



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE

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

Tesis para obtener el grado de especialista en Psiquiatría que presenta:

Dra. Sol Durand Arias

Asesores:

Tutor Teórico: Dr. Ricardo Saracco Álvarez

Tutor Metodológico: Dr. Jorge Palacios Casados

México, D.F., a 30 de mayo de 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.

A mis padres, por su presencia y apoyo incondicional, siempre.

A mi hermana y sobrinas, por su compañía y energía.

A mis amigos, que convirtieron el estrés en alegría.

A mis tutores, por su guía.

A los pacientes, que sin ellos no existiría un motivo para aprender y mejorar.

Un especial agradecimiento a la Dra. Beatriz Camarena y a todos los integrantes del laboratorio que dirige, a la Bióloga Sandra Hernández y al Ingeniero José Cortés por su invaluable apoyo y colaboración en la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

I. TÍTULO	1
II. INTRODUCCIÓN	2
III. MARCO TEÓRICO	4
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
V. JUSTIFICACIÓN	20
VI. OBJETIVOS	20
VII. HIPÓTESIS	21
VIII. METODOLOGÍA	21
IX. DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES	23
X. DESCRIPCIÓN DE LAS ESCALAS E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN	24
XI. PROCEDIMIENTO	25
XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
XIII. RESULTADOS	33
XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
XV. DISCUSIÓN	44
XVI. CONCLUSIONES	46
XVII. LIMITACIONES	46
XVIII. FORTALEZAS	47
XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

I. TÍTULO

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

II. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico que se caracteriza por la presencia de alteraciones en las esferas de la cognición, emoción, percepción y otros aspectos de la conducta. El curso de la enfermedad es crónico y existe un patrón progresivo de deterioro en el funcionamiento global del individuo con su entorno. Si bien el tratamiento farmacológico es la piedra angular para lograr disminuir y, en ciertos casos controlar algunas manifestaciones del padecimiento, se deben de considerar los aspectos de la intervención psicosocial, en especial con respecto a la rehabilitación del paciente al ambiente familiar, social y laboral.

La principal línea de tratamiento se basa en el uso de medicamentos antipsicóticos, mismos que recientemente han evolucionado al surgir los antipsicóticos de “segunda generación” o “atípicos”. Tanto los antipsicóticos típicos como atípicos tienen efectos secundarios importantes, mismos que deben ser considerados en la elección del fármaco de forma individual. La risperidona es un antipsicótico de segunda generación que logra aprovechar la combinación del antagonismo del receptor de dopamina D_2 y de serotonina $5-HT_{2A}$, por lo anterior se ha considerado como el fármaco “atípico más típico”. Este es bien tolerado por los pacientes ya que produce leve sedación, moderada ganancia ponderal y tiene un menor riesgo de producir efectos secundarios extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos típicos. La eficacia de la risperidona comparada con el haloperidol está bien establecida, en especial para la prevención de recaídas.

El metabolismo de los fármacos, incluyendo los antipsicóticos, se lleva a cabo principalmente en el hígado a través de enzimas metabolizadoras. El surgimiento de la farmacogenética, que se encarga de estudiar la influencia de los factores genéticos en la eficacia de un medicamento y los efectos secundarios, marca una era en la psiquiatría clínica en la que el genotipo o biomarcadores influyen en la elección terapéutica, aumentando la seguridad y eficacia de los medicamentos que comúnmente se utilizan.

En el caso de la risperidona se encuentra involucrado el funcionamiento del citocromo p450 a través de la enzima 2D6. Existen variantes polimórficas que identifican cuatro fenotipos de metabolismo: metabolizadores lentos (PM, por sus siglas en inglés), metabolizadores intermedios (IM), metabolizadores extensos (EM) y metabolizadores ultra-rápidos (UM). Estos fenotipos pueden relacionarse con las concentraciones plasmáticas del medicamento y por ende la respuesta al tratamiento y presencia de efectos secundarios.

El gen de la CYP2D6 es altamente polimórfico y se encuentra involucrado en la biotransformación de numerosos fármacos. A la fecha, se han definido más de 70 variaciones alélicas que conllevan a un amplio rango de actividad metabólica, que va desde nulo hasta ultra-rápido. Alrededor del 7-10% de la población caucásica son metabolizadores lentos de la CYP2D6, estos individuos no tienen un CYP2D6 funcional ya que no tienen la copia funcional del gen (homocigotos para el alelo nulo, mutación que lleva una proteína

truncada prematuramente y que por ende le falta la actividad de la debrisoquina-hidroxilasa). Estas personas tienden a tener una concentración elevada del fármaco metabolizado a una dosis convencional. En el otro extremo del espectro, los metabolizadores ultra-rápidos (con duplicación del gen CYP2D6 que resulta en un metabolismo excesivo de la actividad de la debrisoquina-hidroxilasa) que comprenden entre el 3-8% de la población caucásica y hasta el 30% en otros grupos étnicos, no logran llegar a concentraciones terapéuticas con la dosis estándar y pueden requerir elevarla para obtener una respuesta terapéutica.

El objetivo de este trabajo es describir las asociaciones entre las variantes polimórficas del metabolismo del CYP2D6 con la respuesta o falta de respuesta al tratamiento con risperidona en pacientes con esquizofrenia paranoide.

III. MARCO TEÓRICO

Esquizofrenia

La esquizofrenia se puede definir como un síndrome clínico con una psicopatología variable y disruptiva que involucra la cognición, emoción, percepción y otros aspectos de la conducta. La expresión de estas manifestaciones varía entre los pacientes y con el tiempo, sin embargo, el trastorno siempre es grave y crónico. La prevalencia de este trastorno es del 1% en la población general. Ambos sexos son afectados por igual, pero el comienzo del padecimiento tiende a ser más tardío en las mujeres.¹

De acuerdo con el estudio de *Global Burden of Disease* realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS, por sus siglas en español), la esquizofrenia es considerada actualmente una de las diez enfermedades que con más frecuencia llevan a la discapacidad en individuos entre los 18 y 45 años. Además, causa un alto grado de discapacidad, que alcanza 1.1 de los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs, *disability-adjusted life years*) y 2.8% de los años vividos con discapacidad (YLD, *years lived with disability*).²

Acuñado por Bleuler en 1911³ – quince años antes, Emil Kraepelin bautizó el trastorno como “*dementia praecox*” –⁴. En términos etimológicos, la esquizofrenia significa “*escisión de la mente*”, aunque no alude tanto a una división del pensamiento sino a una disociación entre la realidad personal y la colectiva, separadas por un conjunto de síntomas que convierten al padecimiento en un síndrome multiforme, en un abanico de padecimientos que permiten hablar de *esquizofrenias*, en plural.

La Clasificación Internacional de las Enfermedades versión 10 (CIE-10), realizada de forma consensual por la OMS, define a los trastornos esquizofrénicos como aquellos que se caracterizan por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, estas últimas en forma de embotamiento o falta de adecuación. En general, se conserva tanto la claridad de la conciencia como la capacidad intelectual, aunque con el paso del tiempo pueden presentarse déficit cognitivos. El trastorno compromete las funciones esenciales que dan a la persona normal la vivencia de su individualidad, singularidad y dominio de sí misma. El enfermo cree que sus pensamientos, sentimientos y actos más íntimos son conocidos o compartidos por otros. Puede presentar ideas delirantes en torno a la existencia de fuerzas naturales o sobrenaturales capaces de influir, de forma a menudo bizarra, en sus actos y pensamientos. Éste se siente el centro de todo lo que sucede. Son frecuentes las alucinaciones, especialmente las auditivas, que pueden comentar la propia conducta o los pensamientos del enfermo. Suelen presentarse otros trastornos de la percepción: los colores o los sonidos pueden parecer excesivamente vívidos o tener cualidades y características alteradas, y detalles irrelevantes de hechos

cotidianos pueden parecer de más importantes que la situación u objeto real. La perplejidad es frecuente desde el comienzo y suele acompañarse de la creencia de que las situaciones cotidianas tienen un significado especial, por lo general, siniestro y dirigido contra el propio enfermo. En el trastorno del pensamiento característico de la esquizofrenia, los aspectos periféricos e irrelevantes de un concepto, que en la actividad mental normal están soterrados, afloran a la superficie y son utilizados en lugar de los elementos pertinentes y adecuados para la situación. Así, el pensamiento se vuelve vago, elíptico, oscuro y su expresión verbal es a veces incomprensible. Son frecuentes los bloqueos e interpolaciones en el curso del pensamiento, y el enfermo puede estar convencido de que un agente extraño está robando sus pensamientos.

Las características más importantes de la afectividad son: superficialidad, carácter caprichoso e incongruencia. La ambivalencia y el trastorno de la voluntad se manifiestan como inercia, negativismo o estupor. También pueden presentarse síntomas catatónicos. El comienzo puede ser agudo, con trastornos graves del comportamiento conductual, o insidioso, con un desarrollo gradual de ideas y conductas extrañas. La evolución del trastorno se caracteriza por una gran variabilidad y no es inevitablemente crónico o deteriorante. Un porcentaje de casos, que varía en diferentes culturas y poblaciones, evoluciona hacia una recuperación completa o casi completa.

Hay que añadir las sub-clasificaciones de la enfermedad: a) *esquizofrenia paranoide*, con delirios y alucinaciones persecutorias; b) *esquizofrenia catatónica*, con mutismo y rigidez muscular, la cual es menos frecuente; c) *esquizofrenia desorganizada o hebefrénica*, en la que domina desde la adolescencia la incoherencia en el raciocinio, el lenguaje, la afectividad y la conducta; d) *esquizofrenia simple*, en la que no hay delirios, sólo empobrecimiento afectivo y aislamiento; e) *esquizofrenia indiferenciada*, con rasgos combinados de dos o más de los anteriores y f) *esquizofrenia residual*, de larga evolución, propia de quienes no han podido soportar la enfermedad sin secuelas importantes.⁵

Además, hay que señalar las características de los síntomas positivos y negativos, cuya denominación responde a su visibilidad. En la terminología psiquiátrica, son *síntomas positivos* de la esquizofrenia los que *suman* aspectos no existentes a la realidad del paciente, como las ideas delirantes, las falsas creencias o las alucinaciones; en cambio, son *síntomas negativos* los que le *restan* capacidades, como el embotamiento afectivo, el retraimiento social, la pérdida de vitalidad y la pobreza del pensamiento. Aunque unos y otros tienen igual gravedad y pueden afectar al enfermo de manera conjunta, hoy se suele considerar que los síntomas positivos tienen un carácter más transitorio y que pese a su espectacularidad son menos difíciles de combatir, mientras que los negativos, a veces confundidos con trastornos añadidos como la depresión, son menos identificables y más esquivos al tratamiento.

Los sujetos con esquizofrenia tienen una salud deficiente en comparación con la población general ya que tienen una comorbilidad importante: son fumadores y tienen mayor riesgo de usar de forma inadecuada el etanol y algunas drogas. Generalmente estos pacientes tienen una mala red de apoyo, es común la auto-negligencia y tienen una mala nutrición. Los medicamentos que se indican para estos pacientes pueden producir efectos secundarios que empeoran su estado de salud tanto física como psicológica. Mientras que los efectos secundarios asociados a los antipsicóticos están bien establecidos, se ha otorgado poca atención a la prevención o a tratar de minimizar su impacto.⁶

Tratamiento de la Esquizofrenia

La farmacoterapia es fundamental para el tratamiento de los síntomas psicóticos de las condiciones mentales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión e incluso las demencias.

Los antipsicóticos siguen siendo esenciales en el tratamiento de la esquizofrenia. Debido a su eficacia en controlar los síntomas positivos y la agresión, su introducción, en 1954, fue un parte-aguas en la farmacoterapia. Los antipsicóticos que se utilizan se pueden clasificar en dos grandes grupos: los antipsicóticos “típicos” o de “primera generación” que tienen una gran afinidad a receptores dopaminérgicos; y los “atípicos” o de “segunda generación”, los cuales tienen un perfil de unión a receptores más variado.

Desde finales de los 80's, los antipsicóticos atípicos han sido desarrollados en un intento de aumentar la eficacia y disminuir los efectos secundarios. La clozapina, el más viejo, fue reintroducido en 1989 mientras que la olanzapina, **risperidona**, quetiapina y ziprasidona aparecieron en el mercado en 1993, 1996, 1997 y 2001 respectivamente. En la actualidad, los antipsicóticos atípicos han reemplazado de forma parcial a los antipsicóticos típicos debido a su eficacia en síntomas positivos, negativos y cognitivos, asociados a un mejor perfil de efectos secundarios ya que reducen los efectos secundarios de tipo extrapiramidal. En adultos, los antipsicóticos atípicos son agentes de primera línea en psicosis y, más recientemente, en padecimientos como trastornos del ánimo y de ansiedad.⁷

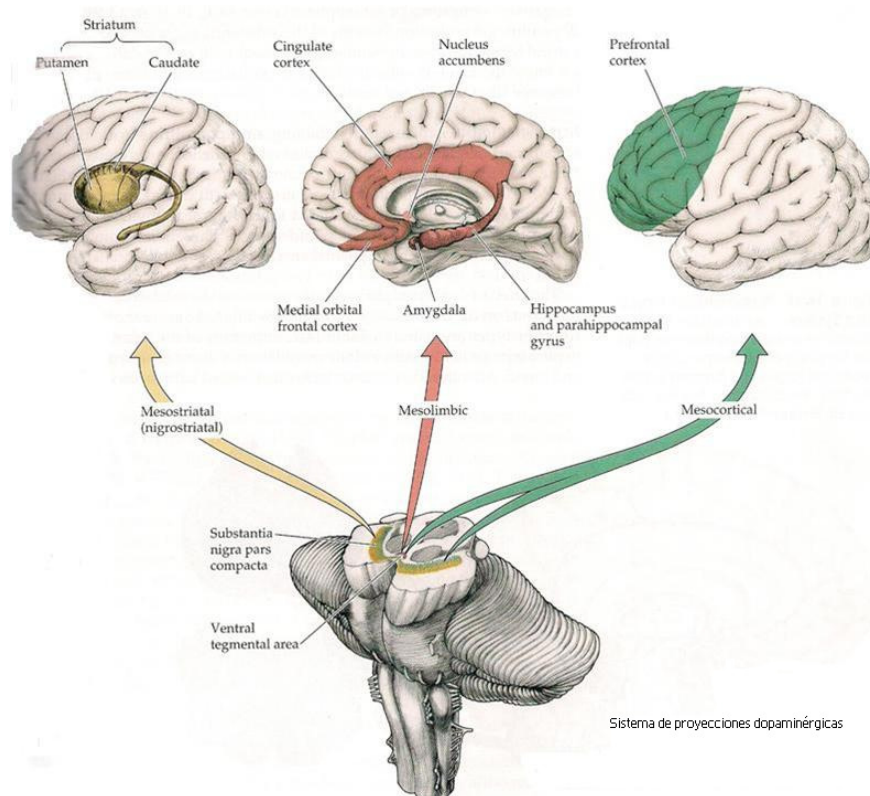
Risperidona

La risperidona, un antipsicótico atípico o de segunda generación. Es un derivado benzisoxazol con una gran afinidad por los receptores 5-HT_{2A} y D₂, una afinidad alta relativa por los receptores α₁-adrenérgicos e histaminérgicos H₁ y moderada para los α₂-adrenérgicos. Carece de una afinidad significativa para los receptores colinérgicos y de la familia D₁.

La risperidona se absorbe rápidamente después de la administración oral, con niveles bajos en plasma a la hora de la toma. Se metaboliza a través de la hidroxilación del anillo tetrahidropiridopirimidinona en la posición 7 y 9 y por la N-dealquilación oxidativa. Su metabolito mayor, la 9-hidroxirisperidona, es activo y tiene un perfil de afinidad a receptores similar al de su componente original⁸.

Debido a que la hidroxilación de la risperidona es catalizada por la CYP2D6, la vida media del compuesto varía de acuerdo a la actividad de la enzima. En metabolizadores extensos, la vida media es de 3 horas aproximadamente. Los metabolizadores lentos utilizan mayormente la vía oxidativa y tienen una vida media que puede exceder las 20 horas.

La risperidona posee dos mecanismos que le confieren características atípicas. El antagonismo parcial de 5-HT_{2A} protege ante efectos secundarios neurológicos inducidos por el antagonismo D₂ y puede mejorar los síntomas negativos y las funciones cognitivas a través de la modulación mesocortical de la actividad dopaminérgica. A diferencia de otros antipsicóticos atípicos, la risperidona no se diferencia de los agentes convencionales en su constante disociación por los receptores D₂. Esta característica es quizá la responsable del riesgo de aparición de síntomas extrapiramidales a dosis elevadas, así como de una mayor propensión para la hiperprolactinemia.



Fuente: Modificado de Blumenfeld H. 2002.⁹

Los primeros ensayos multicéntricos del uso de risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia sugirieron un rango de dosis óptima entre 4-8 mg/d para una mayor eficacia y pocos efectos secundarios extrapiramidales. Sin embargo, los sujetos de esos primeros ensayos eran paciente crónicos con dosis altas de medicamento, además de que la duración de los estudios era corta (entre 6 y 8 semanas) y examinaban dosis de risperidona entre 2-16 mg/d. Las investigaciones clínicas posteriores sugirieron que, debido a la población tan heterogénea de la práctica clínica, la dosis de 6 mg/d no era del todo apropiada.

Los datos de los primeros ensayos clínicos en esquizofrenia en los años 90s indicaban que la dosis óptima de risperidona en la mayoría de los pacientes era entre 6-8 mg/d. Estas dosis eran efectivas en tratar la psicosis sin presentar una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales que los comparados con placebo. Sin embargo, estos primeros estudios fueron llevados a cabo en pacientes hospitalizados con el diagnóstico de esquizofrenia crónica agudizada, por lo tanto no se considera una población típica y, por ende, no se pueden generalizar los resultados.

En 1999, Lemmens y colaboradores¹⁰ analizaron la información de 27 ensayos clínicos abiertos, doble ciego, de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y que se encontraban en tratamiento con risperidona, con un total de 3,298 sujetos. El meta-análisis mostró que no se encontraba un mayor eficacia de la risperidona a dosis mayores de 4 mg/d. Este análisis también indicó que los factores asociados con mayor severidad de los síntomas extrapiramidales incluyeron la dosis de risperidona mayor a 8 mg/d. Los autores concluyeron que 4 mg/d es una dosis inicial apropiada para la mayoría de los pacientes con esquizofrenia episódica. Sugirieron también que dosis más altas podrían ser apropiadas para pacientes con esquizofrenia crónica y dosis menores para pacientes con un primer episodio psicótico o de edad avanzada.

Kasper¹¹ examinó la información derivada de los ensayos clínicos y estudios de mercado con risperidona para ayudar a los médicos a determinar la dosis clínicamente apropiada de risperidona para obtener una adecuada eficacia y efectos secundarios mínimos. Los resultados concluyeron de forma consistente que la dosis de risperidona entre 4-6 mg/d es la adecuada para pacientes con esquizofrenia crónica. Las dosis menores se consideraron adecuadas para pacientes en un primer episodio psicótico y de edad mayor avanzada.

En conclusión, en pacientes vírgenes a tratamiento con risperidona, es recomendable iniciar a dosis de 1-2 mg/d, con incrementos de 0.5-1 mg cada 6 a 7 días hacia un objetivo de 4 mg/d. Las dosis mayores a 6 mg/d no otorgan un mayor beneficio y se han asociado a una mayor presencia de síntomas extrapiramidales.¹²

La farmacología sigue siendo un área de estudio, no solo para la creación de nuevos compuestos farmacológicos, sino para obtener un mayor conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos existentes, así como su impacto que tienen sobre el cuerpo humano. En este sentido, tenemos a la

farmacogenética, que es la rama de la medicina que estudia la influencia de las características genéticas en la respuesta a un medicamento.

El surgimiento de la farmacogenética marca una era en la psiquiatría clínica en la que se reconoce como el genotipo o biomarcadores influyen en la elección terapéutica, aumentando la seguridad y eficacia de los medicamentos que comúnmente se utilizan.

Farmacogenética

La medicina individualizada es una de las grandes promesas de la medicina molecular en el Siglo XXI. Se trata de la adaptación de terapias individualizadas a través de herramientas genéticas y moleculares. La genética molecular permite explicar y predecir los patrones interindividuales de respuesta variable a las sustancias. Se puede decir entonces que la meta de la farmacogenómica es determinar los factores genéticos que influyen en la respuesta terapéutica y el surgimiento de los efectos secundarios. La farmacogenética/farmacogenómica trata de definir la influencia de los factores genéticos en la eficacia de un medicamento y los efectos secundarios de estos. Mientras que la farmacogenética se enfoca en las consecuencias farmacológicas de la mutación de un solo gen; la farmacogenómica considera de forma simultánea numerosos genes y su mutua interacción.¹³

La farmacogenética es el campo de la medicina donde la genética del individuo es considerada durante el desarrollo de los fármacos con el objetivo de crear terapias individualizadas, incrementando así el número de respondedores y disminuyendo el número de reacciones adversas en los pacientes. Aunque los factores como poco apego, factores ambientales e interacciones farmacológicas pueden afectar el resultado terapéutico de forma importante, existen ejemplos donde la alteración en la constitución de un gen influye en el resultado terapéutico. En general, se puede encontrar una variación farmacogenética importante en la diferencia interindividual de la respuesta al tratamiento en los siguientes niveles: 1) transportadores; 2) enzimas metabolizadoras; 3) blanco de acción de los fármacos y 4) otros biomarcadores genéticos.

La farmacodinamia y la farmacocinética son llevadas a cabo por diferentes sistemas, por lo que presentan una diferencia en su arquitectura genética. La farmacodinamia tiene como objetivo presentar la influencia genética de magnitud desconocida emergente de la actividad de múltiples genes, cada uno con un efecto pequeño. La farmacocinética, por su parte, revela una determinación genética fuerte la cual es influenciada por variantes de algunos genes. En la actualidad, los resultados en la psicofarmacogenética que se pueden extrapolar a la práctica clínica están dados principalmente por la farmacocinética.¹⁴

Las diferencias clínicas interindividuales en la respuesta al tratamiento farmacológico en términos de efectos benéficos, adversos o ausentes, están establecidos en toda la medicina. Al interpretar cómo es

que la variabilidad influye en el resultado de la terapia farmacológica en cada individuo, se tienen que considerar diversos factores: la salud general del paciente, el pronóstico y apego al tratamiento, la severidad de la enfermedad, la calidad del medicamento prescrito y el perfil genético. La variabilidad individual en la respuesta al tratamiento puede ser entendida como una combinación de factores que afectan la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento. Los genes candidatos en los estudios de farmacogenética incluyen el polimorfismo de las enzimas metabolizadoras, los transportadores y los blancos del medicamento que afectan las vías relacionadas con el trastorno.¹⁵

Metabolismo de los fármacos

Los agentes farmacológicos pueden interactuar a diferentes niveles. El metabolismo de los medicamentos se puede definir como las modificaciones químicas que ocurren en un ambiente biológico para facilitar la excreción del xenobiótico en el cuerpo. Además, el metabolismo puede resultar en la formación de metabolitos activos que tienen propiedades farmacológicas similares a las del compuesto original o con diferentes acciones biológicas, incluyendo la habilidad de alterar el metabolismo de otros compuestos químicos.

El hígado es el sitio primario del metabolismo de los fármacos, aunque también contribuyen otros tejidos como el riñón, cerebro, piel, sangre, pulmón y mucosa gastrointestinal. La mayoría de los medicamentos se transforman en las reacciones de fase I o II. Las reacciones de fase I dan como resultado la conversión del fármaco madre, usualmente a través de oxidación, reducción o hidrólisis hacia un metabolito más hidrofílico. La fase II involucra la inactivación del fármaco a través de la unión química con una sustancia endógena, tal como ácido glucurónico, glicina, glutatión o glutamina, o a través de conjugación con grupos acetato, sulfato o metilo para facilitar la excreción renal¹⁶.

Las reacciones oxidativas son de las más importantes en la fase I del metabolismo de los fármacos. Estas están mediadas por la familia de enzimas que constituyen el sistema del citocromo P450 (CYP). Al menos 17 familias de genes de CYP han sido definidas en mamíferos y más de 30 genes humanos han sido identificados. Los genes que codifican para las enzimas CYP pueden estar presentes en diferentes formas o cantidades en las personas.

Citocromo P450

Los citocromos P450 (CYP) que participan en el metabolismo de fármacos tienen una variabilidad interindividual considerable tanto a nivel de su expresión como de su actividad catalítica. Esta variabilidad se

debe tanto a factores ambientales como genéticos. Los factores genéticos incluyen polimorfismos en la codificación y secuenciación regulatoria de los genes del P450 y de las proteínas que regulan su expresión genética. El polimorfismo genético se define como una diferencia genética hereditaria que ocurre en la población con una frecuencia del 1%. El tipo más común de polimorfismo es la sustitución de una sola base (polimorfismo de un solo nucleótido), pero también existen las deleciones e inserciones que van desde un par hasta miles de bases. En el caso de los citocromos P450, la deleción completa del gen o la inserción de una copia de un gen adicional es lo más común. Los polimorfismos pueden llevar a una alteración en la función en el producto genético siendo llamados “significativamente funcionales”.

Entender la farmacogenética de los citocromos P450 que contribuyen a la oxidación de fármacos es importante por varias razones. Los fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho y un metabolismo oxidativo predominantemente por una isoforma P450 tienen un mayor riesgo de producir toxicidad. Los individuos con polimorfismos que se traducen en niveles altos de actividad enzimática pueden presentar un rápido metabolismo del fármaco y, por ende, una falta de respuesta terapéutica.¹⁷

Con respecto a la penetrancia de los genes polimórficos en la disposición y acción del fármaco, es evidente que los genes codificadores de enzimas metabolizadoras tienen un rol importante debido a la gran influencia que tienen sobre la eliminación de éste. Se estima que el 20-25% de las terapias farmacológicas están influenciadas por estos polimorfismos a tal punto que se ve afectado el resultado terapéutico y que el CYP juega un papel importante ya que éstas enzimas son las responsables del 80% del metabolismo de los fármacos en la fase I.

Las enzimas del citocromo P450 están involucradas en el metabolismo de diferentes xenobióticos, así como fármacos relevantes en la práctica médica.¹⁸ Como se mencionó anteriormente, dentro de la psiquiatría, los antipsicóticos son un tipo de medicamentos ampliamente utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos.

Los polimorfismos de los genes que codifican a los transportadores o receptores de fármacos pueden, en algunos casos, influenciar el resultado terapéutico, pero el número de ejemplos donde esta variación es de importancia clínica es menor. Hasta la fecha, es evidente que la variabilidad en los genes que codifican a las enzimas metabolizadoras generalmente afecta el resultado del tratamiento farmacológico y que los polimorfismos del CYP450 juegan un papel importante. Debido a esta variabilidad, la población se puede clasificar en los siguientes tres fenotipos mayores:

- *Metabolizadores ultra-rápidos* (UM, por sus siglas en inglés) – con presencia de dos o más genes codificando para cierto citocromo.
- *Metabolizadores extensos* (EM, por sus siglas en inglés) – con presencia de dos genes funcionales.

- *Metabolizadores lentos* (PM, por sus siglas en inglés) – ausencia de enzima funcional debido a genes defectuosos o ausentes.

En la última década se ha añadido el estatus de *metabolizadores intermedios* (IM, por sus siglas en inglés) que consiste en la presencia de un alelo funcional y uno defectuoso o dos alelos parcialmente defectuosos.¹⁹

En los años 70's, dos equipos de investigación, uno en Inglaterra y otro en Alemania, observaron que algunos sujetos que participaban en estudios de farmacocinética con debrisoquina (un antihipertensivo simpaticolítico) y esparteína (un antiarrítmico y alcaloide oxicólico), presentaban efectos adversos inesperados. En ambos casos, los investigadores mostraron que los individuos afectados tenían incapacidad para oxidar el fármaco y que ese defecto metabólico era dado por un control monogénico que se heredaba de forma autosómica recesiva. Poco tiempo después se mostró que el metabolismo de esos fármacos era defectuoso debido a una deficiencia de los mismos fenotipos genéticos. Estudios subsecuentes mostraron que en esos sujetos también se encontraba alterado el metabolismo de otros fármacos como antidepresivos, antipsicóticos y beta-bloqueadores. Posteriormente se estableció que la responsable de ese metabolismo era una enzima del citocromo P450, ahora nombrada como CYP2D6. Subsecuentemente, se aislaron el cDNA y los clones genómicos, determinándose así las bases moleculares de este defecto.²⁰

Polimorfismo de la CYP2D6

La enzima CYP2D6 juega un papel importante en el metabolismo de los fármacos psicotrópicos, llegando a influir en la concentración plasmática de algunos como el haloperidol, tioridazina y risperidona. La expresión de las enzimas de la CYP2D6 se ha descrito principalmente en el hígado; sin embargo también se puede encontrar en otros tejidos como las células piramidales de la corteza cerebral e hipocampo y en las células de Purkinje del cerebelo.⁶

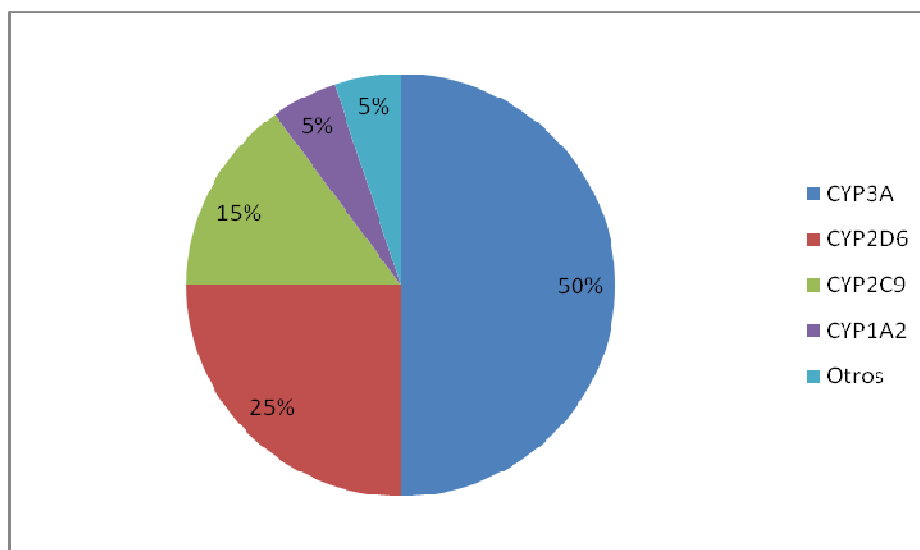
La inhibición o inducción del CYP es una de las principales causas de las interacciones farmacológicas. El rol de la polifarmacia en el desarrollo de efectos secundarios al medicamento no se limita a la competencia de un citocromo específico. Un medicamento (o sus metabolitos) pueden ser un sustrato para, o un inhibidor o inductor para el mismo CYP. Además, el medicamento (o sus metabolitos) pueden alterar la actividad de un CYP específico sin ser un sustrato. Por lo anterior, los medicamentos concomitantes pueden afectar los niveles séricos de sustratos del citocromo.

Los estudios de respuesta a tratamiento con antipsicóticos se han enfocado a los genes que codifican los blancos neuronales de estos medicamentos. Estos incluyen genes que codifican para receptores dopaminérgicos D₂, D₃ y D₄ (DRD2, DRD3, DRD4), receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} Y 5-

HT₆ (5-HTR2A, 5-HTR2C, 5-HTR6), receptores histaminérgicos H₁ y H₂; receptores muscarínicos; transportadores de neurotransmisores y otras moléculas señaladoras intracelulares.²¹ Existe evidencia que sugiere que el genotipo CYP2D6 puede afectar de forma parcial la respuesta al antipsicótico y la presencia de efectos secundarios. Los estudios in vitro, y más recientemente, in vivo, han reportado que la CYP2D6 cataliza el metabolismo de la risperidona hacia su metabolito mayor: 9-hidroxisisperidona.

Además, la CYP2D6 está implicada en la síntesis cerebral y hepática de la dopamina a través de la tiramina. Se ha querido explorar la posible relación entre los polimorfismos genéticos de la CYP2D6 y la etiología de la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson, ya que ambos resultan de un desbalance dopaminérgico (a la alza o a la baja, respectivamente) que podría ser el resultado de la exposición a neurotoxinas. Los resultados han sido ambiguos e incluso ampliamente negativos con respecto a esta asociación, sin embargo, persiste la posibilidad de que el polimorfismo de la CYP2D6 modifique la eficacia y el riesgo de efectos secundarios en el tratamiento farmacológico de estas patologías.²²

La CYP2D6 es la enzima activa polimórfica más importante en el metabolismo de los fármacos psicotrópicos. El gen para esta enzima se encuentra localizado en el locus 22q13.1.²³ Esta enzima es la única entre las pertenecientes al CYP450 que no puede ser inducida, por lo que las variaciones genéticas contribuyen de forma importante en las variaciones interindividuales de la actividad enzimática, en especial, de fármacos como antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, analgésicos, antieméticos y anticancerosos²⁴. Es responsable del metabolismo del 25% de todos los fármacos en el mercado y su polimorfismo puede afectar de forma significativa el metabolismo de cerca del 50% de los fármacos. Aproximadamente el 50% de los pacientes psiquiátricos y psicogeriatricos utilizan por lo menos un medicamento que se metaboliza a través de la CYP2D6.²⁵



Fuente: Modificado de Molina JC; Cruz S. 2010.²⁶

El polimorfismo de la CYP2D6 ha sido estudiado ampliamente a nivel de fenotipo y genotipo. Los métodos de genotipificación proveen información directa de cuáles alelos del citocromo están presentes, pero la interpretación precisa requiere el entendimiento de la relación entre un genotipo dado y el fenotipo resultante.¹³

La duplicación de genes incluye que estos resulten de dos alelos funcionales, parcialmente funcionales o no funcionales. La duplicación o multiduplicación de los genes activos de la CYP2D6 resulta en una actividad enzimática ultra-rápida. Anteriormente se decía que el genotipo de metabolizadores lentos (PM) se encontraba relacionado con mayores efectos secundarios de los medicamentos, sin embargo, el fenotipo de metabolizadores ultra-rápidos también se asocia a estos debido a los altos niveles del metabolito del fármaco que llegan a presentar: 10-30 veces más cantidad de metabolito esperado. Además, el fenotipo ultra-rápido (UM) es un factor que podría explicar la falta de respuesta a los antidepresivos y niveles bajos de ciertos fármacos sustratos de la CYP2D6 (tramadol, antieméticos, venlafaxina, morfina y metoprolol).

Además de las variaciones individuales en la respuesta al tratamiento, es sabido que existen diferencias interétnicas en la frecuencia de la CYP2D6 en los diferentes fenotipos del metabolismo. La continua expansión del número de variantes alélicas permite una predicción completa del fenotipo de la CYP2D6 a través de la genotipificación. Hasta el momento los polimorfismos de la CYP2D6 son los de mayor relevancia clínica con respecto a la respuesta terapéutica. La genotipificación predictiva o retrospectiva puede explicar la falta de respuesta o presencia de efectos adversos en los pacientes tratados con sustratos de la CYP2D6.²⁷

Los metabolizadores lentos (PM) se encuentran mayormente en Europa, los metabolizadores ultra-rápidos (UM) en África del Norte y Oceanía y los metabolizadores intermedios (IM) se localizan en Asia debido a la alta prevalencia del alelo CYP2D6*10. Un estudio reciente de Sistonen *et al.*²⁸ examinó la distribución interétnica de los diferentes alelos del CYP2D6 en 52 poblaciones, en donde se encontró que de los 20 haplotipos, el CYP2D6*1, CYP2D6*2 y CYP2D6*10 eran los alelos más comunes. En total, se han encontrado más de 100 variantes alélicas de la CYP2D6.

Entre la población caucásica el 7% carece de enzimas de la CYP2D6 funcionales, mientras que en los orientales la frecuencia de metabolizadores lentos es baja (1%). Los estudios en población africana negra muestran una prevalencia de metabolizadores lentos del 0-19%. Los alelos funcionales incluyen el CYP2D6*1 y CYP2D6*2, el alelo más común que codifica para un enzima con actividad reducida en población caucásica tiene una frecuencia del 28.5%, que puede llevar a un efecto importante en el fenotipo metabólico cuando se presenta en combinación con un alelo nulo. La base genética-molecular del estado de metabolizador lento ocurre tras una combinación de alelos defectuosos. En la población caucásica los alelos no funcionales

más comunes son *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5* y *CYP2D6*3* con una frecuencia del 20%, 2-7% y 1-2% respectivamente; pero estos alelos son raros en las poblaciones asiáticas y africanas. El alelo *CYP2D6*10* tiene una frecuencia de hasta 50.7% en la población china y 38.1% en la población japonesa, comparado con la frecuencia en caucásicos que es del 1.5%. En la población africana es la actividad de la *CYP2D6*17* la que se asocia al metabolismo lento.

Variaciones de los fenotipos de la CYP2D6 de acuerdo a raza (frecuencias aproximadas en porcentaje).					
Fenotipo CYP2D6	Caucásicos	Asiáticos	Africo-americanos	Norte de África y Medio Oriente	México-americanos
PM	5-10	1	1-2	2	3
UM	1-10	0-2	2	10-29	1
Otros	80-94	>90	96-97	69-88	96

Fuente: Modificado de de Leon J, Armstrong S, Cozza K. 2006.²⁹

Polimorfismo de la CYP2D6 en población mexicana

López *et al.* realizó un estudio en el 2005 para la determinación de los fenotipos y genotipos de la CYP2D6 en una población mestiza mexicana. El estudio se llevó a cabo en una población total de 243 sujetos en los cuales se predijeron cuatro fenotipos (UM, EM, IM, PM) asumidos de acuerdo al número y funcionamiento de los alelos: funcionales (*1 y *2), reducidos (*10 y *17) y no funcionales (*3, *4 y *5). Se concluyó que la frecuencia de metabolizadores lentos en la población mestizo mexicana (10%) fue similar a la documentada para caucásicos españoles (6.6-10%), pero mayor que la reportada en otras cohortes latinoamericanas. Entre las variantes alélicas de la CYP2D6 analizadas las más comunes fueron la *CYP2D6*2*, *10, *4, *5, *17 y *3. La frecuencia de la variante *CYP2D6*2* encontrada fue de 19.34%, del *CYP2D6*3* y *4 fue de 1.44 y 11-21% respectivamente.²³

Genotipificación CYP2D6 en 243 sujetos mestizo mexicanos				
Fenotipo	Alelos activos (n)	Genotipo CYP2D6	n	Frecuencia (%)
UM	3	*1/*10x2	7	2.88
		*1/*2x2	7	2.88
		*1/*1x2	4	1.65
		*2x2/*10	2	0.82
		*2/*2x2	2	0.82
EM	2	*1/*1	59	24.28
		*1/*2	30	12.35
		*1/*10	23	9.47
		*2/*10	23	9.47
		*2/*2	6	2.47
		*2x2/*4	5	2.06
		*1x2/*4	4	1.65
		*10/*10	2	0.82
		*2/*17	2	0.82
		*10/*17	1	0.41
		*17/*17	1	0.41
IM	1	*1/*4	22	9.05
		*2/*4	14	5.76
		*1/*5	11	4.53
		*4/*10	4	1.65
		*4/*17	3	1.23
		*2/*3	2	0.82
		*2/*5	2	0.82
		*1/*10	1	0.41
		*3/*10	1	0.41
PM	0	*3/*4	3	1.23
		*4/*4	2	0.82

Fuente: Modificado de Lopez, et al. 2005.²³

Efectos secundarios

Como se ha mencionado, la respuesta de cada paciente a un mismo fármaco administrado a la misma dosis varía de forma considerable. Algunos pacientes pueden presentar efectos secundarios esperados, mientras que otros pueden no manifestarlos; sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar reacciones secundarias severas llegando incluso a la muerte. Para el médico es difícil prescribir el fármaco óptimo ya que la predicción de la respuesta terapéutica es impredecible. Los efectos secundarios de los fármacos son la quinta causa de muerte en EUA (después de la enfermedad coronaria, cáncer, evento vascular cerebral (EVC) y enfermedad pulmonar), seguido de accidentes, diabetes mellitus y neumonía. Hay información similar para Europa. Además de que las enfermedades producidas por medicamentos han sido tema de interés y debate, varios estudios y meta-análisis han mostrado que las hospitalizaciones asociadas a efectos secundarios de los medicamentos fluctúan entre el 2.4 al 6.2%.³⁰

Para comprender el motivo por el cual existen diferencias individuales en la respuesta a los fármacos, es de utilidad estudiar el progreso de un medicamento desde su administración hasta los efectos clínicos observados.³¹

Uno de los grandes inconvenientes del uso de fármacos antipsicóticos, incluyendo la risperidona, es que inducen efectos secundarios extrapiramidales (SEP), que incluyen parkinsonismo, acatisia, distonía aguda y disquinesia tardía. Estos efectos adversos son dosis dependientes y pueden estar dados por diferencias interindividuales en la eficiencia metabólica. Por ejemplo, el 33% de los pacientes que desarrollaron efectos secundarios severos en los primeros días de tratamiento con antipsicóticos fenotiazinas o haloperidol eran metabolizadores lentos de la CYP2D6.³²

Desde hace mucho tiempo es aceptado que el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D₂ en la vía mesolímbica es el mecanismo primario de acción de los medicamentos antipsicóticos. Sin embargo, muchos de estos medicamentos también bloquean los receptores D₂ en la vía nigroestriatal, lo cual se ha asociado a la presencia de los trastornos del movimiento y que contribuyen a la aparición de los SEP. Hay evidencia de que las proyecciones serotoninérgicas inhiben la función de la dopamina en el mesencéfalo (a través de la inhibición de la liberación de dopamina en la sustancia nigra), estriado y corteza (al inhibir la liberación sináptica y la posible síntesis de dopamina). Se ha postulado que los antagonistas de los receptores de serotonina tipo 2 (5-HT₂) inhiben el sistema serotoninérgico y desinhiben el sistema dopaminérgico en la sustancia nigra, mejorando así los SEP. Además, se cree que la desinhibición de la dopamina a través de la serotonina en la corteza frontal puede mejorar los síntomas negativos. Los estudios recientes apoyan la hipótesis de la función de la serotonina en el manejo de la psicosis, por lo que la adición de antagonistas 5-HT₂ y D₂ puede mejorar la eficacia antipsicótica.¹⁰

El bloqueo de los receptores de dopamina varía de acuerdo al fármaco que se está utilizando. El riesgo de producir dichos síntomas para los antipsicóticos típicos es del 50-75%, mientras que en los antipsicóticos atípicos es del 15%.³⁴

Los SEP están relacionadas a la dosis del antipsicótico y, consecuentemente, a las concentraciones plasmáticas del fármaco. Los efectos secundarios motores de la risperidona se encuentran a dosis mayor a 6 mg/d. A partir de 10 mg/d, el parkinsonismo y la acatisia son significativos y probablemente similares a aquellos causados por haloperidol. Los hallazgos de algunos estudios concluyen que la condición de metabolizador lento (PM) y los polimorfismos de CYP2D6*4 y CYP2D6*6 pueden contribuir a la susceptibilidad de los antipsicóticos para inducir SEP.³²

De acuerdo a un estudio de efectos adversos realizado en 360 pacientes, los metabolizadores lentos (PM) tuvieron un riesgo tres veces mayor de presentar efectos adversos secundarios a la risperidona (razón de momios OR=3.4); y 6 veces mayor de discontinuar la risperidona debido a estos efectos (razón de momios OR=6) que los metabolizadores extensos (EM). Por lo tanto, en el caso de risperidona, habría que considerar que los sujetos con fenotipo lento sean manejados a dosis menores o con un antipsicótico alternativo.³⁵

Como se comentó previamente, el tratamiento con antipsicóticos atípicos se ha postulado como un factor de riesgo para presentar disquinesia tardía (DT). Los predictores más importantes para la DT incluyen edad mayor, género femenino, trastornos cerebrales orgánicos, tabaquismo y diabetes mellitus. La influencia de la exposición del antipsicótico con la DT incluye la duración y dosis del tratamiento. La ocurrencia de DT parece estar en relación con una dosis elevada de antipsicótico y consecuentemente de los niveles plasmáticos. Por lo tanto, los factores que contribuyen a aumentar el nivel plasmático del antipsicótico pueden llevar a un mayor riesgo de DT.³³

El genotipo de metabolizadores lentos (PM) que ocasiona una ausencia de actividad de la CYP2D6 puede ser un factor contribuyente para este tipo de efectos extrapiramidales. Se ha encontrado una asociación entre la disquinesia tardía y la CYP2D6*10 que codifica para metabolizadores intermedios en donde la actividad de éste está disminuida pero no ausente. Se ha evaluado la relación entre el genotipo de metabolizadores lentos con la deficiencia de ciertos alelos (CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5) y la ocurrencia de DT en la población caucásica. Además, el alelo CYP2D6*2 se ha considerado como un alelo de metabolizador intermedio. Esto sugiere que no solo el CYP2D6*10, sino también el CYP2D6*2 juegan un papel importante en el desarrollo de la DT.³⁴

Sinopsis

Con los antipsicóticos disponibles se obtiene cerca del 50% de mejoría clínica en el tratamiento de la psicosis en los pacientes con esquizofrenia. El fracaso del tratamiento ocasiona un costo clínico, económico y social. El retraso que implica encontrar un adecuado tratamiento de la psicosis tiene efectos negativos sobre el pronóstico y las posibilidades de recuperación del paciente. Los costos económicos son también importantes. En el Reino Unido el costo de los pacientes con esquizofrenia refractaria a tratamiento llega a ser de 1800 millones de dólares y se han postulado cifras similares para otros países. Estas implicaciones han reforzado la necesidad de la investigación farmacogenética hacia factores que afectan la respuesta antipsicótica y las formas de predecir el resultado clínico.

Los hábitos de fumar, la dieta, los factores demográficos y clínicos se han descrito como factores que influyen la variabilidad de la respuesta a los fármacos. El consumo de cigarro y la dieta pueden inducir o saturar las vías metabólicas, afectando directamente los niveles plasmáticos de los metabolitos de antipsicóticos.³⁵

La risperidona es el primer antipsicótico desarrollado para aprovechar los beneficios de la combinación del antagonismo D₂ y 5-HT_{2A}. La risperidona es bien tolerada, produciendo leve sedación y moderada ganancia ponderal. Los efectos secundarios extrapiramidales son dependientes de la dosis. Otro efecto secundario resulta en el incremento significativo de los niveles de prolactina, aunque la relación entre la prolactina plasmática y los síntomas clínicos aún no es clara. La eficacia de la risperidona comparada con el haloperidol está bien establecida, en especial para la prevención de recaídas.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen asociaciones entre la respuesta y la falta de respuesta al tratamiento con risperidona en pacientes con esquizofrenia paranoide y las variantes polimórficas en el metabolismo de la CYP2D6?

V. JUSTIFICACIÓN

El estudio, diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia es de gran importancia debido al impacto que este representa tanto en el funcionamiento individual, como en el entorno familiar y social. El tratamiento farmacológico con antipsicóticos es la base para controlar los síntomas característicos de esta enfermedad. En la actualidad se cuenta con diferentes medicamentos que se pueden utilizar para dicho fin, sin embargo hay que considerar múltiples factores en la elección de éste ya que las variaciones individuales influyen tanto en la respuesta como en la presencia de efectos secundarios. Entre las variaciones individuales, los factores genéticos son actualmente relevantes.

El estudio planteado intentó observar la asociación que existe entre la respuesta o falta de respuesta al tratamiento farmacológico con risperidona en pacientes con esquizofrenia paranoide y las variantes polimórficas de la CYP2D6 (enzima que metaboliza dicho medicamento); así como su asociación con efectos secundarios de tipo extrapiramidal.

VI. OBJETIVOS

- General:
 - Describir las asociaciones entre las variantes polimórficas del metabolismo de la CYP2D6 con la respuesta o falta de respuesta al tratamiento con risperidona, evaluada a través de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS).
- Específicos:
 - Determinar las frecuencias alélicas de los polimorfismos de la CYP2D6 en la población de pacientes con esquizofrenia respondedores y no respondedores al manejo con risperidona.

- Describir las asociaciones entre las variantes polimórficas de la CYP2D6 con efectos secundarios extrapiramidales, evaluados a través de las escalas de movimientos anormales involuntarios (AIMS) y la escala de efectos extrapiramidales Simpson-Angus.

VII. HIPÓTESIS

- H1 – Existe asociación entre la falta de respuesta al tratamiento con risperidona y las variantes polimórficas de la CYP2D6 de metabolismo rápido, así como la asociación entre la respuesta al tratamiento con risperidona y variantes polimórficas de la CYP2D6 de metabolismo intermedio en pacientes con esquizofrenia paranoide.
- H0 – No existen asociaciones entre la respuesta y la falta de respuesta al tratamiento con risperidona en paciente con esquizofrenia paranoide y las variantes polimórficas de la CYP2D6.

VIII. METODOLOGÍA

1. Diseño de estudio

Se trata de un estudio comparativo, de proceso, transversal y homodémico.

2. Población del estudio

Pacientes del servicio de la Consulta Externa y la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF), con diagnóstico de esquizofrenia paranoide.

El primer grupo de análisis estará conformado por aquellos sujetos con esquizofrenia paranoide respondedores al tratamiento con risperidona, el segundo grupo de análisis aquellos sujetos con esquizofrenia no respondedores a risperidona. Se contará con un tercer grupo de pacientes psiquiátricamente sanos para fines de comparación.

- Tamaño de la muestra
 - La muestra se conformó con un total de 210 sujetos los cuales se encuentran repartidos en tres grupos y de la siguiente manera:

- Grupo respondedores a risperidona en monoterapia: constituido por un total de 61 sujetos que se encontraban en tratamiento con risperidona en monoterapia (es decir, sin medicamentos anticolinérgicos, beta-bloqueadores, antidepresivos o benzodiazepinas).
 - Grupo no respondedores a risperidona – antecedente de tratamiento con risperidona: constituido por un total de 49 pacientes que en alguna ocasión estuvieron en tratamiento con risperidona y que fue cambiado por algún otro antipsicótico debido a la persistencia de síntomas psicóticos o la presencia de efectos secundarios.
 - Grupo controles sanos: constituido por un total de 100 sujetos psiquiátricamente sanos, de origen mexicano que no tenían un diagnóstico de trastorno mental en el Eje 1 de acuerdo a la escala SCL 90.
- Sujetos del estudio
 - Hombres y mujeres, mayores de 18 años y menores de 60 años, con diagnóstico de esquizofrenia paranoide.
 - Hombres y mujeres, mayores de 18 años y menores de 60 años, psiquiátricamente sanos.

- Criterios de selección

Criterios de Inclusión Generales

- Pacientes hombres o mujeres admitidos en la Consulta Externa del INPRF.
- Diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide de acuerdo a los criterios establecidos en el DSM-IV-TR.
- Edad entre 18 - 60 años.
- Cooperación para el estudio con firma de consentimiento informado.

Criterios de Inclusión Grupo Respondedores a Risperidona

- Pacientes en tratamiento con risperidona en monoterapia sin ajuste de dosis en los últimos 6 meses (el cual fue asignado por su médico tratante y no fue proporcionado por la investigadora o la Clínica de Esquizofrenia).
- Escala de PANSS con un total entre 30-120 puntos.

Criterios de Inclusión Grupo No Respondedores a Risperidona

- Falta de respuesta previa al tratamiento con risperidona a dosis adecuadas durante 6 semanas de tratamiento (interpretado por la

persistencia de síntomas psicóticos, presencia de síntomas extrapiramidales, aumento de prolactina que ocasione disfunción).

- Cambio a otro antipsicótico (documentado a través del expediente clínico y corroborado durante las entrevistas).

Criterios de Inclusión Grupo Controles Sanos

- Sujetos psiquiátricamente sanos que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de Exclusión

- Pacientes cuyo diagnóstico principal no era el de esquizofrenia paranoide.
- Pacientes que no hablaran el idioma castellano o tuvieran dificultad para comunicarse.
- Pacientes que no firmaron voluntariamente el consentimiento informado.
- Pacientes con edad menor a 18 años o mayor a 60 años.
- Pacientes que no desearon o no pudieron dar una muestra de sangre.

Criterios de Eliminación

- Pacientes que decidieron retirarse del estudio antes de haberse realizado las pruebas (aplicación de escalas y toma de muestra de sangre).

IX. DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

- Variable Independiente

○ Polimorfismos de la CYP2D6

- Metabolizadores ultra-rápidos (UM) – presencia de dos o más genes codificando cierto CYP. Dicho estudio no se pudo realizar debido a que no se contó con la metodología necesaria.
- Metabolizadores extensos (EM) – presencia de dos genes funcionales.
- Metabolizadores intermedios (IM) - presencia de un alelo funcional y uno defectuoso o dos alelos parcialmente defectuosos.

- Metabolizadores lentos (PM) – ausencia de la enzima funcional debido a genes defectuosos o ausentes.
- Variable Dependiente
 - La respuesta y falta de respuesta al tratamiento con risperidona determinada a través de la valoración clínica y la aplicación de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS), escala de movimientos anormales involuntarios (AIMS) y la escala de efectos extrapiramidales Simpson-Angus.

X. DESCRIPCIÓN DE LAS ESCALAS E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

- Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS)

La escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) es un instrumento específico para la esquizofrenia para valorar 3 principales áreas que, desde un punto de vista dimensional, evalúa los síntomas positivos, negativos y la psicopatología general, ésta última se subdivide en los síntomas cognitivos, síntomas de excitabilidad y síntomas de ansiedad/depresión; desde un punto de vista dimensional. La PANSS consta de 30 reactivos que se puntúan según una escala Likert desde 1 (ausente) a 7 (extremo) y se evalúan por medio de una entrevista semi-estructurada de 30 a 40 minutos de duración. De los 30 síntomas, siete constituyen la escala positiva (PANSS-P), siete la escala negativa (PANSS-N), y los 16 restantes la escala de psicopatología general (PANSS-PG).^{36 37}

- Escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS)

La escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS) fue desarrollada por la rama de investigación psicofarmacológica del National Institute of Mental Health (NIMH, por sus siglas en inglés). La AIMS es una escala de 12 ítems. Los ítems 1-10 son evaluados en una escala de gravedad de 5 puntos. Los ítems 1-4 evalúan movimientos orofaciales, los ítems 5-7 involucran disquinesia troncal y de extremidades, los ítems 8-10 involucran la gravedad global e incapacidad debido a los movimientos juzgados por el entrevistador, la conciencia del paciente hacia sus movimientos y la disfunción asociada. Los ítems 11 y 12 son preguntas de si/no correspondientes a problemática en los dientes o dentadura, ya que estos pueden llevar a un falso diagnóstico de disquinesia.³⁸

- **Escala para la medición de Efectos Extrapiramidales Simpson-Angus**

La escala para la medición de Efectos Extrapiramidales Simpson-Angus fue desarrollada en los años 60's para distinguir a los neurolépticos emergentes en términos de los efectos secundarios parkinsonianos y extrapiramidales asociados. La escala original de 1970 contiene 10 ítems que incluyen: marcha, caída de brazos, movimiento de hombros, rigidez de codos, rigidez de muñecas, piernas en péndulo, caída de cabeza, tap glabellar, temblor y salivación. Cada ítem es calificado con una escala de 5 puntos en el que 0 = normal o ausencia de la condición y 4 = la forma más extrema de la condición.³⁹

- **Medición de la variante polimórfica de la CYP2D6**

En todos los sujetos se sustrajo el material genético de DNA de sangre periférica a través de las medidas estandarizadas. La muestra de DNA se cuantificó y verificó para determinar la pureza y se almacenó en un refrigerador a 4°C. La determinación de la CYP2D6*3, *4 y *10 se realizó a través de un método de PCR-RFLP. El alelo CYP2D6*1 se asumió cuando todos los demás alelos de la CYP2D6 estuvieron ausentes.

XI. PROCEDIMIENTO

- El reclutamiento de pacientes se realizó en el servicio de la Consulta Externa y la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz en búsqueda de pacientes con esquizofrenia paranoide que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.
- A aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les explicó el propósito del estudio y se les pidió su consentimiento verbal para asistir a la primera entrevista. En la primera entrevista se les otorgó una explicación más profunda del estudio y se les brindó el consentimiento informado. Una vez firmado el consentimiento informado se inició la recolección de los datos a través de un interrogatorio directo con el paciente y su(s) familiar(es).
- Los datos socio-demográficos y clínicos fueron recolectados en un formato diseñado par tal propósito.
- A todos los pacientes se les aplicó las escalas PANSS, AIMS y la Escala para la medición de efectos extrapiramidales Simpson-Angus.

- Procedimiento genético
 - Extracción de ADN genómico
 - Se obtuvo el ADN mediante el kit de extracción Wizard Genomic DNA Purification a partir de 5ml de sangre periférica.
 - Análisis de los polimorfismos CYP2D6
 - CYP2D6*3
 - Los volúmenes y concentraciones de los reactivos para la PCR así como las condiciones de la misma se muestran en las tablas siguientes.
 - Oligonucleótidos utilizados en la determinación de la variante alélica CYP2D6*3

Oligonucleótidos	Secuencia
3ª	5'-GATGAGCTGCTAACTGAGCCC -3''
3B	5'-CCGAGAGCATACTCGGGAC -3'

- Reactivos utilizados para la PCR del polimorfismo de la región promotora de la variante alélica CYP2D6*3

Reactivos	Volumen (µl)	Concentración final
ADN genómico (50 ng/µl)	1	50ng
Amortiguador (5X)	3	1X
MgCl ₂ (25mM)	0.75	1.5 mM
Oligo 3A	0.1	0.16 µM
Oligo 3B	0.1	0.16 µM
dNTPs (2mM)	0.75	200 µM
Agua de PCR	6.7	
Enzima Taq Pol (2U/µl)	0.1	0.5U
Volumen total	12.5	

- Condiciones de la PCR de la variante alélica CYP2D6*3

Condición	Tiempo	Temperatura (°C)
Desnaturalización	5min	94
40 ciclos		
Desnaturalización	1min	94
Alineamiento	1min	58
Elongación	1:30min	72
Extensión final		
Extensión final	10min	72

- A cada tubo estéril de 200 µl (tubo de PCR) se le agregó 1 µl de ADN con 3µl de amortiguador 1X, 0.75 µl de MgCl₂ (1.5mM), 0.1 µl de cada oligonucleótido específico para amplificar la secuencia que contiene la variante alélica *CYP2D6*3*, 0.75 µl de dNTPs 200 µM (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.1 µl de Taq polimerasa, ajustando con 6.7 µl de agua para tener un volumen final de reacción de 12.5 µl. Los tubos se metieron a un termociclador y se aplicó el programa para la amplificación de la secuencia que contiene la variante alélica *CYP2D6*3* utilizando los siguientes parámetros de amplificación: un ciclo de desnaturalización del ADN durante 5 min a 94°C, posteriormente a 40 ciclos de polimerización, alineación y extensión que comprenden: 1 min a 94°C, 1 min a 58 °C, y 1:30 min a 72°C, para terminar con un ciclo de extensión final de 10 min a 72°C, tomando como blanco la mezcla de reacción sin ADN genómico. Los amplicones generados de la amplificación se analizaron mediante electroforesis en geles de poliacrilamida al 8% utilizando TBE 1X como amortiguador y marcador de peso molecular de 100pb como patrón de referencia, las muestras se corrieron a 90 v durante 1h/15 min. Posterior al corrimiento los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador.
- Para cargar los geles se agregó 3 µl de marcador de 100pb con 2 µl de colorante, 4 µl de producto amplificado con 3 µl de colorante.
- *Restricción enzimática del producto de PCR*
 - El amplicón de 270 pb fue sometido a una reacción de restricción con la enzima *MspI* (reconoce la secuencia 5´-C/CGG-3´). La digestión con *MspI* se realizó como se menciona a continuación: en tubos estériles de 0.6ml se adicionaron 5 µl de amplicón, 0.1 µl de enzima *MspI*, 1 µl amortiguador, y 3.9 µl de agua de PCR para completar un volumen final de 10 µl, la mezcla se incubo a 37°C durante toda la noche. Los fragmentos resultantes de la restricción fueron resueltos y analizados en geles de poliacrilamida al 8% en TBE 1X, utilizando como patrón de referencia marcador de peso molecular de 100 y 50 pb. La colocación de la muestra en los posos se realizo poniendo en

cada pozo el producto digerido, agregando los 10 μ l del producto digerido con 3 μ l de azul de bromofenol.

Reactivos	Volumen (μ l)	Concentración final
Amplificación	5	
Amortiguador (10 X)	1	1 X
<i>Msp</i> I (20 U/ μ l)	0.1	1 U
Agua de PCR	3.9	
Volumen total	10	

▪ CYP2D6*4

- Los volúmenes y concentraciones de los reactivos para la PCR así como las condiciones de la misma se muestran en las tablas siguientes.
- Oligonucleótidos utilizados en la determinación de CYP2D6*4

Oligonucleótidos	Secuencia
4a	5'-GCCTTCGCCAACCACTCCG-3'
4B	5'-AAATCTGCTCTCCGAGGC-3'

- Reactivos utilizados para la PCR del polimorfismo de la región promotora de CYP2D6*4

Reactivos	Volumen (μ l)	Concentración final
ADN genómico (50 ng/ μ l)	1	50 ng
Amortiguador (5X)	3	1X
MgCl ₂ (25mM)	0.75	1.5 mM
Oligo 4A	0.41	0.24 μ M
Oligo 4B	0.41	0.24 μ M
dNTPs (2mM)	1.5	200 μ M
Agua de PCR	5.33	
Enzima Taq Pol (5U/ μ l)	0.1	0.5U
Volumen total	12.5	

- Condiciones de PCR de *CYP2D6*4*

Condición	Tiempo	Temperatura (°C)
Desnaturalización	5 min	94
30 ciclos		
Desnaturalización	1 min	94
Alineamiento	1 min	60
Elongación	1:30 min	72
Extensión final		
Extensión final	10 min	72

- A cada tubo estéril de 200 µl (tubo de PCR) se le agregó 1 µl de ADN. Con 3µl de amortiguador 1X, 0.75 µl de MgCl₂ (1.5mM), 0.41 µl de cada oligonucleótido específico para amplificar la secuencia que contiene la variante alélica *CYP2D6*4*, 1.5 µl de dNTPs 200 µM (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.1 µl de Taq polimerasa, ajustando con 5.33 µl de agua para tener un volumen final de reacción de 12.5 µl. Los tubos se metieron a un termociclador y se aplicó el programa para la amplificación de la secuencia que contiene la variante alélica *CYP2D6*4* utilizando los siguientes parámetros de amplificación: un ciclo de desnaturalización del ADN durante 5 min a 94°C, posteriormente a 30 ciclos de polimerización, alineación y extensión que comprenden: 1 min a 94°C, 1 min a 60°C, y 1:30 min a 72°C, para terminar con un ciclo de extensión final de 10 min a 72°C, tomando como blanco la mezcla de reacción sin ADN genómico. Los amplicones generados de la amplificación se analizaron mediante electroforesis en geles de agarosa al 1.5% utilizando TBE 1X como amortiguador y marcador de peso molecular de 100pb como patrón de referencia, las muestras se corrieron a 90 v durante 1h/15 min, posterior al corrimiento los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador.
- Para cargar los geles se agregó 3 µl de marcador de 100pb con 2 µl de colorante, 4 µl de producto amplificado con 3 µl de azul de bromofenol.
- *Restricción enzimática del producto de PCR*
 - El amplicón de 355 pb fue sometido a una reacción de restricción con la enzima *MvaI* (reconoce la secuencia 5'-CCWGG-3'). La

digestión con *MvaI* se realizó como se menciona a continuación: en tubos estériles de 0.6ml se adicionaron 5 µl de amplicón, 0.1 µl de enzima *MvaI*, 1 µl amortiguador, y 3.9 µl de agua de PCR para completar un volumen final de 10 µl, la mezcla se incubo a 37°C durante toda la noche. Los fragmentos resultantes de la restricción fueron resueltos y analizados en geles de agarosa al 1.5% en TBE 1X, utilizando como patrón de referencia marcador de peso molecular de 100 y 50 pb. La colocación de la muestra en los posos se realizo poniendo los 10 µl del producto digerido con 3 µl de azul de bromofenol.

Reactivos	Volumen (µl)	Concentración final
Amplicón	5	
Amortiguador (10 X)	1	1 X
<i>MvaI</i> (10 U/µl)	0.1	1 U
Agua de PCR	3.9	
Volumen total	10	

▪ CYP2D6*10

- Los volúmenes y concentraciones de los reactivos para la PCR así como las condiciones de la misma se muestran en las tablas siguientes.
- Oligonucleótidos utilizados en la determinación de la variante alélica *CYP2D6*10*

Oligonucleótidos	Secuencia
P11	5'-TCAACACAGCAGGTTCA-3'
P12	5'-CTGTGGTTTCACCCACC-3'

- Reactivos utilizados para la PCR del polimorfismo de la región promotora de *CYP2D6*10*

Reactivos	Volumen (μ l)	Concentración final
ADN genómico (50 ng/ μ l)	2.5	150 ng
Amortiguador (5X)	3	1X
MgCl ₂ (25mM)	0.75	1.5 mM
Oligo P11	0.5	0.2 Mm
Oligo P12	0.5	0.2 mM
dNTPs (2mM)	1.5	200 μ M
Agua de PCR	3.5	
Enzima Taq Pol (5U/ μ l)	0.25	1.25U
Volumen total	12.5	

- Condiciones de PCR de *CYP2D6*10*

Condición	Tiempo	Temperatura (°C)
Desnaturalización	2 min	94
40 ciclos		
Desnaturalización	30 seg	94
Alineamiento	10 seg	58
Elongación	1:30 min	72
Extensión final		
	10 min	72

- A cada tubo estéril de 200 μ l (tubo de PCR) se le agregó 2.5 μ l de ADN. Con 3 μ l de amortiguador 1X, 0.75 μ l de MgCl₂ (1.5mM), 0.5 μ l de cada oligonucleótido específico para amplificar la secuencia que contiene la variante alélica *CYP2D6*10*, 1.5 μ l de dNTPs 200 μ M (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.25 μ l de Taq polimerasa, ajustando con 3.5 μ l de agua para tener un volumen final de reacción de 12.5 μ l. Los tubos se metieron a un termociclador y se aplicó el programa para la amplificación de la secuencia que contiene la variante alélica *CYP2D6*10* utilizando los siguientes parámetros de amplificación: un ciclo de desnaturalización del ADN durante 5 min a 94°C, posteriormente a 30 ciclos de polimerización, alineación y extensión que comprenden: 1 min a 94°C, 1 min a 60°C, y 1:30 min a 72°C, para terminar con un ciclo de extensión final de 10 min a 72°C, tomando como blanco la mezcla de reacción sin ADN genómico. Los amplicones generados de la amplificación se analizaron mediante electroforesis en geles de agarosa al 2% utilizando TBE 1X como amortiguador y marcador de peso molecular de 100pb como patrón de referencia, las muestras se corrieron a 90 v durante 1h/15 min, posterior al corrimiento los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio,

y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador.

- Para cargar los geles se agregó 3 μ l de marcador de 100pb con 2 μ l de colorante, 4 μ l de producto amplificado con 3 μ l de colorante.
- *Restricción enzimática del producto de PCR*
 - El amplicón de 355 pb fue sometido a una reacción de restricción con la enzima *HphI* (reconoce la secuencia 5'-GGTGANNNNNNN -3'). La digestión con *HphI* se realizó como se menciona a continuación: en tubos estériles de 0.6ml se adicionaron 5 μ l de amplicón, 0.1 μ l de enzima *HphI*, 1 μ l amortiguador, y 3.9 μ l de agua de PCR para completar un volumen final de 10 μ l, la mezcla se incubo a 37°C durante toda la noche. Los fragmentos resultantes de la restricción fueron resueltos y analizados en geles de agarosa al 1.5% en TBE 1X, utilizando como patrón de referencia marcador de peso molecular de 100 y 50 pb. La colocación de la muestra en los posos se realizo poniendo los 10 μ l del producto digerido con 3 μ l de azul de bromofenol.

Reactivos	Volumen (μ l)	Concentración final
Amplicón	5	
Amortiguador (10 X)	1	1 X
<i>HphI</i> (10 U/ μ l)	0.1	1 U
Agua de PCR	3.9	
Volumen total	10	

XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

- El estudio se realizó de acuerdo a los principios generales estipulados en la declaración de Helsinki.
- La participación de los sujetos fue completamente voluntaria.
- A todos los participantes se les informó de forma verbal los procedimientos, riesgos y objetivos del estudio y se solicitó la firma del consentimiento informado escrito para su participación. Además, se pidió el consentimiento de un familiar y un testigo para garantizar el entendimiento y comprensión de los procedimientos a seguir.
- La identificación del paciente se conservó como información confidencial. Los datos fueron identificados con un código numérico.
- Se les explicó claramente a todos los participantes que tenían la libertad de abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto implique cambio algunos en la atención médica que recibe.
- En relación a la confidencialidad, a cada uno de los expedientes de los pacientes que aceptaron participar, se les asignó un código numérico, por lo que el nombre y datos generales están bajo el resguardo del investigador principal y no aparecerán en ninguno de los reportes que surjan de la investigación.

XIII. RESULTADOS

Para una mejor comprensión de los resultados, estos se dividen en cuatro apartados: los datos sociodemográficos, las consideraciones clínicas del padecimiento, el resultado del estudio genético para determinar el genotipo y fenotipo y, finalmente, la relación del fenotipo del metabolismo de los fármacos con las escalas aplicadas.

Sociodemográfico

La conformación de los dos grupos de estudio se realizó de forma aleatoria. En el grupo de monoterapia a risperidona se evaluó a un total de 61 pacientes, de los cuales 43 fueron hombres (70%) y 18 mujeres (30%); el grupo de antecedente a risperidona se conformó por un total de 49 pacientes, de los cuales 32 fueron hombres (65%) y 17 mujeres (35%).

En la tabla 1 se puede observar que la edad al momento del estudio fue mayor en los grupos del género femenino, siendo estadísticamente significativo con una $p=0.024$. La escolaridad en ambos grupos fue de preparatoria completa, es decir que tenían un mínimo de 12 años de estudios.

Tabla 1. Descripción sociodemográfica de los pacientes (datos cuantitativos)											
Variable	Grupo Monoterapia (n=61)				Grupo Antecedente (n=49)				Significancia		
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino		P (G)	P (S)	P(GxS)
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS			
Edad al momento del estudio	35.98	10.75	39.89	12.41	31.75	9.12	37.88	11.35	0.159	0.024*	0.614
Escolaridad	12.3	4	13.22	3.97	12.06	3.01	12.12	2.49	0.357	0.504	0.553

*p≤0.05, **p≤0.01, †p≤0.10.

Abreviaturas: DS = desviación estándar. G = grupo. S = sexo. GxS = grupo por sexo.

Se puede ver en la tabla 2 que la mayoría (85.75%) de los sujetos estudiados eran solteros; el 6.75% se encontraban casados o viviendo en unión libre; el 6.25% estaban separados o divorciados y sólo había una viuda (1.25%). La ocupación era muy variada: 26.25% eran desempleados; 29% dedicados al hogar; 7.25% estudiantes; 21.5% con trabajo de medio tiempo y 16% con trabajo de tiempo completo. Para fines estadísticos se unió la información de trabajo de medio tiempo con el de tiempo completo para formar solo un grupo de trabajo activo. Se encontró una diferencia dada por el género, es decir que las mujeres permanecen más en el hogar, mientras que los hombres tienen trabajos extradomiciliarios.

Tabla 2. Descripción sociodemográfica de los pacientes (datos cualitativos)										
Variable	Grupo Monoterapia (n=61)				Grupo Antecedente (n=49)				Significancia	
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino		P (G)	P (S)
	Porcentaje	N	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n		
Estado civil										
Soltero	81%	35	78%	14	91%	29	76%	13	Exacta de Fisher (G) p=0.95 Exacta de Fisher (S) p=0.35	
Casado/unión libre	16%	7	6%	1	3%	1	24%	4		
Divorciado/separado	2%	1	6%	1	6%	2	0%	0		
Viudo	0%	0	11%	2	0%	0	0%	0		

Ocupación										
Desempleo	30%	13	22%	4	41%	13	12%	2	$\chi^2 (S)=21.68$ p=<0.001*	
Hogar	9%	4	39%	7	9%	3	59%	10		
Estudiante	5%	2	6%	1	12%	4	6%	1		
Trabajo	56%	24	33%	6	38%	12	23%	4		

*p≤0.05, **p≤0.01, †p≤0.10.

Abreviaturas: G = grupo. S = sexo.

Características clínicas

En la tabla 3 se presentan las características clínicas de los pacientes. La edad de inicio del padecimiento fue diferente en ambos grupos y también por género. El padecimiento se presentó a una edad más temprana en el grupo de antecedente a risperidona y en el género masculino, con una significancia estadística de grupo (p=0.020) y una de género (p=0.003). Sin embargo, al cruzarse grupo por género, este resultado no fue significativo (p=0.608).

Al interrogar acerca de antecedentes familiares de esquizofrenia encontramos que el 74% no los tenía; el 8.25% tenía un tío/a con el padecimiento; el 5.75% tenía a un hermano/a con la misma enfermedad; el 3.5% a un hijo/a; el 2% a un padre o a un primo/a; el 1.5% a ambos padres, a un hermano/a, o a un primo/a. Cabe mencionar que en el grupo de antecedente a risperidona, hubo dos pacientes femeninas con varios antecedentes familiares de esquizofrenia: una con un hermano y un primo; la otra, con ambos padres y un hermano.

Para la duración de la psicosis no tratada (DPNT) se utilizó una transformación logarítmica de los valores debido al sesgo que presentaba la distribución de esta variable. Con dicho ajuste se encontraron diferencias significativas (p=0.010). El resultado se muestra en la tabla 3.

Acerca del tratamiento farmacológico, tenemos que dentro del grupo de monoterapia a risperidona la dosis promedio fue de 2.38mg al día (mínima de 0.5mg/d y máxima de 6mg/d); además 5 personas se encontraban con el medicamento en la presentación inyectable con una dosis de 25mg cada dos semanas. En el grupo de antecedente a risperidona tenemos que el 33% se encontraba en tratamiento con olanzapina; seguido por clozapina en el 18%; sulpiride en el 13%; haloperidol en el 10%; amisulprida en el 8%; aripiprazol, quetiapina y trifluoperazina en el 4% y zuclopentixol, ziprasidona y decanoato de haloperidol en el 2%. La

información acerca del motivo del cambio del tratamiento antipsicótico se obtuvo de forma retrospectiva, es decir, a través del expediente clínico, por lo que no se logró especificar la razón en cada uno de los casos; sin embargo, consideramos que probablemente se debió a la persistencia de síntomas psicóticos o a la presencia de efectos secundarios, especialmente extrapiramidales.

Con respecto a la necesidad de hospitalizaciones, se puede observar en la tabla 3 que la edad de la primera hospitalización fue menor para el género masculino, con una $p=0.042$. La cantidad de hospitalizaciones fue de casi el doble en el género femenino en el grupo de monoterapia a risperidona. Este hallazgo no se replicó en el grupo de antecedente a risperidona. Con esto se puede señalar una ligera tendencia en la relación grupo y género para esta variable ($p=0.067$). Al considerar el tiempo promedio de cada hospitalización se observa, nuevamente, que el género femenino del grupo de monoterapia a risperidona tuvo una duración de más del doble que su contraparte tanto en género como grupo; sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo.

Encontramos que el 56.36% del total de los sujetos valorados presentaba un consumo activo y actual de sustancias. De los sujetos consumidores, la sustancia más utilizada fue el tabaco en un 90%; etanol en el 74%; marihuana en el 26%; inhalables en el 3% y cocaína en el 1.5%.

Tabla 3. Descripción clínica de los pacientes											
Variable	Grupo Monoterapia (n=61)				Grupo Antecedente (n=49)				Significancia		
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino		P (G)	P (S)	P(GxS)
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS			
Edad de inicio del padecimiento	25.23	8.11	29.33	10.75	20.5	4.62	26.29	9.34	0.020*	0.003**	0.608
Duración de la Psicosis no tratada (logDPNT, en semanas)	1.73	0.69	1.62	0.81	1.37	0.63	1.21	0.73	0.010**		
Hospitalizaciones											
Edad primera hospitalización	25.3	4.51	29.18	11.99	22.45	5.45	28.38	11.77	0.427	0.042*	0.649

Cantidad (número de hospitalizaciones)	1.54	0.77	3	2.76	2.25	1.48	1.92	1.80	0.704	0.241	0.067*
Tiempo por hospitalización (semanas)	4.24	2.11	9.13	10.15	4.11	3.20	4.27	1.88	0.075†	0.072†	0.092†

*p≤0.05, **p≤0.01, †p≤0.10.

Abreviaturas: DS = desviación estándar. G = grupo. S = sexo. GxS = grupo por sexo.

Estudio genético

El análisis del poder de la muestra fue del 50% (alpha=0.05) bajo un modelo de herencia aditivo y con una prevalencia de la enfermedad en población mexicana del 1%.

CYP2D6

Dentro de la descripción genética de los pacientes, podemos ver la frecuencia de presentación de las variantes alélicas de los citocromos (CYP2D6). Dentro del citocromo CYP2D6*3 tenemos que únicamente se presentó la combinación de genotipos *1/*1; en el CYP2D6*4 observamos la presencia de los genotipos *1/*1, *1/*4 y *4/*4 y finalmente dentro del CYP2D6*10 se encontró el *1/*1 y *1/*10. Como podemos observar en la siguiente tabla fue la combinación de genotipo *1/*1 la más frecuente.

	CYP2D6*3			CYP2D6*4			CYP2D6*10		
	*1/*1	*1/*10	*10/*10	*1/*1	*1/*4	*4/*4	*1/*1	*1/*10*	*10/*10
Hombres	75	0	0	61	14	0	62	13	0
Mujeres	35	0	0	25	8	2	31	4	0
Total	110	0	0	86	22	2	93	17	0

Agrupación

En trabajos previos se ha analizado una correlación entre el fenotipo y el genotipo de las citocromos, así como la respuesta clínica. Nosotros no encontramos relación entre los genotipos y los grupos estudiados (monoterapia vs antecedente de manejo con risperidona), como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 5. Frecuencia de la agrupación genotípica del gen CYP2D6					
	*1/*1	*1/*4	*1/*10	*4/*4	*4/*10
Monoterapia	41	7	8	1	4
Antecedente	35	8	2	1	3
Ambos grupos	76	15	10	2	7

Fenotipo-Genotipo

Con la información del genotipo, se puede obtener la del fenotipo, misma que va en relación al metabolismo del fármaco en la clasificación comentada previamente (EM- metabolizadores extensos, IM- metabolizadores intermedios, PM- metabolizadores pobres). Debido a que el procedimiento para obtener la genotipificación de metabolizadores ultra-rápidos consiste en la búsqueda de variantes en número de copia (CNV), y esta metodología es diferente a la empleada en este estudio para la obtención de las variantes de CYP2D6, no se pudo obtener dicho resultado.

Para fines del estudio, fue en este momento que incluimos un grupo control formado por 100 sujetos psiquiátricamente sanos. Se realizó la determinación de la frecuencia genotípica *10/*10, *1/*3, *3/*10 y *3/*3, pero debido a que no se encontraron, se decidió no colocarlos en las tablas. Los resultados por grupo se observan en la siguiente tabla.

Tabla 6. Frecuencias genotípicas de la CYP2D6 en la muestra estudiada							
Fenotipo	Genotipo	Grupo Monoterapia (n=61)		Grupo Antecedente (n=49)		Grupo Controles Sanos (n=100)	
		n	Frecuencia	N	Frecuencia	n	Frecuencia
EM	*1/*1	41	0.67	35	0.71	52	0.52
	*1/*10	8	0.13	2	0.04	17	0.17
IM	*1/*4	7	0.11	8	0.17	11	0.11
	*4/*10	4	0.07	3	0.06	16	0.16
PM	*4/*4	1	0.02	1	0.02	3	0.03
	*3/*4	0	0	0	0	1	0.01

Al comparar el fenotipo por grupos (monoterapia vs antecedente) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=3.0$, GL 4, $p= 0.558$). La comparación posterior con un grupo control tampoco fue significativo ($\chi^2=3.0$, GL 4, $p= 0.558$).

Debido a que no se encontraron diferencias, decidimos realizar un análisis que comparara las frecuencias de los fenotipos del total de pacientes con esquizofrenia contra los controles psiquiátricamente sanos. Los hallazgos genotípicos están resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 7. Comparación de frecuencias genotípicas del gen CYP2D6 para cada fenotipo entre pacientes con esquizofrenia y controles						
Muestra total (n=110)				Controles sanos (n=100)		
Fenotipo	Genotipo	n	Frecuencia	Genotipo	n	Frecuencia
EM	*1/*1	76	0.7	*1/*1	52	0.52
	*1/*10	10	0.09	*1/*10	17	0.17
IM	*1/*4	15	0.13	*1/*4	11	0.11
	*4/*10	7	0.06	*4/*10	16	0.16
PM	*4/*4	2	0.02	*4/*4	3	0.03
	*3/*4	0	0	*3/*4	1	0.01

Si bien en la comparación entre cada grupo (monoterapia vs antecedente) contra los controles sanos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, cuando se comparan los genotipos totales de la muestra de esquizofrenia con población de sujetos mentalmente sanos se encontró una diferencia aparentemente dada por alguna de las variantes alélicas *1 ($\chi^2 = 11.2$, GL 5, $p = 0.0477$).

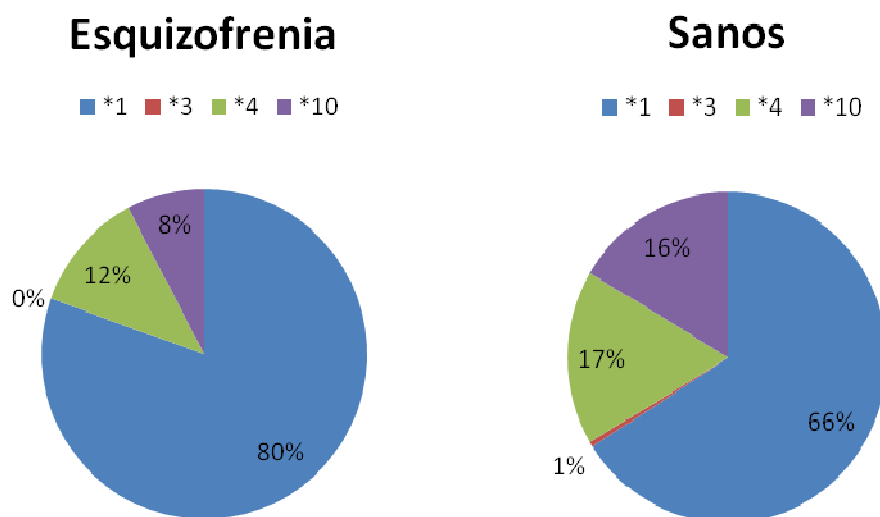
Alelos

El conteo de los alelos presentes en cada genotipo permite la observación de la frecuencia en que estos se presentan. Encontramos que, de forma general, el alelo *1 es el más frecuente en los tres grupos estudiados. Al hacer la comparación entre los tres grupos no se encontraron diferencias significativas. Posteriormente, nos dimos a la tarea de determinar si algún grupo comparado con los sujetos sanos presentaba diferencias, mismo que únicamente se encontró al comparar el grupo de antecedente a risperidona con los controles sanos con una relevancia significativa ($\chi^2 = 10.44$, GL 3, $p = 0.0154$), lo que sugiere que la presencia del alelo *1 se relaciona con la falta de respuesta al tratamiento con risperidona en pacientes con esquizofrenia y que, por ende, se requiere el cambio de antipsicótico. Dicha distribución alélica se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla 8. Frecuencias alélicas entre pacientes con antecedente a risperidona y el grupo control				
	Grupo Antecedente		Grupo Controles Sanos	
Alelo	N	Frecuencia	n	Frecuencia
*1	80	0.82	132	0.66
*3	0	0	1	0.005
*4	13	0.13	34	0.17
*10	5	0.05	33	0.165
Total	98		200	

Cuando se compararon los alelos totales de la muestra de esquizofrenia con población de sujetos mentalmente sanos se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2=12.82$, GL 3, $p = 0.0056$). Dichos resultados se pueden ver en la siguiente tabla.

Tabla 9. Frecuencias alélicas entre grupo de esquizofrenia (monoterapia y antecedente) contra controles sanos				
Alelo	Muestra total		Grupo Controles Sanos	
	N	Frecuencia	n	Frecuencia
*1	177	0.8	132	0.66
*3	0	0	1	0.005
*4	26	0.12	34	0.17
*10	17	0.08	33	0.165
Total	220		200	



Genotipos y Clinimetría

Una vez teniendo la información genética, decidimos buscar la relación de ésta con la clinimetría aplicada (PANSS, AIMS, Simpson Angus). Para este fin y debido a que únicamente encontramos el fenotipo de pobre metabolizador en dos sujetos, decidimos unirlos con el grupo de metabolizadores intermedios. Es decir, que se dividió en dos grupos, aquellos con fenotipo de metabolismo extenso y aquellos con metabolismo no extenso (es decir, intermedio y pobre). El contraste utilizado fue ANOVA factorial 2x2, donde el primer factor fue grupo (monoterapia vs antecedente) y el segundo factor fue el fenotipo (EM vs IM+PM).

Dentro de la escala PANSS se encontró que en la subescala de síntomas negativos se presentó una diferencia significativa entre grupos con una $p=0.025$ y entre grupo por fenotipo con una $p=0.057$. En la subescala de síntomas de excitabilidad también se encontró una diferencia entre grupo por fenotipo con una $p=0.030$.

Al comparar los resultados de la escala AIMS con el fenotipo no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, en la escala Simpson-Angus se encontró que en la subescala que evalúa los síntomas en las muñecas se encontró una diferencia entre grupos con una $p=0.046$, misma que no se replicó al comparar grupo por fenotipo.

Tabla 10. Descripción clínica de los pacientes de acuerdo a las escalas y el fenotipo (EM vs IM+PM)

Variable	Grupo Monoterapia (n=61)				Grupo Antecedente (n=49)				Significancia		
	Fenotipo				Fenotipo				P (G)	P (F)	P(GxF)
	EM		IM+PM		EM		IM+PM				
Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS				
PANSS											
Positivo	13.71	4.49	15.58	4.62	14.32	5.95	13	4.47	0.400	0.816	0.175
Negativo	16.59	6.67	14.08	6.06	17.08	4.90	19.92	6.14	0.025*	0.907	0.057*
Cognitivo	9.84	3.88	9.92	2.67	9.14	3.37	8.67	1.96	0.223	0.808	0.731
Excitabilidad	4.22	0.62	5	1.75	4.54	1.28	4.25	0.62	0.372	0.319	0.030*
Depresión	6.14	2.24	6	1.90	5.97	2.20	5.42	2.19	0.460	0.492	0.685
Total	50.82	11.06	50.58	8.93	50.78	11.02	51.25	10.97	0.900	0.963	0.889

AIMS												
Facial	0.67	1.28	0.67	0.98	0.70	0.96	0.50	1	0.792	0.688	0.707	
Superior	0.22	0.51	0.08	0.28	0.24	0.59	0.17	0.38	0.668	0.361	0.786	
Inferior	0.08	0.34	0.17	0.38	0.16	0.44	0.08	0.28	0.987	0.972	0.353	
Tronco	0.04	0.28	0	0	0.11	0.39	0	0	0.628	0.284	0.628	
Global	0.29	0.81	0.17	0.38	0.38	1.03	0.58	1.37	0.243	0.843	0.457	
Total	1.31	2.64	1.08	1.24	1.59	2.59	1.33	2.83	0.648	0.682	0.974	
Simpson Angus												
Marcha	0.57	0.70	0.50	0.52	0.65	0.71	0.92	0.90	0.139	0.554	0.308	
Brazos	0.43	0.67	0.33	0.49	0.43	0.55	0.42	0.66	0.762	0.699	0.782	
Hombros	0.20	0.49	0.33	0.65	0.14	0.41	0.25	0.62	0.517	0.300	0.951	
Codos	0.63	0.78	0.25	0.45	0.32	0.53	0.42	0.51	0.638	0.336	0.117	
Muñecas	0.33	0.62	0.25	0.62	0.11	0.31	0	0	0.046*	0.427	0.892	
Piernas	0.20	0.53	0.17	0.38	0.14	0.41	0.17	0.38	0.753	0.979	0.753	
Cabeza	0.12	0.43	0.08	0.28	0.03	0.16	0.17	0.38	0.940	0.534	0.269	
Glabelar	0.02	0.14	0.17	0.38	0.08	0.27	0.08	0.29	0.841	0.192	0.205	
Temblor	0.51	0.61	0.33	0.49	0.59	0.79	0.50	0.67	0.426	0.389	0.794	
Salivación	0.18	0.44	0.25	0.45	0.32	0.58	0.25	0.62	0.555	0.973	0.555	
Total	3.20	3.51	2.67	1.72	2.84	2.74	3.17	3.40	0.926	0.885	0.548	

*p<0.05, **p<0.01, †p<0.10.

Abreviaturas: DS = desviación estándar. G = grupo. S = sexo. GxS = grupo por sexo.

XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables continuas.

Para la comparación entre el grupo de respondedores y no respondedores a risperidona se utilizó la chi cuadrada (χ^2) para los contrastes categóricos, así como para el análisis de frecuencias alélicas y genotipos y una ANOVA simple para la comparación de las variables continuas.

El nivel de significancia estadística se fijó con una $p < 0.05$.

XV. DISCUSIÓN

Dentro de las características demográficas de la población; la escolaridad mostró una media mayor para ambos grupos y para ambos géneros ya que se encontró que tenían un mínimo de 12 años de estudios, lo que corresponde a preparatoria completa y los coloca en un rango de escolaridad mayor al de la población general mexicana. Según el Censo de Población y Vivienda 2010 el promedio de escolaridad se encuentra en 8.63 años de estudios (8.79 años en hombres y 8.48 años en mujeres). Una posible explicación para este hallazgo podría ser que la población estudiada que acude al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, proviene de áreas urbanas, donde se ha demostrado que existe un mayor acceso a la educación en áreas rurales. La información recabada acerca de la edad de inicio del padecimiento, en promedio de 22.8 años para los hombres y 27.8 años en las mujeres nos indica que existe tiempo suficiente que les permite completar los estudios básicos e incluso para iniciar los de licenciatura, lo que puede explicar el promedio de estudios en la muestra.

Otro hallazgo relevante fue el de la duración de la psicosis no tratada, que fue notablemente menor en el grupo de antecedente a risperidona para ambos géneros, en comparación con el de monoterapia. Se puede considerar a la gravedad de la enfermedad como un factor determinante para recibir la atención médica y psiquiátrica, ya que entre más grave es el padecimiento, los síntomas se vuelven más notorios y esa posible explicación aclararía el por qué dicho grupo de pacientes acude antes a recibir la atención médica, en contraste con aquellos que presentan síntomas atenuados y con una evolución más tórpida e insidiosa. Esta lenta evolución retardaría la atención médica debido a la dificultad para observar los síntomas como anormales o patológicos.

Dentro de los objetivos específicos del estudio; el primero en ser calculado fueron las frecuencias alélicas de los polimorfismos de la CYP2D6 en la población de pacientes con esquizofrenia respondedores y

no respondedores al tratamiento con risperidona. Como se puede observar en la tabla 6, encontramos que en ambos grupos el genotipo más frecuente para el alelo estudiado fue el genotipo homocigoto *1/*1. López *et al.*²³ encontraron que la distribución alélica más frecuente en la población mestiza mexicana para este mismo genotipo es el *1/*1, seguido del *1/*2; ambos genotipos se consideran funcionales y según la clasificación utilizada deben de pertenecer al fenotipo de metabolizadores extensos. Al hacer el análisis de las variantes genotípicas entre el grupo de sujetos con esquizofrenia paranoide contra los sujetos sanos se encontró una diferencia significativa, el genotipo homocigoto *1/*1 fue el más frecuente en ambos grupos, sin embargo en el grupo de antecedente es más homogénea la repartición de genotipos, mientras que en los sujetos sanos el alelo *1 se presenta con más combinaciones alélicas (*1/*10 y *1/*4).

Cuando se realizó el análisis por alelos, el grupo de sujetos con esquizofrenia no respondedores al tratamiento con risperidona presentaron el alelo *1 con mayor frecuencia de la esperada por azar. La presencia de este alelo puede relacionarse con la falta de respuesta al tratamiento con risperidona y, por ende, un sujeto con el padecimiento que presenta este alelo, sería más factible que llegara a necesitar el cambio de tratamiento antipsicótico. Autores como Dahl⁴⁰ sugieren que las variantes de CYP2D6 pueden ayudar a predecir el fenotipo clínico.

Nosotros encontramos que el genotipo correspondiente al fenotipo de metabolismo extenso es el más frecuente en nuestra muestra. Lo cual, también ha sido también escrito por López *et al.*¹⁹

Para poder describir las asociaciones entre las variantes polimórficas de la CYP2D6 con la respuesta terapéutica y la presencia de efectos secundarios extrapiramidales, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) comparando el fenotipo de metabolismo (divido en metabolismo extenso contra intermedio/pobre) y los puntajes de las escalas aplicadas (PANSS, AIMS, Simpson-Angus).

Dentro de la escala PANSS se encontró que en la subescala de síntomas negativos se presentó una diferencia significativa entre grupos y entre grupos por fenotipo. En la subescala de síntomas de excitabilidad también se encontró una diferencia entre grupos por fenotipo. Hasta ahora, este resultado no ha sido reportado previamente y no existe una explicación para la aparición de esta relación en particular.

Al comparar los resultados de la escala AIMS con el fenotipo no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, en la escala Simpson-Angus se encontró que en la subescala que evalúa los síntomas en las muñecas, se encontró una diferencia entre grupos, misma que no se replicó al comparar grupos por fenotipo. Este hallazgo tampoco ha sido reportado antes y aunque fue significativo, no encontramos una explicación posible para esto.

Al plantear la realización del estudio, la hipótesis que se tenía era la existencia de una asociación entre la falta de respuesta al tratamiento con risperidona y las variantes polimórficas del gen CYP2D6

relacionadas con un metabolismo rápido, así como, la asociación entre la respuesta al tratamiento con risperidona y variantes polimórficas de la CYP2D6 de metabolismo intermedio en pacientes con esquizofrenia paranoide. Si bien ésta hipótesis no se consideró como válida al obtener y analizar los resultados, sí se observó que la presencia de un alelo, específicamente el alelo *1, se asocia con mayor frecuencia al grupo de antecedente a tratamiento con risperidona, lo que podría ser un marcador posible de falta de respuesta a los fármacos, en especial a la risperidona.

XVI. CONCLUSIONES

Existe una relación entre la presencia de alelo *1 con la falta de respuesta al tratamiento con risperidona.

Se encontró una relación entre los fenotipos y las subescalas de PANSS para síntomas negativos y síntomas de excitabilidad.

Este estudio es importante porque los resultados ayudan a determinar la utilidad de las variantes genéticas en la respuesta al tratamiento con risperidona en pacientes con esquizofrenia paranoide.

Considerando que la farmacogenética es de relevancia actual, este trabajo plantea una nueva línea de estudio en población mestiza mexicana.

XVII. LIMITACIONES

Dentro de los estudios de farmacogenética es importante el tamaño de la muestra para evitar falsos positivos. Es posible que dicha limitación influyera en la falta de asociación con otras variables clínicas. Debido al pequeño tamaño de muestra se encontraron muy pocos metabolizadores lentos, lo que obligó a dicotomizar los fenotipos de estudio (extensos contra intermedios/pobres).

En los estudios de corte farmacogenético, es ideal contar no solamente con la clasificación genética de los metabolizadores, sino también poder corroborar el efecto del genotipo en las concentraciones plasmáticas del fármaco. Esto no pudo ser realizado debido a que no contamos con los recursos para llevarlo a cabo.

XVIII. FORTALEZAS

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio de farmacogenética que utiliza variantes alélicas de citocromos y escalas clínicas realizado en nuestra población de pacientes con esquizofrenia paranoide.

Nuestro estudio logró establecer claramente un grupo de monoterapia con risperidona, lo que controla otras variables, como la co-administración de fármacos psicotrópicos que requieren del CYP2D6 para su metabolismo y que podrían alterar el funcionamiento adecuado de uno u otro fármaco.

A pesar del pequeño tamaño de muestra se encontraron diferencias estadísticamente significativas, especialmente con una variante alélica, que, hasta donde sabemos, no ha sido reportada previamente en la literatura y que podría plantearse como marcador biológico para la respuesta terapéutica en el tratamiento con risperidona en pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia paranoide.

XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Sadock B; et al. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8ª edición. Lippincot Williams & Wilkins; 2005.
- ² Organización Mundial de la Salud. Global Burden of Disease Study; 2004.
- ³ Bleuler E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenia. International Universities Press; 1950.
- ⁴ Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia. Robert E. Krieger Publishing Co. Inc.; 1970.
- ⁵ Organización Mundial de la Salud. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version (ICD-10); 2007.
- ⁶ Lader, M. Clinical pharmacology of antipsychotic drugs. J Int Med Res 1989; 17: 1: 1-16.
- ⁷ Fedorowicz V, Fombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children. A literature review. J Psychopharmacol 2005; 19: 5: 533-550.
- ⁸ Kohnke, M. D., Griese, E. U., Stosser, D., et al. Cytochrome P450 2D6 deficiency and its clinical relevance in a patient treated with risperidone. Pharmacopsychiatry 2002; 35: 3: 116-8.
- ⁹ Blumenfeld H. Neuroanatomy through Clinical Cases. Sinauser; 2002.
- ¹⁰ Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. Acta Psychiatr Scand 1999; 99: 160-170.
- ¹¹ Kasper S. Risperidone and olanzapine: optimal dosing for efficacy and tolerability in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13: 6: 253-262.
- ¹² Williams R, Phil M, Psych FR. Optimal dosing with risperidone: updated recommendations. J Clin Psychiatry 2001; 62: 4: 282-289.
- ¹³ Tomalik-Scharte D, Lazar A, Fuhr U, Kirchheiner J. The clinical role of genetic polymorphism in drug-metabolizing enzymes. The Pharmacogenomics J 2008; 8: 4-15.
- ¹⁴ Maier W, Zobel A. Contribution of allelic variations to the phenotype of response to antidepressants and antipsychotics. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008; 258: 1: 12-20.
- ¹⁵ Basu, A., Tsapakis, E., & Aitchison, K. Pharmacogenetics and psychiatry. Curr Psychiatry Rep 2004; 2: 134-42.
- ¹⁶ Prior, T. I., and Baker, G. B. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. J Psychiatry Neurosci 2003; 28: 2: 99-112.
- ¹⁷ Daly A. Pharmacogenetics of the Cytochromes P450. Curr Medicinal Chem 2004; 4: 1733-1744.
- ¹⁸ Llerena, A; et al. Low frequency of CYP2D6 poor metabolizers among schizophrenia patients. Pharmacogenomics J 2007; 7: 408-410.
- ¹⁹ Zhou, S-F. Polimorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance. Clin Pharmacokinetics 2009; 48: 11: 689-723.
- ²⁰ Zanger U, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P4502D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2004; 369: 23-37.
- ²¹ Basu, A., Tsapakis, E., and Aitchison, K. Pharmacogenetics and psychiatry. Curr Psychiatry Rep 2004; 6: 2: 134-42.

-
- ²² Neafsey P, Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B. Genetic polymorphism in cytochrome P4502D6 (CYP2D6): Population distribution of CYP2D6 activity. *J Toxicol Environ Health* 2009; 12: 334-361.
- ²³ López, M., Guerrero, J., Jung-Cook, H., et al. CYP2D6 genotype and phenotype determination in a Mexican Mestizo population. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 10: 749-54.
- ²⁴ Marechal, J. D., Kemp, C. A., Roberts, G. C., et al. Insights into drug metabolism by cytochromes P450 from modelling studies of CYP2D6-drug interactions. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1: S82-9.
- ²⁵ Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A., et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; 116: 3: 496-526.
- ²⁶ Molina-Covarrubias JC, Cruz Martín del Campo S. *Interacciones Farmacológicas Psicofarmacología*. Elsevier. 1ª edición; 2010.
- ²⁷ de Groot M. J., Wakenhut, F., Whitlock, G., et al. Understanding CYP2D6 interactions. *Drug Discov Today*; 2009.
- ²⁸ Sistonen J, Sajantila A, Lao O; et al. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 93-101.
- ²⁹ de Leon J, Armstrong S, Cozza K. Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47: 1: 75-85.
- ³⁰ Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M; et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 285-291.
- ³¹ Kirchheiner J, Rodríguez-Antona C. Cytochrome P450 2D6 Genotyping. Potential Role in Improving Treatment Outcomes in Psychiatric Disorders. *CNS Drugs* 2009; 23: 3: 181-191.
- ³² Crescenti A, Mas S, Gassó P; et al. CYP2D6*3, *4, *5 and *6 polymorphism and antipsychotic –induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 807-811.
- ³³ Liou, Y. J., Wang, Y. C., Bai, Y. M., et al. Cytochrome P-450 2D6*10 C188T polymorphism is associated with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2004; 49: 4: 167-73.
- ³⁴ Scordo, M. G., Spina, E., Romeo, P., et al. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 9-10: 679-83.
- ³⁵ Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade research. *Molecular Psychiatry* 2007; 12: 707-747.
- ³⁶ Kay, S., Fisbein, A., Opler, L. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261– 276.
- ³⁷ Kay, S., Opler, L., Lindenmayer, J. Reliability and validity of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenics. *Psychiatry Res* 1988; 23: 99– 110.
- ³⁸ Rush J, First M, Blacker D. *Handbook of Psychiatric Measures*. 2ª edición. American Psychiatric Publishing, Inc. 2008.
- ³⁹ Janno S, Holi M, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol* 2005; 5: 5: 1-6.
- ⁴⁰ Dahl MJ. Cytochrome P450 Phenotyping/Genotyping in Patients Receiving Antipsychotics: Useful Aid to Prescribing? *Clin Pharmacokinetics* 2002; 41: 7: 453-470.