



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**Estudio de asociación entre el polimorfismo funcional Val<sup>158</sup>Met del gen COMT y la conducta agresiva en los pacientes con esquizofrenia y su relación con la gravedad de los síntomas negativos**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA

**DRA. MARÍA FERNANDA ALMANZA RODRÍGUEZ**

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ



**DRA. ANA FRESAN ORELLANA**

**TUTORA METODOLÓGICA**

**DR. RAÚL IVÁN ESCAMILLA OROZCO**

**TUTOR TEÓRICO**

**México D.F. JUNIO 2013**



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.

## **Agradecimientos**

*A mis tutores la Dra. Ana Fresan Orellana y el Dr. Raúl Iván Escamilla Orozco por su apoyo y paciencia, pero sobre todo por ser guías indispensables para la realización de esta tesis.*

*A todo el personal del laboratorio de genética del INPRFM en especial a la Dra. Beatriz Camarena Medellín, a la Bióloga Sandra Hernández Muñoz y al M. en I.B.B. Alejandro Aguilar García por compartir su tiempo y conocimiento conmigo.*

*A mis padres y hermanas por creer en mí, tener siempre su apoyo incondicional y por ser uno de los motores que me han impulsado a continuar en este proceso de formación.*

*A ti Stephanie te agradezco tu compañía en todo este proceso, por alentarme en todo momento y ser mi contención más efectiva.*

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>9</b>
ASOCIACIÓN ENTRE ESQUIZOFRENIA Y COMT .....	9
ESQUIZOFRENIA Y LA CONDUCTA AGRESIVA .....	12
SÍNTOMAS NEGATIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA Y COMT .....	14
CONDUCTA AGRESIVA Y COMT .....	15
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>17</b>
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
HIPÓTESIS GENERAL .....	17
HIPÓTESIS ESPECÍFICA .....	17
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>18</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	18
POBLACIÓN .....	19
CRITERIOS DE DE INCLUSIÓN .....	19
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	20
ANÁLISIS GENÉTICO:.....	20
<b>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES</b> .....	<b>21</b>
DESCRIPCIÓN DE ESCALAS .....	21
<b>PROCEDIMIENTO</b> .....	<b>24</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>26</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	<b>27</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>28</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>36</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>42</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>43</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>46</b>
CARTA DE CONSENTIMIENTO .....	47

## Resumen

Existe en la literatura información sobre la asociación del gen de la COMT y la etiología de la esquizofrenia. A pesar de esto, los estudios realizados para determinar si la sintomatología específica tiene alguna relación con los polimorfismos de la COMT, son hasta ahora contradictorios. En relación con la conducta agresiva, si bien conocemos está más enfocada a los síntomas positivos que a los síntomas negativos de la esquizofrenia, el planteamiento es que debido a que comparten el mismo gen para el metabolismo de las catecolaminas (dopamina y noradrenalina), las características clínicas probablemente si estén relacionadas con las variantes de los polimorfismos de la COMT.

**Objetivo:** Determinar la relación entre el polimorfismo funcional, Val158Met (*rs4680*), la presencia de conductas agresivas y la gravedad de los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia.

**Método:** Se trata de un estudio no experimental, transversal, comparativo de caso, se incluyeron pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia paranoide en base a los criterios diagnósticos del DSM IV TR. De todos los pacientes se obtuvieron sus datos generales de acuerdo al formato de datos socio demográficos, así mismo se aplicó la escala SANS y de agresividad explícita. Posteriormente se obtuvo una muestra de sangre, para poder determinar la asociación de los síntomas con el polimorfismo funcional de la COMT, mediante la PCR. A su vez se realizó dicha búsqueda en un grupo control, únicamente para identificar las variantes en el polimorfismo, en comparación con los pacientes con esquizofrenia

**Resultados:** Se incluyeron un total de 138 pacientes con esquizofrenia paranoide. La puntuación promedio de la escala SANS fue de 8.7 puntos (D.E.=3.7, rango 1-23 puntos); de forma global, los pacientes mostraron una gravedad de síntomas de leve a moderada. Por otro lado la puntuación promedio de la Escala de Agresión Explícita fue de 2.3 puntos (D.E.=3.2, 0-15 puntos), en donde el 12.3% (n=17) de los pacientes fueron clasificados como agresivos de acuerdo al punto de corte de 7 puntos en esta escala. Se encontró que la mayor parte de los síntomas negativos, salvo la apatía, obtuvieron resultados significativos, ya que a mayores puntuaciones en la escala SANS la agresividad verbal se encontraba ausente. El 44.2% (n=61) de los pacientes tuvieron el polimorfismo funcional Val/Val, seguido por el 42% (n=58) con el polimorfismo Val/Met y finalmente, el 13.8% (n=19) con el Met/Met. En el análisis post-hoc la diferencia entre grupos se mantuvo en la gravedad del afecto aplanado en donde los pacientes con Val/Val reportaron una mayor gravedad en contraste con los pacientes Val/Met ( $p=0.05$  en ambos casos). Al comparar la puntuación total de la SANS, se observó una diferencias entre grupos ( $F=3.9$ ,  $p=0.02$ ), en donde los pacientes con Val/Val tuvieron una puntuación de 9.3 (D.E.=3.7), los pacientes con Val/Met de 7.6 puntos (D.E.=3.4) y los pacientes con Met/Met de 9.8 puntos (D.E.=4.1).

**Conclusiones:** Dentro de los resultados se encontró que el alelo Val funge como factor protector para la gravedad de la alógiya y el aplanamiento afectivo. La asociación directa del polimorfismo funcional Val158Met del gen COMT con la gravedad de los síntomas negativos a pesar de contar con algunos resultados significativos o con tendencia a la significancia se debe realizar con cautela ya que hasta la fecha los reportes en la literatura son discrepantes, lo cual habla de que probablemente influyen otros genes o factores medio ambientales para la gravedad de los síntomas negativos.

## Abstract

Exists in the literature information on the association of the COMT gene and the etiology of schizophrenia. Despite this, studies to determine whether specific symptomatology has some relation to the polymorphisms of COMT are contradictory. In relation to aggressive behavior, although we know it is more focused on positive symptoms than negative symptoms of schizophrenia, the approach is that because they share the same gene for the metabolism of catecholamine's (dopamine and norepinephrine), the clinical features may be related to the variations of the polymorphisms of COMT.

**Objective:** To determine the relationship between functional polymorphism Val158Met (rs4680), the presence of aggressive and severity of negative symptoms in patients with schizophrenia.

**Method:** This is a non-experimental, cross-case comparison study, we included patients with a diagnosis of paranoid schizophrenia based on the diagnostic criteria of DSM IV TR. Of all patients general data extracted according to demographic data format, also was applied the scale SANS and explicit aggressiveness. Then obtained a blood sample in order to determine the association of symptoms with functional COMT polymorphism by PCR. In turn, such a search was performed in a control group to uniquely identify the polymorphism variants compared to patients with schizophrenia.

**Results:** A total of 138 patients with paranoid schizophrenia were included. The average score was 8.7 SANS points (SD = 3.7, range 1-23 points) globally, the severity of patients showed mild to moderate symptoms. On the other hand the average score of the Aggression Scale was 2.3 points (SD = 3.2, 0-15 points), where 12.3% (n = 17) of patients were classified as aggressive according to cutoff 7 points on this scale. It was found that most of the negative symptoms except apathy, obtained significant results, since higher scores on the SANS verbal aggression was absent. 44.2% (n = 61) of patients had functional polymorphism Val / Val, followed by 42% (n = 58) with polymorphism Val / Met and finally, 13.8% (n = 19) with the Met / Met. In post-hoc analysis the difference between groups remained in the severity of flat affect where patients with Val / Val reported greater severity in contrast to patients Val / Met (p = 0.05 in both cases). Comparing the total score of the SANS, differences were observed between the groups (F = 3.9, p = 0.02), in which patients with Val / Val had a score of 9.3 (SD = 3.7), patients with Val / Met of 7.6 points (SD = 3.4), and patients with Met/Met of 9.8 points (SD = 4.1).

**Conclusions:** Among the results found that the Val allele serves as a protective factor for the severity of alogia and affective flattening. The direct association of functional polymorphism of the COMT gene Val158Met with the severity of negative symptoms despite having some significant results, a tendency for significance should be performed with caution as to date reports in the literature are conflicting, it which speaks likely to influence other genes or environmental factors to the severity of the negative symptoms.

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un síndrome clínico que presenta una psicopatología variable, aunque extremadamente problemática, que afecta a la cognición, las emociones, la percepción y otros aspectos del comportamiento. Existen diferentes subtipos de los cuales se puede diferenciar el tipo paranoide, desorganizado, catatónico e indiferenciado, sin embargo a pesar de que la sintomatología se presenta en distinta intensidad y características, en base al DSM-IV es necesario contar con por lo menos síntomas positivos o síntomas negativos.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia, se definen con la ausencia o disminución de las conductas así como en las funciones normales. Kraepelin describió el "síndrome abúlico" el cual consiste en el "*debilitamiento de aquellas actividades emocionales, la cuales permanentemente se encuentran ligadas a la voluntad, lo cual resulta en un embotamiento emocional, falla de las actividades mentales, pérdida del dominio de la voluntad, el esfuerzo y la habilidad para actividades independientes*".<sup>[1]</sup> Los síntomas negativos incluyen el aislamiento social, alogia, funcional para los pacientes con esquizofrenia.<sup>[2]</sup> Se han realizado varios estudios en gemelos en donde se sugiere un componente genético en la etiología de los síntomas negativos.<sup>[1]</sup> En un análisis realizado en el 2000, estudiaron mediante Resonancia Magnética el volumen de la materia gris y blanca de las regiones prefrontales y temporales, de una larga muestra de paciente con esquizofrenia, comparándolos con un grupo control. Lo anterior se realizó con la finalidad de encontrar una relación entre los cambios anatómicos y los síntomas de la esquizofrenia. Específicamente encontraron que en relación a los síntomas negativos, entre más graves sean dichos síntomas, habrá una mayor reducción del volumen de la materia blanca en el lóbulo prefrontal.<sup>[3]</sup> Existen otros artículos que apoyan dicha teoría, además de que también se ha observado una reducción del flujo sanguíneo cerebral a nivel de corteza prefrontal.<sup>[4,5]</sup>

Estos hallazgos atribuyen que la presencia de síntomas negativos revela una menor actividad dopaminérgica en el área prefrontal. Debido a que la Catecol-Metiltransferasa (COMT), es la enzima clave para la degradación de dopamina en la corteza prefrontal del cerebro humano, es necesario considerar que algunas alteraciones en dicho gen, podrían estar implicados en la fisiopatología de los síntomas negativos. De hecho en el 2010 estudiaron dicha asociación en una población de China y encontraron una correlación positiva entre los haplotipos rs4633-rs4680 (COMT) y los síntomas negativos, en específico el rs4680 con el aplanamiento afectivo.<sup>[6]</sup>

Por otro lado el comportamiento agresivo (a excepción del homicidio) es frecuente en los pacientes con esquizofrenia que no llevan ningún tratamiento. Se encontró que el comportamiento agresivo en los pacientes psiquiátricos se asocia a ideas delirantes, alucinaciones, afecto inapropiado así como comportamiento extraño.<sup>[7]</sup> Existen varios artículos en los cuales las conclusiones son contradictorias ya que aunque si logran identificar a las alucinaciones auditivas de tipo imperativo como las más asociadas a dicho comportamiento, no existe una evidencia sustentable que soporte dicha información.<sup>[8]</sup> En 1973 se examinó una muestra representativa de pacientes psiquiátricos que cometieron crímenes violentos y lo compararon con las estadísticas criminales de la población general. Los autores calcularon un riesgo a lo largo de la vida de cometer actos violentos en los pacientes psiquiátricos, mismos que resultaron similares a los de la población general. El riesgo en los pacientes con esquizofrenia de tener un acto violento fue nueve veces más alto que el resto de los pacientes psiquiátricos con otro diagnóstico distinto y cinco veces mayor en la población general.<sup>[9]</sup>

Dentro de los mecanismos biológicos conocidos para la conducta agresiva, es bien conocido que los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos, regulan la apropiada expresión de la agresividad. La actividad de las catecolaminas pueden ser reguladas por diferentes procesos

enzimáticos; una de las enzimas principales involucradas en la degradación de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina es la Catecol-O-metiltransferasa. Por consiguiente al igual que en los síntomas negativos de la esquizofrenia, el gen COMT podría estar asociada con la conducta agresiva. Un polimorfismo funcional es el polimorfismo Val158Met (rs4680), el cual se caracteriza por un cambio de Valina por Metionina en el codón 158 de la COMT, resultando en alteraciones substanciales de la actividad enzimática. Además el alelo Met158 de la COMT se ha asociado con un incremento en los niveles de catecolaminas en la corteza frontal lo que incrementaría la probabilidad de expresión de la conducta agresiva. Inclusive se ha demostrado la asociación del alelo Met158 del rs4680 con la conducta agresiva en la esquizofrenia.

Actualmente existe evidencia que correlaciona alteraciones específicas de la COMT tanto con síntomas negativos como con la conducta agresiva en la esquizofrenia.<sup>[10]</sup> Al intentar relacionar la conducta agresiva y los síntomas de la esquizofrenia, es lógico pensar en su relación los síntomas positivos, sin embargo actualmente existe evidencia que correlaciona alteraciones específicas de la COMT tanto con síntomas negativos como con la conducta agresiva en la esquizofrenia.

# ANTECEDENTES

## Asociación entre Esquizofrenia y COMT

La Catecol-O-Metiltransferasa (COMT), es una enzima que cataliza la transformación del grupo metilo de S-adenosil-L-metionina (SAM) a un grupo hidroxilo. Fue descrita por Axelrod y Tomchick en 1951, mostrándola como la enzima responsable de la 3-O-metilación de las catecolaminas.<sup>[11]</sup> Los estudios realizados a partir de entonces ponen de manifiesto que la COMT juega un papel fisiológico importante en la inactivación extra neuronal de catecolaminas endógenas.<sup>[11]</sup> Está localizado en el cromosoma 22q11.1-q11.2 y existen 2 formas diferenciadas en base a su ubicación: la soluble (COMT-S) que está localizada en el citosol y la asociada a membrana (COMT-M), la cual se encuentra en el retículo endoplásmico.<sup>[12]</sup> Recientemente se ha demostrado que la forma soluble de la COMT es la predominante en la mayoría de los tejidos pero la de membrana es la que se encuentra con mayor abundancia en el cerebro.<sup>[13]</sup> La enzima es codificada por el gen COMT, el cual se localiza en el cromosoma 22. Se han descrito diversos polimorfismos pero el Val 158Met presenta dos alelos polimórficos (Val=Valina o H=High o G=Guanina, y Met=Metionina o L=Low o A=Adenina) y da lugar a 3 genotipos: Val/Val (HH=actividad enzimática alta), Val/Met (HL=actividad enzimática media) y Met/Met (LL=actividad enzimática baja). En detalle, este gen contiene una mutación –reciente en términos evolutivos- en la que una guanina (G) es reemplazada por una adenina (A) y que en la proteína se manifiesta por la presencia de una metionina (Met) en vez de una valina (Val), en el codón 108 (forma soluble de la COMT) o el codón 158 (forma unida a la membrana de la COMT); por eso, la denominación Val108/158 Met.<sup>[14]</sup>

El gen COMT es la principal responsable de la metilación de catecolaminas a concentraciones bajas o fisiológicamente normales, siendo la actividad de la fracción soluble la que predomina una que vez que ha tenido lugar la saturación de la forma unida a membrana.<sup>[12]</sup> Una menor actividad

de COMT, da como resultado un estado hiperdopaminérgico, el cual puede estar involucrado en la patogénesis de algunos trastornos mentales como la esquizofrenia. Se ha observado además que los resultados pueden estar influenciados por el género. En las mujeres, el COMT requiere una detoxificación de los catecol-estrógenos además de la degradación de dopamina.<sup>[15]</sup> Se ha observado que los estrógenos inhiben la transcripción del gen COMT, por lo que se sugiere que los estudios sean estratificados en base al género. Por otro lado los resultados de los distintos estudios, son contradictorios, ya que el efecto del gen COMT y su polimorfismo Val158Met, ya que dicha asociación es más frecuente en algunos grupos étnicos que en otros.<sup>[16]</sup> La COMT ha sido considerada como un gen candidato para la esquizofrenia por 1) el papel de enzima en el metabolismo de la dopamina y por 2) por la localización cromosómica en la región 22q11, el cual ha sido implicado en la esquizofrenia.

Por otro lado, estudios han sugerido que este polimorfismo funcional (Val/Met) posiblemente afecta la cognición ejecutiva en la corteza prefrontal (CPF) durante la memoria de trabajo.<sup>[17]</sup> Dichos hallazgos sugieren que el alelo Val, puede contribuir a un incremento del catabolismo prefrontal de la dopamina, llegando a afectar la función de la CPF.<sup>[17]</sup> Existe un Meta-análisis realizado en pacientes japoneses con esquizofrenia y su asociación entre las variantes genéticas de la COMT, y llegaron a la conclusión de que no se mostró evidencia suficiente de asociación, reportando una  $P = 0.151$ , con el haplotipo rs4680-rs165599-rs165849).<sup>[18]</sup> Sin embargo en otro estudio realizado en población española, si se encontró una asociación con el rs4680 en 98.7% de los pacientes españoles con esquizofrenia.<sup>[19]</sup>

**Tabla 1. Asociación entre los polimorfismos del gen COMT y su asociación con la esquizofrenia.**

Estudio	Casos (N)	Controles (N)	Grupo Étnico	Asociación con Esquizofrenia
Egan y col	104	–	Caucásicos	Trasmisión Val > Met $P = 0.03$
Kunugi y col	76	–	Caucásicos	Trasmisión Val > Met $P = 0.0015$
Li y col	178	–	Chinos	Trasmisión Val > Met $P = 0.005$
Ohmori y col	150	150	Japoneses	Casos Met 0.36 Controles Met 0.27 $P = 0.03$
Sazci y col	297	341	Turcos	Casos Met/Met 0.21 Controles Met/Met 0.11 $P = 0.001$
Shifman y col	720	2970	Judios	Casos Val/Val 0.32 Controles Val/Val 0.26 $P = 0.0074$
Wonodi y col	96	80	Caucásicos 60% Afro- Americanos 30%	Casos Val 0.62 Controles Val 0.51 $P = 0.043$

## Esquizofrenia y la conducta agresiva

Hasta 1980 estaba bien aceptado que el hecho de tener una enfermedad mental no era un factor de riesgo para presentar conductas violentas.<sup>[20]</sup> Por otro lado existen otras investigaciones que si relaciones a la esquizofrenia con agresividad. En un estudio de cohorte en donde se tomaron a 12,058 pacientes, a los cuales se les hizo un seguimiento a 26 años, el riesgo de conducta violenta fue 7 veces mayor en los pacientes con esquizofrenia que en aquellos sin enfermedades mentales.<sup>[21]</sup>

La esquizofrenia exhibe un grupo heterogéneo, con diferencia en la trayectoria de la enfermedad y su sintomatología, lo cual hace muy difícil llegar a la conclusión de que la esquizofrenia *per se* contribuye a la conducta violenta. Lo que hace más adecuado investigar las constelaciones específicas de síntomas así como los factores que están relacionados para dicha conducta agresiva.<sup>[21]</sup>

Referencia	Tema	Conclusiones
Bonta y col. (1998)	Meta-análisis de los factores predictivos de reincidencia criminal, comparándolos con aquellos agresores con trastornos mentales, incluyendo esquizofrenia y los que no presentaba ningún diagnóstico psiquiátrico.	Se llegó a la conclusión de que tanto la población de con algún trastorno psiquiátrico y aquellos que no lo tienen, presentan las mismas variables predictivas de una reincidencia criminal
Douglas y col. (2009)	Meta-análisis en el cual se estudia la contribución de la psicosis en la	Concluyeron que existen otros factores moduladores esenciales,

---

	conducta violenta	que tienen una mayor predicción de conducta violenta que la psicosis
Fazel y col. (2009b)	Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis, de los estudios en donde se buscó una relación den la esquizofrenia y la conducta violenta, incluyendo homicidio	La esquizofrenia predice una conducta violenta, pero principalmente esta mediado por la co-morbilidad con el abuso de sustancias.
Hodgins (2008)	Es una revisión de un artículo sobre la esquizofrenia, la conducta agresiva y las implicaciones en el tratamiento	La esquizofrenia es un factor que contribuye a la conducta violenta, pero en aquellos pacientes con historia de agresividad previa, y que los síntomas psicóticos tienen una influencia muy escasa.
Modestin (1998)	Un resumen de la relación entre los trastornos mentales, esquizofrenia y la conducta violenta	La esquizofrenia contribuye a presentar una conducta violenta, y se incrementa con el uso comórbido de sustancias psicoactivas
Nielssen y Large (2010)	Estimar el riesgo de homicidio durante el primer episodio psicótico y posterior al tratamiento	El riesgo de homicidio es desproporcionadamente alto comparado con aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento para esquizofrenia. El primer episodio psicótico

---

Taylor (2008)	Una revisión de la relación de psicosis y conducta violenta, enfocándose específicamente en la esquizofrenia	La esquizofrenia contribuye a la conducta violenta en grupos de paciente que no tienen historia criminal antes del inicio de su enfermedad, no así en aquellos que si tienen dicho antecedente.
Walsh y col (2002)	Revisión de conducta violenta y esquizofrenia	La asociación entre la esquizofrenia y la conducta violenta está confirmada, pero secundaria a uso de sustancias.
Volavka y Citrome (2008)	Revisión entre la relación de la esquizofrenia y la heterogeneidad de la conducta violencia, incluyendo otros factores como los trastornos de personalidad	La esquizofrenia contribuye a la conducta violenta en grupos en donde no presentaba historia previa de violencia

## Síntomas negativos de la Esquizofrenia y COMT

Los síntomas negativos no representan una entidad homogénea y se ha sugerido su división entre síntomas primarios y secundarios. Los síntomas negativos primarios y secundarios, se refieren a distintos subgrupos de síntomas negativos que difieren en su causa, estabilidad longitudinal o su duración.<sup>[22]</sup> Se ha descrito que los síntomas negativos primarios son aquellos cuya causa es la Esquizofrenia por sí sola, por otro lado los secundarios, son los debidos a los efectos secundarios de los medicamentos o a otro padecimiento. Es bien conocido que los

síntomas negativos pueden existir en una variedad de trastornos neurológicos. La apatía por ejemplo, es observada en los trastornos neuro-degenerativos, incluyendo la demencia fronto-temporal y de cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear y la enfermedad de Huntington. Estudios más recientes han establecido una relación entre los síntomas negativos y una anomalía en el circuito del lóbulo frontal.<sup>[22]</sup>

Los polimorfismos del gen COMT en su variante Met por Val, producen una disminución en la dopamina de la corteza prefrontal, mecanismo que puede estar potencialmente involucrado en la modulación del tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia.<sup>[23,24]</sup>

## Conducta agresiva y COMT

Algunos pacientes con esquizofrenia pueden desarrollar una conducta agresiva, siendo de 2 a 10 veces mayor el riesgo que en la población general.<sup>[25]</sup> Sin embargo las causas de dicho comportamiento son complejas y multifactoriales, los mecanismos por los cuales los pacientes con esquizofrenia son particularmente propensos a la violencia son controversiales.<sup>[26]</sup> Recientemente se llevó a cabo un Meta-análisis de la relación entre la esquizofrenia y la conducta agresiva y se llegó a la conclusión de que los pacientes con abuso de sustancias tienen un riesgo mayor para dicha conducta.<sup>[27]</sup>

Sin embargo existe evidencia que sugiere, que los factores genéticos determinan parcialmente la conducta agresiva, antisocial y el comportamiento criminal.<sup>[28]</sup> En otros estudios se ha reportado la correlación entre el comportamiento agresivo en la esquizofrenia y una menor actividad del alelo del gen COMT. Dicho gen inactiva a la dopamina, siendo esta secundaria a la transición Guanina-a-Adenosina en el codón 158, el cual resulta en Valina (el cual es un alelo con mayor actividad) y lo sustituyen por Metionina que tiene una menor actividad.<sup>[23]</sup>

## JUSTIFICACIÓN

En este trabajo se intentó buscar una asociación entre los pacientes con esquizofrenia y los antecedentes de conducta agresiva y la gravedad de los síntomas negativos, esperando encontrar en este grupo una correlación con el polimorfismo funcional Val<sup>158</sup>Met del gen COMT; ya que dicho polimorfismo, se ha visto asociado en otros estudios tanto con la conducta agresiva así como, aunque en menor proporción, con los síntomas negativos de la esquizofrenia. La conducta agresiva está más asociada a los síntomas positivos, sin embargo, existen estudios de imagen en los cuales se ha reportado diversas estructuras anatómicas involucradas en la conducta agresiva, siendo éstas las mismas que se ha visto se encuentran afectadas en los síntomas negativos como la corteza prefrontal. El polimorfismo Val<sup>158</sup>Met del gen COMT, tiene una actividad enzimática media, es decir que dicha variante tiene un menor metabolismo de la dopamina, lo cual genera un estado hiperdopaminérgico que está involucrado en la patogénesis de la Esquizofrenia y en especial con los síntomas negativos. Así mismo la conducta agresiva se ha relacionado con un incremento en de la dopamina probablemente secundario a dicho polimorfismo. Por lo tanto se puede suponer que una alteración en el metabolismo de la dopamina produce una mayor propensión a la agresividad y una mayor gravedad en los síntomas negativos de la Esquizofrenia.

# PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una relación entre el polimorfismo funcional, Val158Met (*rs4680*), la presencia de conductas agresivas y la gravedad de los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia?

## Objetivo General

- Determinar si existe una relación entre el polimorfismo funcional, Val158Met (*rs4680*), la presencia de conductas agresivas y la gravedad de los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia.

## Objetivos Específicos

- Determinar la asociación entre la presencia de la de la conducta agresiva y la gravedad de los síntomas negativos.
- Comparar la gravedad de los síntomas negativos y la conducta agresiva de acuerdo a la presentación de los polimorfismos funcionales del gen COMT.

## Hipótesis General

- El polimorfismo funcional Val158Met (*rs4680*) del gen COMT, se presentará con mayor frecuencia en los pacientes con esquizofrenia con conductas agresivas y mayor gravedad de síntomas negativos.

## Hipótesis Específica

- Se encontrará una relación directa entre la gravedad de los síntomas negativos y la presencia de conductas agresivas en los pacientes con esquizofrenia.
- Se apreciará una gravedad mayor de los síntomas negativos y la conducta agresiva basado en la presentación del polimorfismo funcional Val158Met (*rs4680*) del gen COMT en los pacientes con esquizofrenia.

# METODOLOGÍA

Tipo de Estudio: De acuerdo a la clasificación de Feinstein

- Comparativo
- Escrutinio
- Transversal
- Homodémico

## Diseño del Estudio

El presente es una rama del estudio original "Factores asociados a la conducta violenta en hermanos afectados con esquizofrenia" de la Dra. Ana Fresan Orellana. Mismo que ya ha sido aprobado por el comité de ética y en donde como resultados generales se encontró que los pacientes violentos presentaron una mayor severidad en los síntomas como alógi, apatía, alteraciones de la atención, alucinaciones auditivas, delirios de persecución y referencia.

Se trató de un estudio no experimental, transversal, comparativo de caso. El grupo de análisis estuvo conformado por aquellos pacientes con esquizofrenia paranoide con antecedente de conducta agresiva. Tomando que la conducta agresiva va en relación a objetos y personas con la finalidad de infligir un daño físico o emocional. Posteriormente se estudió los síntomas negativos de la esquizofrenia y su asociación con el polimorfismo funcional Val158Met (*rs4680*) del gen COMT, teniendo un grupo control únicamente para la frecuencia del polimorfismo.

## Población

El tamaño de la muestra estuvo basado en el número mínimo requerido para demostrar la presencia de los síntomas negativos y la conducta agresiva en los pacientes con esquizofrenia. Existe un estudio realizado en el 2007, en el que se reportó, una prevalencia de los síntomas negativos primarios en un 20 al 30%, en los pacientes con esquizofrenia.<sup>[1]</sup> Sin embargo dicho porcentaje, en otro estudio que se realizó en el 2010 fue del 12.9%.<sup>[29]</sup> Por otro lado también se ha determinado que los pacientes con esquizofrenia que no presentan abuso de sustancias, presentan una probabilidad de 2.4 ( $p < 0.001$ ) de cometer un acto violento, y hallazgos similares se han encontrado en otros estudios con cifras del 5 al 11%.<sup>[30]</sup> Debido a esto se determinó que el estudio de 100 pacientes con esquizofrenia paranoide será suficiente para encontrar la presencia del porcentaje estimado de síntomas negativos y/o conducta agresiva, con un 80% de poder estadístico y un intervalo de confianza del 95%.

## Criterios de de Inclusión

- 1.- Diagnóstico de esquizofrenia paranoide de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR.
- 2.- Ambos sexos
- 3.- Edad entre 16-60 años
- 4.- Tiempo de evolución del padecimiento menor a 15 años
- 5.- Cooperación para el estudio

## Criterios de Exclusión

- 1.- Pacientes cuyo diagnóstico principal no sea el de esquizofrenia paranoide.
- 2.- Menores de 16 años
- 3.- Trastorno psicótico secundario al abuso de sustancias como diagnóstico primario o enfermedad médica que confunda el diagnóstico de esquizofrenia.
- 4.- No desea o no puede dar una muestra de sangre
- 5.- Dificultad para comunicarse o cooperar

## Análisis genético:

El ADN genómico fue extraído de leucocitos de sangre periférica utilizando una versión modificada del protocolo de Lahiri.<sup>[31]</sup> El volumen final de la reacción de PCR fue de 5 µl, y se compone de 20 ng de DNA genómico, 2.5FL de *TaqMan Master Mix* y 0.125FL de 20x. La amplificación se realizó en placas de 96 pozos utilizando el protocolo *TaqMan Universal* de ciclos térmicos. En la PCR en tiempo real, se llegó a la intensidad de fluorescencia midiéndose con el sistema de PCR software de SDS v2.1 (*Applied Biosystems*). Se realizó una discriminación alélica como resultado de la identificación clara de los tres genotipos de COMT polimorfismo Val108/158Met. Todos los genotipos se realizaron a ciegas a la evolución del paciente. Como un control de calidad en nuestros análisis de genotipos se utilizaron duplicados ciegos al mismo.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- 1.- Presencia o antecedente de conducta agresiva e impulsiva, así como de síntomas negativos.
- 2.- Gravedad sintomáticas SANS: Es una escala que mide la gravedad de los síntomas negativos presentes en la esquizofrenia. Dicha escala nos dará una pauta para determinar la gravedad de los síntomas negativos.
- 3.- Agresividad: La agresividad es cualquier forma de conducta en donde exista una tendencia a actuar o responder de forma violenta ante un estímulo.
- 4.- Polimorfismo Val158Met del gen COMT: Existen distintos factores genéticos involucrados en la génesis tanto de los síntomas negativos como en el comportamiento agresivo, por lo que existe una variable llamada susceptibilidad para enfermar de tal manera que solo los individuos que traspasaran cierto umbral de riesgo manifestarían la enfermedad. El objetivo es buscar una relación entre esas dos variables y su asociación con el gen COMT.

## DESCRIPCIÓN DE ESCALAS

### **Formato de Datos Clínico-Demográficos:**

Este apartado nos es de utilidad en la recolección de los datos socio demográfico así como las características de los sujetos que se encuentran en el estudio, consta de los datos generales del paciente, de los familiares de primer grado y de los sujetos control.

Contiene los siguientes rubros: nombre, dirección, número de folio el cual servirá para todo el estudio, estado civil, ocupación, diagnóstico en caso de tenerlo, religión, actividad física, antecedentes familiares de la enfermedad, antecedente de uso o abuso de sustancias así como

otro tipo de estresores, para los pacientes un registro del tratamiento y del tiempo de evolución de la enfermedad.

## **SANS**

La escala SANS (Scale for Assessment of Negative Symtoms, por sus siglas en ingles) fue desarrollada por Andreasen con la finalidad de contar con un instrumento complementario para evaluar la sintomatología en la esquizofrenia u otro trastorno psicótico así como su respuesta al tratamiento, en específico los síntomas negativos. La escala cuenta con un tiempo de administración de 30 minutos y únicamente se realiza en forma de entrevista por el personal entrenado.

La SANS evalúa síntomas negativos en cinco categorías: embotamiento de la afectividad, abulia-apatía, anhedonia-ausencia de sociabilidad y deterioro de la atención. Existe un ítem para cada categoría, donde el clínico evalúa la gravedad total de la sintomatología evaluada en esa categoría. Los ítems se evalúan en escalas tipo Likert de 0 (ausencia de síntoma) a 5 (síntoma presente de forma intensa). Para la SANS, la suma de las cinco categorías da una puntuación de 0 a 25, y la suma de los 20 ítems da una puntuación de 0 a 100. Las puntuaciones altas indican mayor gravedad del trastorno.<sup>[14]</sup>

## **Escala de Agresión Explícita:**

Es un instrumento diseñado para evaluar la gravedad de las conductas agresivas, por medio de la observación y la descripción de signos y síntomas de los episodios de agresión de los pacientes. Esta escala se administra con una entrevista clínica y evalúa los tipos específicos de agresión y la severidad global de la agresión. La escala consta de 4 áreas principales: 1) agresión verbal, 2) agresión contra objetos, 3) autoagresión y 4) agresión física heterodirigida. En cada una

de estas áreas existen cuatro grados de severidad para calificar la conducta agresiva. Además, se cuantifica la duración de los episodios agresivos, el turno (matutino o vespertino) en el que se presenta la conducta y el tipo de intervención empleada por el personal médico responsable. La puntuación total de la EAE se obtiene con la sumatoria de las puntuaciones obtenidas en cada una de las áreas y la intervención más restrictiva que se empleó en el paciente. La media obtenida de la puntuación total de la EAE en población psiquiátrica fue de 15 puntos y las puntuaciones medias de cada una de las áreas que evalúa la EAE son: a) 2.9 puntos para agresión verbal, b) 2 puntos para agresión contra objetos, c) 1.8 puntos para autoagresión y, 4) 1.4 puntos para agresión física heterodirigida. La EAE tiene una sensibilidad de 0.80 y una especificidad de 0.97 un punto de corte de 7 puntos para distinguir a los pacientes agresivos de los no agresivos. (Fresán 2004). Además, para el presente estudio las conductas agresivas específicas (verbal, hacia objetos, autoagresión, agresión hacia personas) fueron definidas por una puntuación de uno o más en cada una de las sub-escalas.<sup>[5]</sup>

## PROCEDIMIENTO

El reclutamiento de los pacientes se realizó por parte del personal médico encargado de la realización de este protocolo (Dra. María Fernanda Almanza Rodríguez) a través de la consulta externa y la clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, con la finalidad de obtener pacientes con el diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide, además de cumplir el resto de los criterios de inclusión.

Posteriormente, se realizó una revisión de los expedientes clínicos en donde se determinó la edad del diagnóstico. Una vez obtenido este dato, se contactó al paciente por vía telefónica y se explicó brevemente el objetivo del estudio, a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les proporcionó una cita en donde se les explicó de forma global las características de estudio. A los pacientes que aceptaron participar en el protocolo, se les entregó la carta de consentimiento informado, además de aclaración de las dudas que surgieran respecto al mismo. Cabe destacar que tanto el contacto del paciente como la entrega del consentimiento informado, se llevó a cabo por parte del investigador principal de este estudio.

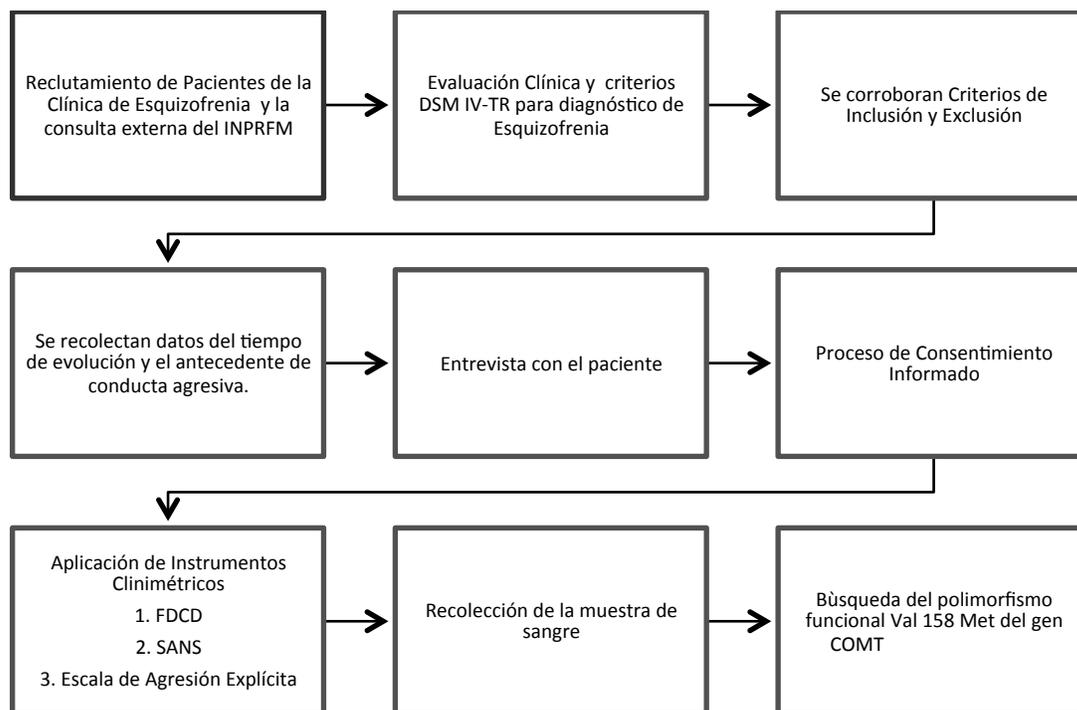
Al contar con la carta de consentimiento informado firmada por los pacientes y en caso de ser necesario por un familiar responsable, se procedió con la aplicación del Formato de Datos Clínicos Demográficos (FDCD). Para el llenado correcto del FDCD se utilizó una guía semiestructurada basada en otros instrumentos y la recolección de los datos se realizó mediante un interrogatorio directo con el paciente y su familiar (es), que tengan un contacto estrecho y pleno conocimiento de la evolución del padecimiento.

Una vez completado el FDCD se aplicó tanto la escala SANS y la de agresión explícita, teniendo como tiempo tentativo de aplicación de 1 hora y media a 2 aproximadamente, sin embargo en caso de que el paciente no se encontrara en condiciones para continuar con la

evaluación completa se podría realizar en 2-3 sesiones dependiendo del paciente, sin embargo esto no fue necesario ya que todos los pacientes cooperaron.<sup>[31,32]</sup> Estos instrumentos fueron aplicados por la Dra. Almanza, previo a un entrenamiento para la adecuada aplicación y calificación de los mimos. Las fuentes de información para el correcto llenado de cada uno de los instrumentos aplicados en la segunda entrevista fueron los pacientes y sus familiares.

Se realizó un estudio de asociación con el polimorfismo funcional Val<sup>158</sup>Met del gen COMT, el riesgo para la manifestación de la conducta violenta y la gravedad de los síntomas negativos. Por lo que posteriormente se realizó la toma de una muestra de sangre para poder determinar dicha asociación en el laboratorio del edificio de Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, estando encargada de la lectura de la muestra la Dra. Almanza bajo la supervisión y colaboración de la Dra. Beatriz Camarena Medellín.

### Diagrama de Flujo



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de las características clínicas y demográficas se realizó mediante estadística descriptiva: frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, medias y desviaciones estándar (D.E.) para las variables continuas. Para la comparación de la presencia de conductas agresivas y la gravedad de los síntomas negativos de acuerdo a los polimorfismos funcionales del gen COMT se utilizó la Chi cuadrada para contrastes categóricos y análisis de varianza (ANOVA) con corrección de Bonferroni para comparaciones de variables continuas. Para la comparación de la gravedad de los síntomas negativos entre pacientes con y sin conductas agresivas se empleó la t de Student para muestras independientes. El nivel de significancia estadístico se fijó en una  $p \leq 0.05$ . Se realizó el análisis de frecuencias de genotipos y alelos por tablas de contingencia de 3x2 y 2x2. Se realizó además el cálculo el principio de Hardy-Weinberg para establecer que la población de estudio no ha sufrido ningún cambio evolutivo.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

A los pacientes que aceptaron ser parte del protocolo de estudio, se les informó verbalmente los procedimientos a realizar así como la aclaración de dudas que llegaron a surgir durante la explicación del estudio. Se solicitó su consentimiento informado por escrito para su participación en el protocolo guardando su confidencialidad y aprobación para reportar los resultados. Además, se pidió el consentimiento de un familiar y de un testigo, para garantizar el entendimiento y comprensión de los procedimientos a seguir para la realización del estudio.

Los apartados que constituyen el consentimiento informado son: a) la justificación y objetivos de la investigación, b) los procedimientos o consignas a seguir durante la investigación, c) la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgo, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y tratamiento del paciente, d) la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento médico.

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 estuvieron bajo el resguardo del investigador principal y no aparecieron en ninguno de los reportes que surjan de la investigación.

El presente estudio se desprende del proyecto de investigación "Factores asociados a la conducta violenta en hermanos afectados con esquizofrenia" de la cual la Dra. Ana Fresan Orellana es la investigadora responsable y que fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INPRF en el año 2005 y en el 2012.

## RESULTADOS

### Características demográficas y clínicas de la muestra

Se incluyeron un total de 138 pacientes con esquizofrenia paranoide, de los cuales el 68.1% (n=94) eran hombres y el 31.9% (n=44) mujeres, con una edad promedio de 37.6 años (D.E.=10.3, rango 18-66 años). La mayoría de los pacientes se encontraban sin pareja al momento del estudio (Solteros=107, 77.5%; viudo=2, 1.4%; divorciado=7, 5.1%) y sin una actividad económicamente remunerada (desempleado=48, 34.8%; hogar=20, 14.5%; estudiante=12, 8.7%). La escolaridad promedio de la muestra fue de 11.9 años (D.E.=3.3, rango 3-21 años) equivalente al segundo año de bachillerato.

La edad de inicio del padecimiento fue a los 22.8 años (D.E.=7.2, rango 12-47 años) y el promedio de duración de la psicosis no tratada de los pacientes incluidos fue de 100.83 semanas (D.E.=210.8, rango 1-1776 semanas) es decir, casi dos años con francos síntomas psicóticos sin tratamiento especializado. El 45.9% (n=84) de los pacientes habían tenido al menos una hospitalización psiquiátrica a lo largo del padecimiento siendo el promedio de 2.3 hospitalizaciones (D.E.=2.0, rango 1-15 hospitalizaciones). La edad en la que se dio la primera hospitalización fue a los 25.5 años (D.E.=7.2, 15-50 años) y el promedio total de estancia intrahospitalaria fue de 8.2 semanas (D.E.=12.4, 1-104 semanas).

Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con antipsicóticos, en su mayoría antipsicóticos atípicos (n=95, 68.8%). En la Tabla 1 se muestran los diferentes antipsicóticos empleados por los pacientes al momento del estudio. La dosis promedio del antipsicótico en equivalencias a clorpromazina fue de 284.5 mg/d (D.E.=175.1, 50-900 mg/d).

**Tabla 1. Tratamiento con antipsicóticos al momento del estudio**

<b>Antipsicóticos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Risperidona	37	26.8
Olanzapina	33	23.9
Haloperidol	11	8.0
Decanoato de haloperidol	11	8.0
Trifluoperazina	10	7.2
Sulpiride	8	5.8
Clozapina	7	5.1
Aripiprazol	6	4.3
Amisulprida	5	3.6
Quetiapina	3	2.2
Risperidona Acción Prolongada	2	1.4
Decanoato de Zuclopentixol	1	0.7
Paliperidona	1	0.7
Zuclopentixol	1	0.7
Perfenazina	1	0.7
Clorpromazina	1	0.7

*Gravedad de los síntomas negativos y conducta agresiva*

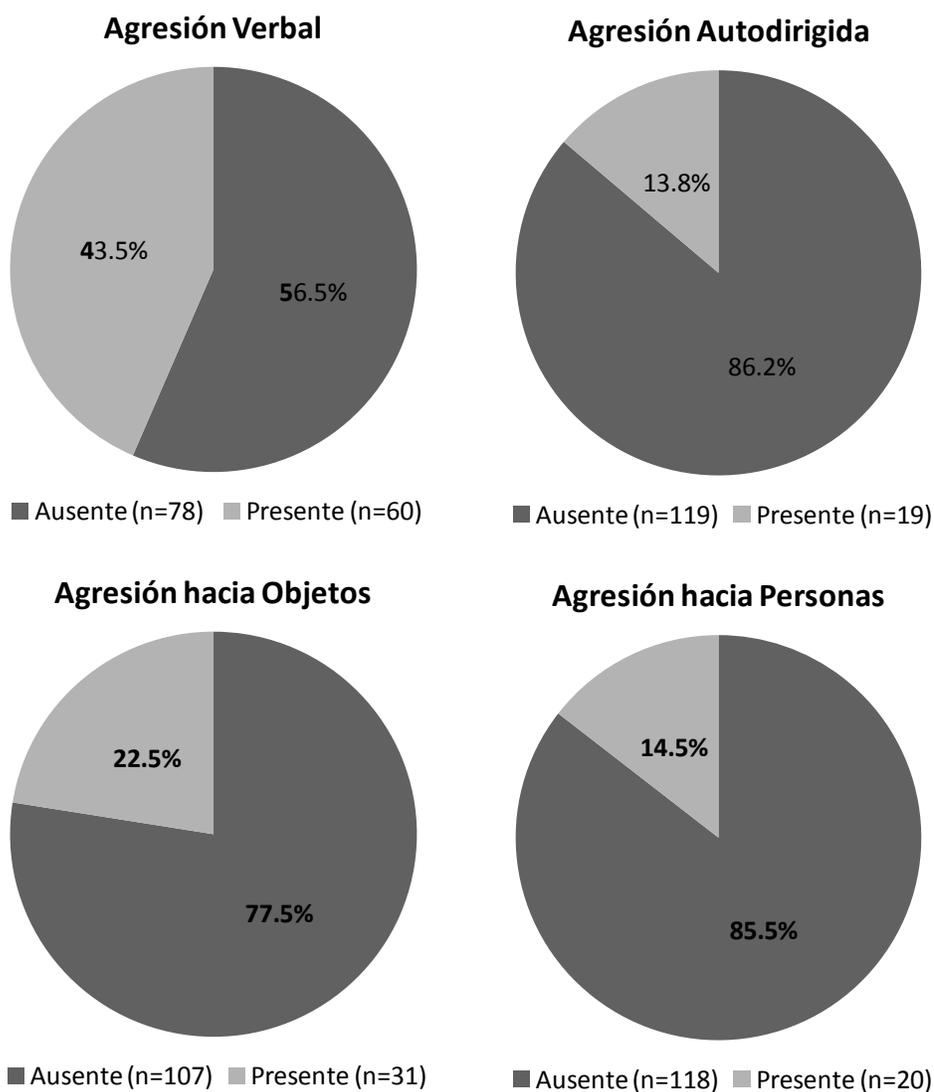
La puntuación promedio de la escala SANS fue de 8.7 puntos (D.E.=3.7, rango 1-23 puntos); de forma global, los pacientes mostraron una gravedad de síntomas de leve a moderada como se muestra en la Tabla 2.

La puntuación promedio de la Escala de Agresión Explícita fue de 2.3 puntos (D.E.=3.2, 0-15 puntos), en donde el 12.3% (n=17) de los pacientes fueron clasificados como agresivos de acuerdo al punto de corte de 7 puntos en esta escala. La presencia de conductas agresivas específicas se muestra en la Gráfica 1.

**Tabla 2. Gravedad de la sintomatología negativa evaluada con la SANS**

Subescala SANS	Media	D.E	(rango)
Afecto aplanado	1.8	0.9	(0-5)
Alogia	1.5	0.9	(0-5)
Apatía	1.6	0.8	(0-4)
Anhedonia	1.9	0.9	(0-5)
Alteraciones de la atención	1.6	0.9	(0-5)

**Gráfica 1. Presencia de conductas agresivas específicas en los pacientes incluidos**



Se observaron diferencias en la gravedad de los síntomas negativos de acuerdo a la presencia o ausencia de conductas agresivas específicas. En particular en relación a la presencia de conductas agresivas verbales y hacia objetos (Tabla 3).

**Tabla 3. Gravedad sintomática de acuerdo a la presencia de conductas agresivas**

Subescalas SANS	Media	D.E.	Media	D.E.	Estadística
	Sin Agresión Verbal		Con Agresión Verbal		
Afecto aplanado	2.0	0.9	1.6	0.9	<b>t=2.2, 136 gl, p=0.02</b>
Alogia	1.8	0.9	1.3	0.8	<b>t=3.2, 136 gl, p=0.001</b>
Apatía	1.7	0.8	1.5	0.7	t=1.3, 136 gl, p=0.19
Anhedonia	2.1	1.0	1.7	0.8	<b>t=2.5, 136 gl, p=0.01</b>
Alteraciones de la atención	1.8	1.0	1.4	0.7	<b>t=2.6, 136 gl, p=0.009</b>
Total	9.5	4.0	7.6	3.1	<b>t=3.0, 136 gl, p=0.003</b>
	Sin Agresión Autodirigida		Con Agresión Autodirigida		
Afecto aplanado	1.8	0.97	1.8	0.8	t=-0.007, 136 gl, p=0.99
Alogia	1.6	0.9	1.5	0.8	t=0.33, 136 gl, p=0.74
Apatía	1.6	0.8	1.6	0.8	t=-0.26, 136 gl, p=0.79
Anhedonia	1.9	0.9	1.7	0.9	t=0.76, 136 gl, p=0.44
Alteraciones de la atención	1.6	0.9	1.6	0.9	t=0.02, 136 gl, p=0.98
Total	8.7	3.7	8.5	3.7	t=0.22, 136 gl, p=0.82
	Sin Agresión hacia Objetos		Con Agresión hacia Objetos		
Afecto aplanado	1.8	0.9	1.7	0.8	t=0.86, 136 gl, p=0.39
Alogia	1.6	0.9	1.5	0.8	t=0.51, 136 gl, p=0.61
Apatía	1.6	0.8	1.7	0.6	t=-0.80, 136 gl, p=0.42
Anhedonia	2.0	1.0	1.6	0.7	<b>t=2.2, 136 gl, p=0.02</b>
Alteraciones de la atención	1.7	0.9	1.5	0.8	t=1.1, 136 gl, p=0.25
Total	8.8	3.9	8.1	3.0	t=1.0, 136 gl, p=0.30
	Sin Agresión hacia Personas		Con Agresión hacia Personas		
Afecto aplanado	1.8	0.9	2.0	0.8	t=-0.80, 136 gl, p=0.42
Alogia	1.6	0.9	1.5	1.0	t=0.22, 136 gl, p=0.82
Apatía	1.6	0.8	1.8	0.8	t=-0.95, 136 gl, p=0.34
Anhedonia	1.9	0.9	2.0	0.8	t=-0.49, 136 gl, p=0.62
Alteraciones de la atención	1.7	0.9	1.6	0.9	t=0.44, 136 gl, p=0.65
Total	8.6	3.7	9.0	3.6	t=-0.37, 136 gl, p=0.71

Polimorfismos del gen COMT, agresión y síntomas negativos

El 44.2% (n=61) de los pacientes tuvieron el polimorfismo funcional Val/Val, seguido por el 42% (n=58) con el polimorfismo Val/Met y finalmente, el 13.8% (n=19) con el Met/Met.

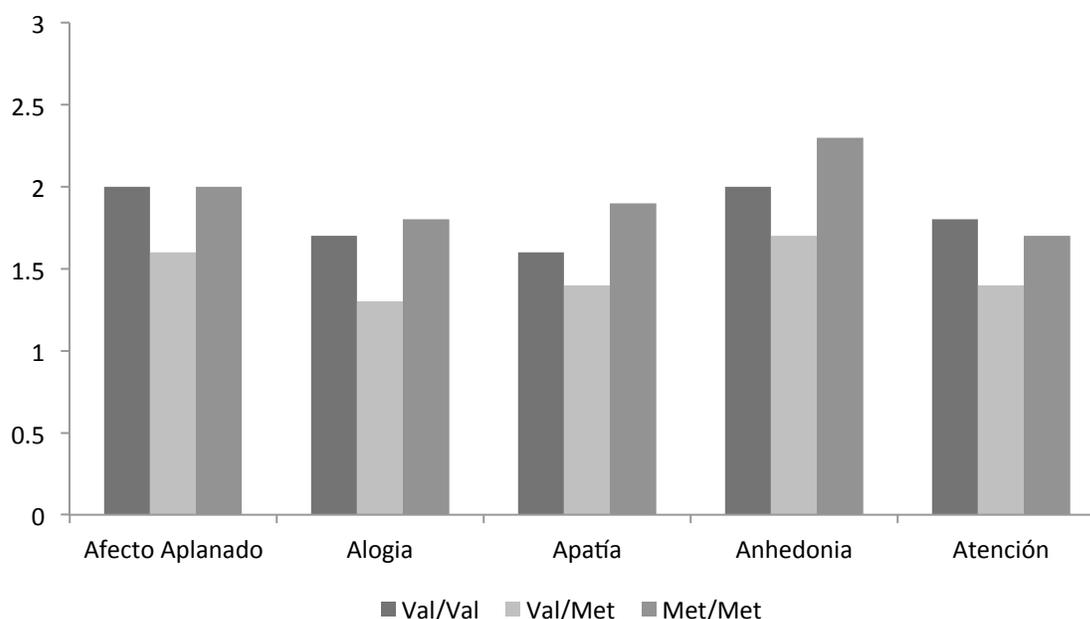
De acuerdo a esta distribución, se conformaron tres grupos de análisis para la comparación de la conducta agresiva y la gravedad de los síntomas negativos. Así, la frecuencia de presentación de conductas agresivas fue similar entre los pacientes Val/Val, Val/Met y Met/Met (Tabla 4).

**Tabla 4. Frecuencia de conductas agresivas específicas entre grupos conformados por polimorfismos de la COMT**

Tipo de Agresión	Val/Val		Val/Met		Met/Met		Estadística
	n	%	n	%	n	%	
<b>Verbal</b>							
Ausente	36	59.0	29	50.0	13	68.4	$\chi^2=2.2$ , 2 gl, p=0.32
Presente	25	41.0	29	50.0	6	31.6	
<b>Autodirigida</b>							
Ausente	51	83.6	49	84.5	19	100	$\chi^2=3.5$ , 2 gl, p=0.17
Presente	10	16.4	9	15.5	0	0	
<b>Hacia Objetos</b>							
Ausente	44	72.1	45	77.6	18	94.7	$\chi^2=4.2$ , 2 gl, p=0.11
Presente	17	27.9	13	22.4	1	5.3	
<b>Hacia Personas</b>							
Ausente	51	83.6	50	86.2	17	89.5	$\chi^2=0.44$ , 2 gl, p=0.80
Presente	10	16.4	8	13.8	2	10.5	
<b>Agresión General</b>							
Ausente	50	82.0	53	91.4	18	94.7	$\chi^2=3.4$ , 2 gl, p=0.17
Presente	11	18.0	5	8.6	1	5.3	

Al comparar la gravedad de los síntomas negativos, se observó una diferencia entre los pacientes Val/Val, Val/Met y Met/Met en la gravedad del afecto aplanado y alogia. En el análisis post-hoc la diferencia entre grupos se mantuvo en la gravedad del afecto aplanado en donde los pacientes con Val/Val reportaron una mayor gravedad en contraste con los pacientes Val/Met ( $p=0.05$  en ambos casos). No se encontraron diferencias entre estos dos grupos y el grupo Met/Met.

**Gráfica 2. Comparación de la gravedad de los síntomas negativos entre grupos conformados por polimorfismos de la COMT**



	Val/Val		Val/Met		Met/Met		ANOVA
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	
Afecto aplanado	2.0	0.9	1.6	0.9	2.0	0.9	F=3.1, p=0.04
Alogia	1.7	0.9	1.3	0.9	1.8	0.8	F=3.0, p=0.04
Apatía	1.6	0.7	1.4	0.7	1.9	1.0	F=2.5, p=0.08
Anhedonia	2.0	0.9	1.7	0.8	2.3	1.2	F=2.6, p=0.07
Atención	1.8	0.9	1.4	0.9	1.7	1.0	F=2.5, p=0.08

Al comparar la puntuación total de la SANS, se observó una diferencias entre grupos (F=3.9, p=0.02), en donde los pacientes con Val/Val tuvieron una puntuación de 9.3 (D.E.=3.7), los pacientes con Val/Met de 7.6 puntos (D.E.=3.4) y los pacientes con Met/Met de 9.8 puntos (D.E.=4.1). En el análisis posthoc, la diferencia estadística se mantuvo entre los pacientes del grupo Val/Met y los pacientes con Val/Val (p=0.05).

De forma adicional se realizó un análisis de regresión logística binaria simple para determinar si el riesgo conferido por la presencia del alelo Val para la gravedad de los síntomas negativos específicos en donde se observaron diferencias de acuerdo al genotipo. Se utilizó una puntuación  $\geq 3$  en las subescalas de la SANS (gravedad moderada) para hacer la codificación dummy de las variables. Estos análisis mostraron que la presencia del alelo Val es un factor de protección para la gravedad de la apatía y una tendencia a la significancia se observó en relación con la gravedad de la anhedonia; los análisis restantes no fueron significativos (Tabla 5).

**Tabla 5. Regresión logística para la determinación del riesgo conferido por el alelo Val en la gravedad de los síntomas negativos.**

	$\beta$	D.E. de $\beta$	Razón de Momios (OR)	Intervalo de Confianza 95%	P
<b>Afecto aplanado</b> Presencia Val	-0.35	0.53	0.69	0.24 - 2.00	0.50
<b>Alogia</b> Presencia Val	-0.40	0.61	0.66	0.19 - 2.24	0.51
<b>Apatía</b> Presencia Val	-1.32	0.57	0.26	0.08 - 0.81	0.02
<b>Anhedonia</b> Presencia Val	-0.95	0.51	0.38	0.14 - 1.05	0.06
<b>Alteraciones Atención</b> Presencia Val	-0.45	0.57	0.63	0.20 - 1.94	0.42

Tabla de Frecuencias de genotipos y alelos del gen COMT					
Asociación por genotipos (n)				Asociación por alelos (n)	
	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Val	Met
<b>Casos (138)</b>	61 (0.44)	58 (0.42)	19 (0.14)	180 (0.65)	96 (0.35)
<b>Controles (222)</b>	72 (0.33)	112 (0.50)	38 (0.17)	256 (0.58)	188 (0.42)

Análisis de genotipos:

$\chi^2=5.07$  (2gl)

$p= 0.077$

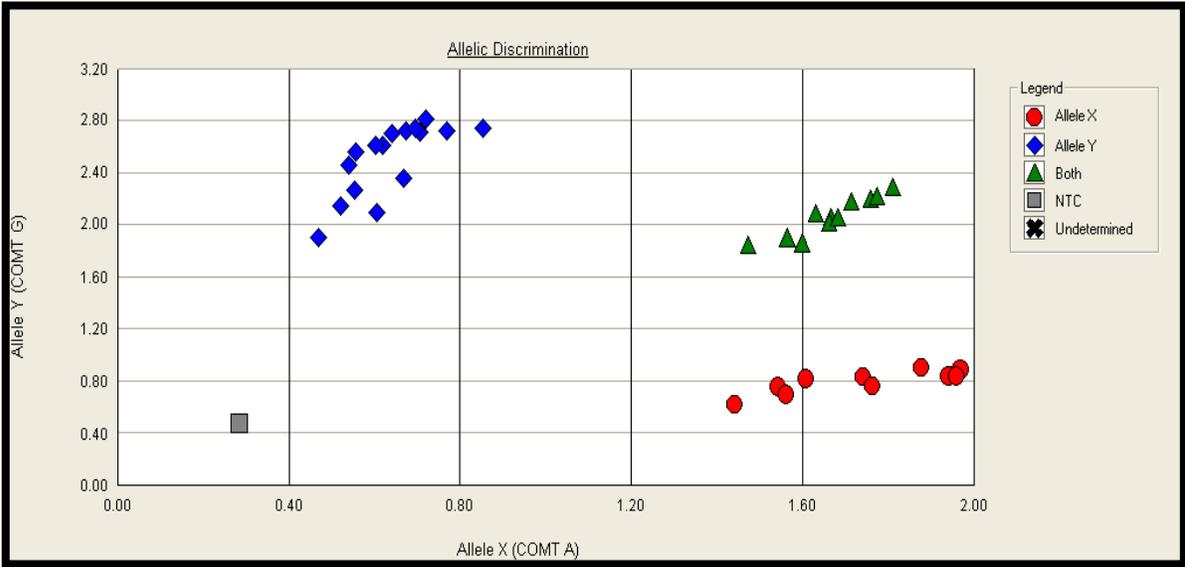
PHW:  $\chi^2 =0.75$  (1gl)

$p=0.387$

Alelos  $\chi^2= 4.07$

(1gl)

$p= 0.041$



## DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue determinar si existe una asociación entre el polimorfismo funcional Val<sup>158</sup>Met con la conducta agresiva y su relación con los síntomas negativos de la esquizofrenia. En cuanto a los resultados de los datos socio demográficos obtenidos se encontró que existe mayor prevalencia en el sexo masculino (68.1%), la mayoría de ellos estaban solteros (77.5%), así como un porcentaje considerable sin actividad laboral remunerada (34.8%) al momento del estudio; datos que son congruentes con los reportados en otros estudios sobre dichas variables.<sup>[33]</sup>

Se identificó que en promedio los pacientes pasaron hasta 100.83 semanas sin tratamiento desde el inicio de los síntomas. Además se encontró que la severidad de los síntomas negativos era de leve a moderada de acuerdo a la escala SANS (8.7 puntos). Con respecto a lo anterior existen reportes en la literatura de la relación directa entre el tiempo de duración de la psicosis no tratada y la severidad de los síntomas negativos<sup>[34]</sup> lo cual respalda la información antes reportada, pudiendo determinar que un estado hiperdopaminérgico crónico es capaz de desencadenar fallas cognitivas importantes<sup>[34]</sup>.

La distribución de los polimorfismos fue en su mayoría Val/Val (n=61), seguido de Val/Met (n=58) y del alelo Val tanto en los casos como en los controles. En cuanto a las discrepancias con lo reportado en otros estudios se encontró que en la mayoría de ellos predominaba Val/Met tanto en casos como en controles, sin embargo la diferencia hallada entre los polimorfismos es muy pequeña, por lo que no es posible obtener una asociación directa con respecto a dicho resultado. En un estudio realizado en población mexicana, no se encontró asociación entre los polimorfismos del gen COMT y la sintomatología en los pacientes con esquizofrenia<sup>[35]</sup>.

Dentro de los resultados en base a los polimorfismos se pudo observar que aquellos pacientes homocigotos a Met obtuvieron un mayor puntaje ( $n=9.8$ ) en la escala SANS, seguidos de Val/Val ( $n=9.3$ ) y Val/Met ( $n=7.6$ ). El polimorfismo funcional rs4680 es un cambio de base de G por A, lo cual ocasiona una sustitución de Valina por Metionina en el codón 108 para la forma soluble del gen COMT y en el codón 158 para la forma de la COMT de unión de membrana<sup>[36]</sup>. Los individuos que son homocigotos a metionina tienen de 3 a 4 veces menor actividad de la COMT que aquellos homocigotos a Valina y una actividad intermedia en el caso de los heterocigotos, esto secundario a que el alelo Val codifica para una enzima con mayor estabilidad a la variación térmica<sup>[37]</sup>. Lo anterior tiene una asociación directa con el balance en la activación de los receptores D1 y D2 en la corteza prefrontal, en donde los homocigotos al alelo Met, están ligados con un exceso de dopamina que cruza el espacio sináptico activando los receptores extra sinápticos D1 en la corteza prefrontal<sup>[38]</sup>. La transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal está mayormente mediada por los receptores D1 y una disfunción de estos han sido ligadas con el deterioro cognitivo y los síntomas negativos de la esquizofrenia<sup>[39]</sup>. Como resultado se obtendrá una inactivación más lenta de la dopamina extracelular en el cerebro y por lo tanto un incremento en la dopamina en la corteza prefrontal<sup>[40]</sup>. Por otro lado en el caso de los homocigotos al alelo Val, se reduce la cantidad de dopamina que llega a los receptores D1 extra sinápticos favoreciendo la activación de los receptores D2 en el espacio sináptico<sup>[38]</sup>. Incluso en la regresión logística binaria simple se encontró que el alelo Val es un factor protector para la gravedad de la apatía (0.02) y una tendencia significativa para la anhedonia (0.06). En el 2010 Wang y colaboradores reportaron una asociación estadísticamente significativa entre los haplotipos rs4633-rs4680 y la gravedad de los síntomas negativos ( $p=0.004$ ) en particular en el afecto aplanado en una muestra de pacientes de origen Chino<sup>[36]</sup>. Por lo tanto es importante destacar que dentro de los resultados obtenidos, el alelo Met dentro de la muestra estudiada, sí confirió un factor de riesgo para la severidad de los

síntomas negativos e incluso siendo reforzado por el factor protector encontrado en el alelo Val para la apatía; que si bien no cubre todos los síntomas negativos, es probable que en investigaciones posteriores, al contar con una muestra mayor de homocigotos a Met, dicha asociación se pueda ver reforzada por su presencia en otros de los síntomas negativos.

La dopamina se libera de dos formas distintas, una fásica en la que se liberan grandes cantidades del neurotransmisor y otra tónica que sirve para regular el tono. En la esquizofrenia existe una disminución en la liberación tónica de la dopamina en el núcleo accumbens debido a una disminución de la actividad de las vías glutamatérgicas que proceden del hipocampo <sup>[41]</sup> Bilder en el 2004 de acuerdo a la hipótesis de liberación tónica-fásica de la dopamina en la corteza prefrontal, menciona que el alelo Val puede aumentar la actividad de la enzima y su consecuente disminución de la transmisión de la dopamina cortical, sin embargo incrementa la dopamina subcortical y por lo tanto facilita la aparición de síntomas positivos. Por otro lado el alelo Met puede incrementar la transmisión de la dopamina cortical y provocar un descenso en la dopamina subcortical lo cual conduce a la presencia de los síntomas negativos. <sup>[40]</sup> Lo cual es congruente con los resultados obtenidos en este estudio.

En un estudio realizado en el 2008 se encontró que los sujetos homocigotos al alelo Met presentaron mayor gravedad en los síntomas negativos que aquellos homocigotos a Val y heterocigotos <sup>[42]</sup>. Sin embargo la muestra homocigota a Met era mucho menor en comparación al número de los otros polimorfismos así como la gravedad de los síntomas negativos se encontró en un rango de leve a moderado, lo cual puede ocasionar un sesgo en los resultados. Es probable de acuerdo a los resultados encontrados, que si dentro de la selección de la muestra se hubieran incluido únicamente pacientes con predominio de síntomas negativos quizás dicha asociación sería aún mayor.

En otro artículo publicado en el 2002 se encontró que los pacientes Met/Met tuvieron una mayor severidad tanto en la escala PANSS total así como en el apartado tanto de síntomas negativos como positivos en comparación a los otros polimorfismos y los portadores de Val/Met fueron los que obtuvieron menor puntaje en dicha escala <sup>[43]</sup>. Por otro lado en un meta-análisis realizado en el 2011 se identificó que la heterocigosidad del gen COMT es un factor protector para el diagnóstico de esquizofrenia, aunque si hace la mención que dicha información no puede generalizarse ya que los datos significativos fueron de muestras de pacientes caucásicos del sureste de Europa <sup>[19]</sup>. En otro meta-análisis obtenido de estudios que utilizaron muestras de pacientes japoneses, no se encontró ninguna asociación entre los polimorfismos funcionales de el gen COMT y el diagnóstico de esquizofrenia <sup>[18]</sup>. Estas discrepancias probablemente van en relación a las características de la muestra, las escalas utilizadas así como en la información genética de los individuos evaluados.

En cuanto a los resultados respecto de la conducta agresiva; se determinó una prevalencia menor a la reportada en la mayoría de los estudios <sup>[44]</sup>. Incluso difiere con respecto a lo reportado en el estudio matriz del cual se desprende esta investigación (59.8%) <sup>[45]</sup>, para lo cual se pueden plantear dos probables hipótesis. La primera de ellas es que actualmente existe en la literatura un estudio en donde se investigó la negación de la conducta agresiva en los pacientes con esquizofrenia; indicando que hasta el 20% de la muestra negaba dichas conductas a pesar de contar con la evidencia de agresiones previas. Lo anterior sugieren los autores en base a los resultados, se debe principalmente a que existe una incapacidad para la auto conciencia acerca de su comportamiento agresivo así como una mala interpretación de la realidad ligada a una disfunción ejecutiva e incluso a una conducta antisocial <sup>[46]</sup>. La otra posible explicación de la discrepancia en la prevalencia de la conducta agresiva, es quizás debida a que a pesar de haberseles proporcionado las instrucciones a los pacientes durante la entrevista clínica, exista un

sesgo respecto al momento en que los evaluados obviaron o descartaron alguna conducta agresiva debido al tiempo transcurrido. En el estudio matriz se encontró que reciente a la evaluación, únicamente el 16.4% de los pacientes habían mostrado un comportamiento violento<sup>[45]</sup>, acercándose más a la prevalencia encontrada en este estudio (12.3%). Además en cuanto a los tipos de conductas agresivas se determinó que la agresión verbal fue la más predominante siendo congruente con lo reportado en el estudio matriz (59.0%) así como en otros estudios en los cuales se investigó dicha asociación<sup>[45]</sup>.

El sistema de catecolaminas incluyendo la dopamina y norepinefrina en la corteza prefrontal es conocido por regular la apropiada expresión de la conducta agresiva. Por tal motivo una variante genética que altere la actividad enzimática de la COMT e incremente la concentración de dopamina en la sinapsis de la corteza prefrontal, puede llevar a una disminución de la función prefrontal la cual puede resultar en una propensión a la conducta impulsiva y violenta<sup>[47]</sup>. Existe evidencia que indica la existencia de un mayor riesgo de violencia en pacientes con esquizofrenia que porten el alelo de menor actividad (Met158), incluso elevándose aún más en los casos homocigotos. En modelos animales se ha observado que los ratones machos knock-out deficientes en el gen COMT, exhibieron conductas agresivas sugiriendo que la actividad baja de la enzima COMT está asociada con dicha conducta. De hecho en el 2012 se publicó un meta-análisis el cual se apoyó la hipótesis de que el alelo Met confiere un alto riesgo para agresividad<sup>[48]</sup>. Estudios preliminares sugieren que el sistema de norepinefrina puede regular la agresividad ya se ha observado mayor concentración de niveles plasmáticos de norepinefrina en hombres sanos con un nivel basal de agresión<sup>[10],[49]</sup>.

Lo antes expuesto con relación a la conducta agresiva y su asociación directa con el alelo Met como de riesgo, deja entonces una incógnita en base a lo encontrado en este estudio, ya que

al no existir una asociación entre los síntomas negativos y la conducta agresiva, ¿cómo es que pueden compartir la misma posible etiología?. Existen varios reportes en la literatura de que los síntomas negativos están significativamente relacionados con la cognición en particular neurológica (velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria visual y verbal así como funciones ejecutivas) y social, además contribuyen para la mejora en el funcionamiento <sup>[50],[51],[52]</sup>. En cuanto al desempeño de tareas cognitivas los pacientes portadores de Met/Met tienen un mayor desempeño en aquellas que demanden una estabilidad a expensas de una flexibilidad cognitiva reducida lo cual con lleva a pensamientos perseverantes, falta de interés en el mundo exterior, falta de objetivos y a un afecto aplanado; siendo así congruentes los resultados encontrados con lo reportado en otros estudios <sup>[53],[54],[55]</sup>.

Existe actualmente una propuesta de tipificación de los síntomas negativos de acuerdo a 1) la disminución en la expresión en donde se encuentra la alogia y el afecto aplanado y 2) en la representación patológica de la volición, donde se incluye el aislamiento social, anhedonia y la apatía. Dentro de los grupos se encontró que en este último, existe mayor predisposición a tener un familiar con alguna hospitalización psiquiátrica, menor posibilidad de tener un empleo remunerado, a tener mayor gravedad en los síntomas, menor ajuste pre mórbido en la infancia y mayores fluctuaciones de los síntomas psicóticos, en conclusión tienen un peor pronóstico que aquellos que se encuentran en el grupo de disminución en la expresión <sup>[56]</sup>. Lo anterior indica que los síntomas negativos no deben ser tomados como un constructo unitario y que muy probablemente tienen diferencias en cuanto a su asociación a los distintos polimorfismos de la COMT.

## CONCLUSIONES

1.- La asociación directa del polimorfismo funcional Val158Met del gen COMT con la gravedad de los síntomas negativos a pesar de contar con algunos resultados significativos o con tendencia a la significancia se debe realizar con cautela ya que hasta la fecha los reportes en la literatura son discrepantes, lo cual habla de que probablemente influyen otros genes o factores medio ambientales para la gravedad de los síntomas negativos.

2.- Se encontró que la mayor parte de los síntomas negativos, salvo la apatía, obtuvieron resultados significativos, ya que a mayores puntuaciones en la escala SANS la agresividad verbal se encontraba ausente, siendo congruente con lo reportado en la literatura.

3.- Se encontró que el alelo Val funge como factor protector para la gravedad de la alógi a y el aplanamiento afectivo.

4.- El alelo Met se asoció con una mayor severidad en los síntomas negativos, siendo congruente con la teoría tónica-fásica de la dopamina que asocia al alelo Met con un incremento en la gravedad de los síntomas negativos así mismo el alelo Val en relación con los síntomas positivos.

4.- Debido a las discrepancias en los estudios es necesario continuar con esta línea de investigación para descartar su interacción en la gravedad de los síntomas ya que con respecto a la conducta agresiva parece si existir un consenso sobre el alelo Met como factor de riesgo.

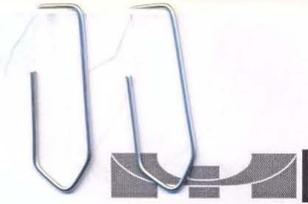
## REFERENCIAS

1. Buchanan. R. Negative Symptoms in Schizophrenia: An Overview. *Psychol Bull* 2007;33:1013-1022
2. Sharafi. M. Comparison of classical and clozapine treatment on schizophrenia using Positive and Negative Syndrome Scale of Schizophrenia (PANSS) and SPECT imaging. *Int J Med Sci* 2005;2:79-86
3. Sanfilippo M LT, Rusinek H. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe region in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:472-480
4. Roth RM FL, Saykin AJ. . Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am J Psychiatry* 2004;161
5. Andreasen NC RK, Alliger R. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-958
6. Wang Y FY, Shen Y. Analysis of association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;179:147-150
7. Tardiff K SA. Assaultive behavior among chronic psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1982;139:212-215
8. Yesavage. J. Inpatient violence and the schizophrenic patient. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:353-357
9. Hafner H BW. Crimes of Violence by Mentally Abnormal Offenders. Cambridge; 1992
10. Tosato S BC, Di Forti M. Effect of COMT genotype on aggressive behavior in community cohort of schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 2011;495:17-21
11. Axelrod J TR. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. . *Biol Chem* 1958;233:641-649
12. Tilgmann C KN. Purification and partial sequence analysis of the soluble catechol-O-methyltransferase from human placenta: comparison to the rat liver enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;174:995
13. Tenhunen J SM, Lundstrom K. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem* 1994;223:1049-1059
14. Huerta D AO, Polo S y col. . Polimorfismo Val108/158Met en el gen dopaminérgico catecolometil transferasa (COMT) en una población mixta peruana y su importancia para los estudios neuropsiquiátricos. *An Fac Med Lima* 2007;68:321-327
15. Sazci A EE, Kucukali I. Catechol-O-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism, and susceptibility to schizophrenia: association is more significant in women. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;132:51-56
16. Hosák. L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: A review. . *Eur Psychiatry* 2007;22:276-281
17. Egan MF GT, Kolachana BS y col. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6917-6922
18. Okochi T IM, Kishi T y col. Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: An update. *Schizophr Res* 2009;110:140-148
19. Costas J SJ. Heterozygosity at catechol-O-methyltransferase Val 158Met and schizophrenia: New data and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2011;45:7-14

20. Bonta J LM, Hanson K. The prediction of criminal and violent recidivism among mentally disordered offenders: A meta-analysis. *Psychol Bull* 1998;123:123-142
21. Tiihonen J IM, Räsänen P y col. Specific major mental disorders and criminality: A 26-year prospective study of the 1966 northern Finland birth cohort. . *Am J Psychiatry* 1997;156:840-845
22. Carpenter WT HD, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145:578-583
23. Lachman HM PD, Saito T y col. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243-250
24. Carlsson. A. The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:10-14
25. Wessely. S. The epidemiology of crime, violence and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;32:8-11
26. Fresan A AR, Nicolini H y col. . Temperament and character in violent schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2009;74:74-80
27. Fazel S LN, Hjern A y col. Schizophrenia, substance abuse and violent crime. *JAMA* 2009;301:2016-2023
28. Cadoret RJ YW, Troughton E y col. Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:916-924
29. Bobes J AC, García-García M y col. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:280-286
30. Eronen M TJ, Hakola P. Schizophrenia and homicidal behavior. . *Schizophr Bull* 1996;22:83-89
31. Paez F JA, López A y col. Estudio de validez de la traducción al castellano de la Escala de Impulsividad de Plutchik. *Salud Mental* 1996;19:10-12
32. Andreasen N. Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa; 1984
33. Shtasel D GR, Gallacher F y col. Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992;7:225-231
34. Boonstra N KR, Sytema S y col. Duration of untreated psychosis and negative symptoms - A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res* 2012;142:12-19
35. Tovilla C, Camarena, B., Fresán, A., y col. No association between catechol-o-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and schizophrenia or its clinical symptomatology in a Mexican population. *Mol Biol Rep* 2012
36. Wang Y FY, Shen Y y col. Analysis of association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;2010:147-150
37. I PPyR. Separation methods for catechol O-methyltransferasa activity assay:physiological and pathophysiological relevance. *J Chromatogr B* 2002;781:359-372
38. Costas J SJ, Ramos-Ríos R y col. Heterozygosity at catechol-O-methyltransferase Val158Met and schizophrenia: New data and meta-analysis. *J Psychiatry Res* 2011;45:7-14
39. S HOyK. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-562
40. Colzato L WF, Nieuwenhuis S y col. The flexible mind is associated with the catechol-O-methyltransferasa (COMT) Val158Met polymorphism: Evidence for a role of dopamine in the control of task-switching. *Neuropsychologia* 2010;48:2764-2768

41. Lorenzo P MA, Lizasoain I y col. Farmacología básica y clínica 2008
42. S GVyS. Differential association of the COMT Val158Met polymorphism with clinical phenotypes in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2008;103:186-191
43. Bilder R VJ, Czobor P y col. Neurocognitive Correlate of the COMT Val158Met Polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52:701-707
44. Eronen M, Angermeyer, M., Schulze, B. Schizophrenia and homicidal behavior. *Schizophr Bull* 1996;22:83-92
45. Fresan A. Factores asociados a la conducta violenta en hermanos afectados con esquizofrenia. In, *Salud Mental. México, D.F.: UNAM; 2005:235*
46. Krakowski M, Czobor, P.,. The denial of aggression in violent patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;141:228-233
47. Nolan K, Bilder, R., Lachman, H., y col. Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry* 2004;161:359-361
48. Bhakta S, Ping, J., Malhotra, A. The COMT Met158 allele and violence in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2012;140:192-197
49. Singh J, Volavka, J., Czobor, P., y col. A meta-analysis of the Val158Met COMT polymorphism and violent behavior in schizophrenia. *Plos one* 2012;7
50. Rabinowitz J, Levine, S., Garibaldi, G., y col. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res* 2012;137:147-150
51. Tomotake M. Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *J Med Investing* 2011;58:167-174
52. Hsin LL, Huang; Cune, Chang; y col. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;Online
53. Bilder R VJ, Lachman H y col. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1943-1961
54. Weinbergr D BE, Callicott J y col. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psyc* 2001;50:825-844
55. J DDyS. The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biol Psy* 2008;2008:739-749
56. Strauss G HW, Kirkpatrick B, et al Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: Avolitioneapathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatry Res* 2013;47:783-790

# ANEXOS



Calz. México-Xochimilco 101,  
Col. San Lorenzo Huipulco  
Del. Tlalpan, C.P. 14370, México, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Tel. 41605050  
<http://www.impcdsm.edu.mx>

*"2012, Año de la Cultura Maya"*

## Comité de Ética en Investigación

Abril 23, 2012.

Dra. Ana Fresan Orellana  
Investigador Principal  
P r e s e n t e

Estimada doctora Fresan:

Por medio de la presente me permito informarle que el proyecto titulado:  
"Factores asociados a la conducta violenta en esquizofrenia", ha sido  
**APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los  
requerimientos éticos y metodológicos establecidos.

Atentamente,

DR. Jorge J. González Olvera  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

C.c.p. Dr. Carlos Berlanga Cisneros, Subdirector de Investigaciones Clínicas y Secretario  
Técnico del Comité de Investigación Científica.-Presente.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO

Lo estamos invitando a participar en el estudio de **Asociación entre el polimorfismo funcional Val<sup>158</sup>Met del gen COMT y la conducta agresiva en los pacientes con esquizofrenia y su relación con la gravedad de los síntomas negativos**, del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

### Objetivo del Estudio

El objetivo es estudiar por medio de entrevistas y escalas a pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia que pudieran haber presentado conductas agresivas a lo largo de su vida. Nos interesa estudiar el fenómeno de la impulsividad y los síntomas del padecimiento en relación a la agresión y los probables factores relacionados con este fenómeno. Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información. Para el diagnóstico y evaluación de los pacientes se utilizarán entrevistas médicas y se requerirá de una muestra de sangre de su parte para estudiar algunos genes candidatos que se han relacionado con la conducta agresiva.

### Procedimientos del estudio

Los pacientes que acepten participar en este estudio serán entrevistados por psiquiatras. Una vez establecido el diagnóstico, se le realizará una entrevista en donde se evaluará el nivel agresividad, impulsividad y su funcionamiento psicosocial anterior al inicio del padecimiento. En esta entrevista se le pedirá contestar un cuestionario dirigido a evaluar el nivel de impulsividad. La cantidad total de sangre que se extraerá para el estudio es de aproximadamente 5 ml. El riesgo por la extracción de sangre es mínimo y puede relacionarse con la aparición de un moretón, sin embargo, la sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado. Todos los materiales que se utilicen para la toma de las muestras de sangre son nuevos, estériles y serán abiertos en su presencia. En caso de que este procedimiento provoque una lesión, recibirá la atención médica necesaria por parte de los médicos involucrados en el estudio. Los investigadores involucrados en el estudio serán responsables de los gastos originados **únicamente** por lesiones secundarias a los procedimientos que se lleven a cabo durante la investigación. En el caso de que no acepte que su muestra sea empleada en futuros estudios, ésta será destruida una vez que se termine con los análisis de esta investigación

### Consignas

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

### Ventajas Posibles

- 1.- Usted podrá discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
- 2.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la enfermedad.

### Confidencialidad

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

**Disposiciones Generales**

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con la responsable del proyecto, Dra. Fernanda Almanza al tel. 4160 5000, durante horas regulares de trabajo. He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con la responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio. Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio. Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información.

• **Contacto**

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar a la Dra. Fernanda Almanza al tel. 4160 5000 ó con la Dra. Ana Fresan Orellana al 41605069.

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del Familiar

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Familiar

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador

Su muestra bajo su consentimiento previo, será resguardada en el laboratorio del área de Neurociencias estando a cargo la Maestra Beatriz Camarena Medellín, es decir su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio.

SI USTED ACEPTA QUE SU MUESTRA DE SANGRE SEA EMPLEADA PARA FUTUROS ESTUDIOS GENÉTICOS, MANTENIENDO LA CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO POR FAVOR FIRME EN EL SIGUIENTE ESPACIO. EN CASO DE QUE NO ACEPTE, SU MUESTRA DE SANGRE SERÁ DESECHADA BAJO LAS ESPECIFICACIONES DE LA NORMA OFICIAL MEXICANA 087 PARA EL MANEJO ADECUADO DE ESTE TIPO DE RESIDUOS.

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