, et al. HGDH Research Group. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry* 2004;185:18-24.
27. Crespo-Facorro B, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, et al. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res* 2007;41(8):659- 666.
28. García I, Fresán A, Medina – Mora M.E, et al. Impacto de la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en el curso y pronóstico de la esquizofrenia. *Salud Mental* 2008;31:479-485.
29. Ming Lin K, Chiu YF, Tsai IJ, et al. ABCB1 gene polymorphisms are associated with the severity of major depressive disorder and its response to escitalopram treatment. *Pharmacogenetics and Genomics* 2010, Vol 00 No 00.

ANEXOS

Variaciones genéticas de la CYP2D6 y MDR1 en el metabolismo de los antipsicóticos: estudio en sujetos con esquizofrenia paranoide respondedores y no respondedores a tratamiento con risperidona

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Nombre del paciente: _____

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Objetivo del Estudio

El objetivo de este estudio es investigar la asociación que existe entre la respuesta o falta de respuesta al tratamiento con risperidona en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia paranoide y unas variantes genéticas.

Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información. Para el diagnóstico y evaluación de los pacientes se utilizarán entrevistas médicas y se requerirá de una muestra de sangre de su parte para estudiar unas variantes genéticas que se han asociado a la respuesta o falta de respuesta al tratamiento con risperidona.

Procedimientos del estudio

Los pacientes que acepten participar en este estudio serán entrevistados por psiquiatras. Posteriormente se le realizará una entrevista en donde se evaluará el nivel de respuesta o falta de respuesta al tratamiento con risperidona a través de una escala de severidad de síntomas y las escalas de efectos secundarios. Se solicitará una muestra de sangre, la cantidad total de sangre que se extraerá para el estudio es de aproximadamente 10ml (que equivale a una cucharada sopera). En comparación, la cantidad total de sangre que se toma en una donación de sangre para la Cruz Roja es de 450ml. El riesgo por la extracción de sangre es mínimo y puede relacionarse con la aparición de un moretón, sin embargo, la sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado. Todos los materiales que se utilicen para la toma de las muestras de sangre son nuevos, estériles y serán abiertos en su presencia. En caso de que este procedimiento provoque una lesión, recibirá la atención médica necesaria por parte de los médicos involucrados en el estudio. Los investigadores involucrados en el estudio serán responsables de los gastos originados únicamente por lesiones secundarias a los procedimientos que se lleven a cabo durante la investigación. En el caso de que no acepte que su muestra sea empleada en futuros estudios, ésta será destruida una vez que se termine con los análisis de esta investigación.

Consignas

1. Se pedirá su cooperación para realizar las entrevistas.
2. Las entrevistas y el estudio genético serán sin cargo económico alguno.
3. Su participación en este estudio es voluntaria y previa consulta con los investigadores asignados, usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin inconvenientes para su futuro tratamiento.

Ventajas Posibles

1. Las evaluaciones realizadas en este estudio permitirán conocer mejor la naturaleza de las variantes genéticas asociadas a la respuesta o falta de respuesta al tratamiento farmacológico, en este caso, a la risperidona.
2. Usted podrá discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
3. No hay beneficio directo para los pacientes que aceptan participar en el protocolo, pero de forma indirecta usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza de las variaciones genéticas asociadas a la respuesta o falta de respuesta al tratamiento con risperidona.

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se asignará un código a los expedientes de los pacientes por lo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

Disposiciones Generales

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con los responsables del proyecto, Dr. Ricardo Saracco o Dra. Sol Durand al teléfono 56 55 28 11, Ext 173, durante horas regulares de trabajo.

Variaciones genéticas de la CYP2D6 y MDR1 en el metabolismo de los antipsicóticos: estudio en sujetos con esquizofrenia paranoide respondedores y no respondedores a tratamiento con risperidona

CARTA DE CONSENTIMIENTO

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con la 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.

Entiendo 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.

• Contacto

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar con el Dr. Ricardo Saracco o la Dra. Sol Durand al teléfono 56 55 28 11, Ext 173, durante horas regulares de trabajo.

Nombre y firma del paciente

Fecha

Nombre y firma del familiar o representante legal

Fecha

Nombre y firma del testigo

Fecha

Nombre y firma del testigo

Fecha

Nombre y firma del Investigador

Fecha

Su muestra será utilizada para crear un banco de DNA, es decir su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio.

SI USTED ACEPTA QUE SU MUESTRA DE SANGRE SEA EMPLEADA PARA FUTUROS ESTUDIOS GENÉTICOS, MANTENIENDO LA CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO POR FAVOR FIRME EN EL SIGUIENTE ESPACIO

Nombre: _____

Firma: _____

**ESCALA DE SINTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA LA ESQUIZOFRENIA
PANSS**

Nombre del paciente: _____ Fecha: _____

Instrucciones: Marque con un círculo la evaluación apropiada para cada ítem de la entrevista clínica que se especifica a continuación. Consulte el manual de evaluación para las definiciones de los ítems, la descripción de los puntos concretos y el procedimiento para la puntuación.

1 = ausente; 2 = mínimo; 3 = leve; 4 = moderado; 5 = moderadamente severo; 6 = severo; 7 = extremo.

1) SUBESCALA POSITIVA

| | | | | | | | | |
|-----|--------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| P1 | Delirios | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P3 | Conducta alucinatoria | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P5 | Grandiosidad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P6 | Susplicacia/persecución | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N7 | Pensamiento estereotipado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G1 | Preocupación Somática | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G9 | Contenidos de pensamientos inusuales | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G12 | Falta de juicio y discernimiento | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

2) SUBESCALA NEGATIVA

| | | | | | | | | |
|-----|--|---|---|---|---|---|---|---|
| N1 | Afecto adormecido o embotado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N2 | Retirada emocional | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N3 | Empatía limitada | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N4 | Retirada social apática/pasiva | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N6 | Dificultad para la conversación fluida | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G7 | Retraso motor | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G16 | Evitación social activa | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

3) SUBESCALA COGNITIVA

| | | | | | | | | |
|-----|-------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| P2 | Desorganización conceptual | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N5 | Dificultad para pensar en abstracto | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G5 | Manerismo y actitud postural | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G11 | Atención deficiente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G13 | Alteración de la voluntad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G15 | Preocupación | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G10 | Desorientación | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

4) SUBESCALA DE EXCITABILIDAD

| | | | | | | | | |
|-----|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| P4 | Excitación | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P7 | Hostilidad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G8 | Falta de cooperación | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G14 | Deficiente control de los impulsos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

5) SUBESCALA DE ANSIEDAD/DEPRESION

| | | | | | | | | |
|----|-----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| G2 | Ansiedad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G3 | Sentimiento de culpabilidad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G4 | Tensión | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G6 | Depresión | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

| ESCALA | TOTAL | PERCENTIL |
|--------------------|-------|-----------|
| Positiva | _____ | _____ |
| Negativa | _____ | _____ |
| Cognitiva | _____ | _____ |
| Excitabilidad | _____ | _____ |
| Ansiedad/Depresión | _____ | _____ |
| TOTAL | _____ | _____ |