



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CAMPO DE CONOCIMIENTO: PSIQUIATRIA

ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE LOS DIFERENTES FENOTIPOS DE
RESPUESTA A LOS ANTIPSICÓTICOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

MODALIDAD DE GRADUACION: TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTORADO:
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
RAUL IVAN ESCAMILLA OROZCO

TUTORA: DRA. BEATRIZ ELENA CAMARENA MEDELLÍN (INPRFM)
MIEMBROS DE COMITE TUTOR:
DRA. ANA FRESAN ORELLANA (INPRFM)
DR. JOSE HUMBERTO NICOLINI SNACHEZ (INMEGEN, INSTITUTO NACIONAL
DE MEDICINA GENÓMICA)

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, ENERO DEL 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

I. Introducción.....	2
II. Antecedentes.....	4
▪ Esquizofrenia Definición y diagnóstico.....	4
▪ Etiología de la Esquizofrenia.....	6
▪ El sistema dopaminérgico y la Esquizofrenia. Hipótesis dopaminérgica de la Esquizofrenia.....	7
▪ Tratamiento farmacológico de la Esquizofrenia.....	9
III. El fenotipo de respuesta a los antipsicóticos.....	11
IV. El estudio de la Farmacogenética en la Esquizofrenia.....	12
▪ Gen del receptor a Dopamina D2.....	14
▪ Gen del receptor a Dopamina D3.....	16
▪ Gen de la COMT.....	18
V. Justificación.....	21
VI. Hipótesis y objetivos.....	22
VII. Materiales y métodos.....	23
▪ Diseño del Estudio.....	23
▪ Criterios de Inclusión.....	23
▪ Criterios de Exclusión.....	24
▪ Criterios de Eliminación.....	24
VIII. Procedimiento.....	25
▪ Parte Clínica.....	25
-Definición de los Fenotipos de respuesta.....	26
-Instrumentos de Evaluación.....	28
▪ Análisis Genético.....	31
▪ Análisis Estadístico.....	32
▪ Consideraciones Éticas.....	33
▪ Infraestructura con la que se desarrolló el trabajo de Investigación.....	33
IX. Resultados.....	34
▪ Características clínicas y demográficas de la Muestra.....	34
▪ Calificación de la Escala PANSS y FACT-Sz.....	36
▪ Análisis Genético.....	38
-Gen COMT.....	38
-Gen DRD2.....	41
-Gen DRD3.....	45
X. Discusión.....	48
XI. Anexos.....	56
XII. Bibliografía.....	61

I. Introducción.

La base del tratamiento de los diferentes trastornos mentales se encuentra en el uso de medicamentos psicotrópicos, entre los cuales se incluyen los antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo, entre muchos otros. Hasta la fecha, existe una proporción significativa de pacientes psiquiátricos que no obtienen algún grado de beneficio al ser tratados con este tipo de medicamentos. Esta población de pacientes es conocida con la denominación clínica de: “resistente” a tratamiento. La esquizofrenia destaca dentro de los trastornos psiquiátricos por presentar un fuerte componente biológico en su etiología y por el reto complejo de su manejo (Arranz MJ et al. 2008)(1).

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico caracterizado por síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos. La etiología de la esquizofrenia se desconoce hasta la fecha, sin embargo, se considera que es multifactorial, sugiriendo que factores genéticos y ambientales se encuentran involucrados en su desarrollo (Keshavan MS et al. 2008, Owen MJ et al. 2016) (2)(3). Dentro del componente biológico para el desarrollo de este trastorno, los factores genéticos han sido los mejor caracterizados.

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se basa en el uso de los medicamentos conocidos como antipsicóticos (AP), los cuales se dividen en dos grandes grupos: los antipsicóticos típicos o de primera generación (APT) y los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (APA).

El mecanismo de acción principal propuesto para los AP es a través de los receptores dopaminérgicos, D2 principalmente, aunque también se sabe que participan otros receptores como el D3 y D4. Otros sistemas de neurotransmisores que se sugiere su participación para el control de las diferentes dimensiones sindromáticas de la esquizofrenia son: serotoninérgico, noradrenérgico y glutamatérgico. Aún así, la disfunción del sistema dopaminérgico sigue siendo la principal hipótesis en relación al origen de los síntomas positivos del trastorno (Kuipers E et al. 2014)(4)(5). Los APT actúan fundamentalmente bloqueando el receptor de dopamina D2 (DRD2) y son efectivos para el tratamiento de los síntomas positivos. Los mecanismos de los nuevos antipsicóticos se encuentran más enfocados hacia la estabilización del sistema de neurotransmisión dopaminérgico.

El efecto terapéutico de los antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia ha sido probado en forma consistente en los últimos 60 años (Tandon R et al. 2010) (6), sin embargo en la mayoría de los ensayos clínicos controlados se ha identificado un subgrupo de pacientes en los cuales el beneficio del tratamiento convencional con antipsicóticos (típicos o atípicos) ha sido con un nivel de respuesta muy parcial o incluso mínimo.

Los pacientes con esquizofrenia no presentan el mismo nivel de respuesta: una tercera parte responde bien al tratamiento, con un grado de recuperación completa adecuada, otra tercera parte solo tiene una mejoría parcial o leve, acompañándose de episodios recurrentes con remisiones y exacerbaciones de tipo variable; mientras que una última tercera parte no presenta ningún indicio de respuesta y tiene un curso muy desfavorable. Esta variabilidad en la respuesta se mantiene aún en niveles óptimos de adherencia al tratamiento. Actualmente, el tratamiento con antipsicóticos es más eficaz en controlar los síntomas positivos en comparación con los síntomas negativos y cognitivos (Helkis H et al. 2007, 2016) (7,8).

Hay una gran variabilidad entre los diferentes pacientes con respecto también al aspecto de tolerabilidad a los medicamentos antipsicóticos. La selección actual del tratamiento con el antipsicótico adecuado es a través del método de “ensayo y error”, habitualmente se requieren de múltiples ensayos antes de encontrar el antipsicótico que proporcione el balance adecuado entre eficacia y tolerabilidad.

Existe evidencia que apoya la hipótesis de la relación entre la respuesta a los medicamentos y factores biológicos como la genética. Del mismo modo, variables personales como la edad, género y hábitos, entre otros, pueden influir en la respuesta. Dentro de la evolución del trastorno, se presentan también una serie de condiciones clínicas que pueden apoyar en la predicción del tipo de respuesta al implementar los primeros ensayos antipsicóticos: edad de inicio del padecimiento, duración de psicosis no tratada, nivel de funcionamiento premórbido, adherencia al tratamiento, comorbilidad psiquiátrica y médica, conciencia de enfermedad y soporte familiar (Carbon M et al. 2014, Yamanaka H et al. 2016) (9) (10). En forma rutinaria, ante un primer episodio de esquizofrenia, se cuentan con pocos elementos, o ninguno, para poder inferir el medicamento “ideal” a iniciar y el grado de respuesta que se alcanzará (Fond G et al 2015) (11).

En este sentido, un biomarcador de respuesta terapéutica sería clínicamente útil si llegara eventualmente a cumplir con las siguientes características: precisión, confiabilidad,

sensibilidad, especificidad, aceptación por parte del paciente, además de facilidad de interpretación. A la fecha actual, no existe ningún tipo de biomarcador de respuesta en esquizofrenia que pueda tener aplicación clínica.

Estudios en gemelos monocigotos (Vojvoda D et al. 1996; Mata I et al. 2001; Markovic J et al. 2013) (12)(13)(14) y hermanos con diagnóstico de esquizofrenia (Hoyer C et al. 2010)(15) han reportado una alta tasa de concordancia genética en la respuesta a los AP; de la misma manera que se ha estudiado el rol de la genética en la etiología de este trastorno, se ha extendido la propuesta de su contribución en la respuesta a los antipsicóticos. Por lo anterior, se ha sugerido que la farmacogenética pudiera ser la plataforma indicada para el desarrollo de estudios de los determinantes de la variabilidad biológica en la respuesta y por lo tanto, la aproximación a un tratamiento más individualizado (Fond G et al. 2015) (11). El abordaje de los genes de la farmacodinamia es más complicado debido a que éstos tienden a ser más poligénicos en comparación con los genes de la farmacocinética, los cuales presentan una alta penetrancia y son monogénicos (Pouget JG et al. 2014) (16).

A partir de los 90's han surgido diversos estudios de farmacogenética en pacientes con esquizofrenia, siendo la mayoría en poblaciones caucásicas y chinas. En poblaciones latinoamericanas, y en particular con población mexicana, no existe hasta la fecha, ningún estudio publicado.

II. Antecedentes.

Esquizofrenia. Definición y diagnóstico.

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico que afecta la capacidad de sentir, pensar, razonar, expresar e identificar las emociones, querer o desear hacer las cosas y relacionarse con los demás. El inicio habitual es en la adolescencia tardía o la edad adulta temprana. Afecta al ser humano en la etapa más productiva de su vida, se considera un padecimiento incapacitante, muy costoso y está dentro de los primeros lugares de discapacidad a nivel mundial. La prevalencia del trastorno es del 1% (Tandon R. et al 2009, 2013)(17)(18) Kahn RS et al. 2015(19).

El diagnóstico de esquizofrenia es fundamentalmente clínico, por el momento no hay ningún biomarcador para realizar el diagnóstico y tampoco existen síntomas patognomónicos. El diagnóstico se realiza a través de la identificación de una serie de síntomas que se agrupan en criterios diagnósticos o dimensiones sindromáticas. Hasta el momento, se han definido tres dimensiones clínicas sintomáticas principales y dos complementarias. La primera es la sintomatología psicótica, positiva o productiva, incluye las ideas delirantes y las alucinaciones. Las ideas delirantes se consideran dentro de las alteraciones del contenido del pensamiento, son creencias falsas irreductibles a la lógica, que se sostienen en forma tenaz a pesar de toda la evidencia que se pueda mostrar para refutarlas. Existen múltiples tipos de ideas, las principales son las persecutorias o de tipo paranoide, de referencia y de daño, también las hay de tipo nihilistas, de grandeza, místico-religiosas, mesiánicas, somáticas, de robo, eco o inserción de pensamiento; entre muchas otras. Las alucinaciones son alteraciones sensoriales que pueden involucrar cualquier modalidad sensorial. Las más frecuentes son las auditivas.

La segunda dimensión es la de los síntomas negativos, lo cuales involucran una restricción en el área emocional, tales como: aplanamiento afectivo, un pensamiento y lenguaje poco productivo, la alogia, un pobre interés social, poca capacidad para experimentar placer (anhedonia) y una reducción de la iniciativa en dirección a un objetivo o abulia.

Una tercera dimensión es la desorganización/cognoscitiva. La conducta y el pensamiento se encuentran desorganizados, lo que puede repercutir en el autocuidado. Abarca principalmente la cognición, las funciones ejecutivas, atención, memoria, concentración, la expresión del pensamiento, la capacidad de abstracción, el razonamiento, resolución de problemas y la toma adecuada de decisiones. Los síntomas negativos y cognitivos son los menos susceptibles de responder al tratamiento con antipsicóticos y son responsables en gran medida del deterioro y discapacidad a largo plazo.

Las dimensiones complementarias son excitabilidad/agitación, que incluye comportamientos explosivos, irritabilidad, impulsividad, agresividad o agitación psicomotriz y la última dimensión complementaria, la ansiosa/depresiva, la cual integra síntomas afectivos, ideas sobrevaloradas de minusvalía, tristeza, culpa, desesperanza, ideas de muerte o suicidas, además de síntomas relacionados con ansiedad.

La sintomatología es muy variable en los niveles inter e intraindividual, lo que genera gran heterogeneidad en la expresión de los mismos.

Etiología de la esquizofrenia.

La esquizofrenia es un trastorno de origen multifactorial, en el cual se requiere de una predisposición biológica sobre la cual interactúan factores ambientales para el desarrollo del trastorno. El sustrato biológico del trastorno recae sobre la contribución que pudieran tener estos factores de riesgo para modificar las principales vías de neurotransmisores, que se sugiere están involucradas con la aparición de los síntomas de la esquizofrenia, dentro de las cuales destaca el sistema dopaminérgico. El factor biológico mejor caracterizado es el genético; sin embargo, aún en gemelos idénticos, no observamos una concordancia del 100% para el padecimiento, por lo cual los factores ambientales tienen una participación significativa en el desarrollo del trastorno. Keshavan MS et al. 2008 (2) Pino O et al. 2014 (20) Khan RS et al. 2015(19).

La etiología de la esquizofrenia contempla la convergencia de dos hipótesis principales:

1) Neurodegenerativa. Este padecimiento era definido previamente como demencia precoz. En estos pacientes es posible apreciar grados variables de atrofia cerebral, tanto de la sustancia gris, como la blanca (lóbulo temporal, hipocampo y lóbulo frontal), incluso es factible graduar su progresión en estudios de imágenes cerebrales estructurales y funcionales durante la evolución del padecimiento. Los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia tienden a persistir e incrementarse con relación al tiempo de evolución; los pacientes con un primer episodio tienden a presentar un nivel adecuado de respuesta en general y un grado de recuperación sintomática y funcional, prácticamente completo, en la medida que se implementa un tratamiento en forma temprana. Conforme se vayan presentando numerosas recaídas, se convertirá en un trastorno crónico y llevará al paciente al deterioro.

2) Neurodesarrollo. Esta hipótesis se refiere a la participación de factores de riesgo de exposición en etapa temprana de la vida que podrían condicionar una alteración en el desarrollo cerebral normal, se sugiere que una de las principales vías afectadas es la del sistema dopaminérgico. Dentro de los factores propuestos se encuentran: complicaciones obstétricas (infecciones en los primeros meses del embarazo, desnutrición, retraso en el crecimiento, sufrimiento fetal, hipoxia neonatal), edad paterna avanzada, traumatismo craneoencefálico con pérdida del estado de alerta, crisis convulsivas, adversidad social

durante la infancia, eventos traumáticos de tipo psicosocial, exposición temprana a sustancias (cannabis, estimulantes). La edad habitual de inicio es durante la adolescencia, etapa en la que se podría dar un incremento en el podado de las conexiones cerebrales en forma aberrante.

El sistema dopaminérgico y la esquizofrenia. Hipótesis dopaminérgica de la Esquizofrenia.

Se ha propuesto que la alteración en la regulación del sistema dopaminérgico podría tener un papel importante en el desarrollo de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia (Kahn RS et al. 2015, Howees O et al. 2015, Maia TV et al 2017) (19, 21, 22).

El exceso de dopamina a nivel estriatal se ha relacionado tanto con la gravedad de los síntomas positivos, como con el grado de respuesta con la utilización de antipsicóticos convencionales. Con relación a esta hipótesis, se han identificado diferentes sistemas dopaminérgicos en el cerebro, con implicaciones en la probable etiología de los síntomas de la esquizofrenia:

I. El circuito meso-límbico presenta proyecciones desde el área tegmental ventral hacia múltiples regiones subcorticales como el estriado límbico ventro-medial, la amígdala, el septum y el hipocampo, este circuito se ha implicado en la regulación emocional, el placer y la recompensa. El origen de los síntomas positivos podría derivarse de las alteraciones de esta vía.

II. El sistema meso-cortical, se extiende desde el mesencéfalo hasta la corteza frontal, se ha propuesto que se encuentra relacionado con la modulación de la motivación, atención, conducta social y funciones ejecutivas. Esta vía podría estar vinculada con los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia.

III. El circuito nigro-estriatal que va desde la sustancia nigra hacia el estriado ventral, está involucrado en la integración cognitiva, coordinación sensoriomotora e iniciación del movimiento. La afectación de esta vía podría estar relacionada con los síntomas motores. El bloqueo de esta vía por los medicamentos antipsicóticos ocasiona los efectos colaterales conocidos como extrapiramidales.

IV. La vía tubero-infundibular que va desde el núcleo arcuato del hipotálamo mediobasal hasta la eminencia media (región infundibular), donde la dopamina tiene una función inhibitoria sobre la liberación de prolactina.

La actividad de las neuronas DA centrales se encuentra bajo un estricto y complejo control regulatorio. El nivel de actividad de las neuronas dopaminérgicas determina el mecanismo de liberación de DA dentro del estriado. El tono basal, condiciona que la DA se encuentre en bajas concentraciones, siendo suficiente para estimular los receptores de DA a nivel presinápticos, pero no los postsinápticos; los incrementos súbitos de liberación de DA en forma fásica o tónica sobrecargarían la hendidura sináptica, llevando a un cambio en el balance dopaminérgico en los circuitos que van hacia la región frontal y los que se conectan con el sistema límbico. El grado de ocupación de los receptores DRD2 en estado de no-estimulación podría considerarse como la medida basal y correspondería a la liberación fásica de dopamina; la cual afecta sus niveles intrasinápticos.

En la esquizofrenia, los niveles intrasinápticos de dopamina se encuentran incrementados y los niveles excesivos de dopamina estriatal, reflejo indirecto de la concentración a nivel de los circuitos del sistema límbico, se correlacionan con la presencia y gravedad de los síntomas psicóticos. Por otro lado, también existe una fase de liberación tónica de la dopamina que se encarga de regular los niveles extrasinápticos de DA en el mesencéfalo.

La visión predominante de esta hipótesis consistiría en un desequilibrio entre los sistemas dopaminérgicos cortical y subcortical; las proyecciones mesolímbicas dopaminérgicas del sistema subcortical se encontrarían con incremento en el nivel de actividad, estimulando en mayor grado a los receptores D₂, ocasionando los síntomas positivos. Mientras que las proyecciones mesocorticales dopaminérgicas se encontrarían hipoactivas, con una menor estimulación de los receptores D₁, dando origen a los síntomas negativos y cognitivos.

En forma complementaria, la actividad dopaminérgica prefrontal podría tener un efecto inhibitorio sobre la actividad subcortical; por lo tanto, al existir un déficit de la actividad de la dopamina en este circuito, se presenta una desinhibición y por lo tanto, una sobrecarga adicional de actividad DA en el circuito mesolímbico. Otro sistema subcortical que se encuentra afectado es el del hipocampo ventral, el cual puede incrementar el nivel de actividad tónica de DA, volviéndose a la par, hiper-responsivo a la activación fásica de estímulos relevantes.

Continuando con la hipótesis del desequilibrio, el incremento en la densidad de DRD1 en forma compensatoria a la poca estimulación en el área cortical explicaría los síntomas negativos y cognitivos del trastorno. Además, un déficit dopaminérgico en la región prefrontal contribuiría a la desinhibición del tono de DA subcortical.

El tratamiento farmacológico en la esquizofrenia.

El tratamiento de la esquizofrenia está basado en el uso de medicamentos denominados como antipsicóticos. La clasificación más utilizada para los antipsicóticos se realiza considerando su principal mecanismo de acción; el bloqueo a receptores, es una clasificación práctica, la cual divide en dos grandes grupos a los medicamentos antipsicóticos.

Los medicamentos conocidos como típicos, de primera generación, convencionales, clásicos, neurolepticos o tranquilizantes mayores; son bloqueadores potentes del receptor *D2* a dopamina, y los medicamentos atípicos o de segunda generación que se caracterizan por actuar sobre receptores de *5HT2* en forma adicional al bloqueo sobre receptores de *DA*.

Los mecanismos de acción de los antipsicóticos se basan en la hipótesis descrita previamente, que sugiere la existencia de un desequilibrio de la neurotransmisión de los circuitos cerebrales dopaminérgicos en la esquizofrenia, para la cual la actividad dopaminérgica estaría incrementada en la vía mesolímbica y disminuida en la vía mesocortical (asociación con los síntomas positivos y negativos/cognitivos respectivamente).

Los mecanismos de acción a través del sistema dopaminérgico son la característica común a todos los antipsicóticos y se ha propuesto como mecanismo principal de control sobre los síntomas positivos. La ocupación de *DRD2* a nivel del estriado, puede ser un predictor de respuesta para los antipsicóticos convencionales. En forma clásica se consideraba la potencia de un antipsicótico en base a su afinidad y capacidad de ejercer un bloqueo sobre este receptor, para poder comparar un antipsicótico con otro se utilizaba la conversión a miligramos equivalentes de clorpromazina.

Desde principios de 1990 se introdujeron al mercado, a mayor escala, los primeros antipsicóticos atípicos o de segunda generación y se aprobó el uso de la clozapina para el manejo de la esquizofrenia resistente a tratamiento. Los antipsicóticos atípicos difieren entre sí por sus distintas propiedades y forman un grupo más heterogéneo que los típicos, actúan sobre una gama más amplia de receptores y es difícil establecer una conversión exacta por bioequivalentes, tomando sólo en cuenta el efecto sobre los receptores de D2.

Los antipsicóticos atípicos, a diferencia de los típicos, tienen una menor afinidad por el receptor D2 de la dopamina y una mayor afinidad por el receptor 5HT2 serotoninérgico; su poca afinidad sobre el receptor D2 define a este grupo de psicofármacos como antipsicóticos atípicos.

El antipsicótico ideal, sería aquél que pudiera restituir el equilibrio a todo el sistema dopaminérgico cerebral, con una menor propensión a ocasionar efectos colaterales y también con un rango mayor de respuesta hacia las otras dimensiones sindromáticas de la esquizofrenia. Los medicamentos más cercanos a este mecanismo estabilizador serían los propuestos a ser llamados antipsicóticos de tercera generación (Aripiprazol y Brexpiprazol) (Hope J et al. 2018)(23).

En relación con la liberación fásica dopaminérgica, cuando se presenta una mayor ocupación de dopamina en los receptores DRD2, se suele considerar como predictor de un nivel de respuesta adecuada al alcanzar seis semanas con tratamiento antipsicótico. Este fenómeno se observa principalmente en las regiones estriatales cerebrales, el exceso de la actividad dopaminérgica en su modalidad fásica podría ser el mediador para la gravedad de los síntomas positivos.

Antipsicóticos y su impacto en la liberación por disparo tónico de la DA.

El efecto a largo plazo de los AP sería en dirección opuesta a la activación ventral; causando un efecto de despolarización en bloque, las neuronas DA entrarían a un estado de inactivación, disminuyendo su capacidad de liberación por disparo en forma tónica. Este mecanismo podría explicar muchos de los efectos colaterales a nivel motor de los antipsicóticos a a largo plazo.

III. El fenotipo de respuesta a los antipsicóticos.

Uno de los retos más importante en el campo de farmacogenética es la definición del fenotipo de interés, es decir, la identificación de los sujetos con la característica a estudiar. Además, en el campo de la psiquiatría se cuenta con la dificultad de realizar evaluaciones consistentes, para lo cual se cuenta con aproximaciones que intentan convertir las observaciones clínicas en medidas más objetivas, a través de la utilización de la impresión subjetiva clínica, hasta el uso de escalas estructuradas.

El fenotipo de respuesta al tratamiento es un fenotipo tan complejo como la misma esquizofrenia. En términos generales se define respuesta cuando un paciente alcanza un nivel significativo de mejoría a nivel sintomático, independientemente si continúa con el padecimiento o no. En los ensayos clínicos controlados se determinan puntos de corte mínimos de reducción de los síntomas, los cuales son medidos a través de la aplicación de escalas (clinimetría) en una etapa inicial y se realizan comparaciones con las sucesivas evaluaciones a lo largo del tratamiento farmacológico. No existe un consenso con respecto al porcentaje de reducción en estas escalas para considerar un nivel de respuesta significativa, el rango se encuentra entre el 10 y 75%, los pacientes que se encuentran en un episodio agudo suelen presentar niveles de respuesta más altos, habitualmente entre el 50 y 75%, mientras que la población de pacientes refractarios a tratamiento muestran niveles de respuesta más modestos, que van en un rango entre el 10 y 50%. (Suzuki T et al. 2011, 2012) (24)(25)

En forma clásica, los síntomas positivos eran considerados el blanco principal a intervenir, mientras que, los síntomas negativos y cognitivos, no se les prestaba suficiente atención, por ser menos susceptibles a modificarse con las intervenciones farmacológicas. Estos perfiles sintomáticos son considerados inherentes a la capacidad y funcionalidad del paciente con esquizofrenia.

En ensayos clínicos con AP, las escalas PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*) (Fresan A et al. 2005, Fong TC et al. 2015)(26,27) y BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) (Kopelowicz A et al. 2007) (28) han sido ampliamente utilizadas para la definición de respuesta y son consideradas como *gold standard*. Actualmente, se han incorporado escalas de evaluación de la funcionalidad del paciente, como una medida adicional para evaluar la respuesta al tratamiento, entre éstas, una de las más prácticas y específicas para

este padecimiento es la Evaluación Funcional del Tratamiento Integral de la Esquizofrenia, conocida también FACT-Sz (Susuki T et al. 2008) (29)

Sin embargo, cada estudio ha utilizado diferentes criterios en la definición del fenotipo de respuesta, diferentes medicamentos y duración del tratamiento, lo cual hace difícil la comparación entre los grupos.

El tratamiento y la clasificación de la esquizofrenia representan un enorme reto. Los sistemas de clasificación actuales tienen como base la fenomenología. El sistema de clasificación por estadios clínicos (análogo a otras áreas de la medicina) ha traído la oportunidad de incorporar la gravedad de la enfermedad, el nivel de respuesta, el pronóstico y las opciones de tratamiento. De acuerdo a esta aproximación se ha considerado un modelo que considere la respuesta al tratamiento como base para clasificar a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Farooq S et al. 2013) (30).

La evidencia sugiere en forma general tres niveles de respuesta al tratamiento:

- 1) Pacientes con respuesta a un antipsicótico diferente a clozapina, lo que se ha definido como “Respuesta al tratamiento antipsicótico convencional”.
- 2) Respuesta exclusiva a clozapina, es decir, “Pacientes resistentes al tratamiento antipsicótico convencional”.
- 3) “Pacientes ultra-resistentes o súper-resistentes”. Pacientes resistentes a todos los antipsicóticos, incluso clozapina.

IV. El estudio de la farmacogenética en la esquizofrenia.

El objetivo de la farmacogenética es el de predecir que pacientes se podrían beneficiar con determinado medicamento en base a su información genética, con el propósito de que tenga un tratamiento individualizado que permita maximizar la respuesta y reducir la presencia de eventos adversos, esto es, la optimización del tratamiento farmacológico. Los estudios genéticos requieren en primera instancia de una adecuada definición del fenotipo, que en este caso es la respuesta a los AP.

La variabilidad genética puede afectar la biodisponibilidad de los antipsicóticos (farmacocinética) y sus mecanismos de acción (farmacodinamia).

Los estudios con resultados que han demostrado correlación entre los SNPs y la respuesta al tratamiento antipsicótico pueden clasificarse en las siguientes categorías (Cacabelos R et al. 2011) (31):

1. Estudios de genes que han sido asociados con esquizofrenia.
2. Estudios de genes con una posible relación con la fisiopatología de la esquizofrenia.
3. Estudios de genes de los receptores sobre los cuales actúan los antipsicóticos.

Los estudios farmacogenéticos se han enfocado en las vías moleculares que se sugieren son el mecanismo de acción de los AP. La mayoría de los estudios contemplan el análisis de diferentes polimorfismos de nucleótido sencillo (SNP), definidos como la coexistencia de al menos dos diferentes bases en la misma posición de un gen; cada una con una frecuencia >1% (Blanc O. et al. 2010)(32). Una disfunción en el sistema dopaminérgico ha sido la principal hipótesis en el desarrollo de la esquizofrenia y los receptores dopaminérgicos resultan ser los principales blancos de acción de los antipsicóticos. En particular, los receptores D2, D3 y D4 son los que más han sido estudiados en la farmacogenética de los AP. Los APT presentan una mayor afinidad a los receptores D2, a diferencia de los APA que presentan una alta afinidad por los receptores 5-HT2A y 5-HT2C.

Otra área de interés ha sido el estudio de la farmacocinética de los AP, en particular la más estudiada es la familia de las enzimas del citocromo P450 que metabolizan la mayoría de los medicamentos AP. Se ha reportado que variantes en genes que codifican para estas enzimas, se encuentran relacionadas con una mayor o menor actividad enzimática y asociado a su vez con los niveles plasmáticos del medicamento (Zhang JP et al. 2011)(33).

Retomando la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia y los efectos sobre el sistema dopaminérgico como principal mecanismo de acción de los antipsicóticos, se decidió para este estudio analizar mediante asociación genética, los diferentes fenotipos de respuesta a los AP con los polimorfismos de los genes *DRD2* y *DRD3* y *COMT*, que han mostrado hallazgos interesantes en otras poblaciones.

Gen del receptor a dopamina D2 (*DRD2*) (Amato D et al. 2018)(34)

El gen del receptor a dopamina (*DRD2*) ha sido uno de los más estudiado en el área de la farmacogenética de los AP. La definición clásica de la potencia clínica de los AP se correlaciona con la afinidad con que se unen al *DRD2*. El gen del *DRD2*, se localiza en la región 11q22-23 y esta constituido por 8 exones, separado de 7 intrones. El empalme alternativo de una secuencia de 29 aminoácidos en una región del citoplasma neuronal da origen a 2 formas conocidas del receptor: D2L (largo, principalmente postsináptico) y D2S (corto, autoreceptor presináptico). *DRD2* pertenece a la familia de receptores de dopamina tipo 2, junto con los receptores *DRD3* y *DRD4*. Los receptores tipo 2 se encuentran localizados principalmente en el cuerpo estriado, hipocampo, núcleo accumbens, área tegmental ventral, sustancia negra, núcleo subtalámico, corteza cerebral, hipotálamo, amígdala, tálamo y globo pálido.

Se han identificado diversos polimorfismos del *DRD2*, muchos de los cuales han sido blanco de estudio con relación a la respuesta a los AP. Tres de los principales polimorfismos corresponden a fragmentos de restricción y se conocen como TaqI. El TaqIA se encuentra en la región 3', a 10 kilobases del exón 8; el segundo, es el denominado Taq1B y se encuentra localizado cerca de la unión entre el primer y segundo exón; y el tercer polimorfismo es el Taq 1C localizado dentro del segundo exón. Otro de los polimorfismos más estudiados y que se encuentra en la región promotora es el A-241G (Xu Q et al. 2013)(35).

De estos, probablemente el SNP más estudiado es el TaqIA (rs1800497), el cual consiste en la sustitución de una C por T y se encuentra localizado a 10 kb de la región codificante del *DRD2*. El alelo T (A1) ha sido asociado con una reducción en la densidad del *DRD2* en la corteza prefrontal y el estriado, además con una disminución de la función dopaminérgica; en estudios de imágenes cerebrales de tipo funcional se ha observado también una relación entre el alelo T y una disminución en el metabolismo de la glucosa (Blasi G et al. 2014)(36).

Uno de los primeros estudios en buscar alguna asociación con el SNP TaqIA, fue llevado a cabo por Suzuki A. (2000) (37) en el cual dividió a su muestra de 61 pacientes japoneses en base a los diferentes genotipos, sin encontrar diferencias significativas al comparar las calificaciones de la escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Zhang JP (2010) (38) realizó un meta-análisis con un tamaño de muestra de 748 pacientes provenientes de

diferentes grupos étnicos, en el cual se definió respuesta como una disminución de al menos 50% de la calificación en las escalas de BPRS o PANSS. En este estudio no se encontraron diferencias entre los pacientes con o sin respuesta al comparar las frecuencias de genotipos o de portación de alelos del SNP TaqIA.

Schäfer M (2001) (39) encontró una asociación entre el genotipo CT y la respuesta a los síntomas positivos en un grupo de 57 pacientes psicóticos de origen europeo, durante un periodo de 4 semanas de tratamiento con haloperidol. La principal limitación fue que consideró un amplio espectro de diagnósticos para definir psicosis, pero consideró respuesta como una disminución de al menos 50% en la PANSS.

Dahmen N (2001) (40) realizó una comparación en un grupo de pacientes caucásicos tratados durante 6 semanas con amisulprida o flupentixol de acuerdo a su genotipo y encontró que el grupo CC tenía reducciones mayores en la escala de BPRS. Vijayan NN (2007) (41) evaluó la asociación con respuesta en una muestra de 213 pacientes hindúes tratados con haloperidol, risperidona o clozapina y encontró una asociación entre CC y respuesta, definida como una reducción del 50% en la escala de BPRS.

Por otro lado, Yamanouchi Y (2003) (42) en una muestra de 78 pacientes japoneses bajo tratamiento con risperidona durante 8 semanas, reportó una mejor respuesta en el grupo de pacientes con el genotipo TT, de acuerdo a la PANSS.

Hwang R (2005) (43) llevó a cabo un estudio prospectivo de 135 pacientes caucásicos y afroamericanos tratados con clozapina, que presentaban resistencia o pobre tolerabilidad a antipsicóticos convencionales. Para definir respuesta se consideró una reducción de por lo menos el 20% en BPRS durante un periodo de 6 meses. Entre los hallazgos principales se reportó una asociación entre el alelo C y respuesta en pacientes afroamericanos. En este mismo estudio, el polimorfismo A-241G no reportó asociación con respuesta o resistencia.

SNP A-241G. Lencz T et al. (2006) (44) realizó un estudio prospectivo con 61 pacientes norteamericanos con primer episodio de esquizofrenia (caucásicos y afroamericanos) tratados con risperidona u olanzapina, evaluando el nivel de respuesta a través de las escalas de SADS (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*) y CGI, encontrando una asociación entre una mejor respuesta y la condición de portador del alelo G. Los pacientes con el genotipo AA requirieron un mayor tiempo para presentar en comparación con los pacientes con los otros genotipos. En contraste, en el estudio de Xing Q et al. (2007)

(45) que consistió en un estudio prospectivo de 125 pacientes chinos tratados durante 8 semanas con risperidona, se encontró una asociación entre el alelo A y la respuesta, definida como una mejoría de al menos el 40% en la BPRS. En forma similar, Ikeda M et al. (2008)(46) en una muestra de 120 pacientes japoneses en su primer episodio de esquizofrenia tratados con risperidona durante 6 semanas, encontró también una asociación entre respuesta (PANSS<30%) y el alelo A. Otros estudios de asociación (Xing Q et al. 2007, Ikeda M et al. 2008, Fijal BA et al. 2009, Nuntamool et al. 2017) (45-48) entre el SNP A-241G y respuesta, han encontrado resultados contradictorios en diferentes grupos étnicos (población china-Han, japoneses, afroamericanos y tailandeses). La distribución de estos genotipos y alelos ha mostrado una variabilidad significativa a nivel mundial, por lo cual los hallazgos no pueden ser extrapolados entre las diferentes poblaciones.

Gen del receptor a dopamina D3 (*DRD3*) (Gang M et al. 2008)(49)

El receptor a dopamina D3 se expresa principalmente en regiones límbicas incluyendo núcleo accumbens, además de ganglios basales, por lo cual se ha asociado con funciones cognitivas, emocionales y motoras. Se cree que el DRD3 participa en la inhibición de la secreción espontánea de dopamina, participando de esta manera en la regulación de la neurotransmisión. La secuencia primaria de este receptor es muy parecida a la del DRD2, compartiendo cerca del 78% de la secuencia transmembranal, incluyendo el sitio de unión a dopamina. Se ha propuesto que actúa principalmente como autoreceptor, como inhibidor de la liberación de dopamina y de su flujo. El gen que lo codifica se encuentra localizado en el cromosoma 3q13.3 y está constituido por 6 exones, distribuidos en cerca de 40,000 pares de bases. En el exón 1 fue identificado un polimorfismo funcional caracterizado por un cambio de serina por glicina en la posición 9, mejor conocido como Ser9Gly (rs6280), en el dominio extracelular amino terminal de la proteína de este receptor. Se ha sugerido que este polimorfismo funcional se encuentra asociado a diferencias en la expresión celular del DRD3, lo cual podría también influir en su afinidad a dopamina. (Robert RC et al. 2009)(50).

Este gen ha sido también muy estudiado en relación a la respuesta a los antipsicóticos, principalmente de los atípicos, de estos medicamentos: clozapina, risperidona y olanzapina presentan una pobre ocupación de esos receptores; a diferencia de los más nuevos aripiprazol y asenapina, con una mayor afinidad. (Leggio GM 2016)(51).

Un estudio realizado por Shaikh S (1996) (52) con 133 pacientes caucásicos tratados con clozapina durante 3 meses, encontró una asociación entre los pacientes con pobre respuesta (pacientes que no lograron una mejoría del 20% medida con el GAF que evalúa el funcionamiento global) y el genotipo Ser/Ser. Scharfetter J (1999) (53) encontró una asociación entre el alelo Ser y una pobre respuesta en una muestra de 32 pacientes pakistaníes resistentes, tratados con clozapina durante 6 meses; para este estudio, se consideró respuesta de acuerdo al criterio de una disminución del 50% en la BPRS. Szekeres G (2004) (54) llevó a cabo la evaluación de 75 pacientes caucásicos tratados con olanzapina, riperidona, quetiapina o clozapina, durante 12 semanas y reportó una asociación entre el genotipo Ser/Ser y el grupo con ausencia de respuesta, con una modificación menor a 20 puntos de incremento en la GAF.

Por el contrario, Malhotra AK (1998)(55), en otro ensayo de 68 pacientes norteamericanos tratados con clozapina durante un periodo de 10 meses, no encontró asociación con la respuesta, definida como una disminución de por lo menos el 20% en la BPRS.

Por otro lado, Ebstein R (1998) (56), en un estudio de asociación que incluyó pacientes italianos e israelíes tratados con diferentes antipsicóticos; reportó una asociación entre una menor respuesta y el genotipo Gly/Gly.

Reynolds GP (2005) (57) encontró una asociación entre el grupo de pacientes con genotipo Ser/Gly y una ausencia de respuesta, dentro de una muestra de 117 pacientes chinos tratados en un ensayo controlado durante 10 semanas con clorpromazina, sulprida, flufenazina, risperidona y clozapina; la definición de respuesta fue de acuerdo a una reducción del 50% en la PANSS. En forma específica, considerando solamente la respuesta a los síntomas negativos, Lane HY (2008) (54) reportó una asociación con el alelo Ser en un grupo de 123 pacientes chinos en un ensayo con risperidona durante 6 semanas.

Un estudio realizado por Hwang R (2010)(59), en una muestra de 232 pacientes norteamericanos (caucásicos y afroamericanos) resistentes al tratamiento y tratados durante 6 meses con clozapina, empleando la definición de respuesta como una mejoría en al menos el 20% del BPRS; no reportó asociación con alguno de los genotipos o alelos.

Adams DH (2008) (60) identificó una asociación entre el genotipo Gly/Gly y la remisión sintomática en las PANSS, dentro de un grupo de 88 pacientes caucásicos tratados en un ensayo controlado con olanzapina durante 6 semanas. En forma similar, Vehof J (2012)

(61) reportó en un estudio longitudinal de 329 pacientes caucásicos tratados con diferentes antipsicóticos (principalmente atípicos) durante por lo menos un mes; una asociación entre el fenotipo de mejor respuesta (evaluados mediante el CGI) y el alelo Gly.

Xu Q (2015) (62) llevó a cabo un estudio en una muestra de 995 pacientes chinos tratados en un ensayo abierto con clorpromazina, risperidona, quetiapina o clozapina, sin encontrar asociación significativa después de una corrección estadística, con alguno de los genotipos o alelos de Ser9Gly para la definición de respuesta considerando una reducción del 50% en la PANSS. Terzic T (2016)(63) realizó un estudio de asociación en un grupo de 138 pacientes caucásicos estratificados en base a la remisión sintomática/resistencia al tratamiento, sin encontrar tampoco algún tipo de asociación con el SNP Ser9Gly.

Gen de la catecol-o-metil transferasa (COMT).

La enzima COMT tiene un papel importante en el metabolismo y degradación de la dopamina. El gen de la COMT se encuentra en la región 22q11.21 y un polimorfismo funcional, conocido como Val108Met (cambio de G por A, en esta posición) se ha relacionado con diferentes niveles de su actividad enzimática. Los que son homocigotos a la variante Met (alelo A) se relacionan con una nivel de actividad 3 a 4 veces menor que los portadores del genotipo Val/Val (alelo G); mientras que los heterocigotos (Val/Met) presentan un nivel de actividad intermedia (Illi A 2003, Sagub M 2010)(64)(65). Herken H (2001) (66) reportó una asociación entre el genotipo Met/Met y niveles más graves de sintomatología (medida con el BPRS) en una muestra de 129 pacientes turcos con esquizofrenia.

Illi A (2007) (67) realizó un estudio con 94 pacientes caucásicos y los dividió en 2 grupos, basándose en la respuesta a antipsicóticos convencionales, con resultados que consistieron en una asociación entre el genotipo Met/Met (menor actividad enzimática) y una resistencia al tratamiento (Illi A 2003)(64). Este mismo grupo de investigación (Illi A et al. 2007)(67) evaluó 180 pacientes caucásicos bajo tratamiento con diferentes antipsicóticos, incluida clozapina, pero en este caso comparando las dosis promedio de mantenimiento en equivalentes clorpromazina entre los diferentes genotipos, sin encontrar diferencias significativas.

En un grupo de 100 pacientes japoneses se reportó una asociación entre el genotipo Met/Met, resistencia al tratamiento y la utilización de dosis mayores en equivalentes de clorpromazina durante la fase de mantenimiento (Inada T et al. 2003)(68).

Gupta M (2009) (69) llevó a cabo un estudio con 117 pacientes hindúes tratados con risperidona y evaluó respuesta con CGI, encontrando una mayor frecuencia del alelo Val en los pacientes con pobre respuesta; aunque pierde significancia estadística después de múltiples correcciones. Fijal BA (2009) (47) no identificó una asociación significativa con alguno de los fenotipos de respuesta en una muestra de 143 pacientes norteamericanos tratados con risperidona durante 12 semanas, como parte de un ensayo controlado y definiendo respuesta como una disminución $\geq 20\%$ en la PANSS. Zhao QZ (2012) (70) en una muestra de 130 pacientes chinos tratados con risperidona durante 8 semanas, tampoco identificó asociación entre este SNP y respuesta, definida como la reducción del 40% de BPRS. Gao S (2012) (71) evaluó la asociación con la respuesta a través de una reducción del 30% en PANSS, en un grupo de 83 pacientes chinos tratados con risperidona, no reportando hallazgos significativos.

En contraste, en una muestra de 54 pacientes chinos bajo tratamiento con risperidona durante 8 semanas, Kang CY (2010)(72) reportó una asociación entre el genotipo Met/Met y la respuesta a nivel total y de los síntomas negativos, medida como una reducción de al menos el 30% en la PANSS y la subescala respectiva.

En relación a olanzapina, Bertolino A (2007)(73) estudió a un grupo de 59 pacientes en primer episodio de esquizofrenia como parte de un ensayo abierto en tratamiento con olanzapina durante 8 semanas, reportando que los pacientes con el genotipo Val/Val presentaron una pobre respuesta a los síntomas negativos (reducción del 30% en PANSS).

Terzic T (2016) (63) realizó un estudio de asociación en un grupo de 138 pacientes caucásicos estratificados en base a la remisión sintomática/resistencia con el tratamiento, sin encontrar alguna asociación.

Xu Q (2015) (62) en un estudio con una muestra de 995 pacientes chinos tratados en un ensayo abierto con clorpromazina, risperidona, quetiapina o clozapina durante 2 meses, encontró una tendencia hacia la significancia, entre el genotipo Met/Met y el grupo de pacientes con pobre respuesta.

Molero P (2007) (74) reportó una asociación entre una mayor gravedad sintomática inicial, peor respuesta al tratamiento y el genotipo Val/Val, en una muestra de 205 pacientes españoles tratados con diferentes antipsicóticos durante 6 meses (haloperidol, clozapina, olanzapina, quetiapina o risperidona), la medida utilizada para definir respuesta, fue una reducción del 30% en BPRS. Pelayo-Terán JM (2011) (75) en otra muestra de 99 pacientes españoles tratados con olanzapina, risperidona o haloperidol durante 6 semanas, no encontró una asociación con la respuesta (disminución del 35% en el BPRS), pero si entre el genotipo Val/Val y un peor nivel basal de síntomas negativos. Tybura P (2012) (76) no encontró alguna asociación significativa en relación a la respuesta (PANSS<30%) en un grupo de 179 pacientes europeos en un ensayo abierto durante tres meses con perazina, olanzapina o ziprasidona.

En relación a la respuesta en pacientes resistentes, Bosia M (2015) (77) encontró una relación entre la respuesta a los síntomas negativos (a través del cálculo de tamaño de efecto: cambio promedio/error estándar de la muestra) y el genotipo Val/Val (Val158Met) en un estudio con diseño naturalista de 107 pacientes italianos tratados con clozapina durante un periodo ≥ 3 meses. En otro estudio, también de Bosia M (2014) (78) en el cual evaluó el tratamiento combinado con terapia de remediación cognitiva en 98 pacientes clínicamente estables, reportó un peor desempeño en la prueba cognitiva de codificación de símbolos (a través de un modelo de regresión lineal) en el grupo de pacientes con el genotipo Val/Val bajo tratamiento con otros antipsicóticos diferentes a clozapina. Un estudio previo de Woodward ND (2007)(79) en un grupo de 86 pacientes norteamericanos tratados durante 6 meses en un ensayo abierto con clozapina, también encontró una mejor respuesta en los síntomas cognitivos para los pacientes portadores del alelo Met.

V. Justificación.

Hasta el momento no existe suficiente información en el campo de la farmacogenética de los antipsicóticos en población mexicana. Ha sido descrito que solo el 13% de los pacientes con esquizofrenia presenta una remisión completa de la sintomatología y hasta uno de cada 3 pacientes presenta una pobre respuesta al tratamiento. La falta de remisión al tratamiento en la esquizofrenia está forzando a los psiquiatras a prescribir múltiples medicamentos, esta práctica se encuentra basada más en la experiencia clínica empírica que en evidencia científica y conocimiento de los procesos fisiopatológicos que ocurren detrás de una pobre respuesta a los medicamentos. Aunado a esto, la experiencia clínica ha mostrado que los pacientes que tienen un predominio de síntomas negativos de la enfermedad presentan una pobre respuesta a los antipsicóticos en general. Es por esta razón, que se vuelve imprescindible realizar investigaciones que nos den conocimiento acerca de variantes genéticas asociadas con una falta de remisión clínica.

Desde un punto de vista objetivo, la información en el campo de la farmacogenética es escasa y aunque la respuesta a los AP ha sido abordada desde un punto de vista de la farmacodinamia y farmacocinética, hasta la fecha no existe un consenso claro que nos permita utilizar esta información en la práctica clínica, y menos aún en poblaciones como la mexicana, en donde en el campo de la respuesta a los antipsicóticos no existe ningún reporte hasta la fecha. Por lo tanto, resulta indispensable la generación de información en nuestra población y en particular, en pacientes con esquizofrenia; con el propósito de que sean estudiados de una forma integral en la que se analicen aspectos clínicos y genéticos, logrando una aproximación a un panorama real de lo que pudiera estar pasando en nuestra población.

El propósito del presente estudio consistió en iniciar con el análisis de polimorfismos de los genes que más han aportado información en el área de la farmacogenética de los antipsicóticos en otras poblaciones y que resultan ser clave en la respuesta farmacológica en pacientes con esquizofrenia. Además, se plantea estudiar el fenotipo de respuesta de una forma más amplia, en la que se incluirá también a pacientes con resistencia al tratamiento y ultra resistencia al tratamiento con AP, ya que actualmente se cuenta con muy poca información en la literatura en relación a estos fenotipos.

VI. Hipótesis y objetivos.

Hipótesis

Los diferentes fenotipos de respuesta al tratamiento se encuentran relacionados con variantes de genes de proteínas y receptores que participan en el mecanismo de acción de los antipsicóticos en pacientes mexicanos con esquizofrenia.

Objetivos

Objetivo general.

Analizar la asociación entre variantes de genes de proteínas y receptores que participan en la farmacodinamia de la respuesta al tratamiento con antipsicóticos en pacientes mexicanos con el diagnóstico de esquizofrenia.

Objetivos específicos

1. Analizar la asociación entre los polimorfismos Taq1A, C939T, A-241G y C/G exón 8 del gen DRD2 y los fenotipos de respuesta, resistencia al tratamiento y ultra-resistentes en pacientes mexicanos con esquizofrenia.
2. Analizar la presencia de asociación entre la variante Ser9Gly del gen DRD3 y los tres fenotipos de respuesta a los AP.
3. Demostrar la presencia de asociación entre el polimorfismo Val158Met del gen COMT y los fenotipos de respuesta a los AP en pacientes mexicanos con esquizofrenia.
4. Analizar la presencia de interacción gen X gen y los fenotipos de respuesta (respuesta, resistencia y ultra-resistencia) en pacientes mexicanos con esquizofrenia.

VII. Materiales y métodos.

Diseño del estudio.

Se trata de un estudio comparativo. En cuanto a la dirección en el tiempo y recolección de datos, se clasifica como ambilectivo. De acuerdo a los componentes de los grupos, homodémico.

Con la finalidad de cubrir los objetivos del estudio, en el proyecto se contemplaron tanto a pacientes que se encontraban bajo tratamiento con antipsicótico y a pacientes que iniciaron o reiniciaron su tratamiento con antipsicóticos (periodo de seguimiento).

Población de estudio. Se incluyeron un total de 186 pacientes que acudieron en el periodo del 1º. de marzo del 2013 al 31 de marzo del 2016 a la Clínica de Esquizofrenia del INPRFM.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con el diagnósticos de esquizofrenia de acuerdo a los criterios del DSM-V
- Que el paciente se encontrara en cualquiera de las siguientes dos opciones:
 - a) Bajo tratamiento con antipsicóticos durante al menos 8 semanas continuas en la Clínica de Esquizofrenia del INPRFM.
 - b) Sin tratamiento con antipsicóticos (primer episodio de esquizofrenia o que hubiera abandonado el tratamiento durante al menos 4 semanas).
- Cualquier género.
- Edad entre 18 y 65 años.
- Que aceptara dar una muestra de sangre (5 ml).
- Con padres y abuelos mexicanos.
- Que aceptara participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con retraso mental, delirium, demencia, con cuadro psicótico secundario a daño orgánico o asociado a uso de sustancias, cualquier diagnóstico psiquiátrico/neurológico que pudiera confundir el diagnóstico de esquizofrenia.
- Pacientes con condiciones médicas comórbidas que pudiera influir en la respuesta al antipsicótico.
- Pacientes con dependencia a sustancias con excepción de nicotina y/o cafeína.
- Pacientes agitados o agresivos al momento del escrutinio clínico.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Criterios de eliminación:

- Por retiro del consentimiento por parte del paciente y/o sus familiares.
- Pacientes bajo tratamiento farmacológico con antipsicótico, que de acuerdo a los criterios de O'Donnell (1993) hubieran reportado una pobre adherencia al tratamiento con antipsicóticos (apego <75%).

VIII. Procedimiento.

Parte clínica.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del INPRFM.

Se tomó la base de datos de pacientes de la Clínica de Esquizofrenia como punto de partida. Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron contactados por su médico tratante en el momento de la entrevista en su consulta habitual e invitados a participar. Se fijó una cita con aquellos pacientes y su familiar de primer grado que aceptaron de forma verbal, con el propósito de proporcionarles una descripción más extensa de los objetivos y procedimientos del estudio.

Una vez que el paciente y su familiar brindaron su consentimiento informado por escrito, un entrevistador completó lo siguiente: la información demográfica del Formato de Datos Clínicos Demográficos (FDCD), los criterios de O'Donnell (77) para evaluar adherencia terapéutica, la escala de Impresión Clínica Global (CGI) basal, la escala FACT-Sz (Escala de Evaluación Funcional para el Tratamiento Integral de la Esquizofrenia) y la escala PANSS.

Se consideró una revisión de la historia farmacológica de cada uno de los pacientes, considerando un máximo de los últimos 10 años de tratamiento.

De acuerdo a la información recabada en las evaluaciones y el expediente clínico, además de consultar con el médico tratante; cada paciente se clasificó dentro de un grupo de acuerdo a las definiciones propuestas del fenotipo de respuesta.

De primera instancia, se recabó esta información de forma retrospectiva para la clasificación del fenotipo de respuesta; de no ser concluyente se incluyó al paciente en un periodo de seguimiento con evaluaciones subsecuentes. El tiempo fue el necesario hasta que nos permitiera recabar información suficiente e inequívoca para determinar el grupo al cual pertenecía el paciente, con un periodo de seguimiento máximo de 18 meses.

Definición de los fenotipos de respuesta:

1. Pacientes respondedores

Pacientes con evidencia de respuesta clínica al menos a un ensayo con un antipsicótico (excepto clozapina) con base a la información recolectada a través del expediente clínico, entrevistas clínicas a paciente, familiares y médicos tratantes, o que durante un periodo de seguimiento suficiente (a determinar por su médico tratante) demostraron respuesta clínica al tratamiento con algún antipsicótico diferente a clozapina, cumpliendo con los siguientes criterios:

-Calificación de 1 (muchísima mejoría) o 2 (mucho mejoría) en la escala de Impresión Clínica Global (CGI).

-Pacientes en los que se logró documentar en el expediente clínico y mediante entrevistas con el familiar, paciente y médico tratante, evidencia de respuesta sostenida al tratamiento farmacológico con base a su evaluación mediante las escalas PANSS, CGI y GAF. En el caso de requerir un periodo de seguimiento, los pacientes debieron de haber cumplido con una disminución de al menos 30% en la puntuación total de la PANSS. En forma adicional se requirió de un incremento ≥ 20 puntos en la Escala de Evaluación Funcional del Tratamiento Integral de la Esquizofrenia (FACT-Sz)

2. Pacientes resistentes a tratamiento (RT)

Se definirá como resistencia al tratamiento (RT) cuando los pacientes muestren:

Falla bien documentada e inequívoca de respuesta a por lo menos dos ensayos con antipsicóticos (excepto clozapina), equivalente a una dosis diaria de al menos 600 mg de clorpromazina y durante un tiempo ≥ 6 semanas a través del expediente clínico, paciente que después de dos ensayos prospectivos con diferentes APs en forma adecuada (por tiempo y dosis), no presentaron respuesta.

El paciente pudo haber reunido los criterios para pertenecer a este grupo a través de: dos ensayos retrospectivos fallidos con APs; un ensayo retrospectivo fallido y uno prospectivo fallido (periodo de seguimiento) o finalmente a través de dos ensayos terapéuticos fallidos con AP en forma prospectiva.

3. Pacientes ultra/resistentes a tratamiento (UR).

Pacientes que aún con el tratamiento con clozapina (medicamento de elección para pacientes resistentes a tratamiento) y considerando un ensayo clínico adecuado con una duración de al menos 6 meses y un rango de dosis suficiente (dosis mínima de 300 mg al día), no hayan mostrado respuesta clínica, esto es, no haber cumplido con los criterios de respuesta (disminución de al menos 30% en la puntuación total de la PANSS, un incremento ≥ 20 puntos en la Escala de Evaluación Funcional del Tratamiento Integral de la Esquizofrenia FACT-Sz).

Además de haber cumplido con los siguiente criterios:

- Persistencia de sintomatología positiva, calificación ≥ 4 (grado moderado o mayor) en al menos dos reactivos de la subescala positiva de la PANSS.
- Una calificación ≥ 4 en la escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (CGI-G)
- Una calificación ≤ 50 en la escala de Evaluación Funcional del Tratamiento Integral de la Esquizofrenia (FACT-Sz) y/o en la escala GAF.

En el caso de la definición retrospectiva de ultra/resistencia, se consideró que estuviera muy bien fundamentada por el médico tratante del paciente y con evidencia documentada en el expediente clínico.

Una vez finalizadas las evaluaciones iniciales se procedió a la toma de 5 ml de muestra sanguínea de cada paciente.

Para los pacientes que necesitaron un periodo de seguimiento, se realizó una medición basal y después a las 12 semanas, se aplicaron los criterios de O'Donnell et al. (2003) (80) para evaluar adherencia terapéutica, CGI de seguimiento, FACT- Sz (Escala de Evaluación Funcional para el Tratamiento Integral de la Esquizofrenia) y la escala PANSS. El periodo de seguimiento para cada paciente fue variable, durante el tiempo que se consideró necesario para tener la información adecuada (en alguna de las mediciones) que nos permitiese clasificar al paciente de acuerdo a su fenotipo de respuesta, en alguno de los grupos propuestos.

Instrumentos de evaluación.

Formato de Datos Clínico Demográficos (FDCD)

El formato de datos clínico-demográficos diseñado previamente consistió en 2 áreas con diversos reactivos, en donde se registró y concentró la información necesaria de las principales características demográficas y clínicas de cada uno de los pacientes evaluados. Para la aplicación de este formato, fue necesario realizar un interrogatorio dirigido tanto al paciente como al familiar que tuviera un contacto estrecho, y mayor conocimiento sobre la evolución de la enfermedad del paciente en estudio.

La sección de "*Datos Generales*" consistió en la ficha de identificación del paciente, en donde se incluyó la edad del paciente al momento del estudio, el género, su estado civil, la escolaridad del paciente en años, su nivel socioeconómico (basado en los parámetros empleados en el INPRFM) y su ocupación en la actualidad. En esta sección se encontró un reactivo correspondiente a "*Familiar de Referencia*", en donde se registraron los datos completos de por lo menos uno de los familiares, con el objetivo de poder localizar al paciente en caso de ser necesario.

La sección denominada "*Diagnóstico y Características del Padecimiento*" se integró por una serie de preguntas previamente elaboradas con la finalidad de recabar información de las principales características clínicas del padecimiento como son: la edad de inicio del padecimiento, la edad del paciente en su primera hospitalización psiquiátrica (en caso de haber sido hospitalizado durante el curso del padecimiento), el número total de hospitalizaciones y el período de tiempo total de las hospitalizaciones (registrado en semanas).

En este apartado se registró el tratamiento antipsicótico recibido en el último año de tratamiento en la Clínica de Esquizofrenia y una lista con los criterios operacionales de los fenotipos de respuesta anteriormente descritos, donde se designó el grupo al que pertenecía el paciente.

Escala de Síntomas Positivos y Negativos de Esquizofrenia (PANSS)

La PANSS consta de 30 reactivos, de los cuales 7 constituyen la Escala Positiva formada por reactivos que califican síntomas tales como delirios, desorganización conceptual,

conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia / persecución y hostilidad; 7 de la Escala Negativa que evalúan el afecto adormecido o embotado, la retirada emocional, empatía limitada, retirada social apática / pasiva, dificultad para pensar en abstracto, dificultad para conversación fluida y pensamiento estereotipado y 16 reactivos que componen la Escala de Psicopatología General que valora síntomas variados como ansiedad, desorientación, preocupación, entre otros.

Cada apartado se califica en una escala que va del 1 (ausente) al 7 (extremadamente grave) y se ha establecido el punto de corte en 60 puntos, a partir del cual indica la presencia de síntomas psicóticos importantes. Se han examinado las propiedades de esta escala encontrándose correlaciones interobservadores para las tres subescalas del PANSS y el total que van de 0.83 a 0.87 con alto grado de significancia ($p < 0.0001$) (Fong TC et al. 2015) (27).

En México se realizó un análisis factorial de la escala, el cual mostró cinco componentes principales de sintomatología (positivo, negativo, cognitivo excitabilidad, ansiedad/depresión) y que explicaron el 53.4% de la varianza total con una confiabilidad superior a 0.80. Estos resultados hacen que la escala PANSS sea un instrumento confiable y válido para su utilización en pacientes con esquizofrenia en México (Fresán A et al. 2005) (26).

Escala de Impresión Clínica Global (CGI) Esquizofrenia.(Haro JM et al. 81)

Es una escala estandarizada de evaluación, su objetivo es permitir al clínico evaluar la gravedad de la enfermedad, el cambio en el tiempo y la eficacia del tratamiento, tomando en cuenta la condición clínica del paciente. Se puede aplicar en cualquier condición diagnóstica y el evaluador debe ser una persona con juicio clínico y experiencia para determinar la calificación del paciente. La validez de la escala está dada por la asumida capacidad clínica que debe tener el evaluador para determinar y resumir el estado del sujeto evaluado.

Consiste de 2 subescalas globales:

Gravedad: Evalúa la impresión del clínico sobre la gravedad del estado actual de la enfermedad, el puntaje va del 1 para no enfermo y 7 para grado extremo de gravedad.

Mejoría Global: Evalúa la mejoría o empeoramiento del estado del paciente con respecto al estado basal, los puntajes también van de 1 para mucha mejoría y 7 para peor que la última vez

La Escala de Evaluación Funcional para el Tratamiento Integral de la Esquizofrenia (FACT-Sz). (Suzuki T et al. 2008)(29)

Evalúa el funcionamiento psicosocial de los pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y se califica de 0 a 100, basándose en una apreciación más objetiva en comparación con otras de las escalas que también evalúan funcionalidad (GAF, SOFAS Social and Occupational Functioning Scale).

Es una escala más explícita en general y está diseñada para hacer una distinción más amplia entre los pacientes. Esta evaluación mostró niveles de correlación adecuados con las escalas PANSS, GAF (escala de funcionamiento psicosocial) y CGI-S (Impresión clínica global de severidad). El coeficiente de correlación intraclass fue de 0.966 (Suzuki T et al. 2008)(29), con una $p < 0.0001$. El coeficiente de correlación de Spearman fue de 0.909 (vs. GAF), -0.829 (vs. PANSS), con una $p < 0.0001$

Esta escala parte del supuesto el cual considera que la gran mayoría de los pacientes cursan con algún grado de dificultad funcional. El punto de corte para considerar un nivel de funcionalidad aceptable es 60 (nivel en el cual el paciente se atiende en forma ambulatoria y al nivel de observación clínica, las situaciones que vive el paciente son muy similares a las que se encuentran en la práctica diaria).

Desde el punto de vista funcional, una calificación de 70 indica remisión (deterioro mínimo) y mayor de 80 (funcionamiento social aceptable e independencia), indica recuperación. Si el paciente continúa con una calificación alrededor de 40 (deterioro marcado) después de las intervenciones adecuadas, es muy probable que se trate de un paciente refractario a tratamiento.

A diferencia del GAF, solamente considera las descripciones sintomáticas únicamente como referencia. Esta escala está diseñadas para aportar información relevante y aplicarse de una manera sencilla y breve. Este instrumento ha demostrado utilidad en la clasificación

de pacientes de acuerdo al tipo de respuesta, al sumarse a la evaluación sintomática completa una evaluación de tipo integral y con aplicación práctica a nivel clínico.

Criterios de O'Donnell para evaluar adherencia terapéutica.

La evaluación de la adherencia estuvo basada en los criterios propuestos por O'Donnell C et al. (2003)(80), los cuales son los más empleados a nivel internacional de acuerdo a lo reportado en la revisión de Velligan DI et al. (2006)(82), y los cuales se basan en información clínica obtenida del paciente y del proveedor del tratamiento (familiar, cuidador, enfermera, psiquiatra). Consta de 4 categorías que equivalen al porcentaje de tiempo que el paciente cumplió con su tratamiento:

Adherencia:

1. Ninguna ó irregular (0-24%),
2. Predominantemente irregular (25–49%),
3. Predominantemente regular (50-74%),
4. Constante (75-100%).

De forma posterior se dicotomizó a los pacientes en “Buena adherencia” aquéllos que presentaron un puntaje $\geq 75\%$ o “Pobre adherencia” $\leq 74\%$. Para propósitos de este estudio solamente fueron considerados los pacientes con buena adherencia terapéutica.

Análisis Genético.

1- Metodología para la extracción de ADN genómico.

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

2- Genotipificación de los SNPs de los genes DRD2, DRD3 y COMT. En la tabla 1. Se muestran los polimorfismos que fueron analizados en cada uno de los genes candidatos.

La genotipificación de cada región de los genes DRD2, DRD3 y COMT se realizaron mediante el método de discriminación alélica, usando un ensayo de 5` exonucleasa (sondas

TaqMan). El volumen final de la reacción fue de 7 μ l y contuvo las siguientes condiciones de reacción: 20 ng of genomic DNA, 2.367 μ l de H₂O de PCR, 2.5 μ L de TaqMan Master Mix, y 0.125 μ L de 20x de las sondas “Assay made to order”. La amplificación fue llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación alélica se llevó a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada. Las condiciones del ciclado fueron: 95° por 10 minutos (desnaturalización); después 95°. a 15 segundos (alineación) y finalmente a 60° por un minuto ocurrió la detección del fluoróforo. El número de ciclos totales fue de 40.

Tabla 1. SNPs analizados.

Gen	Nombre del gen	Polimorfismo	Ensayo
<i>DRD2</i>	Dopamine receptor D2	A-241G C376G C939T Taq1A	C__7486599_20 C__326647_1 C__2601173_20 C__7486676_10
<i>COMT</i>	Catecol-O-Metyl Transferase	Val158Met	C_25746809_50
<i>DRD3</i>	Dopamine receptor D3	Ser9Gly	C_949770_10

Análisis estadístico.

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar (D.E.) para las variables continuas. Para la comparación de las características entre los fenotipos de respuesta: pacientes respondedores, resistentes y ultra-resistentes se utilizó Chi cuadrada (χ^2) para contrastes categóricos y ANOVA de un solo factor para los contrastes continuos. El nivel de significancia estadística para esto análisis se fijó en una $p \leq 0.05$.

Para el análisis de frecuencia de genotipos y alelos, entre cada uno de los fenotipos de respuesta se utilizó también Chi cuadrada (χ^2) y se representaron en tablas de contingencia.

Se consideró corrección de Bonferroni, por lo tanto, el nivel de significancia para los análisis específicos de cada polimorfismo se fijó en $p \leq 0.008$.

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar si los SNPs *COMT/Val108Met* y *DRD3/Ser9Gly* fueron predictores del grupo de resistencia a tratamiento. Después de esto, se realizó otro modelo de regresión que incluyó variables clínicas (edad de inicio del padecimiento, duración de psicosis no tratada) para identificar el papel de factores no genéticos en la definición del fenotipo de respuesta.

Consideraciones éticas.

Fue un estudio de riesgo mínimo debido a la extracción de 5 ml de sangre venosa. El estudio se adaptó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki. A todos los participantes se les explicó verbalmente el procedimiento a realizar y se solicitó su consentimiento por escrito para su participación en el estudio, guardando su confidencialidad. Además, se pidió el consentimiento de un testigo, para garantizar el entendimiento y comprensión de los procedimientos a seguir para la realización del estudio.

El estudio contó con la aprobación del comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

Infraestructura con la que se desarrolló el trabajo de investigación

El estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Psiquiatría, la fase clínica se realizó en la Clínica de esquizofrenia que se encuentra ubicada en el área de servicios clínicos. Para el apartado de genética se contó con el apoyo del departamento de farmacogenética, localizado en el área de Investigaciones clínicas de la institución.

XIX. Resultados.

Características clínica y demográficas de la muestra.

En el estudio se obtuvo una muestra total de 170 pacientes. Del total de la muestra, se tuvieron 88 pacientes (52%) definidos en el grupo de respondedores, 49 (29%) resistentes y 33 (19%) de ultra-resistentes. Del total de pacientes reclutados para el estudio, todos los respondedores se pudieron definir en forma prospectiva y se contó con un periodo de seguimiento en todos los pacientes, el promedio de cambio en el porcentaje en la escala de PANSS fue de 50.65%, con una D.E. 16.48.

Al analizar las características demográficas en cada uno de los fenotipos de respuesta, no se encontraron diferencia de acuerdo a sexo ($X^2=1.19$, 2 gl, $p=0.551$), estado civil ($X^2=3.35$, 2 gl, $p=0.187$) u ocupación ($X^2= 34.06$, 6 gl, $p=0.27$). Por otro lado, sí se reportaron diferencias en relación a la edad, el grupo de mayor edad fue el de pacientes ultra-resistentes al tratamiento ($F= 3.416$, 167 gl, $p=0.035$). También se presentaron diferencias en cuanto al número de años de escolaridad, menor en el grupo de pacientes con respuesta ($F= 6.625$, 167 gl, $p=0.002$). Tabla 2.

Tabla 2. Características demográficas de la muestra.

	Respondedores (n=88)		Resistentes (n=49)		Ultra resistentes (n=33)		Estadística
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Masculino	60	68	32	65	19	58	$X^2=1.19$, 2 gl, $p=0.551$
Femenino	28	32	17	35	14	42	
Estado Civil							
Sin pareja	73	83	46	94	29	88	$X^2=3.35$, 2 gl, $p=0.187$
Con pareja	15	17	3	6	4	12	
Ocupación							
Ninguna	34	39	32	65	30	91	$X^2= 34.06$, 6 gl, $p=0.27$
Hogar	15	17	2	4	2	6	
Estudiante	7	8	6	12	0	0	
Empleado	32	36	9	19	1	3	
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	
Edad (años)	38.3	10.3	37.9	9.8	43.6	12.8	$F= 3.416$, 167 gl, $p=0.035$
Escolaridad (años)	9.8	2.8	11.3	2.6	11.5	2.7	$F= 6.625$, 167 gl, $p=0.002$

Se encontraron diferencias entre los grupos, de acuerdo al tipo de antipsicótico que recibieron ($X^2=133.74$, 4 gl, $p<0.01$); en el grupo de pacientes respondedores, de los AP típicos destacaron: sulprida (41%) y haloperidol (34%), mientras que de los atípicos se encontró una mayor porcentaje de risperidona (53%) y olanzapina (37%). Todos los pacientes resistentes se encontraron bajo tratamiento con clozapina. Aún y cuando se trataba de pacientes con ultra-resistencia a tratamiento, un porcentaje menor se encontraba bajo tratamiento con otro antipsicótico diferente a clozapina, al momento de la evaluación (6% con decanoato de haloperidol y 3% con risperidona). Tablas 3 y 4.

Con respecto a las características clínicas, la edad de inicio fue menor para los pacientes resistentes y ultra-resistentes, al ser comparados con los pacientes respondedores ($F= 5.51$, 114 gl, $p=0.005$). En forma consistente, con respecto al tiempo de evolución, el grupo de pacientes ultra-resistentes presentó el mayor número de semanas, en contraste con los otros dos grupos, siendo menor para los pacientes respondedores ($F= 3.57$, 114 gl, $p=0.033$). Al evaluar la duración de psicosis no tratada, se presentaron también diferencias entre los grupos, los pacientes ultra-resistentes presentaron el periodo más largo al ser comparados con los otros dos grupos ($F= 31.35$, 167 gl, $p<0.001$). Al comparar la dosis equivalente de clorpromazina promedio para cada grupo, los pacientes ultra-resistentes a tratamiento reportaron dosis menores (322 mg), los pacientes resistentes dosis mayores y finalmente los pacientes ultra-resistentes presentaron la dosis más alta para los tres grupos ($F= 31.35$, 167 gl, $p<0.001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas de los grupos de respuesta.

	Respondedores (n= 88)		Resistentes (n= 49)		Ultra-resistentes (n= 33)		Estadística
	n	%	n	%	n	%	
Tipo de Antipsicótico							
Típico	39	44	0	0	2*	6	$X^2= 133.74$, 4 gl, $p<0.01$
Atípico	49	56	0	0	1**	3	
Clozapina	0	0	49	100	30	91	
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	
Edad de inicio (años)	23.7	6.8	20.4	4.9	19.8	4.0	$F= 5.51$, 114 gl, $p=0.005$
DPNT (semanas)	53.1	65.3	72.7	64.9	88.4	56.6	$F= 4.13$, 167 gl, $p=0.018$
Tiempo evolución (semanas)	738.3	396.0	924.8	462.5	1193.5	568.9	$F= 3.57$, 114 gl, $p=0.033$
Dosis equivalente clorpromazina (mg/d)	322.1	242.4	508.8	241.9	723.4	300.0	$F= 31.35$, 167 gl, $p<0.001$

DPNT=Duración de la psicosis no tratada

*decanoato de haloperidol **risperidona

Tabla 4. Tipo de medicamentos en el grupo de respondedores.

Respondedores (n=88)			A. Atípicos (n=49)		
A. Típicos(n=39)	n	%	A. Atípicos (n=49)	n	%
Sulprida	16	41	Risperidona	26	53
Haloperidol	13	34	Olanzapina	18	37
Trifluoperazina	6	15	Amisulprida	5	10
Zuclopentixol	2	5			
Perfenazina	2	5			

Calificación de la escala PANSS y FACT-Sz.

Se encontraron diferencias en la evaluación total de la PANSS, el puntaje más bajo fue para los pacientes respondedores y el más alto para el grupo de pacientes ultra-resistentes ($F=33.70, 167$ gl, $p<0.001$). En forma adicional, se observaron diferencias en las subescalas de la PANSS, donde el grupo de pacientes respondedores presentó el promedio de calificaciones más bajas y los ultra-resistentes las calificaciones más altas, tanto para los síntomas positivos (17 vs. 30, $F=56.18, 167$ gl, $p<0.001$), negativos (17 vs. 25, $F=24.05, 167$ gl, $p<0.001$), cognitivos (17 vs. 24, $F=23.10, 167$ gl, $p<0.001$) y la subescala de ansiedad/depresión (10 vs. 13, $F=3.09, 167$ gl, $p=0.048$). A diferencia de la subescala de hostilidad/excitabilidad, el grupo de pacientes resistentes presentó la calificación más baja, mientras que el grupo de pacientes respondedores tuvo la calificación más alta (8.6 vs. 11, $F=7.51, 167$ gl, $p<0.001$). En relación a la escala Fact-Sz, los pacientes respondedores presentaron una calificación mayor en comparación con los otros dos fenotipos (72.5), asimismo los resistentes (66) vs. los ultra-resistentes (48.5) ($F=37.82, 167$ gl, $p<0.001$) (Tabla 5).

Tabla 5. Características clínicas de los grupos de respuesta

PANSS	Respondedores		Resistentes		Ultra-resistentes		Estadística
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	
Positivo	17.5	5.1	22.6	6.2	30.1	7.3	F= 56.18,167 gl, p<0.001
Negativo	17.3	5.7	20.6	5.2	25.0	5.8	F= 24.05,167 gl, p<0.001
Cognitivo	17.2	5.2	17.8	4.8	24.3	5.9	F= 23.10,167 gl, p<0.001
Hostilidad/ excitabilidad	11.3	4.1	8.6	3.5	10.4	3.9	F= 7.51, 167 gl, p<0.001
Ansiedad/ depresión	10.0	7.4	11.2	4.2	13.0	3.5	F= 3.09, 167 gl, p=0.048
Total	73.3	14.4	81.1	19.6	102.4	20.1	F= 33.70,167 gl, p<0.001
Fact-Sz	72.5	9.2	66.3	15.3	48.5	12.0	F= 37.82,167 gl, p<0.001

ANÁLISIS GENÉTICO.

Gen *COMT*.

Con el propósito de analizar la distribución de genotipos y alelos del polimorfismo rs4680 (Val158Met) del gen de la *COMT* en los fenotipos de respuesta, se comparó con un grupo de controles sanos de la población mexicana (González-Castro TB et al. 2013)(83). Al analizar las frecuencias de genotipos y alelos entre cada uno de los grupos y los controles, las comparaciones con los pacientes respondedores y con los resistentes no mostró diferencias ($X^2=5.75$, $p=0.056$; $X^2=2.66$, $p=0.264$, respectivamente). En contraste, el análisis entre el grupo de controles y el de ultra-resistentes, sí encontró una diferencia significativa ($X^2=9.68$, $p=0.0079$) (Tabla 6).

La comparación de la frecuencia de los genotipos entre los grupos de respondedores, resistentes y ultra-resistentes, no mostró diferencias ($X^2=8.84$, $p=0.0659$). Tampoco se encontraron diferencias por distribución de genotipos entre pacientes respondedores y resistentes ($X^2=1.63$, $p=0.44$), resistentes y ultra-resistentes ($X^2=2.57$, $p=0.276$) o entre respondedores y ultraresistentes ($X^2=8.77$, $p=0.012$) (Tabla 6).

La distribución alélica entre los tres grupos mostró diferencias ($X^2=10.32$, $p=0.0057$).

El grupo de pacientes respondedores presentó una frecuencia más alta del alelo G en comparación con el de ultraresistentes, siendo estadísticamente significativo (65 vs. 42%, $X^2=10.24$, $p=0.00137$). Sin embargo, no se encontraron diferencias en el análisis entre los pacientes respondedores y resistentes ($X^2=1.892$, $p=0.168$), así como tampoco entre resistentes y ultraresistentes ($X^2=3.137$, $p=0.0765$) (Tabla 6).

Tabla 6 . Frecuencia de genotipos y alelos del SNP rs4680 (Val158Met) del gen de la *COMT* en los fenotipos de respuesta a los antipsicóticos.

Fenotipo	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	GG	GA	AA	G	A
Respondedores (n=81)	38 (0.47)	30 (0.37)	13 (0.16)	106 (0.65)	56 (0.35)
Resistentes (n=45)	17 (0.38)	17 (0.38)	11 (0.24)	51 (0.57)	39 (0.43)
Ultra-resistentes (n=32)	8 (0.25)	11 (0.35)	13 (0.40)	27 (0.42)	37 (0.58)
Controles* (n=222)	72 (0.32)	112 (0.51)	38 (0.17)	255 (0.58)	188 (0.42)

Alelo G = Val, Alelo A=Met
 *Tovilla et al., 2013.

En forma adicional, se realizó una comparación de acuerdo a la portación del alelo G entre el grupo de pacientes respondedores y ultra-resistentes, encontrando diferencias (84% vs. 59%; $X^2=7.82$, $p=0.0051$) (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis de portación del alelo de riesgo del polimorfismo rs4680 del gen de la *COMT*.

Fenotipo	Portadores G	No portadores G
Respondedores (n=81)	68 (0.84)	13 (0.16)
Resistente (n=45)	34 (0.76)	11 (0.24)
Ultrasresistentes (n=32)	19 (0.59)	13 (0.41)

Portadores G= GG, GA
 No portadores de G= AA

Finalmente, se llevo a cabo el análisis considerando respuesta y no respuesta (resistentes + ultra-resistentes). La comparación de frecuencia de genotipos entre los dos grupos, no mostraron diferencias ($X^2=5.924$, $p=0.05$). Sin embargo, los pacientes con respuesta mostraron una mayor frecuencia del alelo G al ser comparados con los que no presentaron respuesta (65% vs. 51%, $X^2=7.09$, $p=0.007$) (Tabla 8). En relación a la portación del alelo G no se presentaron diferencias entre ambos grupos ($X^2=5.013$, $p=0.0248$) (Tabla 9).

Tabla 8. Frecuencia de genotipos y alelos del SNP rs4680 del gen *COMT* en los grupos de respuesta y no respuesta.

Grupo	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	GG	GA	AA	G	A
Respuesta (n=81)	38 (0.47) (0.16)	30 (0.37)	13	106 (0.65)	56 (0.35)
No respuesta (n=77)	25 (0.32) (0.31)	28 (0.37)	24	78 (0.51)	76 (0.49)
Controles (n=222)	72 (0.32) (0.17)	112 (0.51)	38	255 (0.58)	188 (0.42)

Alelo G = Val, Alelo A=Met

Tabla 9. Análisis de portación del alelo de riesgo del polimorfismo rs4680 del gen de la *COMT* en los grupos de respuesta y no respuesta.

Fenotipo	Portadores G	No portadores G
Respuesta (n=81)	68 (0.84)	13 (0.16)
No respuesta (n=77)	53 (0.69)	11 (0.24)
Controles (n=222)	184 (0.83)	38 (0.17)

Portadores G= GG, GA
No portadores de G= A

Gen *DRD2*.

Se analizaron cuatro SNPs del gen *DRD2*: Taq1A, C939T, C/G exón 8 y A-241G.

Taq1A. Para conocer la distribución de genotipos y alelos en los fenotipos de respuesta, se realizó una comparación con un grupo de controles sanos de la población (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>), sin encontrarse diferencias por genotipos ($X^2=5.41$, $p=0.492$) o alelos ($X^2=2.64$, $p=0.45$). Al comparar los fenotipos de respondedores, resistentes y ultra-resistentes de acuerdo a la frecuencia de los genotipos y alelos no hubo diferencias ($X^2=1.47$, $p=0.83$; $X^2=0.955$, $p=0.62$, respectivamente), (Tabla 10). El análisis considerando respuesta y no respuesta (resistentes + ultra-resistentes), no mostró diferencias por genotipo ($X^2=0.404$, $p=0.817$), ni tampoco por alelos ($X^2=0.295$, $p=0.586$) (Tabla 11).

Tabla 10 . Frecuencia de genotipos y alelos del SNP rs1800497 del gen *DRD2* en los fenotipos de respuesta a los antipsicóticos.

Fenotipo	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	TT	TC	CC	T	C
Respondedores (n=78)	21 (0.27)	37 (0.47)	20 (0.26)	79 (0.50)	77 (0.50)
Resistentes (n=51)	11 (0.22)	24 (0.47)	16 (0.31)	46 (0.45)	56 (0.55)
Ultra-resistentes (n=33)	8 (0.24)	18 (0.55)	7 (0.21)	34 (0.52)	32 (0.48)
Controles (n=57)	15 (0.26)	34 (0.60)	8 (0.14)	64 (0.56)	50 (0.44)

Tabla 11. Frecuencia de genotipos y alelos del SNP rs1800497 del gen *DRD2* en los grupos de respuesta y no respuesta.

Grupo	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	TT	TC	CC	T	C
Respuesta (n=78)	21 (0.27)	37 (0.47)	20 (0.26)	79 (0.50)	77 (0.50)
Sin respuesta (n=84)	19 (0.23)	42 (0.50)	23 (0.27)	80 (0.48)	88 (0.52)
Controles (n=57)	15 (0.26)	34 (0.60)	8 (0.14)	64 (0.56)	50 (0.44)

C939T. Al contrastar el grupo de pacientes con esquizofrenia y un grupo de controles sanos (Vargas, 2013) no se mostraron diferencias en cuanto a la frecuencia de genotipos ($X^2=5.379$, $p=0.496$) o de alelos ($X^2=4.569$, $p=0.206$) (Tabla 12). El análisis entre respuesta y no respuesta (resistentes + ultra-resistentes), tampoco reportó diferencias por frecuencia de genotipos ($X^2=3.58$, $p=0.166$) o de alelos ($X^2=3.59$, $p=0.058$). (Tabla 13).

Tabla 12 . Frecuencia de genotipos y alelos del SNP C939T del gen *DRD2* en los fenotipos de respuesta a los antipsicóticos.

Fenotipo	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	TT	TC	CC	T	C
Respondedores (n=58)	19 (0.33)	27 (0.46)	12 (0.21)	65 (0.56)	51 (0.44)
Resistentes (n=39)	17 (0.44)	16 (0.41)	6 (0.15)	50 (0.64)	28 (0.36)
Ultra-resistentes (n=29)	14 (0.48)	14 (0.48)	1 (0.04)	42 (0.72)	16 (0.28)
Controles (n=300) *	121 (0.40)	131 (0.44)	48 (0.16)	373 (0.62)	227 (0.38)

* muestra sin publicar, proporcionada por el departamento de Farmacogenética del INPRF

Tabla 13. Frecuencia de genotipos y alelos del SNP C939T del gen *DRD2* en los grupos de respuesta y no respuesta.

Grupo	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	TT	TC	CC	T	C
Respuesta (n=58)	19 (0.33)	27 (0.46)	12 (0.21)	65 (0.56)	51 (0.44)
Sin respuesta (n=68)	31 (0.46)	30 (0.44)	7 (0.10)	92 (0.68)	44 (0.32)
Controles (n=300) *	121 (0.40)	131 (0.44)	48 (0.16)	373 (0.62)	227 (0.38)

* muestra sin publicar, proporcionada por el departamento de Farmacogenética del INPRF

A-241G. Inicialmente, para conocer la distribución de genotipos y alelos de este polimorfismo del *DRD2*, se realizó una comparación con un grupo control de sujetos sanos de la población mexicana (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/rs1799978>), mostrando diferencias significativas en relación a la frecuencia de genotipos ($X^2=40.82$, $p<0.00001$) y también de alelos ($X^2=27.01$, $p=0.00002$). La comparación de la frecuencia de genotipos entre los grupos de respondedores, resistentes y ultra-resistentes no presentó diferencias ($X^2=12.02$, $p=0.017$). Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos de respondedores vs. resistentes ($X^2=6.78$, $p=0.033$), respondedores vs. ultra-resistentes ($X^2=2.32$, $p=0.313$) o resistentes vs. ultra-resistentes ($X^2=8.47$, $p=0.014$). La distribución alélica entre los tres fenotipos de respuesta si mostró diferencias ($X^2=15.84$, $p=0.00036$). El grupo de pacientes resistentes mostró una frecuencia más alta del alelo G en comparación con el grupo de pacientes respondedores (42 vs. 26%, $X^2=7.87$, $p=0.005$) y también con el grupo de pacientes ultra-resistentes (42 vs. 15%, $X^2=14.1$, $p=0.0001$). Entre los grupos de pacientes respondedores y ultra-resistentes, no hubo diferencias ($X^2=3.48$, $p=0.062$) (Tabla 14). El análisis considerando respuesta y no respuesta (resistentes + ultra-resistentes) no mostró diferencias por genotipo ($X^2=2.33$, $p=0.311$), ni por frecuencia de los alelos ($X^2=0.98$, 1 gl, $p=0.319$) (Tabla 15).

Tabla 14 . Frecuencia de genotipos y alelos del SNP A-241G gen *DRD2* en los fenotipos de respuesta a APs.

Fenotipo	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	AA	GA	GG	A	G
Respondedores (n=93)	61 (0.66)	16 (0.17)	16 (0.17)	138 (0.74)	48 (0.26)
Resistentes (n=46)	24 (0.52)	5 (0.11)	17 (0.37)	53 (0.58)	39 (0.42)
Ultra-resistentes (n=34)	27 (0.75)	4 (0.17)	3 (0.08)	58 (0.85)	10 (0.15)
Controles (n=100)	80 (0.80)	20 (0.20)	0	90 (0.90)	10 (0.10)

*HWE $X^2=32.9$, $p=0.000$

Tabla 15 . Frecuencia de genotipos y alelos del SNP A-241G gen *DRD2* en grupos de respuesta y no respuesta

	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	AA	GA	GG	A	G
Respuesta (n=93)	61 (0.66)	16 (0.17)	16 (0.17)	138 (0.74)	48 (0.26)
Sin respuesta (n=68)	51 (0.64)	9 (0.11)	20 (0.25)	111 (0.69)	49 (0.31)
Controles (n=100)	80 (0.80)	20 (0.20)	0	90 (0.90)	10 (0.10)

DRD2. SNP rs6279 (C376G). La comparación de la frecuencia de genotipos entre los tres fenotipos de respuesta, respondedores, resistentes y ultra-resistentes, no mostró diferencias ($X^2=2.299$, $p=0.681$). Tampoco se encontraron diferencias al analizar la frecuencia de alelos entre estos tres grupos ($X^2=0.28$, $p=0.87$) (Tabla 16).

Al considerar solamente respuesta y no respuesta (resistentes + ultra-resistentes), no se encontraron diferencias en las frecuencias de genotipos ($X^2=0.328$, $p=0.848$) o alelos ($X^2=0.024$, $p=0.875$) (Tabla 17).

Para este polimorfismo no se realizaron comparaciones con un grupo control por no contar con la información.

Tabla 16 . Frecuencia de genotipos y alelos del SNP C/G exón 8 del gen DRD2 en los fenotipos de respuesta a los antipscóticos.

Fenotipo	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	CC	CG	GG	A	G
Respondedores (n=78)	38 (0.49)	32 (0.41)	8 (0.10)	108 (0.69)	48 (0.31)
Resistentes (n=39)	18 (0.46)	16 (0.41)	5 (0.13)	52 (0.67)	26 (0.33)
Ultra-resistentes (n=29)	13 (0.45)	15 (0.52)	1 (0.03)	41 (0.71)	17 (0.29)

Tabla 17. Frecuencia de genotipos y alelos del SNP C/G exón 8 del gen DRD2 en los grupos de respuesta y no respuesta.

Fenotipo	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	CC	CG	GG	A	G
Respondedores (n=78)	38 (0.49)	32 (0.41)	8 (0.10)	108 (0.69)	48 (0.31)
Sin respuesta (n=68)	31 (0.46)	31 (0.46)	6 (0.08)	93 (0.68)	43 (0.32)

Gen *DRD3*.

Ser9Gly. Al realizar el análisis de la distribución de genotipos y alelos de este polimorfismo entre los grupos de pacientes y un grupo control de sujetos sanos en la población mexicana, no se encontraron diferencias ni por frecuencia de genotipos ($X^2=16.61$, $p=0.0108$), ni de alelos ($X^2=5.73$, $p=0.125$). La comparación entre los grupos definidos por los fenotipos de respondedores, resistentes y ultra-resistentes, no reportó diferencias en cuanto a la frecuencia de genotipos ($X^2=9.64$, $p=0.046$) y tampoco en la frecuencia de alelos ($X^2=2.53$, $p=0.125$). El análisis de frecuencia de genotipos entre respondedores y ultra-resistentes mostró una tendencia que no alcanzó el nivel significativo ($X^2=8.50$, $p=0.0142$), los pacientes ultra-resistentes (64%) tuvieron un porcentaje mayor del genotipo CT en comparación con los respondedores (34%) (Tabla 18). Se comparó la portación del alelo C (CT+CC) vs. la no portación de C (TT), entre los grupos de respondedores y ultra-resistentes, encontrando una tendencia hacia la significancia ($X^2=5.77$, $p=0.016$). El grupo de ultra-resistentes mostró una mayor portación del alelo C (67%) en relación a los respondedores (44%) (Tabla 19).

El análisis considerando respuesta y no respuesta (resistentes y ultra-resistentes), no presentó diferencias en cuanto a la frecuencia de alelos ($X^2=0.84$, $p=0.359$). En contraste, la frecuencia de genotipos si mostró una tendencia ($X^2=7.05$, $p=0.029$). El grupo de pacientes respondedores tuvo una frecuencia más alta (58%) del genotipo TT en comparación al grupo de no respondedores (43%) (Tabla 20).

Tabla 18 . Frecuencia de genotipos y alelos del SNP Ser9Gly del gen *DRD3* en los fenotipos de respuesta a los antipsicóticos.

Fenotipo	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	TT	TC	CC	T	C
Respondedores (n=95)	54 (0.58)	34 (0.34)	7 (0.08)	142 (0.75)	48 (0.25)
Resistentes (n=45)	23 (0.51)	21 (0.47)	1 (0.02)	67 (0.74)	23 (0.26)
Ultra-resistentes (n=36)	12 (0.33)	23 (0.64)	1 (0.03)	47 (0.65)	25 (0.35)
Controles (n=98)	40 (0.41)	44 (0.45)	14 (0.14)	62 (0.63)	36 (0.37)

Tabla 19. Análisis de portación del alelo de riesgo del polimorfismo Ser9Gly del gen del *DRD3*.

Fenotipo	Portadores C	No portadores C
Respondedores (n=95)	41 (0.44)	54 (0.58)
Resistente (n=45)	22 (0.49)	23 (0.51)
Ultrasensibles (n=36)	24 (0.67)	12 (0.33)
Controles (n=98)	58 (0.59)	40 (0.41)

Portadores C= CC, CT
No portadores de C= TT

Tabla 20 . Frecuencia de genotipos y alelos del SNP Ser9Gly del gen *DRD3* en los grupos de respuesta y no respuesta.

	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	TT	TC	CC	T	C
Respuesta (n=95)	54 (0.58)	34 (0.34)	7 (0.08)	142 (0.75)	48 (0.25)
Sin respuesta (n=81)	35 (0.43)	44 (0.54)	2 (0.03)	114 (0.70)	48 (0.30)
Controles (n=98)	40 (0.41)	44 (0.45)	14 (0.14)	62 (0.63)	36 (0.37)

En los análisis finales, un modelo de regresión logística mostró que los genotipos Met/Met de *COMT*/ Val158Met y Ser/Gly de *DRD3*/ Ser9Gly fueron predictivos para el grupo de resistencia a tratamiento, clasificando al 66% de los sujetos. En un segundo modelo de regresión que incluyó variables clínicas, la edad de inicio del padecimiento más temprana fue el predictor más importante para Resistencia, mientras que el genotipo Ser/Gly dejó de formar parte del modelo de predicción. Este segundo modelo permitió la clasificación correcta de 71.4% de los sujetos (Tabla 21).

Table 21. Modelos de regresión logística para predicción de Resistencia al tratamiento.

Modelo	β	D. E. β	Exp (β)	I.C. 95% Exp (β)	p
<i>Modelo inicial: Factores Genéticos</i>					
DRD3 Ser/Gly	0.64	0.32	1.90	1.0 – 3.6	0.048
COMT Met/Met	0.86	0.39	2.38	1.1 – 5.1	0.026
<i>Modelo Final: Factores clinicos y geneticos</i>					
COMT Met/Met	0.83	0.41	2.30	1.03 – 5.17	0.042
Edad de inicio temprano	0.91	0.35	2.49	1.24 – 4.97	0.010
Duración de la psicosis no tratada	0.008	0.003	1.008	1.002 – 1.014	0.010

X. Discusión.

En relación a los grupos definidos de acuerdo al fenotipo de respuesta (respondedores, resistentes y ultra-resistentes), no se encontraron diferencias en la distribución por sexo. Seeman M 2004 (84) y Canuso CM (2007)(85) han propuesto que existen diferencias por sexo en cuanto al curso y pronóstico; siendo los hombres quienes tienen mayores posibilidades de desarrollar resistencia o incluso, ultra-resistencia y por lo tanto contar con un peor pronóstico. Lo anterior sugiere que nuestra muestra se comporta de forma diferente, ya que esperaríamos una frecuencia mayor de hombres en el grupo de pacientes resistentes y en el de ultra-resistentes.

Para la composición de los grupos, también se tomó en cuenta el nivel de funcionamiento psicosocial de los pacientes a través de la escala de Fact-Sz, los pacientes respondedores presentaron una calificación mayor en comparación con los otros dos fenotipos, lo cual es congruente con una mayor posibilidad de tener una actividad laboral. Por otro lado, los pacientes con respuesta presentaron un nivel de escolaridad menor en comparación con los otros dos grupos (1 a 2 años menor); este dato deberá validarse en otro tipo de estudio.

Los pacientes ultra-resistentes fueron mayores en edad, al compararse con los demás; esto puede obedecer al deterioro ocasionado por el progreso de la esquizofrenia, a la par de un tiempo de evolución mayor para el trastorno sin un control adecuado del padecimiento, pobre respuesta y una mayor duración del periodo de psicosis no tratada.

Una edad de inicio más temprano para el padecimiento, al igual que un periodo más prolongado de duración de psicosis no tratada han sido asociados a un curso menos favorable y el desarrollo de resistencia al tratamiento (Yamanaka H et al. 2013)(10); lo cual es consistente con el resultado encontrado en este estudio al evaluar a los grupos de pacientes resistentes y ultra-resistentes. En forma adicional, en un intento por parte del clínico, de acceder a un grado mayor de respuesta terapéutica, los pacientes sin respuesta son más susceptibles a recibir dosis más altas de antipsicóticos (de acuerdo a la conversión de equivalentes de clorpromazina). Para este estudio; los pacientes resistentes recibieron dosis altas de antipsicóticos y los ultra-resistentes dosis todavía mayores.

Los pacientes resistentes, presentaron puntajes más altos en la escala global de la PANSS y en cuatro de las subescalas (síntomas positivos, negativos, cognitivos y depresivos/ansiosos), en relación a la escala de excitabilidad/hostilidad, presentaron un

puntaje menor. El antipsicótico clozapina, además de ser considerado el medicamento de primera elección para los pacientes con esquizofrenia resistentes al tratamiento farmacológico, también ha destacado por su efecto superior para el control de la conducta agresiva y violenta (Umbricht DS et al. 2002) (83) (Victoroff J et al. 2014) (84). Estos resultados son congruentes de acuerdo al sistema de clasificación utilizado para la definición de los fenotipos de respuesta.

Al implementar ensayos terapéuticos poco eficaces, se incrementa la desconfianza del paciente hacia su médico. La identificación de los pacientes resistentes desde el inicio, evitaría realizar múltiples ensayos sin éxito, optimizaría recursos valiosos como el tiempo y el costo de los tratamientos, además de reducir gran parte del deterioro ocasionado por la falta de respuesta.

Los estudios farmacogenéticos con enfoque en la respuesta clínica tienen como finalidad identificar cuales variantes genéticas podrían ayudar a predecir a los individuos que se beneficiarían en mayor grado de un antipsicótico específico. El reto actual del tratamiento consiste en la identificación del compuesto de primera línea (el tratamiento antipsicótico ideal) para cada paciente en términos del mejor balance entre la respuesta terapéutica óptima y un perfil de tolerabilidad aceptable.

COMT. El grupo de pacientes respondedores presentó una mayor frecuencia del alelo Val (G) en comparación con el grupo de pacientes ultra-resistentes; quienes tuvieron por el contrario una mayor frecuencia para el alelo Met (A) y el genotipo Met/Met (AA). En estudios de transfección (Vehof J et al. 2012)(61), la condición de portación del alelo Val (G) se ha asociado a un nivel de actividad mayor de la COMT, por lo tanto se considera más eficiente en la degradación de dopamina. Este hallazgo es consistente con el estudio de Herken H. et al. (2001) (66), quien encontró niveles mayores de psicopatología en pacientes con el genotipo Met/Met. También Illi A (2003) (64) encontró una asociación entre Met/Met y la resistencia al tratamiento con antipsicóticos convencionales. Mientras que Inada T et al. (2003) (68) reportó la asociación entre Met/Met y la utilización dosis más altas en los pacientes resistentes. La limitación en común que comparten estos tres estudios está relacionada con la metodología, ya que se trata de diseños transversales; además de que la relación con el fenotipo de respuesta es en forma indirecta.

En la misma dirección de nuestro estudio, Bertolino A et al. (2007)(73) en un ensayo de pacientes tratados con olanzapina encontró una asociación entre Val/Val y la respuesta de

los síntomas negativos. Al igual, es consistente con Xu Q (2015) (62) en su estudio prospectivo de 8 semanas, utilizando un criterio muy estricto para definir respuesta (<50% PANSS), encontró resultados que sugieren una tendencia para la asociación entre Met/Met y pobre respuesta.

Una de las explicaciones plausibles para estos resultados podría apoyarse en la hipótesis de la existencia de una mayor disponibilidad de dopamina a nivel del circuito mesolímbico, para el desarrollo de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Aún y cuando existen diferentes dimensiones sindrómicas para este trastorno, se le suele dar mayor importancia a un predominio de estos síntomas para caracterizar a un paciente como resistente o ultra-resistente (Yamanaka H et al. 2016, Lee J 2015) (10)(88). Bajo estas hipótesis, esperaríamos que cualquier antipsicótico (incluso clozapina) tuviese un mayor reto para tratar de alcanzar su efecto terapéutico.

Por otro lado, también existe una serie de estudios que no han encontrado ningún tipo de asociación entre este polimorfismo y algún fenotipo de respuesta al tratamiento (Gupta M et al. 2009, Fijal BA et al. 2009, Zhao QZ et al. 2012 y Gao S et al. 2012) (89)(47)(70)(71). Estos estudios fueron ensayos prospectivos con risperidona, con la limitación de haber utilizado escalas y porcentajes diferentes para definir respuesta. De ellos, con excepción del Fijal BA et al (2009)(47) cuyo estudio incluyó dos grupos étnicos: caucásico y afroamericano, los demás contemplaron para cada una de sus muestras pacientes de origen asiático.

El caso contrario de Molero P et al. (2007)(74), en un estudio prospectivo con pacientes españoles reportó una asociación entre Val/Val y pobre respuesta; en cuanto al diseño, se incluyeron a los pacientes con respuesta a clozapina dentro del grupo de pacientes respondedores, razón por la cual pudo haber encontrado resultados diferentes a nuestro estudio, ya que este grupo fue considerado en forma independiente. Kang CY et al. (2010)(72) reportó una asociación entre el fenotipo respuesta a risperidona y el genotipo Met/Met, lo cual es opuesto también a nuestro estudio, sin embargo incluyó una muestra de pacientes chinos y de un tamaño menor.

Finalmente, un meta-análisis realizado por Huang E et al. (2016)(90), coincide con la asociación de la portación del alelo Met y la respuesta al tratamiento; principalmente con el uso de antipsicóticos atípicos. Sin embargo, en cuanto a la principal diferencia metodológica en los diferentes estudios incluidos, de nuevo, no se realizó la distinción del grupo de

pacientes resistentes y fueron incluidos dentro del grupo de pacientes respondedores. Esta podría ser una de las explicaciones de haber encontrado resultados opuestos a nuestro estudio.

DRD2. En relación a los diferentes polimorfismos analizados del *DRD2*, en tres de ellos: Taq1A, C939T y C376G, no se encontraron diferencias significativas en las frecuencias de genotipos o alelos entre los diferentes fenotipos de respuesta.

Para el SNP A-241G, no se encontraron diferencias en la frecuencia de genotipos entre los grupos analizados, pero sí en la frecuencia de alelos. El grupo de pacientes resistentes, en las comparaciones con los otros grupos, se pudo distinguir por presentar una frecuencia más alta del alelo G. Por otro lado, Hwang R et al. (2005)(43) evaluó la respuesta a clozapina en forma prospectiva en un grupo de pacientes tratados durante 6 meses, sin encontrar alguna asociación con este SNP; dentro de las limitaciones destaca un porcentaje muy bajo para el criterio de respuesta (<20% BPRS) y la inclusión dentro de su muestra de pacientes resistentes pero también de pacientes intolerantes a otros antipsicóticos dentro del mismo grupo. Mientras que Lencz T. (2006)(44) reportó una asociación entre el alelo G y una respuesta temprana en pacientes con primer episodio de esquizofrenia tratados con olanzapina y risperidona, pero en este estudio definió la respuesta con instrumentos diferentes: CGI y SADS, además de considerar solamente los fenotipos de respuesta temprana o tardía.

En forma interesante, Xing Q (2007)(45) e Ikeda M (46) en sus respectivos estudios prospectivos en chinos tratados con risperidona, reportaron asociaciones entre el alelo A y la respuesta, además del alelo G y la falta de respuesta. Al considerar sólo la respuesta a este antipsicótico, no podemos descartar que una proporción de pacientes dentro del grupo no respondedores podrían definirse eventualmente como resistentes y coincidir con nuestro estudio. Vargas (2012)* en un estudio prospectivo naturalístico de 8 semanas con 100 pacientes mexicanos tratados con diferentes antipsicóticos no encontró algún tipo de asociación entre A-241G y el fenotipo de respuesta, sin embargo, tampoco se realizó la distinción entre pacientes con respuesta en un segundo ensayo, resistentes o ultra-resistentes. Recientemente, coincidiendo con nuestro estudio, un meta-análisis llevado a cabo por Ma L. (2018)(92), encontró una asociación entre el alelo A y respuesta al tratamiento con risperidona.

DRD3. El último de los SNPs analizados, Ser9Gly (*DRD3*) mostró una tendencia en la cual el genotipo Ser/Gly y la condición de portador del alelo Gly se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes ultra-resistentes al compararse con los pacientes respondedores, valdría la pena explorar estas posibles asociaciones en análisis subsecuentes al incrementar el tamaño de la muestra, principalmente el grupo de ultra-resistentes y evaluar si alcanza un valor significativo. En dirección opuesta Shaik S. et al. (1996)(52) y Scharfetter J et al. (1999)(93), encontraron una asociación entre pacientes ultra-resistentes y el alelo Ser. Las limitaciones de estos estudios obedecen al criterio empleado para definir respuesta en base a la evaluación exclusiva del GAF y al tamaño de la muestra, respectivamente. También un meta-análisis de Gressier F. (2016)(94) refiere una asociación entre el alelo Ser y la pobre respuesta a clozapina.

Por otro lado, el trabajo de Hwang R (2011)(95) coincide con los resultados de nuestro estudio, en haber encontrado una asociación entre el alelo Gly y los pacientes ultra-resistentes, pero dentro de un modelo de interacción gen-gen con el alelo G del rs686 del *DRD1*.

Al considerar solamente dos grupos: respuesta vs. no respuesta, solamente se pudo apreciar una tendencia, los pacientes respondedores presentaron una frecuencia mayor para el genotipo Ser/Ser. De corroborarse este hallazgo en forma subsecuente, sería consistente con Ebstein R (1997)(56), Lane HY (2005)(58) y Ma L (2018)(92) quienes reportan en diferentes grupos étnicos, una asociación entre respuesta a antipsicóticos convencionales y el alelo Ser. Aunque por otro lado, está el estudio de Vehof J (2012)(61), quien dentro de sus resultados encontró una asociación entre respuesta y el alelo Gly; sin embargo, en su investigación sólo contempla antipsicóticos atípicos y la definición de respuesta está basada en forma exclusiva en la CGI.

También reportan una asociación entre el alelo Gly y la respuesta, estudios como el de Szekeres G (2004) (54) y Reynolds GP (2005) (57), pero incluyen pacientes con respuesta a clozapina dentro del grupo de pacientes respondedores. Lo anterior difiere en cuanto a la metodología de nuestro estudio y que consideramos una de sus principales fortalezas, al destacar la definición del grupo de pacientes con respuesta a clozapina como un fenotipo independiente (pacientes resistentes).

Shi Y et al (2017) incorporó en forma exitosa al SNP Ser9Gly en un modelo de cuatro-locus para predecir respuesta a tratamiento; en forma análoga el modelo de regresión propuesto por nosotros también a Val158Met para la predicción de la resistencia a tratamiento.

Para evaluar la consistencia de estos resultados o evaluar otras asociaciones que podrían replicar estudios previos, es necesario continuar esta línea de investigación e incluir otros sitios de investigación. En forma adicional, un mayor tamaño de muestra nos permitirá estratificar a los pacientes respondedores de acuerdo a la respuesta individual a antipsicóticos específicos, además de clozapina. Las variantes asociadas con los fenotipos podrían diferir de acuerdo a cada antipsicótico, aún y cuando por cuestiones prácticas se decide su clasificar en dos grandes grupos, tienen mecanismos de acción diferentes y actúan sobre una gama muy amplia de receptores, principalmente los antipsicóticos atípicos.

Una de las principales fortalezas del estudio consistió en que la totalidad de los pacientes respondedores cumplieron con un periodo de evaluación longitudinal; para los pacientes resistentes, se requirió mayor tiempo para documentar al menos un ensayo retrospectivo y otro prospectivo. Finalmente para la definición del grupo más complejo, el grupo de pacientes ultra-resistentes, se tuvo que recurrir principalmente a la información de los expedientes clínicos y las entrevistas a los médicos tratantes de los pacientes. La evidencia para justificar la ausencia completa de respuesta ante todo tipo de intervención requirió un mayor esfuerzo, por lo tanto, los sujetos para este grupo fueron los más difíciles de captar.

El fenotipo de respuesta es sumamente complejo, las diferencias encontradas por otros estudios en las asociaciones los genotipos, los alelos de los SNPs y fenotipos de respuesta, podrían estar relacionadas con la definición particular y las escalas/ criterios empleados en cada uno; ya que no existe un consenso universal para delimitar respuesta. Por otro lado, estudios longitudinales ofrecen la ventaja de poder validar y corroborar el fenotipo de respuesta, que también es susceptible de diferir y afinarse dependiendo del momento específico en el que se valore al paciente.

Otra de las pautas para proyectos a futuro, contempla también la incorporación de un número mayor de variables clínicas, demográficas y medioambientales, que en conjunto con las asociaciones genéticas, permitirán incrementar la precisión para predecir el fenotipo de respuesta.

Este es el primer estudio que contempla en forma integral la evaluación y graduación del espectro completo de respuesta en los pacientes con esquizofrenia, la distinción entre los pacientes con respuesta a antipsicóticos convencionales, los pacientes resistentes (que responden exclusivamente clozapina) y el grupo de ultra-resistentes, que no responden a ninguno de los antipsicóticos. Gran parte de la información que se encuentra publicada se enfoca sólo a uno de estos grupo, una decisión metodológica común consiste en agrupar a los pacientes con respuesta a clozapina junto con los que responden a cualquier otro antipsicótico, pero consistentemente se ha podido demostrar que este medicamento es superior en eficacia para el manejo de los pacientes resistentes. Hasta el día de hoy no ha sido posible explicar cual es el mecanismo de acción al cual atribuir esta característica.

La información en el campo de la farmacogenética en población mexicana es prácticamente inexistente, estudios como este son muy relevantes ya que no deben extrapolarse en forma automática los resultados encontrados en un grupo étnico diferente al nuestro. Este estudio ofrece un panorama general y preliminar por ahora, de la distribución de frecuencias y genotipos de polimorfismos de genes que en forma plausible podrían participar en la respuesta terapéutica al tratamiento con antipsicóticos.

En resumen, retomando los hallazgos más importantes de este proyecto, para el SNP Val158Met; el genotipo Val/Val y el alelo Val podrían estar asociados con la respuesta al tratamiento con antipsicóticos convencionales. Mientras que el genotipo Met/Met y el alelo Met se encontrarían asociados a la ausencia de respuesta. De acuerdo a los resultados del análisis del SNP Ser9Gly, el alelo Ser también sugiere una asociación con el grupo de pacientes respondedores. En relación al *DRD2*, no se encontraron asociaciones para los polimorfismos Taq1A, C939T y C376G; será importante observar si esto se mantiene en forma consistente o emerge algún tipo de asociación al incrementar el tamaño de muestra. El único hallazgo significativo fue en relación al SNP A-241G, sugiriendo una asociación entre el alelo G y el grupo de pacientes con respuesta a clozapina; lo cual es un dato interesante a seguir explorando puesto que este medicamento no presenta una afinidad notable por este receptor. Finalmente, el alelo Gly de Ser9Gly se encontró asociado al grupo de pacientes con ausencia de respuesta a cualquier antipsicótico, el definido como de ultra-resistentes.

Al momento actual, la hipótesis dopaminérgica, continúa siendo la mejor explicación para el desarrollo de los síntomas positivos del trastorno; la definición de respuesta/resistencia/ultra-resistencia sigue enfocándose en gran medida en la persistencia de éstos. Es posible

que el sistema dopaminérgico no sea el único involucrado en la respuesta al tratamiento con los antipsicóticos, lo cual cobra más importancia al evaluar el resto de las dimensiones sintomáticas; principalmente síntomas negativos y cognitivos. Algunos de los resultados de acuerdo a los diferentes polimorfismos pueden influir en el nivel de global, mientras que otros podrían tener un poder predictivo en un tipo específico de respuesta (dimensiones sindromáticas de la esquizofrenia). Cada SNPs puede tener un papel de participación menor, pero en forma aditiva podrían conformar un rol mayor en la variación de la respuesta individual. Los estudios de asociación entre los diferentes fenotipos de respuesta ofrecen una nueva oportunidad de explorar desde el punto de vista genético y biológico una posible explicación para los mecanismos de acción de los diferentes antipsicóticos y también contribuir en la definición de la etiopatología de la esquizofrenia. La posibilidad de identificar diferentes combinaciones o “firmas” con marcadores genéticos asociadas a la respuesta al tratamiento con antipsicóticos específicos, permitirá abreviar múltiples ensayos y finalmente reducir los tiempo de duración de síntomas psicóticos mal tratados.

XI. Anexos.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE LOS DIFERENTES FENOTIPOS DE RESPUESTA A LOS ANTIPSICÓTICOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.

CLÍNICA DE ESQUIZOFRENIA.

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación, que se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, **en la Clínica de Esquizofrenia**; este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Su participación es totalmente libre y voluntaria, si decide no participar no se afectará en absoluto su atención en este Instituto. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Programa a efectuar. La esquizofrenia es un trastorno mental crónico en el cual intervienen múltiples factores y hasta la fecha las causas exactas de este padecimiento se desconocen. Estudios realizados en familias muestran que existen causas genéticas que originan esta enfermedad; sin embargo, hasta la fecha no se sabe cuántos y cuáles son éstos genes. De la misma manera, la respuesta favorable a los medicamentos está relacionada con el tipo de genes que cada individuo tiene, de tal manera que identificar los genes asociados con la eficacia a un determinado tratamiento, podrá ayudar en un futuro a que los pacientes reciban el tratamiento farmacológico más adecuado y con menos efectos no deseados (efectos colaterales).

Se le invita a participar en este estudio debido a que durante la valoración psiquiátrica se le diagnosticó con esquizofrenia y como parte del tratamiento habitual de su tratamiento recibirá medicamentos antipsicóticos.

El presente estudio, tiene como objetivo analizar algunos genes que pudieran estar asociados con la respuesta y los posibles efectos no deseados (colaterales), que pudieran presentarse con el medicamento que recibirá. Aunque los antipsicóticos, pueden ser un tratamiento efectivo para los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, algunos de los pacientes no responden a estos medicamentos. Los datos derivados de este estudio no impactarán en forma directa el resultado del tratamiento que usted recibe, los datos obtenidos pueden proporcionar información útil para conocer algunos de los factores genéticos involucrados en la respuesta a los antipsicóticos. El participar en este estudio permitirá evaluar si está recibiendo el tratamiento adecuado de acuerdo a las guías de práctica clínica más recientes.

Su participación consistirá en proporcionar una muestra de sangre para el análisis genético y de su cooperación para contar con la mayor cantidad posible de información sobre su padecimiento y tratamiento, con el propósito de observar la respuesta y los efectos del tratamiento que está recibiendo.

¿De qué forma participará? Sí decide participar proporcionará una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml (una cucharada), por medio de un piquete en el antebrazo, la cual contiene células de donde extraerán su ADN. Además se le aplicarán ya sea una sola entrevista o hasta un máximo de 5 mediciones de seguimiento (Mes 3, Mes 6, Mes 12 y Mes 18) en las cuales se aplicarán algunos cuestionarios, dependiendo de la cantidad de información que se requiera para este estudio.

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento? El riesgo al que se expone Usted al ser tomadas las muestras de sangre, es el de un leve dolor agudo y pasajero por el piquete y en raras ocasiones un pequeño moretón que sana en cuestión de días. Se le asegura además que los utensilios empleados para la toma de la sangre son nuevos y estériles.

¿Cuáles son sus derechos como participante? Su participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que no desee participar no afectará negativamente de ninguna manera la calidad de la atención médica que recibe en esta institución.

El participar en este estudio le proporcionará una consulta de evaluación sin costo. Además, su participación contribuirá en el estudio de los genes asociados a la respuesta de los medicamentos antipsicóticos.

¿Su participación en el estudio implica algún gasto adicional? Este estudio no implica ningún gasto adicional para Usted. Las citas, evaluaciones y estudios que incluye el protocolo no tendrán costo.

CONFIDENCIALIDAD: Su identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Además, para salvaguardar su anonimato, a sus datos y muestras se les asignará un código numérico, de tal manera que será imposible su identificación, sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente. La información que brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio.

Contacto: Si tiene alguna pregunta, puede contactar a los investigadores responsables de este estudio: Dr. Raúl Iván Escamilla Orozco a los tel. 41605254, 41605263 y a la Dra. Beatriz Camarena Medellín al tel. 41605075.

Consentimiento y firmas: Usted ha hablado directamente con el investigador clínico responsable y este ha contestado todas sus preguntas en términos que ha podido entender. Además, entiende que en cualquier momento puede consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio. Entiende que es su derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento su participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en su cuidado médico dentro de esta Institución. Usted es libre de abandonar el estudio en cualquier momento que lo desee, sin que se vea afectada la atención médica que recibe en esta institución.

Asimismo, su muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que lo solicite. La custodia de este material estará a cargo de la M. en C. Beatriz Camarena en el departamento de Genética de esta Institución. Basado en esta información, acepta Usted voluntariamente participar en este estudio. Recibe una copia de este formato de consentimiento informado.

Nombre y firma del Paciente.

Fecha

Nombre y firma del investigador.

Fecha

Nombre y firma del Testigo 1.

Fecha

Nombre y firma del Testigo 2.

Fecha

C A R T A D E C O N S E N T I M I E N T O I N F O R M A D O

P A R A E L R E S G U A R D O D E M U E S T R A S
B I O L Ó G I C A S

CLÍNICA DE ESQUIZOFRENIA

Proyecto: **ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE LOS DIFERENTES FENOTIPOS DE RESPUESTA A LOS ANTIPSICÓTICOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.**

Usted aceptó participar en el presente estudio que tiene como objetivo investigar sólo algunos de los genes conocidos (*DRD2*, *DRD3*, *5HT2A*, *5HT2C*, *COMT*, *MDR1*, *CYP 2D6* y *CYP1A*). Que se encuentran relacionados con la respuesta al tratamiento de la enfermedad que padece. Sin embargo, existen otros genes que también podrían estar involucrados en el desarrollo de dicho padecimiento. De tal manera, se le invita a que su muestra sea almacenada por **10 años** en el departamento de Genética, bajo el resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellin en el departamento de Genética, para que en un futuro sean analizados otros genes de la misma línea de investigación que en este momento no están disponibles en el laboratorio. **Cumpliendo los 10 años, su muestra será destruida.**

Su muestra será manejada por medio de códigos numéricos que hacen imposible su identificación. La información de su número de identificación solo será registrada en formatos de investigación bajo resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín. Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad no será revelada. Si usted no desea que su muestra quede almacenada, ésta se destruirá inmediatamente después de concluir el análisis para el presente estudio, sin que se vea afectada la atención médica que recibe de esta institución.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, por favor comuníquese con el Investigador principal el Dr. Raúl Escamilla Orozco al teléfono 41605254 o 41605263 en horarios regulares de trabajo de lunes a viernes.

Estoy de acuerdo en que el material genético sea almacenado en el departamento de genética para futuros estudios:

Si No

Firma del paciente: _____ Fecha _____

Nombre y firma del investigador.

Fecha

Nombre y firma del Testigo 1.

Fecha

Nombre y firma del Testigo 2.

Fecha

La Escala de Evaluación Funcional para el Tratamiento Integral de la Esquizofrenia. FACT-Sz (Suzuki 2008)(28)

Apéndice B: Evaluación funcional para el tratamiento exhaustivo de esquizofrenia: FACT-Sz.

Nota: Asume un estado en el que el paciente vive sólo sin asistencia. El funcionamiento social es juzgado a partir de aquello que los pacientes pueden realizar, con la consideración de lo esperado que realicen en base a su rol social respectivo (lugar de trabajo, escuela o casa) en la última semana. El punto de corte de 60 o más debe buscarse como meta del tratamiento. Con este instrumento se mide el funcionamiento social y la gravedad de los síntomas se describe únicamente para servir de orientación general. Es recomendable determinar un puntaje que pueda representar aproximadamente el porcentaje que están cubriendo de sus respectivos roles. Lea desde las puntuaciones más bajas y sitúe a los pacientes en donde corresponda.

90-100: Sin disfunción, con o sin algunos esfuerzos subjetivos. El estado se clasificará como de completo funcionamiento social. Los pacientes pueden desempeñar su papel social a un 100%. Aún cuando los pacientes tengan algunas quejas menores y ellos las encuentren como pequeñas molestias, los síntomas, si alguno está presente, no son notorios para otras personas. Las relaciones interpersonales son muy naturales. Socialmente son completamente independientes y muestran un funcionamiento completo, al igual que las contrapartes saludables.

La puntuación de 100 significa un funcionamiento completo sin ningún problema en absoluto.

80-89: Funcionamiento social aceptable e independencia. Esta será en forma realista la mejor meta de tratamiento (es decir recuperación) Los pacientes de alguna forma se adaptan a las circunstancias en general exitosamente y por lo general pueden realizar casi todo lo que se supone que hagan. Son eventualmente independientes, mientras que su evaluación subjetiva podría no ser tan buena. Sin embargo, es aceptable, por lo menos objetivamente. Es probable que muestren únicamente gravedad mínima para todos los ítems en los instrumentos de evaluación convencionales para esquizofrenia. Difícilmente se ven enfermos. Muestran en gran parte un funcionamiento adecuado en situaciones competitivas. Serán financieramente independientes en cierta forma.

70-79: Discapacidad mínima. El estado se clasificará como remisión en una definición convencional. Los pacientes muestran dificultades sociales leves y podrían requerir asistencia pero únicamente en menor grado. Aunque es probable que ocasionalmente fallen en terminar lo que tienen que hacer, los problemas en la vida social son leves. Los pacientes ocasionalmente faltan al trabajo, la escuela o las labores del hogar, sin embargo, de alguna forma permanecen contratados, no reprueban un año ó realizan las cosas del hogar en orden. Los síntomas estarán en un nivel leve. Las relaciones con los demás se asociarán a alguna dificultad. Las situaciones competitivas son difíciles para ellos. Financieramente podrán ser marginalmente independientes.

60-69: Discapacidad leve. Los pacientes serán externos y la observación clínica probablemente a ser seleccionada. Los pacientes tienen dificultad para vivir sin asistencia y es probable que necesiten recursos sociales (ej: servicios de cuidados de día y ayuda a domicilio). Ellos se mantienen de alguna forma dentro del marco de los servicios sociales. Por si mismos no son capaces de reunir criterios para el trabajo, la escuela o labores del hogar. Las relaciones con los demás son difíciles, juzgando desde los estándares sociales, se las arreglan para vivir (en la comunidad) sin problemas notables. Sin embargo, aún situaciones menos competitivas son con frecuencia difíciles. Es probable que parezcan enfermos en alguna medida.

50-59: Discapacidad moderada. Si ya están siendo tratados, podría considerarse un cambio en la estrategia del tratamiento (por ejemplo cambiar o aumentar los antipsicóticos). Los pacientes muestran restricción social al grado en que podrán muy seguramente necesitar recursos sociales moderados (incluyendo financieros) para vivir. En esta situación vivir solo es más difícil aún con asistencia. Se les dificulta utilizar los recursos sociales por si mismos y los problemas en la vida son molestos. Las relaciones interpersonales son más bien restringidas y problemáticas. Es probable que muestren algunos síntomas moderados o más graves. Las situaciones competitivas son ciertamente difíciles para ellos.

40-49: Disfunción notable. Si ésta resulta después de intervenciones adecuadas, los pacientes podrían ser clasificados como casos resistentes al tratamiento. Los pacientes de alguna forma hacen su vida con apoyo extenso, que es en su mayoría inadecuado. El funcionamiento social es altamente restringido. Aún con asistencia substancial, ellos tan sólo se manejan a sí mismos en forma marginal y frecuentemente resultan

problemas. Síntomas clave de por lo menos gravedad notable tendrán impacto negativo substancial en el paciente. Se verán como enfermos. Es probable que financieramente sean completamente dependientes.

30-39: Discapacidad significativa. Será probable el tratamiento hospitalario o difícil darlos de alta. A pesar de que los pacientes reciben apoyo extenso, difícilmente pueden sostener una vida independiente. Los problemas que los incapacitan para vivir en la comunidad casi siempre están presentes. La habilidad para el autocuidado está gravemente comprometida. Las actividades interpersonales significativas en su mayoría están ausentes. Se ven más bien enfermos. La vida es frecuentemente disfuncional o descontrolada. El tratamiento hospitalario deberá ser considerado seriamente o la discapacidad funcional sería un argumento en contra de se egreso; es una indicación relativa del tratamiento hospitalario. No pueden ganar dinero.

20-29: Discapacidad extrema. La hospitalización está claramente señalada. Los pacientes no pueden hacer casi nada por sí mismos. Vivir sólo es simplemente imposible. Funcionan muy poco en cada aspecto (aún internados y con asistencia extensa) y la vida es siempre disfuncional y descontrolada con problemas y dificultades. El funcionamiento social es esencialmente ausente. Es probable que por lo menos algunos síntomas clave sean peores que graves. El tratamiento hospitalario es seguramente necesario.

10-19: Disfunción franca: Es un estado grave que llama a un remedio inmediato. Los pacientes no pueden hacer más que mantener sus vidas. Todo lo que pueden hacer es comer, ir al baño, etc., que es únicamente parcialmente posible ó más bien difícil aún con asistencia extraordinariamente extensa. La vida es completamente disfuncional, descontrolada y dependiente. No hay siquiera un trazo de funcionamiento social. Se ven totalmente enfermos.

0-9: Disfunción que amenaza la vida. La hospitalización está absolutamente indicada, muy probablemente con restricciones del comportamiento. Los pacientes de hecho tratan de quitarse la vida o de lastimar a otros. Podrían rehusarse a comer ó beber para mantener la vida. Son totalmente incontrolables y constantemente peligrosos para sí mismos y para otros. Dejar la situación podría resultar en el estado potencial de amenaza para la vida.

La puntuación de 0 indica muerte (por suicidio u homicidio)

XII. Bibliografía:

1. Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: Are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1130–44.
2. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. *Schizophr Res.* 2008;106(2–3):89–107.
3. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016;388(July): 86–97.
4. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Nice THE, PSYCHOSIS and Schizophrenia in adults. On G, Edition U. National Clinical Guideline Number 178. 2014. 300-358.
5. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *British Medical Journal Publishing Group* 2014;348:g1173
6. Tandon R, Nasrallah H a, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1-3):1–23.
7. Elkis H. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30(3):511–33.
8. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39(2):239–65.
9. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(4):505–24.
10. Yamanaka H, Kanahara N, Suzuki T, Takase M, Moriyama T, Watanabe H. Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia: An analysis of multi-factors predicting long-term prognosis. *Schizophr Res;* 2016;170(2–3):252–8.
11. Fond G, Jamain S, Tamouza R, Arango C, Fleischhacker WW The Promise of Biological Markers for Treatment Response in First-Episode Psychosis: A Systematic Review. *Schizophr Bull* 2015;41(3):559–73.
12. Vojvoda D, Grimmell K, Sernyak M, Yale CMM. Monozygotic twins to clozapine. *Lancet.* 1995;347(January 6):61.
13. Mata I, Madoz V, Arranz MJ, Sham P, Murray RM. Olanzapine: concordant response in monozygotic twins with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2001;(178):86.
14. Marković J, Pleštic S, Kostic J. Concordant response to pharmacotherapy in monozygotic twins with schizoaffective disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(23):3262–4.
15. Hoyer C, Kranaster L, Leweke FM. Familial Differential Treatment Response in Schizophrenia – Lessons From a Case of Three Affected Siblings. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43:196–7.

16. Pouget J.G., Müller D.J. Pharmacogenetics of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia. In: Yan Q. (eds) *Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, vol 1175. Humana Press, New York, NY (2014): 557-588.
17. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009;110(1–3):1–23.
18. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.* 2013;150(1):3–10.
19. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(November):1-23
20. Pino O, Guilera G, Gómez Benito J, Najas García A, Rojo Rodés E. Neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión sobre las teorías de la esquizofrenia. *Actas españolas Psiquiatr* 2014;42(4):185–95.
21. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *J Psychopharmacol* 2015;29(2):97–115.
22. Maia TV., Frank MJ. An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2017; 52–66.
23. Hope J, Castle D, Keks NA Brexpiprazole: a new leaf on the partial dopamine agonist branch. *Australasian Psychiatry* 2018; 26(1), 92-94.
24. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review. *Schizophr Res*; 2011;133(1–3):54–62.
25. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. *Psychiatry Res* 2012;197(1–2):1–6.
26. Fresan A, De La Fuente-Sandoval C, Loyzaga C, Garcia-Anaya M, Meyenberg N, Nicolini H. A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2005;72(2–3):123–9.
27. Fong TCT, Ho RTH, Wan AHY, Siu PJCY, Au-Yeung FSW. Psychometric validation of the consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Compr Psychiatry* 2015;62:204–8.
28. Kopelowicz A, Ventura J, Liberman RP, Mintz J. Consistency of brief psychiatric rating scale factor structure across a broad spectrum of schizophrenia patients. *Psychopathology.* 2007;41(2):77–84.
29. Suzuki T, Uchida H, Nomura K, Takeuchi H, Nakajima S, Tanabe A. Novel rating scales for schizophrenia - Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz) and Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz). *Schizophr Res* 2008;106(2–3):328–36.

30. Farooq S, Agid O, Foussias G, Remington G. Using treatment response to subtype schizophrenia: Proposal for a new paradigm in classification. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1169–72.
31. Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(1):3–19.
32. Blanc O, Brousse G, Meary A, Leboyer M, Llorca PM. Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: Pharmacodynamic aspects. Review and implications for clinical research. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(2):139–60.
33. Zhang J-P, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:9–37.
34. Amato D, Vernon AC, Papaleo F. Dopamine, the antipsychotic molecule: a perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2018 Feb;85:146-159.
35. Xu Q, Wu X, Xiong Y, Xing Q, He L, Qin S. Pharmacogenomics can improve antipsychotic treatment in schizophrenia. *Front Med.* 2013;7(2):1–11.
36. Blasi G, Selvaggi P, Fazio L, Antonella Antonucci L, Taurisano P, Masellis R. Variation in Dopamine D2 and Serotonin 5-HT2A Receptor Genes is Associated with Working Memory Processing and Response to Treatment with Antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* Nature Publishing Group; 2015;6(November 2014):1–34.
37. Suzuki A, Kondo T, Mii K, Furukori H, Nagashima U, Ono S. Association between Taq1A dopamine receptor polymorphism and psychopathology of schizophrenia in Japanese patients. *Prog in Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat.* 2000; 24: 1105-1113
38. Zhang J-P, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2010;167(7):763–72.
39. Schäfer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, et al. Association of Short-Term Response to Haloperidol Treatment With a Polymorphism in the Dopamine D2 Receptor Gene. *Am J Psychiatry.* 2001;(158):802–4.
40. Dahmen N, Müller MJ, Germeyer S, Rujescu D, Angheliescu I, Hiemke C. Genetic polymorphisms of the dopamine D2 and D3 receptor and neuroleptic drug effects in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001;49(1–2):223–5.
41. Vijayan NN, Bhaskaran S, Koshy L V, Natarajan C, Srinivas L, Nair CM. Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population. *Behav Brain Funct.* 2007;3(34): 1-12
42. Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Ikeda M, Ozaki N. Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics J.* 2003;3(6):356–61.

43. Hwang R, Shinkai T, De Luca V, Müller DJ, Ni X, Macciardi F. Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D2 receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations. *Psychopharmacology*. 2005;181(1):179–87.
44. Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce H. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2006;163(3):529–31.
45. Xing Q, Qian X, Li H, Wong S, Wu S, Feng G. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(5):631–7.
46. Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kitajima T, Yoshimura R, Hashimoto S. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2008;9(10):1437–43.
47. Fijal BA, Kinon BJ, Kapur S, Stauffer VL, Conley RR, Jamal HH. Candidate-gene association analysis of response to risperidone in African-American and white patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J*; 2009;9(5):311–8.
48. Nuntamool N, Ngamsamut N, Vanwong N, et al. Pharmacogenomics and Efficacy of Risperidone Long-Term Treatment in Thai Autistic Children and Adolescents. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(4): 316–324.
49. Gang M, ZangDong H, WenLi F, Wei T, Huang K. The Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and risk of schizophrenia: An association study and a large meta-analysis. *Schizophr Res*. 2008;101(1–3):26–35.
50. Roberts RC, Roche JK, Conley RR, Lahti AC. Schizophrenia : Relationship To Treatment Response. 2009;63(6):520–30.
51. Leggio GM, Bucolo C, Platania CBM, Salomone S, Drago F. Current drug treatments targeting dopamine D3 receptor. *Pharmacol Ther* 2016;165:164–77.
52. Shaikh S, Collier DA, Sham PC, Ball D, Aitchison K, Vallada H. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum Genet*. 1996;97(6):714–9.
53. Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K, Fuchs K, Fathi N, Gebhardt C. Dopamine D3 receptor gene and response to Clozapine. *Biol Psychiatry*. 1999;45(8):17–20.
54. Szekeres G, Keri S, Juhasz A, Rimanoczy A, Szendi I, Czimmer C. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;124B(1):1–5.
55. Malhotra AK, Goldman D, Buchanan RW, Rooney W, Clifton A, Kosmidis MH. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol Psychiatry* 1998;3(1):72–5.

56. Ebstein R, Macciardi F, Heresco-Levi U, Serretti A, Blaine D, Verga M. Evidence for an Association between the Dopamine D3 Receptor Gene DRD3 and Schizophrenia. *Hum Hered.* 1997;47(1):6–16.
57. Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, Sun J, Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(2):143–51.
58. Lane HY, Hsu SK, Liu YC, Chang YC, Huang CH, Chang WH. Dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(1):6–11.
59. Hwang R, Zai C, Tiwari a, Müller DJ, Arranz MJ, Morris a G. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J* 2010;10(November 2009):200–18.
60. Adams DH, Sandra C, Farmen M, Downing, AnnCatherine M. Breier A, Houston JP. Dopamine receptor D3 genotype association with greater acute positive symptom remission with olanzapine therapy in predominately caucasian patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23:267–74.
61. Vehof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Alizadeh BZ, Snieder H, et al. Clinical response to antipsychotic drug treatment: Association study of polymorphisms in six candidate genes. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(9):625–31.
62. Xu Q, Wu X, Li M, Huang H, Minica C, Yi Z, et al. Association studies of genomic variants with treatment response to risperidone, clozapine, quetiapine and chlorpromazine in the Chinese Han population. *Pharmacogenomics J* 2015;(April):1–9.
63. Terzić T, Kastelic M, Dolžan V, Plesničar BK. Genetic polymorphisms in dopaminergic system and treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2016;28(2):127–31.
64. Illi A, Mattila KM, Kampman O, Anttila S, Roivas M, Lehtimäki T, et al. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(5):429–34.
65. Šagud M, Mück-Šeler D, Mihaljević-Peješ A, Vuksan-Ćusa B, Živković M, Jakovljević M, et al. Catechol-O-methyl transferase and schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2010;22(2):270–4.
66. Herken H, Erdal ME. Ovid: Catechol-O -methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 2001;11(2):105–9.
67. Illi A, Kampman O, Hanninen K, Anttila S, Mattila KM, Katila H. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype and response to antipsychotic medication in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2007;22:211–5.

68. Inada T, Nakamura A, Iijima Y. Relationship Between Catechol- O - Methyltransferase Polymorphism and Treatment-Resistant Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2003;120B:35–9.
69. Gupta M, Bhatnagar P, Grover S, Kaur H, Baghel R, Bhasin Y. Association studies of catechol- O-methyltransferase (COMT) gene with schizophrenia and response to antipsychotic treatment. *Pharmacogenomics* 2009;10(3):385–97.
70. Zhao Q-Z, Liu B-C, Zhang J, Wang L, Li X-W, Wang Y. Association between a COMT polymorphism and clinical response to risperidone treatment: a pharmacogenetic study. *Psychiatr Genet* 2012;22(6):298–9.
71. Gao S, Hu Z, Cheng J, Zhou W, Xu Y, Xie S. Impact of catechol-o-methyltransferase polymorphisms on risperidone treatment for schizophrenia and its potential clinical significance. *Clin Biochem The Canadian Society of Clinical Chemists*; 2012;45(10–11):787–92.
72. Kang CY, Xu XF, Liu H, Shi ZY, Xu HH, Yang JZ. Interaction of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158 Met genotype and risperidone treatment in Chinese Han patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;176(1):94–5.
73. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, Rampino A, Sinibaldi L, Douzgou S. COMT Val158Met polymorphism predicts negative symptoms response to treatment with olanzapine in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;95(1–3):253–5.
74. Molero P, Ortuño F, Zalacain M, Patiño-García A. Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment. *Pharmacogenomics J* 2007;7(6):418–26.
75. Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Vázquez-Bourgon J, Mata I, Carrasco-Marín E, Vázquez-Barquero JL, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and negative symptoms after acute antipsychotic treatment in first-episode non-affective psychosis. *Psychiatry Res* 2011;185(1–2):286–9.
76. Tybura P, Samochowiec A, Beszlej A, Grzywacz A, Mak M, Frydecka D. Some dopaminergic genes polymorphisms are not associated with response to antipsychotic drugs in schizophrenic patients. *Pharmacol Reports.* 2012;64(3):528–35.
77. Bosia M, Lorenzi C, Pirovano A, Guglielmino C, Cocchi F, Spangaro M. COMT Val158Met and 5-HT1A-R -1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom. 2015;16:35–44.
78. Bosia M, Zanoletti A, Spangaro M, Buonocore M, Bechi M, Cocchi F. Factors affecting cognitive remediation response in schizophrenia: The role of COMT gene and antipsychotic treatment. *Psychiatry Res* 2014;217(1–2):9–14.
79. Woodward ND, Jayathilake K, Meltzer HY. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;90(1–3):86–96.
80. O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey L, Owens N, Migone M, Harries R. Compliance

therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia. *BMJ* 2003;327:834.

81. Haro JM, Kamath S a, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003;107(416):16–23.
82. Velligan DI, Lam YWF, Glahn DC, Barrett JA, Maples NJ, Ereshefsky L, et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: A review of the literature. *Schizophr Bull.* 2006;32(4):724–42.
83. González-Castro TB, Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Pool García S, Genis A, Nicolini H. Distribution of the Val108/158Met polymorphism of the COMT gene in healthy Mexican population. *Gene* 2013;526(2):454–8.
84. Seeman M V. Gender Differences in the Prescribing of Antipsychotic Drugs. *Am J Psychiatry.* 2004 Aug;161(8):1324-33.
85. Canuso CM, Pandina G. Gender and Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40(4):178-90.
86. Umbricht DS, Wirshing WC, Wirshing D a, McMeniman M, Schooler NR, Marder SR. Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63(5):420–4.
87. Victoroff J, Coburn K, Reeve A, Sampson S, Shillcutt S. Pharmacological management of persistent hostility and aggression in persons with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;26(4):283–312.
88. Lee J, Psych M, Takeuchi H, Fervaha G, Sin GL, Psych M. Subtyping Schizophrenia by Treatment Response : Antipsychotic Development and the Central Role of Positive Symptoms. *Can J Psychiatry.* 2015;60(11):515–22.
89. Gupta M, Chauhan C, Bhatnagar P, Gupta S, Grover S, Singh PK, et al. Genetic susceptibility to schizophrenia: role of dopaminergic pathway gene polymorphisms. *Pharmacogenomics.* 2009;10:277–91.
90. Huang E, Zai CC, Lisoway A, Maciukiewicz M, Felsky D, Tiwari AK, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizo-affective disorder patients: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:1–12.
91. Vargas ID. Estudio de asociación entre variantes genéticas del gen DRD2 y la respuesta clínica a los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia. Tesis para obtener el grado de Maestría en Ciencias Médicas U.N.A.M. 2013.
92. Ma L, Zhang X, Xiang Q, et al. Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* Epub 2018 Aug 13.
93. Scharfetter J. Pharmacogenetics of dopamine receptors and response to antipsychotic drugs in schizophrenia--an update. *Pharmacogenomics*

2004;5(6):691–8.

94. Gressier F, Porcelli S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of clozapine response and induced weight gain: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(2):163–185.
95. Hwang R, Souza RP, Tiwari AK, Zai CC, Müller DJ, Potkin SG, et al. Gene – gene interaction analyses between NMDA receptor subunit and dopamine receptor gene variants and clozapine response. Preliminary Communication. *Pharmacogenomics.* 2011;12(2):277–91.
96. Shi Y, Li M, Song C, et al. Combined study of genetic and epigenetic biomarker risperidone treatment efficacy in Chinese Han schizophrenia patients. *Transl Psychiatry.* 2017;7(7):e1170.