



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE

Estudio de asociación del gen DRD2 y sus polimorfismos -A241G
C1856G y C939T con el desarrollo de efectos extrapiramidales en
pacientes con Esquizofrenia en población mexicana.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

JAIME CARMONA HUERTA

RESIDENTE DE PSIQUIATRÍA

TUTOR TEÓRICO: DR. RAÚL IVÁN ESCAMILLA OROZCO

TUTOR METODOLÓGICO: DRA. BEATRIZ CAMARENA MEDELLÍN

MÉXICO, D.F.

Junio 2015



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE

Presenta

JAIME CARMONA HUERTA

Asesores de tesis

Tutor teórico
M. en C. Raúl Iván Escamilla Orozco

Tutor metodológico
Dra. en C. Beatriz Camarena Medellín

México Distrito Federal, Junio 2015

Estudio de asociación del gen DRD2 y sus polimorfismos C1856G, A-241G y C939T con el desarrollo de efectos extrapiramidales en pacientes con Esquizofrenia en población mexicana

TESISTA

Jaime Carmona Huerta

Médico Cirujano y Partero. Maestro y Doctor en Ciencias Farmacológicas por la Universidad de Guadalajara. Residente de la especialidad en Psiquiatría en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. Raúl Iván Escamilla Orozco

Médico Psiquiatra. Maestro en Ciencias, Investigador Nivel I, SNI. Jefe de la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”

DIRECTORA DE TESIS

D. en C. Beatriz Camarena Medellín

Doctor en Ciencias Genómicas, Investigador Nivel I SNI. Investigador en Ciencias Médicas “D” y jefa del departamento de Farmacogenética del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”

AGRADECIMIENTOS

A Dios: por guiarme, por cuidarme, por estar y mostrarse, incluso en los días en que no lo busco.

A mi esposa Mariana Sainz Navarro: por apoyarme como compañera, por alentarme y motivarme como pareja y por escucharme como amiga.

A mi hija Sabina: por ser la luz de mis días

A mis Padres y hermano: por las enseñanzas y soporte incondicional

A mis directores de tesis y al laboratorio de Farmacogenética: por sus conocimientos otorgados y su rigor científico, sin el cual, esta tesis no hubiera podido llegar a buen término.

Al INPRF y a mis profesores: por permitirme crecer dentro de sus muros y por brindarme la formación necesaria para llegar a ser psiquiatra.

A la UNAM: por ser la casa de estudios que me da soporte. Por abrirme las puertas a la universidad más importante del País dejarme ser parte de ella.

A los pacientes: porque son el pilar de mi vocación, de quienes aprendo día a día. Sin ellos este trabajo no tendría justificación alguna.

ÍNDICE

	Página
Listado de cuadros y figuras	6
Marco teórico	7
Justificación	28
Pregunta de investigación	29
Hipótesis	29
Objetivos	29
Material y métodos	30
Resultados	38
Discusión y conclusiones	49
Referencias bibliográficas	55

LISTADO DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Figura 1.	Gen DRD2 con la localización de los 12 polimorfismos más estudiados en relación con la presencia de efectos extrapiramidales.....	26
Figura 2.	Desequilibrio de ligamiento para los polimorfismos rs1799978 y rs6279.	47
Gráfica 1.	Efectos extrapiramidales presentes bajo tratamiento con antipsicóticos agrupados por su afinidad al receptor D2.....	41
Tabla 1.	Síndromes extrapiramidales secundarios a fármacos, de acuerdo con su tiempo de aparición.....	12
Tabla 2.	Operacionalización de variables.....	31
Tabla 3.	Variables sociodemográficas de la muestra total (n=206).....	38
Tabla 4.	Comparación por grupos de variables sociodemográficas.....	39
Tabla 5.	Comparación por grupos según el tratamiento farmacológico, su afinidad por el receptor D2 y sus dosis.....	40
Tabla 6.	Comparación por grupos según el tratamiento farmacológico y sus dosis	42
Tabla 7.	Dosis de tratamiento antipsicótico.....	43
Tabla 8.	Puntaje de las escalas de valoración de efectos extrapiramidales en el grupo con EEP.....	43
Tabla 9.	Puntajes de las escalas de valoración de efectos extrapiramidales en el grupo con EEP.....	44
Tabla 10.	Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs1799978 (-241 A/G) y su asociación con la presencia o ausencia de EEP.....	44
Tabla 11.	Frecuencia de genotipo y alelos del polimorfismo rs6279 (C/G 1856) y su asociación con la presencia o ausencia de EEP.....	45
Tabla 12.	Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo C939T del gen DRD2 rs 6275 y su asociación con la presencia o ausencia de EEP.....	45
Tabla 13.	Frecuencia de genotipos del polimorfismo rs1799978 (-241 A/G) y su asociación con la presencia o ausencia de EEP.....	46
Tabla 14.	Frecuencia de genotipos del polimorfismo rs6279 (C/G1856) para el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y su asociación con la presencia o ausencia de EEP.....	47
Tabla 15.	Frecuencia de genotipos del polimorfismo rs6275 (C939T) para el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y su asociación con la presencia o ausencia de EEP.....	47
Tabla 16.	Frecuencia de genotipos del polimorfismo rs1799978 (-241 A/G) para el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y su asociación con la presencia o ausencia de EEP.....	47

MARCO TEÓRICO

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

MOVIMIENTO FISIOLÓGICO

El acto motor, ya sea voluntario, automático, postural y reflejo, requiere de una integración especializada, regulada y controlada, por lo que suele “ser dirigida” por la vía piramidal (tracto corticoespinal y corticobulbar).

La vía motora está conectada con vías sensoriales táctiles, visuales y auditivas, a través de centros de asociación (corteza premotora y motora accesoria), lo que permite la regulación sensorial del acto motor, facilitando la coordinación del pensamiento y la acción. Además, posee un sistema de regulación: una vía “fuera” de la vía piramidal que cumple con los papeles de regulación del tono muscular, la postura, y la coordinación del movimiento, como también la iniciación de ellos.

Existen en términos generales 3 tipos de trastorno del movimiento: 1) con pérdida del movimiento voluntario y espasticidad (lesiones en vía piramidal), 2) sin pérdida del movimiento voluntario y con resultado de pérdida de la coordinación y ataxia (lesiones en cerebelo) y 3) síndrome motor asociado a rigidez, akinesia, movimientos involuntarios y temblor (la lesión se ubica en los ganglios basales y sus vías). Este último es el que conocemos como síndrome extrapiramidal. (1)

VIA EXTRAPIRAMIDAL

Constituida por tractos nerviosos polisinápticos que incluyen los núcleos basales y los núcleos subcorticales. Esta vía es denominada “extrapiramidal” para distinguirla de los tractos de la corteza motora que viajan a través de las pirámides de la médula.

Las vías piramidales (tractos corticoespinal y corticobulbar) inervan directamente las motoneuronas de la médula espinal y tronco cerebral (asta anterior y algunos núcleos de los pares craneales), mientras los centros del sistema extrapiramidal se encargan de la modulación y regulación (control indirecto) de las células del asta anterior. La acción de los tractos extrapiramidales está relacionada con los reflejos, la locomoción, los movimientos complejos y el control postural, complementando al sistema piramidal que se encarga de los movimientos voluntarios fundamentalmente. (2)

La vía piramidal está compuesta por:

- Ganglios basales: están conformados por Núcleo caudado, putamen, Globus Pallidum externo e interno, Substancia Nigra y Núcleo subtalámico de Luys. Sus aferencias y eferencias son: Núcleo estriado: éste recibe aferencias de toda la corteza cerebral, substancia nigra, amígdala y ciertos núcleos talámicos (parafascicular y centro mediano envían al putamen; núcleos intralaminares del tálamo envían a la cabeza del núcleo caudado) y proyecta eferencias al Globus Pallidum y Substancia Nigra.
- El Globus Pallidum: a través del asa y fascículo lenticular se unen al fascículo talámico (que proviene del núcleo dentado y rojo) y envía sus fibras hasta el núcleo ventrolateral, ventral anterior y talámicos intralaminares, y desde aquí se proyectan hasta la corteza motora.
- La substancia Nigra (pars reticularis) se proyecta: al núcleo talámico ventromedial, núcleos pedúnculo pontino y colículos superiores.
- La substancia Nigra (pars compacta) que se proyecta al estriado, constituyendo una vía dopaminérgica, de especial relevancia clínica. Existe una vía descendente, muy discutida, que de los ganglios basales (G.Pálido) se proyecta al mesencéfalo, formación reticular del puente y bulbo hasta la médula espinal.

Los neurotransmisores que intervienen en estas vías de forma principal son: Dopamina (DA), que se encuentra preferentemente en la substancia nigra (pars compacta) y el caudado; GABA ubicada preferentemente en el globus pálido y substancia nigra (pars reticulata); Acetil colina que se encuentra en el núcleo caudado y putamen; Serotonina, secretada desde el núcleo del rafe. (1,2)

TIPOS DE MOVIMIENTOS ANORMALES

Existen principalmente dos grupos, uno con rigidez, bradicinesia y trastornos posturales, como sería en la enfermedad de Parkinson y síndromes parkinsonianos; y otro, un grupo heterogéneo que comprende diversos movimientos involuntarios tales como: corea, atetosis, balismos, temblor, distonía, acatisia, disquinesias y mioclonía.

Temblor: Es el trastorno del movimiento más frecuente y se caracteriza por una oscilación rítmica de un segmento corporal, que ocurre en reposo durante la acción. El temblor se define como un movimiento oscilatorio, involuntario, estereotipado y repetitivo, que tiende a ser de regular amplitud y frecuencia (esto lo diferencia del corea, atetosis, balismos tics 8ntipsicótic y

mioclonías) y nunca se presentan durante el sueño (esto lo diferencia de las fasciculaciones, convulsiones, mioclonías y nistagmus). Los temblores se clasifican según el momento de ocurrencia en: temblor de reposo (Parkinson o síndromes parkinsonianos) y temblor de acción (Temblor Esencial y acentuación del temblor fisiológico)

El temblor se considera patológico cuando interfiere con la actividad normal del paciente. Puede distinguirse: 1. Temblor parkinsoniano 2. Temblor esencial 3. Acentuación del temblor fisiológico 4. “Temblor cerebeloso”.

1) Temblor parkinsoniano: es de reposo, distal, con movimientos de pronosupinación, baja frecuencia (de 3 a 7 Hz), desaparece con el sueño y se exagera con el estrés. Generalmente comienza en forma asimétrica. Involucra principalmente las manos, pero pueden comprometerse los labios, lengua, mandíbula y cara; el temblor activo de la cabeza es muy infrecuente y debe sugerir un temblor esencial si no hay otros síntomas parkinsonianos. La lesión de este temblor se encuentra en la vía dopaminérgica nigro estriatal, rubro espinal y rubro olivo dento rubral, que altera la señalización de entrada del núcleo ventro lateral del tálamo.

Este temblor se observa además en síndromes parkinsonianos por fármacos (como antipsicóticos y bloqueadores de Ca), intoxicación por CO y manganeso, lesiones vasculares y tumorales, y enfermedades degenerativas: Enf. De Wilson, Hidrocefalia normotensiva, Corea de Huntington, Atrofias multisistémicas, Parálisis supra nuclear progresiva y Shy-Draeger.

2) Temblor Esencial: es el más frecuente de los movimientos involuntarios anormales. Puede ser hereditario, esporádico o asociado a ciertas condiciones neurológicas. La incidencia mayor está en la segunda y sexta década de la vida, aparece más frecuentemente en las manos, seguido de la cabeza, voz, lengua, piernas y tronco.

Este temblor persiste en la postura mantenida con un movimiento de flexoextensión. Su frecuencia es de 7 a 11 Hz. Y tiende a progresar proximalmente. Se exagera al intentar el control del movimiento, estrés o emoción. Aumenta con la escritura al llevarse el alimento a la boca y disminuye con la concentración mental, reposo, alcohol y con el uso de propranolol.

Existe un familiar afectado en el 65 % de estos enfermos y el patrón es de herencia autosómica

dominante. Hay una frecuente asociación con distonía (47 %), por ejemplo distonías cráneo cervicales, calambres del escribiente.

3) Temblor fisiológico: normalmente presente, es un temblor de pequeña amplitud y alta frecuencia, se hace evidente al colocar un papel sobre la mano extendida, su frecuencia varía de 6 – 12 Hz. Se acentúa con el stress y algunos fármacos (Isoproterenol) y es bloqueado por el Propranolol, esto sugiere que se debe al estímulo de receptores Beta adrenérgicos periféricos, a diferencia del Temblor Esencial. Se exagera por el stress, frío, fatiga, hipoglicemia, hipertiroidismo, feocromocitoma y medicamentos (antidepresivos tricíclicos, 10ntipsicóti, ácido valproico).

4) Temblor cerebeloso: es un temblor postural e intencional, con una frecuencia de 3 a 5 Hz. Asociado a hipotonía y dismetría (índice-nariz). La lesión se ubica en la vía dento rubral y debe ser bilateral, o bien, hay lesión del núcleo rojo. Está presente en varias condiciones patológicas tales como Esclerosis múltiple, Degeneración y Atrofas cerebelosas, a causa de la utilización de medicamentos (fenitoina, carbamazepina, barbitúricos, alcohol y litio), lesiones vasculares y tumorales del cerebelo o enfermedad de Wilson.

Corea¹ y Atetosis: Son movimientos involuntarios anormales, arrítmicos, de tipo espasmódico, mas o menos bruscos, rápidos y potentes. Pueden ser simples y complejos, con distribución variable. Pueden simular un movimiento voluntario. Generalmente afecta la parte más proximal de las extremidades, acompañado de ciertas muecas y gesticulaciones. Casi siempre son movimientos aislados pero pueden confluir unos sobre otros y simular una atetosis, por lo cual se dice que los pacientes tienen coreoatetosis.

Hemibalismo: Son movimientos bruscos repetitivos, involuntarios y violentos, de carácter proximal, de rotación y circunducción de la extremidad. El paciente se ve muy afectado por la presencia y la magnitud de este movimiento anormal, por su brusquedad, amplitud y persistencia; pueden producir lesiones por el roce, por los golpes e incluso fracturas, pero lo más relevante es lo extenuados y fatigados que se encuentran los pacientes afectados por el hemibalismo. La lesión que lo produce se ubica en el núcleo subtalámico de Luys contralateral. Muchas veces es expresión de una hemorragia o infarto subcortical y su evolución es regresiva al cabo de un par de semanas, con respuesta parcial a la indicación de haloperidol.

¹ Palabra que se deriva del griego y que significa danza.

Distonía: es una actitud anormal, persistente, producida por la contracción de músculos agonistas y antagonistas. Pueden verse comprometidos músculos de las extremidades y/o del eje axial. Las distonías pueden ser secundarias a diversas situaciones y patologías neurológicas, los que incluyen la hipoxia cerebral, medicamentos, intoxicaciones como por ejemplo por manganeso, y las afecciones que determinan parkinsonismo o coreoatetosis. Las distonías segmentarias incluyen tortícolis, retrocollis, calambre del escribiente y blefaroespasmos.

Acatisia: síndrome psicomotor con síntomas subjetivos de parestesias en piernas, inquietud interior, imposibilidad de permanecer quieto, ansiedad y agitación. Como manifestaciones motoras se observan: hipercinesia con balanceo del tronco, movimientos continuos en las piernas con abducción y aducción repetidas. El paciente no hace más que levantarse y sentarse con paseo continuo (tasicinesia) y cuando es de intensidad grave, es incapaz de mantenerse sentado o acostado. La acatisia puede presentarse con la administración de cualquier fármaco antidopaminérgico y es bien conocida su aparición característicamente aguda inducida por antipsicóticos tanto típicos, como atípicos, pudiendo presentarse con el uso de inhibidores selectivos de la receptación de serotonina.

Discinesia Tardía: El término discinesia tardía se refiere a un síndrome hiperkinético que aparece durante el uso crónico de bloqueadores de los receptores de dopamina (antipsicóticos, antieméticos, antidepresivos), manifestándose a través de movimientos anormales que incluyen masticación repetitiva, movimiento oscilatorio de la mandíbula o gesticulación facial.(1-4)

EFFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS POR ANTIPSICOTICOS

Descripción clínica y criterios diagnósticos

Dentro de los movimientos anormales existe una serie de movimientos inducidos por cierto grupo de fármacos denominados anteriormente como neurolépticos (entiéndase por neurolépticos a todos aquellos fármacos con propiedades antagonistas de la actividad dopaminérgica e incluye a antipsicóticos, a algunos fármacos antieméticos y algunos antidepresivos), que conforman un síndrome específico denominado **efectos extrapiramidales** debido a que suelen producirse posterior a la utilización de dichos fármacos, y que tienen como vía común para ejercer sus efectos: el bloqueo de los receptores dopaminérgicos (tema que se abordará con profundidad más adelante). Dentro de ese grupo farmacológico, describiremos a continuación

los efectos extrapiramidales inducidos por aquellos medicamentos diseñados para la reducción de síntomas psicóticos, los cuales son denominados: fármacos antipsicóticos. (4,5)

Los movimientos anormales inducidos por los antipsicóticos pueden clasificarse dentro de 2 grupos de acuerdo con el tiempo de aparición: *síndromes agudos* y *síndromes tardíos*. Los *síndromes agudos* suelen ocurrir, en términos generales, dentro de las primeras 2 a 72 horas de administrada la primera dosis del antipsicótico y son más de tipo *distónico* con una duración variable de horas a días, mejorando con el uso de anticolinérgicos, a modo de antídoto. Por otra parte, los *síndromes tardíos* hacen referencia a los movimientos anormales persistentes, que aparecen durante el uso prolongado (meses y años) de tratamiento con antipsicóticos. (6) (Tabla 1).

Tabla 1. **Síndromes extrapiramidales secundarios a fármacos, de acuerdo con su tiempo de aparición.**

I. Agudos	Distonía aguda Acatisia aguda Parkinsonismo inducido por drogas
II. Crónicos	Discinesia tardía Distonía tardía Acatisia tardía Mioclonus tardío Tics tardíos Temblor tardío
III. Misceláneos	Síndrome neuroléptico maligno

SINDROMES EXTRAPIRAMIDALES AGUDOS

PARKINSONISMO

Su característica esencial es la presencia de temblor, rigidez muscular o acinesia cuya aparición coincide con la toma del antipsicótico. Se estima que alrededor de un 50% de los sujetos que toman medicamento con antipsicóticos (sobre todo antipsicóticos de primera generación) desarrollaran este tipo de trastorno del movimiento. Lo más típico es que los síntomas aparezcan de 2 a 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento, desapareciendo al retirar el medicamento, agregar algún anticolinérgico o cambiar de antipsicótico por uno con una incidencia menor de estos efectos secundarios.

Como ya se dijo, **el temblor parkinsoniano** es de carácter oscilatorio, más lento que otros temblores (3 a 7 ciclos/seg.), rítmico y continuo; aparece en reposo, se puede exacerbar en

situaciones de estrés, ansiedad o fatiga y se suele suprimir cuando el sujeto realiza una actividad motora de forma propositiva para alguna actividad en concreto.

La **rigidez muscular parkinsoniana** se caracteriza por la afectación muscular que permite la sustentación, con la presencia de tensión o firmeza excesiva. Existen 2 tipos de rigidez: continua o en tubo de plomo, en el que la rigidez presenta resistencia a la movilización de forma continua pareciendo “bloqueada” la articulación; y en rueda dentada, en el que la oposición a la movilización se presenta de forma rítmica, con interrupciones sucesivas, explorándose al intentar movilizar pasivamente un miembro y colocando una mano en la articulación para así percatarse de dicha rigidez “por tiempos”.

La **acinesia** es un estado de disminución espontánea de la actividad motora, a través de un enlentecimiento global, con dificultad para iniciar y ejecutar movimientos con alteraciones en la marcha. Características, tales como disminución de la longitud de la zancada y el arrastre de los pies, así como de disminución en el balanceo de los brazos; acompañada de signos distintivos, como el cuello flexionado hacia delante, los hombros encorvados y la expresión facial inmutable, micrografía, hipofonia, inestabilidad postural y en algunos casos sialorrea.

Dentro de los factores de riesgo principales para desarrollar parkinsonismo inducido por fármacos se encuentra: edad avanzada, enfermedad neurológica concomitante, demencia, trastorno amnésico, uso de antipsicóticos de primera generación, rapidez con la que se incrementa la dosis de antipsicótico y la dosis total, disminuyendo el riesgo si los individuos toman un medicamento anticolinérgico. (1,4,6,7)

Diagnóstico diferencial: enfermedad de parkinson, enfermedad de Wilson, temblor familiar, temblor esencial, temblor de abstinencia a sustancias, temblor cerebeloso, catatonia, trastornos de ansiedad y trastornos conversivos. (1,7)

Criterios de investigación para parkinsonismos inducido por neurolépticos

- A. Aparición de uno (o más) de los siguientes signos o síntomas que se relacionan con la toma de medicamentos neurolépticos:
 1. Temblor parkinsoniano (es decir, burdo, rítmico, de reposo, con una frecuencia de entre 3 y 6 ciclos/seg, y que afecta miembros, cabeza o lengua).

2. Rigidez muscular parkinsoniana (es decir, en rueda dentada o continua en “tubo de plomo”).
 3. Acinesia (es decir, disminución de la mímica facial espontánea, gesticulación, habla o movimientos corporales).
- B. Los síntomas del criterio A aparecen a las pocas semanas de haber empezado o aumentado un tratamiento neuroléptico o de haber reducido la dosis de fármacos empleados para tratar (o prevenir) sintomatología extrapiramidal aguda (p. ej., anticolinérgicos).
- C. Los síntomas del criterio A no pueden explicarse mejor por la presencia de un trastorno mental (p.ej., síntomas negativos o catatónicos de esquizofrenia, enlentecimiento psicomotor del episodio depresivo mayor). Entre las pruebas de un trastorno mental estaría el hecho de que apareciesen antes de la toma del neuroléptico o que fueran incompatibles con el tipo de intervención farmacológica (p.ej., no mejorarían después de disminuir la dosis del neuroléptico o de administrar un medicamento anticolinérgico).
- D. Los síntomas del criterio A no son debidos a un medicamento no neuroléptico o a enfermedades no neurológicas o médicas (p. ej., enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wilson). Entre las pruebas que confirman que el trastorno se debe a una enfermedad médica, estaría el hecho de que los síntomas aparecieran antes de la toma del neuroléptico, la presencia de signos neurológicos focales inexplicados o la progresión de los síntomas a pesar de un régimen farmacológico estable.(7)

DISTONIA AGUDA

Presencia de espasmos musculares que condicionan el mantenimiento de posturas anormales, posterior a la administración de medicamentos antipsicóticos, usualmente en los primeros 7 días de inicio de tratamiento, de haber aumentado la dosis (con mayor riesgo en caso e incrementarlo de forma rápida) o de haber reducido o suspendido medicamentos anticolinérgicos. Dentro de dichos espasmos musculares tenemos: retrocolis o tortícolis, trismo, boca entreabierta, muecas, disfagia, espasmo laríngeo (el cual es potencialmente mortal) disfonía, disartria, crisis oculogiras e incluso opistótonos.

A dicha sintomatología le suele acompañar dolor, calambres musculares y suspensión del tratamiento, debido a que los pacientes asocian el inicio de los síntomas con la toma del medicamento y relacionarlo con un empeoramiento de su mismo trastorno mental. (1,4,6,7)

Diagnóstico diferencial: se debe diferenciar de las reacciones distónicas debidas a medicamentos no neurolépticos (fenitoina o carbamacepina), del síndrome neuroléptico maligno, de las distonías focales o segmentarias de aparición espontánea y de la catatonía. (1,7)

Criterios de investigación para distonía aguda inducida por neurolépticos

A. Aparición de uno o más de los siguientes signos o síntomas asociada a la toma de medicación neuroléptica:

1. Posición anormal de cabeza y cuello en relación al eje corporal (p. ej., retrocolis, tortícolis).
2. Espasmos de la musculatura mandibular (trismo, boca entreabierta, muecas).
3. Dificultad para tragar (disfagia), hablar o respirar (espasmo laringofaríngeo, disfonía).
4. Lenguaje espeso o farfullante debido a hipertonicidad o crecimiento linguales (disartria, macroglosia).
5. Protrusión o disfunción linguales.
6. Desviación de los ojos en sentido vertical u horizontal (crisis oclógiras).
7. Posición anormal de los miembros distales o del tronco.

B. Los signos o síntomas del Criterio A aparecen en los primeros 7 días de haber empezado o incrementado rápidamente las dosis de un tratamiento neuroléptico o de haber reducido la toma de fármacos prescritos para tratar (o prevenir) síntomas extrapiramidales agudos (p. ej., anticolinérgicos).

C. Los síntomas del Criterio A no se explican mejor por la presencia de un trastorno mental (p. ej., síntomas catatónicos de la esquizofrenia). Entre las pruebas que confirman la asociación de los síntomas a un trastorno mental se incluyen las siguientes: los síntomas preceden a la exposición al fármaco neuroléptico o no son compatibles con el tipo de intervención farmacológica (p. ej., no mejora después de disminuir la dosis del neuroléptico o de administrar medicamentos anticolinérgicos).

D. Los síntomas del Criterio A no se deben a un fármaco no neuroléptico o a enfermedades neurológicas o médicas. Entre las pruebas que confirman la asociación de los síntomas a una enfermedad médica cabe citar las siguientes: los síntomas preceden a la toma del neuroléptico, hay signos neurológicos focales inexplicados o empeoramiento sintomático en ausencia de cambios en las pautas farmacológicas. (7)

ACATISIA AGUDA

La característica esencial de este trastorno del movimiento es la presencia de la sensación subjetiva de necesidad de estar en constante movimiento, presentando inquietud motora y pudiéndose observar en el sujeto balanceo de piernas y pies, necesidad de caminar para aliviar cierta inquietud (situación que asemeja a “estar nervioso”) con incapacidad para permanecer sentado o quieto, acompañado frecuentemente de disforia y ansiedad y el riesgo de suicidio parece estar incrementado.

Los síntomas suelen presentarse antes de las 4 semanas de haber sido administrado el antipsicótico, de haber sido incrementado (sobre todo si se incrementa de forma rápida) así como tras la reducción o retiro de medicamentos anticolinérgicos. (1,4,6,7)

Diagnóstico diferencial

Debe distinguirse de cuadros de agitación, de la acatisia por enfermedad de Parkinson o por anemia ferropénica, así como de crisis de angustia o exacerbación de ansiedad. Debiendo distinguir también de cuadros inducidos por sustancias o enfermedades médicas, tales como abstinencias, intoxicaciones o delirium.

La administración de ISRS también puede ocasionar acatisia, la cual es indistinguible de la ocasionada por un antipsicótico. (1,7)

Criterios de investigación para acatisia aguda inducida por neurolépticos

A. Presencia de síntomas de inquietud motora tras la toma de medicamentos neurolépticos.

B. Constatación de por lo menos uno de los siguientes síntomas:

1. Movimientos típicos de nerviosismo o balanceo de las piernas.
2. Balanceo de los pies al estar en pie.
3. Necesidad de caminar para aliviar la inquietud motora.
4. Incapacidad para permanecer sentado o quieto durante al menos unos minutos.

C. El inicio de los síntomas de los Criterios A y B tiene lugar en las primeras 4 semanas de haber iniciado o aumentado un tratamiento neuroléptico, o bien de haber reducido la medicación encaminada a tratar (o prevenir) síntomas extrapiramidales agudos (p. ej., agentes anticolinérgicos).

D. Los síntomas del Criterio A no se explican mejor por la presencia de un trastorno mental (p. ej., esquizofrenia, abstinencia de una sustancia, agitación en un episodio depresivo mayor

o episodio maníaco, hiperactividad en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad). Entre las pruebas que confirman la asociación de los síntomas a un trastorno mental se incluyen las siguientes: los síntomas preceden a la exposición al fármaco neuroléptico, la inquietud motora no muestra un empeoramiento al aumentar las dosis de neuroléptico y no hay relación temporal con las intervenciones farmacológicas (p. ej., no mejora después de disminuir la dosis del neuroléptico o de administrar medicamentos para tratar la acatisia).

E. Los síntomas del Criterio A no se deben a medicamentos no neurolépticos o a una enfermedad neurológica o médica. Entre las pruebas que confirman la asociación de los síntomas a una enfermedad médica cabe citar las siguientes: los síntomas preceden a la toma del neuroléptico o los síntomas empeoran sin que haya habido alteración de las pautas farmacológicas. (7)

SINDROMES EXTRAPIRAMIDALES TARDIOS

Dentro de estos trastornos del movimiento crónico, es la discinesia tardía, el efecto secundario por uso de antipsicóticos más relevante, tanto por la disfunción, muchas veces irreversible, que genera como por la frecuencia con la que se presenta. (8)

DISCINESIA TARDÍA

El término discinesia tardía se refiere a aquellos movimientos involuntarios que resultan del uso crónico de fármacos bloqueadores de receptores de dopamina como fármacos antipsicóticos, antidepresivos bloqueadores de receptores de dopamina y anti-nauseosos como la metoclopramida. La incidencia anual suele ser del 4 a 5% por año de exposición a antipsicóticos en los primeros años, lo que conduce a una incidencia acumulada de cinco años entre 20 y 25%. Y la prevalencia se encuentra, dentro del rango del 10 al 30% de la población psiquiátrica adulta, según reportan diversos estudios.

En 1980 la Asociación Americana de Psiquiatría definió la discinesia tardía como un movimiento involuntario anormal; no incluye el temblor, resultado de tratamientos con drogas neurolépticas por tres meses, aunque nuevas descripciones plantean la necesidad de incluir el temblor en la definición.(9,10)

De acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM V la discinesia tardía inducida por neurolépticos se caracteriza por la presencia de movimientos anormales e involuntarios de la lengua, mandíbula, tronco o extremidades en relación con la toma de medicamentos neurolépticos. Estos movimientos persisten durante al menos 4 semanas y pueden revestir carácter coreico

(rápidos, espasmódicos, no repetitivos), atetósicos (lentos, sinuosos, continuos) o rítmico (por ejemplo estereotipados). Los signos o síntomas aparecen cuando el individuo se encuentra bajo tratamiento neuroléptico o en las primeras 4 semanas de haber suspendido su administración oral (o en las primeras 8 semanas para neurolépticos de depósito). Es necesario que el individuo haya estado medicándose por lo menos por 3 meses (o 1 mes para mayores de 60 años).

Aunque un gran número de estudios ha demostrado la relación etiológica que existe entre la discinesia tardía y el tratamiento neuroléptico, no todas las discinesias en individuos que toman neurolépticos deben atribuirse a estos fármacos. Así, para realizar el diagnóstico, es necesario que estos movimientos no se deban a una enfermedad neurológica médica (p. ej., enfermedad de Huntington, corea de Sydenham, discinesia espontánea, hipertiroidismo, enfermedad de Wilson), por dentaduras postizas mal ajustadas que producen molestias o dolor, o por otros fármacos que pueden dar lugar igualmente a discinesia aguda reversible (p. ej., L-dopa, bromocriptina). A su vez, estos síntomas no se explican mejor por la presencia de otro trastorno motor agudo inducido por neurolépticos (p. ej., distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos).

Más de tres cuartas partes de los individuos que padecen discinesia tardía presentan movimientos orofaciales anormales, en un 50% aproximadamente se afectan los miembros y, por último, el tronco se afecta en una cuarta parte de los casos (discinesia axial). Solo un 10% de los individuos presenta esta triple localización de forma simultánea. Aunque también pueden afectarse otros grupos musculares (p.ej., faríngeos, abdominales), esto es relativamente raro, especialmente como síntoma aislado. La afectación de las extremidades o del tronco en ausencia de discinesia orofacial es más habitual en los jóvenes, mientras que esta última es típica sobre todo de las personas mayores. (1,4,6,7)

SINTOMAS ASOCIADOS

Los síntomas de la discinesia tardía tienden a agravarse si se toman fármacos estimulantes o se suspende el tratamiento neuroléptico y pueden experimentar un empeoramiento transitorio coincidiendo con reacciones emocionales, estrés y movimientos voluntarios de zonas del cuerpo no afectadas. En cambio, se observan mejorías transitorias mediante técnicas de relación o bien efectuando movimientos voluntarios de las zonas afectadas del cuerpo. Durante

el suelo no suelen aparecer. La discinesia puede aparecer, al menos temporalmente, al aumentar las dosis de neurolepticos o de ansiolíticos.

La prevalencia global del trastorno en individuos que reciben tratamiento neuroleptico a largo plazo oscila entre el 10 al 30%, dependiendo de distintos autores. La incidencia global entre los jóvenes se sitúa entre el 3 al 5% por año, mientras que en los ancianos y personas de mediana edad el trastorno parece ser más frecuente, ya que los estudios de prevalencia indican un porcentaje de afectación del 50% y los de incidencia del 25-30% después de 1 año de exposición acumulada a los medicamentos neurolepticos. (7,8)

No existe una obvia predisposición de sexo en cuanto a la susceptibilidad a padecer discinesia tardía, aunque el riesgo puede ser algo mayor en las mujeres posmenopáusicas, disfunción orgánica cerebral, aparición de síntomas extrapiramidales en forma temprana, así como el uso intermitente de antipsicóticos en lugar de tratamiento continuo y atrofia cerebral.

Una mayor cantidad acumulada de neurolepticos típicos y la aparición temprana de efectos extrapiramidales son otros factores de riesgo; asimismo, se ha observado que las alteraciones del estado de ánimo (especialmente trastorno depresivo mayor), las enfermedades neurológicas y la dependencia del alcohol constituyen también factores de riesgo en algunos grupos de individuos. (7,8,9,10)

CRITERIOS DE INVESTIGACIÓN PARA DISCINESIA TARDÍA INDUCIDA POR NEUROLEPTICOS

- a) Aparición de movimientos involuntarios que se localizan en lengua, mandíbula, tronco o extremidades y que se relacionan con la toma de medicamentos neurolepticos.
- b) Estos movimientos involuntarios duran más de 4 semanas y adquieren cualquiera de las siguientes formas:
 - 1) Movimientos coreicos (es decir, rápidos, espasmódicos, no repetitivos).
 - 2) Movimientos atetósicos (es decir, lentos, sinuosos, continuos).
 - 3) Movimientos rítmicos (es decir, estereotipados).
- c) Los signos o síntomas de los criterios A o B aparecen durante la exposición al fármaco o bien en las primeras 4 semanas que siguen a su abandono para pautas orales (o durante las primeras 8 semanas para pautas de depósito).

- d) El individuo ha seguido el tratamiento neuroléptico como mínimo 3 meses (o 1 mes en mayores de 60 años).
- e) Los síntomas no se deben a una enfermedad neurológica o médica (p. ej., enfermedad de Huntington, corea de Sydenham, discinesia espontánea, hipertiroidismo, enfermedad de Wilson), dentaduras mal ajustadas o exposición a otros tratamientos que pueden dar lugar a discinesias de carácter agudo y reversible (p. ej., L-dopa, bromocriptina). Las pruebas que confirman la asociación de los síntomas a alguna de estas etiologías incluyen las siguientes: los síntomas preceden a la toma del neuroléptico o se detecta la presencia de signos neurológicos focales inexplicados.
- f) Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un trastorno motor agudo inducido por neurolépticos (p. ej., disonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos). (7)

EFFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS POR ANTIPSICOTICOS

Fisiopatología celular y molecular, implicaciones genéticas

Tras al advenimiento de la era del uso de los antipsicóticos, posterior al descubrimiento de la clorpromacina, el objetivo inicial fue controlar los síntomas positivos, disminuir la conducta disruptiva en el ámbito social y familiar del paciente y poco después acortar el tiempo en que perduraban hospitalizados (11). El precio que se aceptaba pagar era la aparición de efectos extrapiramidales, los cuales, en un principio, más que efectos secundarios se pensó que guardaban una relación directa con el mecanismo de acción, y por lo tanto, con la efectividad y mejoría clínica de los sujetos con esquizofrenia; todo ello se presentaba debido a un bloqueo con predominio de los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2). (12)

Sin embargo, en la década de los años setentas, tras el descubrimiento de la Clozapina y con la posterior afluencia consecutiva al mercado de nuevos fármacos con un perfil de bloqueo distinto que intentaban emular a la Clozapina, se acuñó el término “atípico” debido al bloqueo de receptores distinto o “atípico” con respecto a los antipsicóticos convencionales (como el bloqueo del Haloperidol). Es así como, no solo el receptor D2 ahora es estudiado, y no sólo es la teoría dopaminérgica la que se postula como modelo explicativo de la esquizofrenia. (13)

De hecho, si ahora se piensa en el perfil receptorial que define a un antipsicótico atípico, lo importante pudiera ser, como algunos autores señalan, que el bloqueo y antagonismo del receptor 5HT_{2A} sea superior al del D2 debido precisamente a que a través de heteroreceptores

presinápticos en neuronas dopaminérgicas existe una modulación mediada por serotonina la cual, en situaciones fisiológicas, inhibe la liberación de dopamina; pero al ser bloqueada la liberación de serotonina (al bloquear el receptor 5HT_{2A}) con un antipsicótico atípico, disminuye la cantidad de serotonina que posteriormente inhibe la liberación de dopamina en el núcleo estriado lo que conlleva a un incremento de la cantidad de dopamina y a una competencia entre este neurotransmisor aumentando en cantidad y el antipsicótico frente al receptor D₂, lo que promueve la disminución en la generación de efectos extrapiramidales.(14)

Este bloqueo de los receptores dopaminérgicos se encuentra dividido por zonas y en términos generales, en cuanto a vías dopaminérgicas se refiere, se tiene entendido que el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D₂ en la vía mesolímbica conduce a una reducción de los síntomas positivos mientras que el antagonismo de estos receptores en la vía nigroestriada produce síntomas extrapiramidales. (8)

La generación o no de estos efectos secundarios se encuentra relacionado, no solo con el bloqueo de los receptores, sino que las características cualitativas de dicha unión determinan en gran medida dicha aparición de síntomas. Así entonces, podemos observar como para el receptor dopaminérgico D₂, la afinidad de algunos antipsicóticos (tanto típicos como atípicos) es superior a la de la dopamina, pero sin que se permita la generación de una actividad intrínseca, como lo produciría la unión dopamina-receptor, por lo que se impide que se mantenga una función dopaminérgica fisiológica. Una consecuencia importante de esto, es que de manera crónica si esto se mantiene, generara una regulación a la alza de los receptores D₂, sobreexpresándose en cantidad en la membrana celular a modo de compensación por el constante bloqueo antagónico de los antipsicóticos. Este es el modelo explicativo, actualmente más aceptado para la generación de discinesia tardía. (15)

Además, la ocupación de dichos receptores debe ubicarse en un rango del 60 al 80% para que el efecto antipsicótico sea eficaz, sin disminuir del 60% para no generar un efecto subumbral, y sin sobrepasar el 80% para no producir efectos extrapiramidales. Asimismo, la unión que se genere entre el fármaco y su receptor, en cuanto más corta y débil sea, es decir, en cuanto mayor sea su constante de disociación, le brindará un efecto protector frente a la aparición de efectos secundarios, sin que, aparentemente, le genere una reducción en cuanto a su eficacia.(16)

Por último, nuevos antipsicóticos han mostrado que el permitir la activación parcial de la célula postsináptica, es decir, que fármacos como el aripiprazol generen actividad intrínseca como la generaría un agonista (en este caso la dopamina) pero de forma parcial, permite incrementar dopamina en las vías en las que se encuentra disminuida (vía mesocortical) y disminuirla donde se encuentra incrementada (vía mesolímbica) es decir, funcionar como un agonista parcial. (17)

Todas estas teorías reunidas nos pueden generar un modelo explicativo, en donde su interrelación nos brinde una explicación integradora de la fisiopatología de los efectos extrapiramidales, pudiendo entonces enumerar, a modo de resumen los siguientes factores intervinientes:

- 1) Vías dopaminérgicas antagonizadas.
- 2) Grado de afinidad, y capacidad de generar una actividad intrínseca así como capacidad de asociación y disociación de los antipsicóticos.
- 3) Antagonismo total vs agonismo parcial.
- 4) Interrelaciones entre distintas vías y distintos neurotransmisores. (14-17)

Sin embargo, dicho modelo explicativo pudiera no integrar todas las partes, ya que modificaciones, fallas, cambios o variantes en sitios estructurales o funcionalmente intervinientes pudieran estar estrechamente relacionados con el incremento o con la reducción de síntomas extrapiramidales.

Dichas cambios suelen desarrollarse ante modificaciones o variaciones en el material genético, que condiciona cambios en la información para la producción de proteínas que termina por generar modificaciones de estructuras que a su vez condicionan una funcionalidad que puede verse disminuida, incrementada o no verse afectada.

Dichas variantes de genes de proteínas que se expresan primordialmente en estructuras que intervienen en la generación de efectos extrapiramidales las hace candidatos interesantes para estudiar, siendo una de ellas el receptor dopaminérgico. (18)

RECEPTORES DOPAMINERGICOS

Los receptores dopaminérgicos son un grupo de receptores pertenecientes a la superfamilia de receptores 7 transmembranales que se encuentran acoplados a la proteína G (por sus siglas en inglés GPCRs G protein coupled receptors). Adquieren este nombre debido a que “pasan” a través de la membrana en 7 ocasiones (7 bucles) con un extremo extracelular amino terminal y un extremo intracitoplasmático carboxilo terminal, así como un acoplamiento con una proteína G.

Los ligandos que se unen y activan a este receptor, incluyen una amplia gama de hormonas, neurotransmisores, aromas, e incluso estímulos luminosos, y se estima que son el blanco al que se dirigen el 40% de los fármacos existentes en el mercado. (19-20)

El tamaño exacto de esta superfamilia no está del todo clara, pero se sabe que cerca de 800 genes diferentes codifican para estos receptores. La clasificación más usual los divide en 3 grandes grupos: grupo A (o grupo 1) en el cual su prototipo es el receptor para Rodopsina, el grupo B (o grupo 2) en el cual su prototipo es el receptor para secretina y el grupo C (o grupo 3) en donde su prototipo es el receptor para Glutamato, así como un grupo misceláneo que incluye receptores no clasificados. (21) Los receptores de la dopamina son parte de este grupo de receptores y pertenecen a la familia del grupo A dentro de la subfamilia 17 (de 19 subfamilias existentes dentro de dicho grupo). Se han clonado y clasificado en 5 tipos (D1-D5) y divididos a su vez en 2 subfamilias siguiendo la nomenclatura de los 2 primeros receptores identificados, siendo denominados, receptores tipo D1 (receptores D1 y D5) y tipo D2 (receptores D2, D3 y D4).

Existen algunas diferencias estructurales que determinan sus diferencias en cuanto a funcionalidad, por ejemplo; los receptores de la subfamilia D1 tienen el tercer bucle del receptor 7 transmembranal corto y su extremo carboxilo terminal largo mientras que la subfamilia D2 posee este tercer bucle largo en su cara intracelular y el extremo carboxilo corto. Este tercer dominio adquiere gran relevancia, ya que es el que interacciona con la proteína G, por lo que de hecho, se han identificado variantes tanto cortas como largas en esta región así como distintos polimorfismos, algunos de los cuales se describen más adelante.(21)

Existen dos formas principales de activación de este receptor una vez que su ligando se ha acoplado: generación del segundo mensajero AMP cíclico y generación del segundo mensajero fosfatidilinositol.

En el caso particular del receptor dopaminérgico, una vez que la dopamina se la ha unido, se generara una cascada de señalización que terminara por generar o detener la producción de AMPc lo que a su vez contribuirá para activar o inhibir la función neuronal.

Como se mencionó, las diferencias estructurales son, en parte, las diferencias que le confieren a cada grupo de receptores dopaminérgicos sus características funcionales distintivas, así entonces, los receptores de tipo D1 (D1 y D5), tras el acoplamiento de dopamina, iniciarán una señalización intracelular que inicia con el cambio de GDP por GTP para así activar a la proteína G activadora (Gsa), la cual a través de la adenilato ciclasa, se encargará de producir a partir de ATP el segundo mensajero AMPc, el cual culminará por generar las vías de señalización necesarias para producir la respuesta celular esperada.

Mientras, los receptores D2 (D2, D3 y D4) actúan de forma inversa ya que poseen acoplada una proteína G inhibitoria por lo que al unirse dopamina a ellos el resultado final será el inhibir a la adenilato ciclasa para la interrupción en la generación de AMPc. Además, estos receptores activan también canales iónicos de potasio hiperpolarizando a la neurona o estimulan a la fosfolipasa C convirtiendo entonces el fosfatidilinositol (PIP2) en trifosfato de inositol (IP3) y diacilglicerol (DAG) con la consecuente modulación en la apertura de canales de calcio y en la activación de proteinquinasas. (21)

RECEPTOR D2

Otra característica distintiva dentro de los receptores dopaminérgicos es su localización en la vía de señalización neuronal, la cual puede ser presináptica o postsináptica. Los receptores presinápticos, también llamados auto-receptores, constituyen uno de los principales mecanismos responsables de la regulación de la transmisión dopaminérgica. Así, cuando la dopamina liberada al espacio sináptico estimula los auto-receptores de las regiones somatodendríticas se produce una reducción de la actividad espontánea de la neurona, mientras que la estimulación de los auto-receptores presentes en las terminaciones nerviosas se traduce en una inhibición de la liberación de dopamina. Ambos procesos son mediados por la apertura de canales de

potasio, lo que permite su salida, con la consecuente repolarización o hiperpolarización celular. Y todos estos auto-receptores dopaminérgicos, pertenecen de forma exclusiva a la familia D2. (22)

Además de esta “exclusividad” de pertenecer a un receptor tipo D2 por parte de los receptores autoreguladores o presinápticos, los receptores D2 también poseen una función postsináptica (como todos los demás receptores dopaminérgicos).

Desde la década de los 70's se demostró que es sobre este receptor que inciden algunos fármacos para obtener efectos antipsicóticos, y que estas propiedades están conferidas debido a su capacidad para mostrar afinidad y actuar como antagonistas de los receptores D2 de la dopamina (15), ahora se sabe además, que este efecto terapéutico es debido al bloqueo de los receptores D2 específicamente, en la vía mesolímbica. Esta acción sobre los receptores dopaminérgicos ha demostrado ser parte responsable no sólo de su eficacia antipsicótica, sino también de la mayoría de sus efectos secundarios incluidos los efectos extrapiramidales. (23)

De hecho, cuando los receptores D2 son bloqueados en la vía dopaminérgica nigroestriatal es cuando finalmente se producen dichos trastornos del movimiento. (23)

POLIMORFISMOS DEL GEN DEL RECEPTOR D2 (*DRD2*) ASOCIADOS A EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES

El gen que codifica para el receptor D2 humano (*DRD2*) fue clonado por primera vez en 1989 por Grandy y Cols. Se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q22-23) y consiste en 8 exones separados por intrones. Se han descrito 2 isoformas del gen *DRD2* largo y *DRD2* corto, según la presencia o no de 29 aminoácidos en el tercer bucle citoplasmático del receptor. (24)

Posterior a su clonación, se han descrito diversos polimorfismos, de los cuales 14 han mostrado en diversos estudios su asociación con la generación de efectos extrapiramidales: Ser311Cys, Ins A- 241G, - 141C / Del, Taq1B Taq1D, C939T, C957T, rs4648317,rs1125394, rs1079598, rs2242591, rs2242592, rs2242593 y C1856G (25-29) así como el polimorfismo Taq 1^a (rs1800497) sin embargo, ahora se sabe que este polimorfismo reside en el exón 8 del gen ANKK1 y no en el gen DRD2. (29,31)

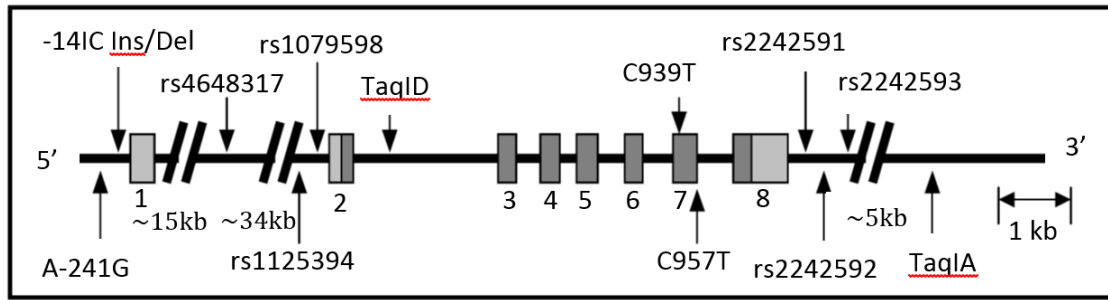


Figura 1: Gen *DRD2* con la localización de los 12 polimorfismos más estudiados en relación con la presencia de efectos extrapiramidales.

El presente trabajo se abocará en tres polimorfismos en particular: el C1856G, el A-241G y el C939T ya que se considera, pudieran estar implicados en el desarrollo de EEP en población Mexicana (se decidió escoger un SNP en región promotor, un exón y un intrón)

Se han realizado numerosos estudios genéticos del tipo casos y controles para determinar la asociación entre distintos polimorfismos de los genes que integran a los receptores de la dopamina. Chen y cols. Realizaron un estudio de asociación en pacientes Taiwaneses con esquizofrenia y se encontró que la frecuencia del genotipo Taq I A2/A2 del gen *DRD2* presentó una mayor presencia en participantes del sexo femenino con efectos extrapiramidales que en aquellos sin efectos secundarios. (30) Además, dos meta-análisis recientes arrojaron resultados similares en una muestra acumulada de 1,256 sujetos, provenientes de 6 cohortes. Zai y cols. Mostraron un aumento de efectos extrapiramidales en aquellos participantes portadores del alelo A2 y del genotipo A2/A2; es decir, cuando la variante A2 estaba presente se observó una odds ratio de 1.30 de riesgo para desarrollar EEP, comparado con los portadores de la variante A1. Esto significa que cada copia del alelo A2 les confiere un 30% más de riesgo de desarrollar EEP en comparación con aquellos que poseen el alelo A1. Además, se observó que los pacientes con el genotipo A2/A2 tienen un riesgo del 50% para desarrollar EEP (odds ratio = 1.50) (31). Bakker y Cols. (2008) confirmaron estos hallazgos a través de su meta análisis en el que reunieron a 764 pacientes (297 con EEP y 467 sin EEP) de 4 cohortes (32), siendo en realidad una submuestra del meta-análisis de Zai *et al* (2007).

Una posible explicación de estos resultados es que el alelo A1 se asocia con la reducción de la densidad de los receptores D2 en el estriado, lo que se traduce en menos antagonismo de la dopamina por fármacos antipsicóticos. Por lo tanto, el alelo A1 es protectora de desarrollo de EEP (29). Sin embargo, un informe reciente de 710 pacientes del ensayo CATIE (207 con

EEP y 503 sin EEP), muestra no incluida en alguno de los meta-análisis anteriores, no encontró asociación entre el SNP Taq1A y EEP, arrojando dudas sobre las conclusiones anteriores (29).

Otros SNPs del gen *DRD2* también se han investigado. Liou y Cols (2006) encontraron que el alelo homocigoto B2 del polimorfismo Taq1B y el alelo homocigoto A2 de Taq1A estaban asociados con un riesgo incrementado para presentar discinesia tardía (33). Por su parte, Hori y Cols (2001) encontraron una asociación significativa entre el polimorfismo 141C Ins/Del y un incremento en la puntuación total de la escala de movimientos involuntarios de AIMS (34), y Zai y Cols (2007) encontraron que las frecuencias genotípicas de los polimorfismos funcionales C957T y C939T se asociaron significativamente con el desarrollo de discinesia tardía (31).

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades psiquiátricas tienen una prevalencia acumulada del 10% en la población adulta; seis de cada 20 mexicanos han presentado trastornos psiquiátricos alguna vez en la vida según la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica. El trastorno esquizofrenia es un trastorno mental común, crónico que afecta la vida y la funcionalidad de millones de individuos a lo largo del mundo, es un problema de salud pública. La prevalencia mundial de Esquizofrenia de acuerdo a la Organización mundial de la Salud es del 1% en la población general.

La piedra angular en el tratamiento para la Esquizofrenia está basado en el uso de antipsicóticos, los cuales suelen generar efectos secundarios, dentro de los cuales los efectos extrapiramidales tienen gran relevancia dada su incidencia y prevalencia, así como por las repercusiones clínicas y los costos que estos generan.

Existe evidencia que sugiere que ciertos polimorfismos en los receptores sobre los que actúan los fármacos antipsicóticos (receptores dopaminérgicos D2) están involucrados en el desarrollo de dichos efectos extrapiramidales. Dentro de los polimorfismos que más se han estudiado para establecer esta relación se encuentran: C1856G, el A-241G y el C939T. Sin embargo, los resultados que se han reportado en la literatura mundial no son consistentes en relación a la presencia de efectos extrapiramidales. Además, no existe hasta este momento algún estudio reportado en la literatura mundial que se haya realizado en población mestiza mexicana.

Aunado a ello, al realizar un estudio longitudinal, retrospectivo, analítico y observacional de tipo casos y controles, permitirá determinar la posible asociación entre *variantes del gen DRD2* y el posible incremento en el riesgo de desarrollar efectos extrapiramidales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre variantes de los polimorfismos C1856G, el A-241G y el C939T del gen *DRD2* y la presencia de efectos extrapiramidales en pacientes mexicanos con esquizofrenia tratados con antipsicóticos?

HIPÓTESIS

Variantes genéticas de los polimorfismos C1856G, A-241G y C939T están asociadas con un incremento en el riesgo de presentar efectos extrapiramidales por el uso de antipsicóticos en pacientes mexicanos con esquizofrenia.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la presencia de asociación entre los polimorfismos C1856G, el A-241G y el C939T y la presencia de efectos extrapiramidales.

ESPECÍFICOS

- 1.- Determinar la frecuencia de alelos de los polimorfismos C1856G, el A-241G y el C939T en pacientes mexicanos con esquizofrenia con y sin presencia de efectos extrapiramidales.
- 2.- Identificar la presencia de cada uno de los efectos extrapiramidales agudos dentro del grupo de casos.
- 3.- Identificar el tipo de antipsicóticos en ambos grupos.
- 4.- Identificar las variantes de riesgo para el desarrollo de efectos extrapiramidales en población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo analítico observacional de tipo comparativo de casos.

SEDE

Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

POBLACIÓN

Pacientes pertenecientes a la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del poder del tamaño de la muestra fue realizado mediante el programa Quanto versión 1.2.3, tomando en cuenta un modelo de herencia aditivo y una MAF del 0.30 para una prevalencia de la enfermedad del 1% dio un poder estadístico de $\beta=0.83$ para un tamaño de muestra de 100 pacientes por grupo.

CRITERIOS

- De Inclusión
 - 100 Pacientes con el Diagnóstico de Esquizofrenia pertenecientes a la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría desde entonces, que tengan prescrito tratamiento con algún antipsicótico y que “alguna vez en la vida” hayan desarrollado efectos extrapiramidales y que dichos efectos se encuentren sustentados en el expediente del paciente.
 - 100 Pacientes con el Diagnóstico de Esquizofrenia pertenecientes a la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría que tengan prescrito tratamiento con algún antipsicótico y que nunca hayan desarrollado efectos extrapiramidales.
 - Firma de consentimiento bajo información.

- De exclusión (no inclusión)
 - Presencia de algún trastorno del movimiento, no inducido por antipsicóticos.
 - Pacientes con uso frecuente o reciente de antieméticos.

- Pacientes con alguna farmacodependencia o que presenten uso o abuso reciente así como dependencia a alguna sustancia lícita o ilícita a excepción del tabaco.
- De eliminación
 - Ausencia de un expediente clínico completo.
 - Retiro de consentimiento informado.

Tabla 2. Operacionalización de Variables

	VARIABLE	INDICADOR	ESCALA
DEPENDIENTE	Efectos extrapiramidales	Presencia o ausencia	nominal
INDEPENDIENTE	Polimorfismos	Presencia o ausencia	nominal
INTERVINIENTE	Uso específico de Antipsicóticos	Tipo de antipsicótico	nominal interval
	Dosis de antipsicótico	Miligramos CPZ	interval
	Tiempo de exposición a los Antipsicóticos	Años	ordinal
	Numero de “switches” de Antipsicóticos	Numérico	ordinal
	Comorbilidad psiquiátrica	Otros diagnósticos	nominal
	Edad	Años	ordinal
	Sexo	F/M	Nominal
	IMC	Numérico	Ordinal
	Tabaquismo	Cajetillas/año	Interval

DESARROLLO DEL ESTUDIO

Planeación

- Desarrollo del protocolo
- Entrega a enseñanza
- Sometimiento al comité de ética

Desarrollo

- RECLUTAMIENTO E INCLUSIÓN DE PACIENTES
 - Posterior al sometimiento del comité de ética y obtención de su anuencia, se seleccionó a todos aquellos pacientes que acuden y son pertenecientes a la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría y que cumplen con los criterios de inclusión:
 - Pacientes con el Diagnóstico de Esquizofrenia pertenecientes al Instituto Nacional de Psiquiatría que tengan prescrito tratamiento con algún antipsicótico y que “alguna vez en la vida” hayan desarrollado efectos extrapiramidales y que dichos efectos se encuentren sustentados en el expediente del paciente así como 100 Pacientes con el Diagnóstico de Esquizofrenia pertenecientes al Instituto Nacional de Psiquiatría RFM, que tengan prescrito tratamiento con algún antipsicótico y que nunca hayan desarrollado efectos extrapiramidales.

- ASIGNACIÓN DE LOS PACIENTES A LOS GRUPOS
 - Se determinó la presencia de efectos extrapiramidales reportados en el expediente o presentes al momento de la evaluación, a través de la realización de escalas específicas (véase más adelante) para así incluirlos en el grupo de pacientes CASOS. A los pacientes con las mismas características del grupo de CASOS pero en ausencia de antecedentes de haber desarrollado síntomas extrapiramidales, se les asignó al grupo de comparación.

- CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO
 - Se realizó una toma de muestra sanguínea de 5 ml, misma que se utilizó para la realización del estudio genético.
 - Se recabó información correspondiente a la toma de antipsicóticos, dosis, tiempo de tratamiento, apego, cambios de antipsicóticos, medicamentos concomitantes, así como de cualquier factor que pudiera incidir como factor de riesgo o factor protector para el desarrollo de efectos extrapiramidales.

Evaluaciones

- ENTREVISTA Y REVISION DE EXPEDIENTES

- Se realizó una entrevista con cada uno de los pacientes en donde se les ofreció participar en el estudio; asimismo, al momento de la entrevista se indagó la presencia de efectos extrapiramidales agudos en forma de antecedente o de forma aguda.
- En caso los casos donde se observó, por parte del clínico que evaluó al paciente, la presencia de efectos extrapiramidales o en los casos donde el paciente los haya referido como un síntoma presente al momento de la entrevista, se realizaron las siguientes escalas:

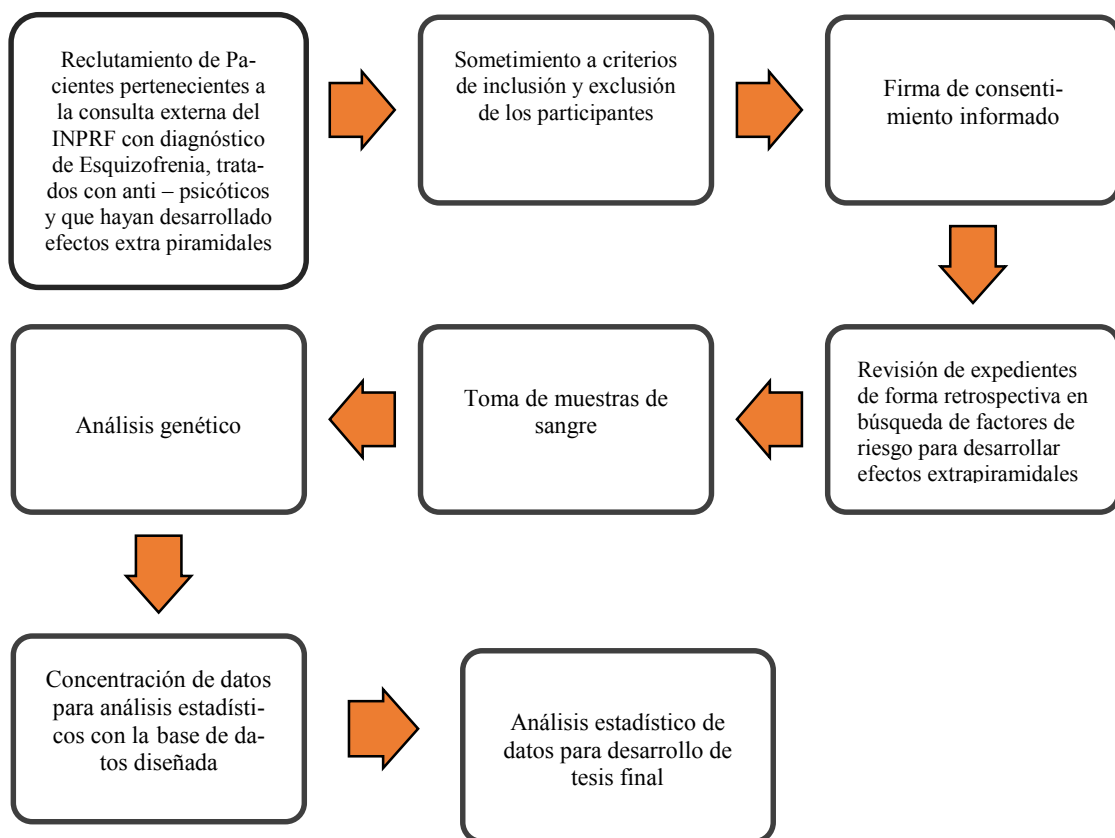
- *Escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS)*

La escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS) fue desarrollada por la rama de investigación psicofarmacológica del NIMH (National Institute of Mental Health). La AIMS es una escala de 12 ítems que evalúa los movimientos involuntarios asociados con el uso de los fármacos anti-psicóticos. Los ítems 1-10 son evaluados en una escala de gravedad de 5 puntos. Los ítems 1-4 evalúan movimientos orofaciales, ítems 5-7 involucran disquinesia troncal y de extremidades, ítems 8-10 involucran la gravedad global e incapacidad debido a los movimientos juzgados por el entrevistador y 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.

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

La escala para la medición de Efectos Extrapiramidales Simpson-Angus fue desarrollada en los 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.

- Se realizó además una revisión retrospectiva de los expedientes de cada paciente, en búsqueda de antecedentes de haber padecido algún efecto extrapiramidal agudo y que este haya sido registrado.
- Se recabó información de forma sistemática, correspondiente a la toma de antipsicóticos, dosis, tiempo de tratamiento, apego, cambios de antipsicóticos, medicamentos concomitantes, así como de cualquier factor que pudiera incidir como factor de riesgo o factor protector para el desarrollo de efectos extrapiramidales



- **ANÁLISIS GENÉTICO**

- Extracción de ADN genómico de los participantes, realizando toma de 5ml de sangre periférica, usando el kit de extracción Genomic DNA purification de Fermentas.
- Análisis de los polimorfismos.

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

Polimorfismo	SNP	Región del gen DRD2
A241G	rs1799978	promotor
C939T	rs6275	Intron 7
C1856G	rs6279	Exón 8

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizó el llenado de la base de datos en el programa EXCEL.
- Esta base fue revisada para detectar algún error en el vaciado de datos del expediente físico al electrónico, para posteriormente exportarla para su análisis (después de esta validación) con el programa SPSS versión 20.
- Para el análisis de variables nominales u ordinales se realizaron pruebas no paramétricas de tipo X^2 cuadrada
- Para comparación de medianas y rangos entre 2 muestras independientes sin distribución normal se realizó U de Mann-Whitney
- Para comparación de medias entre 2 muestras independientes en variables de distribución normal se realizó T de student.
- Para comparar 3 o más medias de variables con distribución normal se realizó ANOVA
- Se realizó la prueba de bonferroni como método post hoc
- Se efectuó la obtención del Odds Ratio, para determinar la relación existente entre los distintos factores de riesgo observados y el desarrollo de efectos extrapiramidales frente al uso de antipsicóticos típicos vs atípicos
- Todas las pruebas fueron realizadas con el programa SPSS para Windows versión 20.
- Se consideró en todas las pruebas una significancia estadísticamente significativa cuando el valor de p sea menor a 0.05.
- Todos los resultados se analizaron por *protocolo*.

MÉTODO DE CAPTACIÓN DE DATOS

- Clinimetrías
- Formatos de llenado
- Resultados de laboratorio

MÉTODO DE PROCESO DE DATOS

- Computadora portátil
- Computadora de escritorio

MÉTODO DE ANÁLISIS DE DATOS

- Programa SPSS 20 y Excel.

MÉTODO DE PRESENTACIÓN DE DATOS

- Protocolo escrito
- Presentación con diapositivas
- Resumen impreso

ASPECTOS ÉTICOS

- El proyecto de investigación fue sometido a evaluación por el Comité de ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría para obtener un número de registro.
- El estudio fue conducido en todo momento en concordancia con la declaración de Helsinki y sus enmiendas
- Respetando siempre:
 - PRINCIPIO DE BENEFICIENCIA NO MALEFICIENCIA, AUTONOMÍA y JUSTICIA
- Los dos grupos de pacientes fueron tratados de forma idéntica respetando su privacidad y confidencialidad.
- El estudio cumple con las normas internacionales para realizar investigación en seres humanos. La naturaleza, propósitos y riesgos potenciales del estudio serán explicados a cada participante.
- Se les solicitó a cada paciente la firma del consentimiento bajo información, mismo en el que se brindó la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable; se otorgó una copia al paciente y se anexó otra al expediente. El no participar en el proyecto no excluyó al participante de recibir la atención médica necesaria y

si se retira del mismo, no afectará esa decisión en su tratamiento ya instaurado en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

- Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos (Diario Oficial de la Federación 1983) y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedan a participar. Durante la investigación se omitieron en las bases de datos los nombres de los pacientes, ya que se asignó un código secuencial para el análisis estadístico.
- Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I. En acuerdo a esta ley, esta investigación es un estudio con riesgo mínimo, ya que en ellos se incluyen a estudios que realicen exámenes psicológicos de diagnóstico y extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. En dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos; procedimientos que forman parte de la metodología de este estudio.
- Se considera que la posibilidad de complicaciones es mínima y serían relacionadas a la toma de muestras de sangre venosa, entre estas está infección en sitio de punción y perforación de la vena.
- En caso de aquellos pacientes que por alguna razón fueron excluidos del estudio, se destruyó el material genético de los mismos.
- No existirá ningún conflicto de interés, al no haber obtenido financiamientos ni donaciones en especie de ninguna empresa privada para la realización específica de este estudio.

RESULTADOS

MUESTRA TOTAL

Se conformó por un n=206 pacientes con el diagnóstico de Esquizofrenia que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. 104 pacientes (51%) presentaron EEP de acuerdo a los criterios previamente descritos y 102 no los presentaron (51%). El resto de las variables socio-demográficas de la muestra total se describen en la tabla 3.

Tabla 3. VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS DE LA MUESTRA TOTAL (n= 206)		
VARIABLES	AGRUPACIONES	FRECUENCIA (%)
GRUPO AL QUE PERTENECEN	Con EEP	104 (0.51)
	Sin EEP	102 (0.49)
FAMILIA DE ANTIPSICOTICO	típico	72 (0.35)
	atípico	134 (0.65)
AÑOS CON EL DIAGNOSTICO	0 a 5	58 (0.28)
	6 a 10	51 (0.25)
	11 a 15	32 (0.15)
	más de 15	65 (0.32)
SEXO	femenino	80 (0.39)
	masculino	126 (0.61)
ESCOLARIDAD	sin escolaridad	1 (0.01)
	primaria	13 (0.06)
	secundaria	80 (0.39)
	preparatoria	69 (0.33)
	licenciatura	42 (0.20)
	posgrado	1 (0.01)
PRACTICA DE RELIGION	presente	114 (0.55)
	ausente	16 (0.08)
	sin información	76 (0.37)
OCUPACIÓN	estudiante	38 (0.18)
	empleado	48 (0.23)
	hogar	36 (0.18)
	desempleado	84 (0.41)
NIVEL SOCIOECONÓMICO	1	45 (0.22)
	2	81 (0.39)
	3	72 (0.35)
	4	5 (0.02)
	5	3 (0.02)

RESULTADOS POR GRUPOS

De acuerdo a la presentación o ausencia de EEP se conformaron para su análisis 2 grupos (con EEP n=104 sin EEP n=102).

RESULTADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Dentro del grupo de pacientes con EEP: 49 (47%) tenían como tratamiento un antipsicótico típico y 55 (53%) un antipsicótico atípico; por su parte en el grupo sin EEP: 23 (23%) tenían como tratamiento un antipsicótico típico y 79 (77%) un atípico, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$. Dentro de esta misma comparación entre grupos, la escolaridad en años también presentó una diferencia estadísticamente significativa siendo la media para el grupo con EEP de 10.6 ± 2.8 vs 11.8 ± 3.1 para el grupo sin EEP con un valor de $p < 0.05$. Para el resto de las variables (sexo, edad y años de diagnóstico) no se observaron diferencias y se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. COMPARACIÓN POR GRUPOS DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS					
VARIABLES	GRUPO CON EEP n= 104		GRUPO SIN EEP n= 102		VALOR DE p
	FRECUENCIA O MEDIA±DE	PORCENTAJE (%) o MIN-MAX	FRECUENCIA O MEDIA±DE	PORCENTAJE (%) O MIN-MAX	
FAMILIA DE ANTIPSICÓTICO	T(49)A(55)	T(0.47)A(0.53)	T(23)A(79)	T(0.23)A(0.77)	<0.001
SEXO	F(41)M(63)	F(0.39)M(0.61)	F(39)M(63)	F(0.38)M(0.62)	0.861
EDAD (AÑOS)	37.2 ±12.3	18-69	37.6 ±12.2	18-70	0.803
ESCOLARIDAD (AÑOS)	10.6 ±2.8	0-16	11.8 ±3.1	6-19	0.005
DIAGNOSTICO (AÑOS)	11.9 ±9.5	1-40	13.1 ±9.9	1-40	0.380
OCUPACION	Estudiante (21) Empleado (21) Hogar (19) Desempleado (43)	0.20 0.20 0.18 0.42	Estudiante (17) Empleado (27) Hogar (17) Desempleado (41)	0.17 0.26 0.17 0.40	0.123
NIVEL SOCIECONOMICO	1 (24) 2 (41) 3 (36) 4 (2) 5 (1)	0.23 0.39 0.35 0.02 0.01	1 (21) 2 (40) 3 (36) 4 (3) 5 (2)	0.21 0.39 0.35 0.03 0.02	0.948

RESULTADOS CLINICOS POR GRUPOS

AFINIDAD AL RECEPTOR DOPAMINERGICO 2

Con la finalidad de observar la influencia de los distintos antipsicóticos dependiendo de su constante de asociación hacia el receptor dopaminergico 2, se realizó una subdivisión de los fármacos de acuerdo a su grado de afinidad para dicho receptor y se compararon las medias de dosis administradas en su equivalente en miligramos de clorpromacina.

Los grupos fueron conformados de acuerdo a la constante de asociación en:

Alta afinidad: perfenazina, fluopentixol, trifluoperazina, paliperidona y risperidona.

Moderada afinidad: amisulpride y olanzapina.

Baja afinidad: sulpiride, clorpromacina, quetiapina, y clozapina.

Agonista parcial: aripiprazol.

Tal y como puede observarse en la tabla 5, no existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las dosis entre pacientes con EEP y sin EEP después de dividir a la totalidad de los fármacos en 3 subgrupos (1.- alta afinidad 2.- moderada y baja afinidad 3.- agonista parcial).

Tabla 5. COMPARACIÓN POR GRUPOS SEGÚN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO, SU AFINIDAD POR EL RECEPTOR D2 Y SUS DOSIS ¹					
VARIABLE	GRUPO CON EEP		GRUPO SIN EEP		VALOR p
	Frecuencia (%)	Media±DE (mg)	Frecuencia (%)	Media ±DE (mg)	
ALTA AFINIDAD	67 (64)	224.6 ±93.4	48 (47)	207.8 ±88.2	0.332
MODERADA Y BAJA AFINIDAD	29 (28)	287.1 ±139.3	51 (50)	288.3±145.2	0.970
AGONISTA PARCIAL	8 (8)	225.00 ±46.3	3 (3)	200.00 ±0.00	0.170

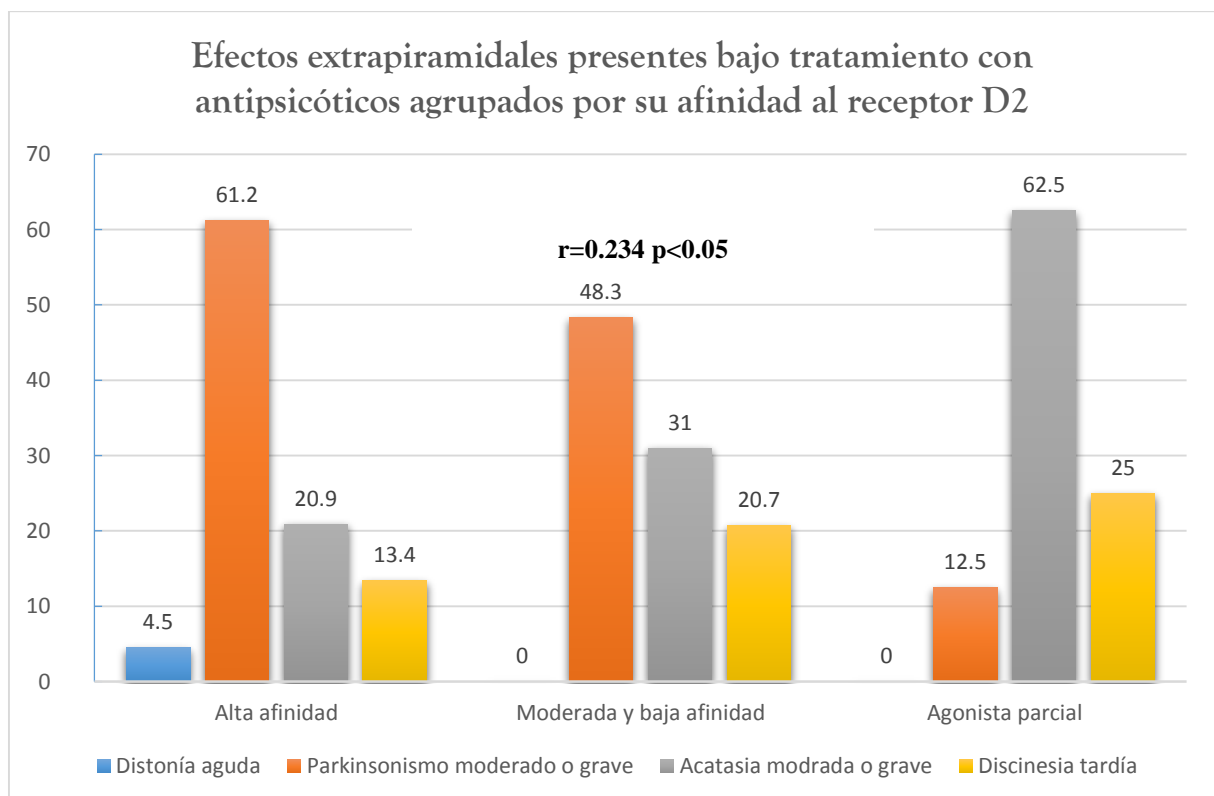
¹Dosis equivalentes en miligramos de clorpromacina.

EFFECTOS EXTRAPIRAMIDALES (GRUPO CON EEP)

Las frecuencias de los distintos efectos extrapiramidales en la muestra total fueron: distonía aguda 3 (2.9%), parkinsonismo 56 (53.8%), acatisia 28 (26.9%), discinesia tardía 17 (16.3%). Se observó que 24 pacientes (23.4%) presentaron 2 o más EEP.

En la gráfica 1 se observa las frecuencias en porcentajes de cada uno de los EEP.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al analizar los EEP en los 3 subgrupos de antipsicóticos (alta afinidad, moderada y baja afinidad, agonista parcial), al excluir el síntoma de distonía aguda del análisis. Al realizar una correlación de Pearson, se observó una relación entre el grado de afinidad al receptor D2 y la tendencia a presentar más efectos extrapiramidales cuanto más afín es un antipsicótico al receptor D2 con una $r=0.234$ (valor de $p < 0.05$) dicho coeficiente de correlación permaneció significativa, aun después de corregir por bonferroni.



FARMACOS ANTIPSICÓTICOS

En la tabla 6 se muestran los distintos fármacos de tipo antipsicótico presente al momento del reclutamiento (grupo sin EEP) o con el que presentaron algún efecto extrapiramidal (grupo con EEP); se describen en ella las frecuencias de cada fármaco así como la media de las dosis equivalentes en miligramos de clorpromacina. No existieron diferencias con respecto a la dosis de cada uno de los fármacos, a excepción de la amisulprida, en la cual se observó diferencias significativas ($p= 0.038$).

Tabla 6. COMPARACIÓN POR TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y DOSIS ¹						
MEDICAMENTO		CON EEP (n=104)		SIN EEP (n=102)		VALOR p
		n (%)	Media (DE)	n (%)	Media (DE)	
TÍPICOS	Haloperidol	28 (57)	242.9 ±113.6	7 (30)	214.3 ±107	0.552
	Sulpiride	8 (17)	225 ±88.6	7 (30)	192.9 ±120.5	0.573
	Perfenazina	2 (4)	150 ±70.7	2 (9)	90 ±14.1	0.437
	Fluopentixol	2 (4)	200 ±0.00	3 (13)	100±0.00	.200
	Trifluoperazina	7 (14)	257.1 ±78.7	3 (13)	333.3 ±115.5	.383
	Clorpromacina	2 (4)	300. ±212.1	1 (5)	250.0±0	0.879
ATÍPICOS	Aripiprazol	8 (14)	225 ±46.3	3 (4)	200 ±0.0	0.630
	Quetiapina	2 (4)	175.0 ±35.6	7 (9)	332.1 ±119.7	.178
	Paliperidona	0	0	1 (1)	250±0	-
	Amisulpiride	6 (11)	225 ±41.8	3 (4)	116.7 ±28.9	0.038
	Clozapina	2 (4)	212.5±53.0	4 (5)	181.25 ±42.7	0.533
	Risperidona	28 (51)	205.21 ±73.5	32 (40)	210.69±71.3	0.963
	Olanzapina	9 (16)	422.22 ±148.1	29 (37)	334.65 ±146.2	0.124

¹Dosis equivalentes en miligramos de clorpromacina.

Al agrupar a los fármacos en típicos y atípicos y en relación a las medias de dosis transformadas en equivalentes a miligramos de clorpromacina de los distintos antipsicóticos, no se observaron diferencias con respecto a la dosis entre los dos grupos (Tabla 7). Sin embargo, al analizar el grupo sin EEP se observó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0.034$).

Como puede observarse en la tabla 7; no se observaron diferencias entre la comparación de medias para los subgrupos: pacientes con EEP y tratamiento con típicos vs pacientes sin EEP

y tratamiento con típicos ($p=0.151$); ni en aquellos pacientes con EEP y tratamiento con atípicos vs pacientes sin EEP y tratamiento con atípicos ($p=0.422$).

Tabla 7. DOSIS DE TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO			
GRUPO	TÍPICO (mg)	ATÍPICO (mg)	VALOR DE p
CON EEP	238.8 \pm 104.2 n=49	244.9 \pm 113.3 n=55	0.775
SIN EEP	199.1 \pm 115.7 n=23	262.0 \pm 125.2 n=79	0.034
Valor de p	0.151	0.422	

ANÁLISIS DE LOS EEP EN LA MUESTRA ESTUDIADA

Para la medición cuantitativa de los efectos secundarios del grupo con EEP se aplicaron 3 escalas clinimétricas. La escala AIMS, aplicada en aquellos pacientes que presentaron discinesia tardía y/o distonía aguda, se obtuvo una media de 10.9 ± 4.7 puntos dentro de aquellos pacientes tratados con antipsicóticos típicos vs 10.8 ± 2.7 puntos de los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Para la escala BARNES, en pacientes con acatisia, mostró una media de 6.8 ± 1.5 puntos, para los pacientes tratados con antipsicóticos típicos vs 6.7 ± 1.6 puntos para aquellos tratados con antipsicóticos atípicos. En la escala Simpson-Angus, se obtuvo una media 1.70 ± 0.18 puntos en los tratados con antipsicóticos típicos vs 1.7 ± 0.17 en los tratados con antipsicóticos atípicos. Ninguna diferencia fue estadísticamente significativa, como se puede observar en la tabla 8.

Tabla 8. PUNTAJES DE LAS ESCALAS DE VALORACIÓN DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES EN EL GRUPO CON EEP			
VARIABLE	ANTIPSICÓTICO TÍPICO Media \pm DE	ANTIPSICÓTICO ATÍPICO Media \pm DE	VALOR DE p
ESCALA AIMS	10.9 \pm 4.7 (n=7)	10.8 \pm 2.7 (n=13)	0.965
ESCALA BARNES	6.8 \pm 1.5 (n=14)	6.7 \pm 1.6 (n=16)	0.951
ESCALA SIMPSON-ANGUS	1.7 \pm 0.18 (n=38)	1.7 \pm 0.17 (n=40)	0.228

Con respecto a las puntuaciones en las mismas clinimetrías, tomando en cuenta la división por subgrupos de acuerdo a la afinidad por el receptor D2, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos (Tabla 9).

Tabla 9. PUNTAJES DE LAS ESCALAS DE VALORACIÓN DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES EN EL GRUPO CON EEP				
VARIABLE	ALTA AFINIDAD (Media ±DE)	MODERADA Y BAJA AFINIDAD (Media ±DE)	AGONISTA PARCIAL (Media ±DE)	Valor de p
ESCALA AIMS	11.4±3.7	9.3±2.8	11.5±3.5	0.477
ESCALA BARNES	6.4±1.2	7.7±1.8	6.3±1.5	0.111
ESCALA SIMPSON-ANGUS	1.69±0.18	1.66±0.17	1.7±0.17	0.888

ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO

FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO rs1799978

Los grupos de pacientes con EEP y sin EEP para el polimorfismo rs1799978 se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p \geq 0.05$). En la tabla 10, se presenta la frecuencia de alelos y genotipos para el grupo de pacientes con EEP las cuales no fueron estadísticamente diferentes a la de los sujetos sin EEP.

Tabla 10 FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO rs1799978 (-241 A/G) Y SU ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA O AUSENCIA DE EEP								
GRUPO	n=196	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			VALOR DE p	FRECUENCIA ALÉLICA		VALOR DE p
		AA (%)	AG (%)	GG (%)		A (%)	G (%)	
EEP	99	77 (0.78)	20 (0.20)	2 (0.02)	0.157	174 (0.88)	24 (0.12)	0.345
SIN EEP	97	85 (0.88)	10 (0.10)	2 (0.02)		180 (0.93)	14 (0.07)	

Genotipos: $\chi^2=3.7$, 2 gl, $p=0.157$

Alelos: $\chi^2=2.7$, 2 gl, $p=0.345$

FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO rs6279

Los grupos de pacientes con EEP y sin EEP para el polimorfismo rs6279 se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p \geq 0.05$). En la tabla 11, se presenta la frecuencia de alelos y genotipos para el grupo de pacientes con EEP las cuales no fueron estadísticamente diferentes a la de los sujetos sin EEP.

Tabla 11. FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO rs6279 (C/G 1856) Y SU ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA O AUSENCIA DE EEP								
GRUPO	n=200	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			VALOR DE p	FRECUENCIA ALELICA		VALOR DE p
		CC (%)	CG (%)	GG (%)		C (%)	G (%)	
EEP	100	42 (0.42)	46 (0.46)	12 (0.12)	0.424	130 (0.65)	70 (0.35)	0.326
SIN EEP	100	51 (0.51)	40 (0.40)	9 (0.09)		142 (0.71)	58 (0.29)	

Genotipos: $\chi^2=1.7$, 2 gl, $p=0.424$

Alelos: $\chi^2=1.4$, 2 gl, $p=0.326$

FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO rs6275

Los grupos de pacientes con EEP y sin EEP para el polimorfismo rs6275 no se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg. En la tabla 12, se presenta la frecuencia de alelos y genotipos para el grupo de pacientes con EEP las cuales no fueron estadísticamente diferentes a la de los sujetos sin EEP.

Tabla 12. FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO C939T DEL GEN DRD2 (rs6275) Y SU ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA O AUSENCIA DE EEP								
GRUPO	n=110	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			VALOR DE p	FRECUENCIA ALELICA		VALOR DE p
		CC (%)	CT (%)	TT (%)		C (%)	T (%)	
EEP	49	16 (0.33)	14 (0.29)	19 (0.38)	0.520	46 (0.47)	52 (0.53)	0.596
SIN EEP	61	15 (0.24)	23 (0.38)	23 (0.38)		53 (0.43)	69 (0.57)	

Genotipos: $\chi^2=1.3$, 2 gl, $p=0.520$

Alelos: $\chi^2=0.27$, 2 gl, $p=0.596$

FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS EN PACIENTES CON ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Y ATÍPICOS

En la tabla 13, 14 y 15 se presenta la frecuencia de genotipos de los 3 polimorfismos estudiados (rs1799978, rs6279 y rs6275) divididos de acuerdo a la presencia o ausencia de EEP y de acuerdo a la familia de antipsicóticos con la que están siendo tratados.

De los 3 polimorfismos, solo el rs1799978 mostró diferencias estadísticamente significativas ($X^2=7.0$, $p=0.030$) dichas diferencias se presentaron frente a la presencia o ausencia de EEP dentro de aquellos pacientes que estaban siendo tratados con antipsicóticos atípicos; en ellos se observó una mayor frecuencia del genotipo AA cuando no se presentaron EEP, con un Odds Ratio de 0.686 (IC 95%, 0.475-0.993), comparado con aquellos pacientes que si tenían EEP tratados también con antipsicóticos atípicos.

Tabla 13. FRECUENCIA DE GENOTIPOS DEL POLIMORFISMO rs1799978 (-241 A/G) Y SU ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA O AUSENCIA DE EEP									
GRUPO	ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS (n= 70)			VALOR p	GRUPO	ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (n= 126)			VALOR p
	AA (%)	AG (%)	GG (%)			AA (%)	AG (%)	GG (%)	
EEP (n=48)	40 (0.83)	6 (0.13)	2 (0.04)	0.56	EEP (n= 51)	37 (0.73)	14 (0.27)	0	0.030
SIN EEP (n= 22)	20 (0.91)	2 (0.09)	0		SIN EEP (n=75)	65 (0.87)	8 (0.10)	2 (0.03)	

Genotipos antipsicóticos típicos: $x^2=1.2$, 2 gl, $p=0.560$

Genotipos antipsicóticos atípicos: $x^2=7.0$, 2 gl, $p=0.030$

El análisis en el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos típicos no mostró asociación con el rs1799978 al analizar el grupo con EEP comparado con los pacientes sin EEP ($X^2=1.2$, $p=0.56$). Sin embargo, al analizar los grupos tratados con antipsicóticos atípicos, se encontró diferencias estadísticamente significativas al analizar entre los grupos de EEP y sin EEP ($X^2=7.00$, $p=0.030$).

Además, al analizar la distribución de genotipos entre los pacientes tratados con antipsicóticos típicos y atípicos, no se encontró asociación entre los pacientes con EEP ($X^2=5.2$, $p=0.072$); y del mismo modo, al analizar los pacientes sin EEP ($x^2=0.66$, $p=0.72$) (Tabla 13).

Tabla 14 FRECUENCIA DE GENOTIPOS DEL POLIMORFISMO rs6279 (C/G 1856) Y SU ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA O AUSENCIA DE EEP									
GRUPO	ANTIPSICOTICOS TÍPICOS (n=70)			p	GRUPO	ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (n=130)			p
	CC (%)	CG (%)	GG (%)			AA (%)	AG (%)	GG (%)	
EEP (n=48)	21(0.44)	22(0.46)	5(0.10)	0.438	EEP (n=52)	21(0.40)	24(0.46)	7(0.14)	0.623
SIN EEP (n=22)	13(0.59)	8(0.36)	1(0.05)		SIN EEP (n=78)	38(.49)	32(0.41)	8(0.10)	

Genotipos antipsicóticos típicos: $\chi^2=1.6$, 2 gl, $p=0.438$

Genotipos antipsicóticos atípicos: $\chi^2=0.9$, 2 gl, $p=0.623$

Tabla 15 FRECUENCIA DE GENOTIPOS DEL POLIMORFISMO rs6275 (C939T) Y SU ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA O AUSENCIA DE EEP									
GRUPO	ANTIPSICOTICOS TÍPICOS (n=44)			VALOR p	GRUPO	ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (n=66)			VALOR p
	CC (%)	CT (%)	TT (%)			AA (%)	AG (%)	GG (%)	
EEP (n=29)	8(0.28)	11(0.38)	10(0.34)	0.717	EEP (n=20)	8(0.40)	3(0.15)	9(0.45)	0.148
SIN EEP (n=15)	3(0.20)	5(0.33)	7(0.47)		SIN EEP (n=46)	12(0.26)	18(0.39)	16(0.35)	

Genotipos antipsicóticos típicos: $\chi^2=0.7$ 2, gl, $p=0.717$

Genotipos antipsicóticos atípicos: $\chi^2=3.8$, 2 gl, $p=0.148$

Tabla 16 FRECUENCIA DE GENOTIPOS Y ALELOS DEL POLIMORFISMO rs1799978 (-241 A/G) PARA EL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS DE ALTA AFINIDAD (risperidona)						
GRUPO	FRECUENCIA DE GENOTIPOS		VALOR DE p	FRECUENCIA ALÉLICA		
	AA(%)	AG(%)		A (%)	G(%)	
EEP (n=27)	20 (0.74)	7 (0.26)	0.038	47 (0.87)	7 (0.13)	0.044
SIN EEP (n=30)	29 (0.97)	1 (0.03)		59 (0.98)	1 (0.02)	

Genotipos: $\chi^2=4.3$, 1 gl, $p=0.038$

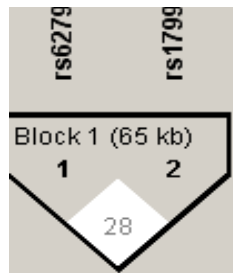
Alelos: $\chi^2=3.9$, 2 gl, $p=0.044$

El análisis de la frecuencia de genotipos entre los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos de alta afinidad (risperidona; como único fármaco perteneciente a este grupo) por el receptor D2 mostró una mayor frecuencia del genotipo AG entre los pacientes con EEP frente a los pacientes sin EEP ($\chi^2=4.3$, $p=0.038$). Del mismo modo, el análisis por alelos mostró una mayor frecuencia del alelo G en los pacientes con EEP comparado con el grupo sin EEP ($\chi^2=3.9$, $p=0.044$) (Tabla 16).

ANALISIS POR HAPLOTIPO

Con la intención de determinar la posible herencia en bloque de los distintos SNPs estudiados, se tomaron los 2 polimorfismos que estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg y se les realizó la prueba de desequilibrio de ligamiento; sin embargo no se encontraron en ligamiento genético, resultando una $D=0.285$ y una $r^2=0.018$, por lo que no se llevó a cabo el análisis por haplotipos (Figura 2).

Figura 2: Desequilibrio de ligamiento para los polimorfismos rs1799978 y rs6279



DISCUSIÓN

Al haber obtenido la muestra al azar y durante el curso continuo de la consulta externa del Instituto nacional de psiquiatría “Ramón de la Fuente”, se incluyó a un mayor número de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, acentuado esta diferencia aún más en el grupo de pacientes sin EEP, generando una relación 1:3 (antipsicótico típico:antipsicótico atípico). Estos resultados se encuentran en concordancia con lo esperado por las guías internacionales del uso razonado de antipsicóticos, debido a que toda evidencia sugiere iniciar con antipsicóticos atípicos para el manejo de la esquizofrenia, hecho que ha generado la reducción paulatina en la prescripción de antipsicóticos típicos.

En cuanto a los resultados, en el grupo con presencia de EEP se observó que la incidencia de dichos efectos secundarios fue similar a la reportada en la literatura (36), siendo el parkinsonismo el que tuvo una incidencia mayor y la distonía aguda la que menos se presentó. Cuando la muestra fue dividida por subgrupos en un análisis posterior, de acuerdo a la afinidad por el receptor D2 del fármaco que tenían prescrito, se obtuvo, como era esperado, que a mayor afinidad a dicho receptor se presentaban más EEP.

En lo que respecta a los distintos fármacos antipsicóticos, es importante recalcar que el Haloperidol continúa siendo un fármaco altamente prescrito, probablemente por su efectividad, pero debido a su alta afinidad por el receptor D2, también suele presentar gran cantidad de EEP. Además, dentro del grupo prescrito con antipsicóticos atípicos, fue la risperidona seguido de olanzapina y aripripazol los que mostraron mayor presencia de EEP. Cabe resaltar, que con respecto a la olanzapina, se encontró al momento de hacer la revisión de los expedientes, que existió el antecedente de haber utilizado una marca genérica y no la de patente en aquellos que presentaron EEP. Con respecto al aripripazol, fue el fármaco que por sí solo produjo mayor cantidad de acatisia, lo que hace suponer que se encuentra íntimamente ligado a su mecanismo de acción como agonista parcial, como ha sido descrito previamente (37).

Como ya se dijo, no existieron diferencias entre la dosis-equivalentes en miligramos de clorpromacina, cuando se compararon entre los grupos con y sin EEP; a excepción del amisulpride, en donde se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa (225 mg en el grupo con EEP (n=6) vs 116 mg en el grupo sin EEP (n=3), sin embargo, debe de tomarse el dato con cautela, debido al tamaño pequeño de la muestra.

Con respecto a los factores genéticos y su asociación con la presencia de EEP, estudios previos (38) sugieren una relación. En los últimos años han sido publicados interesantes avances en este campo (39); sin embargo, no todos pueden ser extrapolados a mexicanos debido a que las frecuencias de alelos difieren entre cada población.

En este sentido, la gran mayoría de los estudios publicados han sido estudios genéticos de tipo casos y controles para determinar la asociación entre distintos polimorfismos de los genes que integran a los receptores de la dopamina y dichos efectos secundarios ocasionado por los antipsicóticos. Chen et al (30) realizaron un estudio de asociación en pacientes Taiwaneses con esquizofrenia y se encontró que la frecuencia del genotipo Taq I A2/A2 del gen *DRD2* presentó una mayor frecuencia en participantes del sexo femenino con efectos extrapiramidales que en aquellos sin efectos secundarios. Además, dos meta-análisis recientes arrojaron resultados similares en una muestra acumulada de 1,256 sujetos, provenientes de 6 cohortes. Zai et al (31) mostraron un aumento de efectos extrapiramidales en aquellos participantes portadores del alelo A2 y del genotipo A2/A2; es decir, cuando la variante A2 estaba presente se observó una odds ratio de 1.30 de riesgo para desarrollar EEP, comparado con los portadores de la variante A1. Esto significa que cada copia del alelo A2 les confiere un 30% más de riesgo de desarrollar EEP en comparación con aquellos que poseen el alelo A1. Además, se observó que los pacientes con el genotipo A2/A2 tienen un riesgo del 50% para desarrollar EEP (odds ratio = 1.50) (31). Bakker et al (32) confirmaron estos hallazgos a través de su meta análisis en el que reunieron a 764 pacientes (297 con EEP y 467 sin EEP) de 4 cohortes.

Una posible explicación de estos resultados es que el alelo A1 se asocia con la reducción de la densidad de los receptores D2 en el estriado, lo que se traduce en menos antagonismo de la dopamina por fármacos antipsicóticos. Por lo tanto, el alelo A1 es protectora de desarrollo de EEP (29). Sin embargo, un informe reciente de 710 pacientes del ensayo CATIE (207 con EEP y 503 sin EEP), muestra no incluida en alguno de los meta-análisis anteriores, no encontró asociación entre el SNP Taq1A y EEP, arrojando dudas sobre las conclusiones anteriores (29).

Otros SNPs del gen *DRD2* también se han investigado. Liou et al (33) encontraron que el alelo homocigoto B2 del polimorfismo Taq1B y el alelo homocigoto A2 de Taq1A estaban asociados con un riesgo incrementado para presentar discinesia tardía. Por su parte, Hori et al (34) encontraron una asociación significativa entre el polimorfismo 141C Ins/Del y un incremento

en la puntuación total de la escala de movimientos involuntarios de AIMS, y Zai et al (31), encontraron que las frecuencias genotípicas de los polimorfismos funcionales C957T y C939T se asociaron significativamente con el desarrollo de discinesia tardía.

Sin embargo, hasta la fecha, no existe algún estudio previo que haya reportado asociación entre la presencia de efectos extrapiramidales y variantes del polimorfismo A-241G del gen DRD2, tal y como se observó en nuestros resultados.

Los estudios de asociación entre el SNP A-241G y variables clínicas en pacientes con esquizofrenia se han centrado en evaluar la respuesta al tratamiento. Estudios realizados por Ikeda et al (42) y Xing et al. (43) en población asiática encontraron una asociación entre la presencia del genotipo A/A del SNP A-241G y una mejor respuesta al tratamiento con risperidona; sin embargo, dichos resultados no lograron ser replicados por Lencz (44) y Hwang (26) en población caucásica.

El análisis en nuestro estudio de las frecuencias alélicas y genotípicas entre los polimorfismos rs6275, rs6279 y rs1799978 y la presencia o no de EEP, no mostró diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, al realizar las comparaciones entre las medias de dosis transformadas a equivalentes en miligramos de clorpromacina, nos percatamos de que de forma paradójica el grupo de pacientes sin EEP tratados con antipsicóticos atípicos era el único de toda la muestra, que presentaba de forma estadísticamente significativa mayores dosis de antipsicótico. El análisis genético de los sujetos con y sin EEP por familia de antipsicóticos típicos y atípicos, mostró una mayor frecuencia del genotipo AA del polimorfismo rs1799978 (A-241G) en los sujetos sin EEP y tratados con antipsicóticos atípicos comparado con aquellos con EEP y tratados por el mismo grupo de antipsicóticos.

Una vez obtenido estos resultados, dividimos a la muestra de aquellos pacientes tratados exclusivamente con antipsicóticos atípicos, de acuerdo a su afinidad por el receptor D2 y observamos que en aquellos pacientes tratados con fármacos con mayor afinidad por este receptor, (en particular en aquellos tratados con Risperidona), que aquellos sujetos con el genotipo AA del polimorfismo A-241G (rs1799978) presentaron menos EEP, comparado con los del genotipo AG. Estos hallazgos sugieren que los pacientes portadores de dicho genotipo podrían tener un uso del fármaco con mayor seguridad y menor riesgo de presentar EEP. Sin embargo, será necesario comprobar este resultado en una muestra de mayor tamaño.

Estos hallazgos muestran entonces la existencia de un genotipo protector (A/A) en aquellos pacientes tratados por antipsicóticos atípicos (OR=0.686 IC 0.475 a 0.993). Es de especial interés este resultado en particular, ya que no se encuentra reportado en estudios de farmacogenética previos que deberá de ser replicado en una muestra de mayor tamaño.

Con respecto al análisis por haplotipos conformado por los 3 polimorfismos estudiados, se excluyó el rs6275 por no estar en equilibrio de Hardy-Weinberg. El análisis de ligamiento entre las otras dos regiones (rs6279 y rs1799978), demostró un coeficiente de ligamiento bajo ($r^2=0.018$), que demostró la presencia de recombinación.

Los resultados de este estudio arrojaron hallazgos importantes, los cuales contribuirán en la constante construcción, dentro de la espiral de conocimientos acumulados, para dar sustento teórico suficiente y así determinar (en un futuro) si existen polimorfismos de riesgo o polimorfismos protectores, frente a todos aquellos efectos esperados pero no deseados con el uso de antipsicóticos; en especial y en este caso para el fenómeno de los efectos extrapiramidales agudos y crónicos.

CONCLUSIONES

- Es el primer estudio, en identificar un genotipo protector del polimorfismo rs1799978 para el desarrollo de efectos extrapiramidales con el uso de antipsicóticos atípicos
- Los resultados obtenidos suman evidencia necesaria en el camino hacia una medicina individualizada basada en la farmacogenética y farmacogenómica, medicina en la que la toma de decisiones reduzca la incertidumbre, el ensayo-error y provea mayor seguridad a nuestros pacientes a través de herramientas que desarrollen la objetivación del riesgo genético de un paciente.

LIMITACIONES

- Al ser un estudio longitudinal retrospectivo, el sesgo de memoria, por parte de los pacientes o el sesgo de información, de los datos obtenidos del expediente, pudieran influir en los resultados finales. En particular, llama la atención la baja incidencia de distonía reportadas, y ello pudiera deberse a este tipo de sesgo.

- No se logró obtener para el polimorfismo rs6275 la totalidad de las frecuencias genotípicas y alélicas debido a que la sonda se agotó, lo que pudo haber influido en que no se obtuvieran resultados (con dicho polimorfismo exclusivamente) que nos apoyaran en el rechazo de la hipótesis nula en este objetivo específico por el número de muestra reducido para este SNP.
- No se pudo conformar un haplotipo, posiblemente influido por la reducción en el número de muestra del polimorfismo ya mencionado.
- La selección de candidatos de acuerdo al grupo étnico estipulado para la realización de este estudio (mestizo mexicano) fue llevada a cabo de forma clínica y no fueron seleccionados a través de marcadores de ancestría para corroborar su grupo étnico.
- La validez externa queda supeditada a aquellos pacientes con esquizofrenia de 18 a 70 años que sean tratados con los antipsicóticos mencionados, no incluye antipsicóticos de depósito ni a aquellos que presenten alguno de los criterios de exclusión descritos en la metodología de este estudio.

FORTALEZAS

- Es el primer estudio en población mexicana que acepta la hipótesis alterna al encontrar asociación entre un genotipo específico de un polimorfismo y la presencia o ausencia de EEP.
- El estudio incluyó un polimorfismo en la región promotora, un polimorfismo en un intrón y un polimorfismo en un exón, lo que le confiere una representatividad aceptable con respecto a la estructura del gen DRD2.
- El número de muestra permitió la realización de pruebas estadísticas paramétricas e influyó en la distribución homogénea de la muestra (con la excepción ya mencionada en las limitaciones).

PERSPECTIVAS

El presente estudio muestra, tan solo uno de los factores genéticos que condicionan un riesgo de presentar efectos extrapiramidales o un factor protector genético de no presentar dichos efectos secundarios, sin embargo la explicación para el fenómeno de

los EEP no es determinística, y el alcance de este estudio está limitado a la influencia de un solo polimorfismo bajo el paradigma de la genética-farmacodinámica. Faltaría por explorar de forma aún más detallada y profunda todos aquellos factores genéticos-farmacodinámicos que confluyen en la génesis de los EEP, así como todos aquellos factores farmacocinéticos (45), mismos que no fueron siquiera considerados, en este trabajo, así como todas aquellas condiciones específicas presentes al momento del desarrollo de dichos efectos secundarios, tales como procesos inflamatorios, estrés oxidativo, uso concomitante de fármacos, etc; ya que su estudio en conjunto, ayudaría a ampliar el campo de estudio para un entendimiento global de este efecto esperado pero no deseado tan importante que se observa con el uso de fármacos antipsicóticos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Rowland L. Merrit Neurología. 10ed. McGraw-Hill: Madrid 2002
- 2) Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología medica. 10ed. McGraw-Hill:España 2001
- 3) DeMyer W. Technique of the Neurologic Examination.3rd edition: McGraw-Hill Book Company: USA 1980
- 4) Miller L G y Jankovic J: Neurologic approach to drug-induced movement disorders: A study of 125 patients. South Med J 1990; 83: 525-32.
- 5) Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I. Velázquez, Farmacología Básica y clínica. 18ed. Editorial Panamericana: Madrid 2008
- 6) Sandyk R, Kay S R, Awerbuch G I et al.: Risk factors for neuroleptic-induced movement disorders. Int J Neurosci 1991; 61: 149-88.
- 7) López-Ibor J, Valdez M. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. 4ed. Masson: Barcelona; 2002
- 8) Stahl S. Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications 3ed. Cambridge University Press: Cambridge 2008
- 9) Tenback DE, Harten PN. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. Int. Rev. Neurobiol.2011; 98: 211–230
- 10) Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. J Clin Psychiatry 2004; 65: 16–20.
- 11) Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2003; 27:1081–90.
- 12) Hippus H. The history of clozapine. Psychopharmacology. 1989;99:S3-S5
- 13) Glazer WM. Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. J Psychiatry 2000; 61: 16–21.
- 14) Dewey SL, Smith GS, Logan J, Alexoff D, Ding YS, King P, Pappas N, Brodie JD, Ashby CR Jr. Serotonergic modulation of striatal dopamine measured with positron emission tomography (PET) and in vivo microdialysis. J Neurosci 1995;15:821–829
- 15) Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics.Curr Opin Psychiatry. 2008;21:151–156.
- 16) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding

- of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiat.* 2000; 57:553–559
- 17) A new atypical antipsychotic with partial dopamine agonist effect (aripiprazole). Kerpel-Fronius S, Lóránt M. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2004;6:177-84.
 - 18) Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Molecular psychiatry.* 2007;12:707–47.
 - 19) Lefkowitz RJ. Seven transmembrane receptors: A brief personal retrospective. *Biochim Biophys Acta* 2007;1768:748-55
 - 20) Hurowitz EH, Melnyk JM, Chen YJ, Kouros-Mehr H, Simon MI, Shizuya H. Genomic characterization of the human heterotrimeric G protein alpha, beta, and gamma subunit genes. *DNA Research* 2000; 7:111–20.
 - 21) Lodish H, Berk A, Matsudaira P. *Biología Celular y Molecular.* 5ed. Editorial Panamericana: Buenos Aires 2006
 - 22) Müller DJ, Chowdhury NI, Zai CC. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events. *Curr Opin Psychiatry.* 2013;26:144-50.
 - 23) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514–520
 - 24) Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, Reed L, Magenis RE, Civelli O. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet* 1989; 45:778–785
 - 25) Kaiser R, Tremblay PB, Klufmoller F, Roots I, Brockmoller J Relationship between adverse effects of antipsychotic treatment and dopamine D(2) receptor polymorphisms in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:695–705
 - 26) Hwang R, Shinkai T, De Luca V, et al. Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D(2) receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory intolerant populations. *Psychopharmacology* 2005;181:179–87.
 - 27) Lattuada, E., Cavallaro, R., Serretti, A., Lorenzi, C. and Smeraldi, E. (2004). Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 7, 489–493.

- 28) Segman, R.H., Goltser, T., Heresco-Levy, U., Finkel, B., Shalem, R., Schlafman, M., Yakir, A., Greenberg, D., Strous, R., Lerner, A., Shelevoy, A. and Lerer, B. Association of dopaminergic and serotonergic genes with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. *Pharmacogenomics J.* 2003;3 277–283.
- 29) Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:9-37.
- 30) Chen, C.H., Wei, F.C., Koong, F.J. and Hsiao, K.J. (1997). Association of TaqI A polymorphism of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 41, 827–829.
- 31) Zai, C.C., De Luca, V., Hwang, R.W., Voineskos, A., Muller, D.J., Remington, G. and Kennedy, J.L. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol. Psychiatry* 2007;12:794–795.
- 32) Bakker, P.R., van Harten, P.N. and van Os, J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol. Psychiatry* 2008;13: 544–556.
- 33) Liou, Y.J., Lai, I.C., Liao, D.L., Chen, J.Y., Lin, C.C., Lin, C.Y., Chen, C.M., Bai, Y.M., Chen, T.T. and Wang, Y.C. The human dopamine receptor D2 (DRD2) gene is associated with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006; 86:323–325.
- 34) Hori, H., Ohmori, O., Shinkai, T., Kojima, H. and Nakamura, J. Association between three functional polymorphisms of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2001;105, 774–778.
- 35) Lally J, MacCabe J. Antipsychotic medication in schizophrenia. *British Medical Bulletin.* 2015;1:1-11
- 36) Peluso, M, Lewis W, Barnes T, Jones P. Extrapiramidal motor side-effects of first and second-generation antipsychotic drugs. *British Journal of Psychiatry.* 2012;200:387–392
- 37) Han M, Huang F, Deng C. Aripiprazole differentially affects mesolimbic and nigrostriatal dopaminergic transmission: implications for long-term drug efficacy and low extrapyramidal side-effects. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2009;12:941–952

- 38) Crowley J, Kim Y, Szatkiewicz J. Genome-Wide Association Mapping Of Loci for Antipsychotic-Induced Extrapyramidal Symptoms in Mice. *Mamm Genome*. 2012 June ;23: 322–335
- 39) Zivković M, Mihaljević-Peles A, Bozina N. The association study of polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Oct;33:593-599
- 40) Inada T, Arinami T, Yagi G. Association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia in Japanese subjects: replication and evaluation for antipsychotic-related features. *The international journal of neuropsychopharmacology* 1999;2:181–186
- 41) Chong SA, Tan EC, Tan CH, et al. Polymorphisms of dopamine receptors and tardive dyskinesia among Chinese patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 1:51–54.
- 42) Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, et al. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first episode schizophrenia. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1437–1443.
- 43) Xing Q, Qian X, Li H, et al. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2007;10:631–637
- 44) Lencz T, Robinson DG, Xu K, et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *The American journal of psychiatry* 2006;163:529–531
- 45) Gassó P, Mas S, Papagianni K. Effect of CYP2D6 on risperidone pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers: results from a pharmacogenetic clinical trial. *Pharmacogenomics*. 2014;15:17-28