

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA I QUÍMICA TERAPÉUTICA

**ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS EN LOS GENES
ECA, *COMT* Y *CYP2D6* CON EL RIESGO DE DESARROLLAR SÍNTOMAS
EXTRAPIRAMIDALES POR ANTIPSICÓTICOS Y EL RIESGO DE
ESQUIZOFRENIA**

ANNA CRESCENTI SAVALL 2007

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y QUÍMICA TERAÉUTICA

PROGRAMA DE DOCTORADO MEDICAMENTOS, ALIMENTACIÓN Y SALUD

BIENIO 2003-2005

**ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS EN LOS GENES
ECA, *COMT* Y *CYP2D6* CON EL RIESGO DE DESARROLLAR SÍNTOMAS
EXTRAPIRAMIDALES POR ANTIPSICÓTICOS Y EL RIESGO DE
ESQUIZOFRENIA**

Memoria presentada por Anna Crescenti Savall para optar al título de doctor por la
universidad de Barcelona

Directora: Amalia Lafuente Flo

Doctoranda:

ANNA CRESCENTI SAVALL 2007

Als meus pares Robert i M^a José

- AGRAÏMENTS -

Aquesta tesis s'ha realitzat gràcies al suport rebut per algunes persones imprescindibles en l'elaboració d'aquest projecte, a les que vull dedicar unes breus paraules per a demostrar la meva gratitud.

En primer lloc, els meus agraïments a la Dra. Amàlia Lafuente, directora d'aquesta tesis, per tot el seu recolzament constant. La seva disponibilitat en tot moment i les seves orientacions m'han aportat una experiència molt positiva tant acadèmica com personalment.

Als membres del Departament de Farmacologia de la Facultat de Medicina, especialment al Sergi Mas i a la Patrícia Gassó, per ser tan bons companys.

Als membres del Servei de Psiquiatria de l'Hospital Clínic de Barcelona que han participat en aquest projecte, especialment al Dr. Miquel Bernardo, a la Dra. Rosa Catalán i a la Dra. Anna Mané, ja que sense el treball de tots ells no hauria estat possible la realització d'aquesta tesis.

A les infermeres de la Sala d'Hospitalització del Servei de Psiquiatria de l'Hospital Clínic, i a la companya Ester Planas, per la seva col·laboració essencial en el reclutament de pacients.

Al Paco, per ajudar-me amb la correcció de la tesis, que no és una feina fàcil.

Als meus amics, per estar sempre al meu costat, en les estones bones i en les que no ho són tant. I al Dídac, per fer més feliç la meva vida.

Finalment, a la meva família, als meus germans Carles i Marc, per haver-me ajudat a no desanimar-me en aquells moments difícils i als meus pares, pel seu suport incondicional durant tota la meva vida.

Gràcies a tots.

-ÍNDICE-

INTRODUCCIÓN

1. LA ESQUIZOFRENIA.....	17
1.1. ¿Qué es la esquizofrenia?.....	17
1.2. Diagnóstico.....	17
1.3. Manifestaciones clínicas.....	18
1.3.1. Síntomas de la esquizofrenia	
1.3.2. Subtipos de esquizofrenia	
1.4. Evolución y pronóstico.....	22
1.5. Epidemiología.....	22
1.5.1. Incidencia y prevalencia	
1.5.2. Mortalidad y comorbilidad	
1.6. Tratamiento.....	24
1.7. Etiología.....	24
1.7.1. Factores de riesgo genético	
1.7.2. Factores de riesgo ambientales	
1.8. Fisiopatología.....	26
1.8.1. Neurobiología estructural y funcional de la esquizofrenia	
1.8.2. Neuroquímica de la esquizofrenia	
1.8.3. Hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia	
1.9. Consecuencias de la esquizofrenia.....	31
2. TRASTORNO BIPOLAR Y OTRAS ENFERMEDADES MENTALES RELACIONADAS CON LA ESQUIZOFRENIA.....	32
2.1. Trastorno bipolar.....	33
2.2. Otros trastornos relacionados con la esquizofrenia.....	35
3. SISTEMA DOPAMINÉRGICO.....	38
3.1. Vías cerebrales dopaminérgicas.....	38
3.2. Receptores dopaminérgicos.....	41
3.3. Dopamina: síntesis, almacenamiento y liberación.....	42
3.3.1. Regulación de la liberación de dopamina: las angiotensinas	
3.3. Dopamina: recaptación y metabolismo.....	46

4. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS.....	48
4.1. Aspectos históricos y clasificación.....	48
4.2. Eficacia de los antipsicóticos.....	50
4.2.1. Eficacia de los fármacos APs en el trastorno bipolar	
4.3. Efectos secundarios de los antipsicóticos.....	54
4.3.1. Síntomas extrapiramidales (EPS)	
4.3.2. Consecuencias de los EPS	
4.3.3. Otros efectos secundarios de los APs	
4.4. Teorías de los mecanismos de acción de los antipsicóticos.....	63
4.4.1. Unión a los receptores de dopamina D₂	
4.4.2. Otros factores implicados en el mecanismo de acción de los APs	
4.5. Metabolismo de los antipsicóticos.....	71
4.5.1. El citocromo P450	
4.5.2. Variabilidad en el metabolismo de los APs	
5. GENÉTICA Y FARMACOGÉNÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA Y DE LOS EPS.....	76
5.1. Bases genéticas de la esquizofrenia y de los EPS.....	76
5.2. Farmacogenética de la esquizofrenia y de los EPS.....	77
5.2.1. Definición de farmacogenética y farmacogenómica	
5.2.2. Definición y clases de polimorfismos	
5.2.3. Tipos de SNPs y su funcionalidad	
5.2.4. Dificultades en establecer la relación genotipo-fenotipo en los estudios de farmacogenética	
5.2.5. Avances tecnológicos que facilitan el desarrollo de la farmacogenética	
5.3. Los genes <i>ECA</i>, <i>COMT</i> y <i>CYP2D6</i> en la farmacogenética del sistema dopaminérgico.....	82
5.3.1. Proteína ECA	
5.3.2. Proteína COMT	
5.3.3. El citocromo CYP2D6	

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6. HIPÓTESIS.....	95
6.1. Polimorfismos en los genes <i>ECA</i>, <i>COMT</i> y <i>CYP2D6</i> y riesgo de desarrollar EPS.....	95
6.2. Polimorfismos en los genes <i>ECA</i>, <i>COMT</i> y <i>CYP2D6</i> y riesgo de desarrollar esquizofrenia.....	96
7. OBJETIVOS.....	98

MATERIAL Y MÉTODOS

8. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	101
9. SUJETOS.....	102
9.1. Reclutamiento de pacientes.....	102
9.2. Consentimiento informado.....	103
9.3. Correcciones para homogeneizar el tratamiento.....	104
10. MÉTODOS ANALÍTICOS.....	105
10.1. Genotipado del polimorfismo <i>ECA</i> I/D	105
10.2. Genotipado del polimorfismo <i>COMT</i>Val158Met	107
10.3. Genotipado del polimorfismo <i>COMT</i> -278A/G.....	108
10.4. Genotipado de los polimorfismos <i>CYP2D6</i>*3, <i>CYP2D6</i>*4, <i>CYP2D6</i>*5 y <i>CYP2D6</i>*6	108
10.4. Análisis estadísticos.....	113

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

11. DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA DE DETECCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS <i>CYP2D6</i>*3, <i>CYP2D6</i>*4, <i>CYP2D6</i>*5 Y <i>CYP2D6</i>*6.....	117
12. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS <i>ECA</i> I/D, <i>COMT</i>Val158Met, <i>CYP2D6</i>*3, *4, *5 y *6 EN LA POBLACIÓN GENERAL DE REFERENCIA.....	120

13. POLIMORFISMOS EN LOS GENES <i>ECA</i>, <i>COMT</i> Y <i>CYP2D6</i> Y RIESGO DE ESQUIZOFRENIA.....	127
13.1. Características clínicas de los pacientes.....	127
13.2. Polimorfismo <i>ECA</i> I/D y susceptibilidad a la esquizofrenia	130
13.3. Polimorfismo <i>COMT</i>Val158Met y susceptibilidad a la esquizofrenia.....	137
13.4. Polimorfismos <i>CYP2D6</i>*3, *4, *5 y *6 y susceptibilidad a la esquizofrenia.....	145
14. POLIMORFISMOS EN LOS GENES <i>ECA</i>, <i>COMT</i> Y <i>CYP2D6</i> Y RIESGO DE EPS.....	150
14.1. Características clínicas de los pacientes.....	150
14.2. Polimorfismo <i>ECA</i> I/D y susceptibilidad a los EPS.....	162
14.3. Polimorfismo <i>COMT</i>Val158Met y susceptibilidad a los EPS.....	167
14.4. Interacción de los polimorfismos <i>ECA</i> I/D y <i>COMT</i> Val158Met y susceptibilidad a los EPS.....	175
14.5. Polimorfismos <i>CYP2D6</i>*3, *4, *5 y *6 y susceptibilidad a los EPS.....	176
15. IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE FARMACOGÉNÉTICA EN LA ESQUIZOFRENIA.....	187
CONCLUSIONES	193
BIBLIOGRAFÍA	197
ANEXOS.....	227
A. ARTÍCULOS QUE HAN SURGIDO DE ESTA TESIS.....	229
A. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	230
B. CRITERIOS DSM-IV Y ESCALA SIMPSON- ANGUS.....	236

-INTRODUCCIÓN-

1. LA ESQUIZOFRENIA

1.1. ¿Qué es la esquizofrenia?

La esquizofrenia es una enfermedad mental compleja y heterogénea con síntomas variables dependiendo de cada paciente, y que no son exclusivos de la enfermedad. Esto hace pensar que la esquizofrenia es un síndrome con varios mecanismos patogénicos diferentes, haciendo difícil encontrar una única definición.

Emil Kraepelin, a finales del siglo diecinueve, fue el primero en diferenciar la esquizofrenia de otros trastornos mentales y la definió como *dementia praecox*. Posteriormente, fue Eugen Bleuer quien introdujo el término esquizofrenia a principios del siglo veinte, definiendo un trastorno caracterizado por una escisión en la asociación de las ideas y una retirada de la realidad y de la vida social. Este término proviene del griego: “schizo” (escisión, división) y “phren” (intelecto, mente).

La Organización Mundial de la Salud define a la esquizofrenia como una enfermedad mental, o grupo de enfermedades, de causas todavía desconocidas, caracterizada por trastornos del pensamiento, de la percepción, de la afectividad y del comportamiento social (1).

1.2. Diagnóstico

La necesidad de poder diagnosticar la esquizofrenia con exactitud en ámbitos y culturas muy diferentes, ha impulsado la elaboración de unos criterios específicos para diagnosticar esta enfermedad. Los manuales de diagnóstico más utilizados en la actualidad son el DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*) y el ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*).

Según los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, la esquizofrenia consiste en la persistencia de una serie de signos y síntomas característicos durante 6 meses o durante un tiempo menor si se ha tratado satisfactoriamente (2).

El hecho de que no exista un marcador biológico para la esquizofrenia hace que el diagnóstico de esta enfermedad se base en el examen del estado

mental, normalmente a través de la entrevista clínica, y en la observación del comportamiento de los pacientes (1).

Es importante obtener una historia meticulosa del paciente y realizar una exploración física para descartar psicosis por causas médicas conocidas. Se han encontrado síntomas psicóticos inducidos por el consumo de sustancias de abuso (como alucinógenos, anfetaminas, alcohol y cocaína), por la intoxicación inducida por algunos fármacos (como corticoides y anticolinérgicos), por trastornos infecciosos, metabólicos y endocrinos, por tumores o por epilepsia del lóbulo temporal.

Debido a la similar sintomatología entre la esquizofrenia y otros trastornos mentales, a veces los criterios diagnósticos de estas patologías están muy próximos. Entre dichas enfermedades se encuentran trastornos del estado del ánimo con síntomas psicóticos, trastornos de la personalidad, trastorno de despersonalización, trastorno de angustia, trastorno psicótico agudo, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizotípico y trastorno de ideas delirantes (3).

1.3. Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia engloban un amplio espectro de alteraciones de la percepción, del pensamiento, de la emoción, de la motivación y de la actividad motora. Es una enfermedad en la que se combinan episodios de alteración grave con un trasfondo de incapacidad continuada (4).

1.3.1. Síntomas de la esquizofrenia.

Ningún síntoma es patognomónico de la esquizofrenia. Este trastorno se caracteriza por una gran heterogeneidad sintomatológica y una gran variabilidad, incluso para el mismo paciente, a lo largo de la vida (2).

En los años ochenta se clasificaron los síntomas más característicos de la esquizofrenia en dos grandes grupos: síntomas positivos y negativos. Recientemente, se ha considerado una tercera categoría incluida en el grupo de síntomas positivos en la anterior clasificación, los síntomas desorganizados (2, 3).

➤ SÍNTOMAS POSITIVOS:

- Las alucinaciones son percepciones experimentales sin que llegue ningún estímulo externo a los sentidos, cuya calidad es similar a una percepción real. El individuo las vive como originadas en el mundo exterior o bien en su propio organismo, pero no procedentes de su mente o de su imaginación. Pueden ser alucinaciones auditivas (ruidos, música o “voces”), visuales (destellos luminosos, personas, animales u objetos), táctiles o *hápticas* (sensación de ser tocado o pinchado, sensaciones eléctricas, *dermatozoopsia*, sensación de estiramiento o relajación de los órganos internos), gustativas y olfativas (sabores y olores desagradables) o una combinación de ellas. Las alucinaciones auditivas son las más frecuentes en la esquizofrenia.
- Las ideas delirantes son creencias falsas, sostenidas firmemente como reales. Pueden ser somáticas, como la creencia de que los órganos del enfermo han dejado de funcionar, o que alguna parte del cuerpo ha desaparecido; de grandeza, como la posesión de una fortuna, de una gran belleza o de una cualidad especial; nihilistas, como el sentimiento de estar muerto o creencias de que el mundo no existe; de persecución, como ser perseguido por los amigos o vecinos o ser controlado o espiado por organizaciones importantes, como el gobierno.

➤ SÍNTOMAS NEGATIVOS:

- La alogia se caracteriza por una disminución del lenguaje espontáneo, un lenguaje vacío de contenido o de contenido limitado. Los enfermos tienden a hablar poco o a contestar de una manera concreta.
- El aplanamiento afectivo es una reducción en la intensidad de las expresiones y de las respuestas emocionales. Se pone de manifiesto por una expresión facial invariable, reducción de movimientos espontáneos, pobreza de gestos expresivos, bajo contacto visual y un lenguaje enlentecido.
- La anhedonia, o incapacidad de experimentar placer.

- La abulia es la pérdida de la capacidad de iniciar conductas dirigidas a objetivos y acabarlas. Puede parecer que los pacientes han perdido su voluntad o su impulso.
- El deterioro atencional se pone de manifiesto con la incapacidad de concentrarse o de centrarse en una tarea o una pregunta.

Los síntomas negativos pueden ser primarios y constituir una particularidad de la esquizofrenia, o pueden ser debidos a síntomas psicóticos, un síndrome depresivo, efectos secundarios de la medicación o carencias del entorno.

➤ SÍNTOMAS DESORGANIZADOS:

- El lenguaje desorganizado o trastorno del pensamiento se manifiesta como alteraciones del lenguaje tanto hablado como escrito. Los pacientes cambian de un tema a otro sin ninguna lógica, utilizando palabras sin sentido en el contexto y, en algunos casos, el habla se hace totalmente incomprensible.
- El comportamiento desorganizado incluye diversas alteraciones motoras y cambios en el comportamiento social. Las conductas motoras oscilan desde el estupor catatónico donde el paciente puede permanecer inmóvil, mudo y arreactivo, hasta la agitación. Dentro del deterioro del comportamiento social se observa un abandono y los pacientes se vuelven descuidados o desaseados. También pueden presentar otras conductas extrañas como exhibir comportamientos groseros en la mesa, rebuscar en las bolsas de basura o gritar obscenidades en público.
- La incongruencia afectiva donde los pacientes pueden sonreír de manera inapropiada cuando se habla de temas neutros o tristes, o reírse tontamente sin ninguna razón aparente (2, 3).

Actualmente hay una tendencia a pensar que la esquizofrenia es un trastorno que tiene como déficit fundamental un deterioro cognitivo (3). Los pacientes con esquizofrenia presentan alteraciones en muchos dominios de la función neurocognitiva que incluyen defectos en la llamada memoria de trabajo o *working memory* (es un tipo de memoria a corto plazo que nos permite

mantener y manejar temporalmente la información necesaria para realizar un trabajo mental), alteraciones en la capacidad de atención y en funciones ejecutivas (son procesos mentales que permiten responder y adaptarse de modo apropiado al entorno e incluyen la capacidad de planificación, la abstracción, la flexibilidad del pensamiento, la resolución de problemas y la toma de decisiones). Estos síntomas son uno de los más discapacitantes ya que a menudo interfieren con la habilidad de los pacientes para llevar una vida normal y trabajar, y pueden causar un gran trastorno emocional (5).

1.3.2. Subtipos de esquizofrenia.

Se han definido varios subtipos de esquizofrenia basándose en los síntomas predominantes (2, 3):

- Tipo paranoide: se caracteriza por una preocupación por una o más ideas delirantes y/o por la presencia de frecuentes alucinaciones auditivas, y en la que no suelen ser muy marcados el comportamiento o lenguaje desorganizado, el comportamiento catatónico y un afecto aplanado o inapropiado. Es la forma menos severa de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes es mejor, comparado con los demás subtipos.
- Tipo desorganizado: como su nombre indica se caracteriza por una desorganización en el lenguaje y en el comportamiento y por una afectividad aplanada o inapropiada. Acostumbra a ser el subtipo más severo.
- Tipo catatónico: en este subtipo los pacientes presentan un trastorno psicomotor evidente, con rigidez y disminución marcada de la actividad motora, aunque en algunos casos puede haber episodios de hiperactividad.
- Tipo indiferenciado: en este subtipo se incluyen los pacientes que cumplen criterios de esquizofrenia sin cumplir criterios para su inclusión en los subtipos paranoide, desorganizado o catatónico.

- Tipo residual: se utiliza en pacientes que ya no presentan signos psicóticos prominentes pero continúan mostrando evidencias de la enfermedad como síntomas negativos o síntomas positivos en una forma atenuada.

1.4. Evolución y pronóstico.

El curso de la esquizofrenia puede seguir varios patrones, aunque en general se considera un trastorno crónico que comienza en la adolescencia tardía y que presenta un mal pronóstico a largo plazo (3). El inicio de la primera crisis puede ser de forma abrupta o de manera gradual, en donde el individuo puede presentar algunas manifestaciones prodómicas que puede variar desde semanas a varios años, como alteraciones del sueño, ansiedad, irritabilidad, depresión, falta de concentración o fatiga (2).

La evolución de cada paciente esquizofrénico es muy variable. Aproximadamente, entre el 20 y el 30% de las personas que padecen este trastorno no sufrirá nuevas crisis, aunque la mayoría de ellos sí que las sufren a lo largo de sus vidas, e incluso entre un 10 y un 15% permanecen severamente incapacitados por la enfermedad debido a un estado psicótico crónico (2).

La predicción del pronóstico de la esquizofrenia sigue siendo difícil hoy en día. Un estudio realizado por la OMS reveló que los cinco predictores más sólidos de mal pronóstico eran el aislamiento social, una duración larga del episodio, antecedentes de tratamiento psiquiátrico previo, la soltería y un historial de problemas de comportamiento en la infancia, como absentismo escolar y rabietas. Algunos subtipos de esquizofrenia, como la paranoide, tienen mejor pronóstico, y también la sintomatología positiva, ya que los síntomas desorganizados y negativos se han asociado con peor pronóstico (2).

1.5. Epidemiología.

1.5.1. Incidencia y prevalencia.

Según la OMS, la incidencia anual media de la esquizofrenia se sitúa en el 0.22 por cada 1.000 personas, mientras que la prevalencia de esta enfermedad es de cerca del 1%. La prevalencia es relativamente elevada si se compara con su incidencia debido a su carácter crónico (2, 6).

Aunque la esquizofrenia sea un trastorno que puede comenzar en cualquier edad (tanto en la infancia como en la madurez), entre el 20 y el 40% de los pacientes experimentan los primeros signos psicóticos antes de los 20 años, siendo la incidencia máxima de los hombres entre los 15 y los 25 años y en las mujeres entre los 25 y los 35 años (2). La proporción de hombres y de mujeres que desarrollan esquizofrenia es el mismo (6).

La incidencia y la prevalencia de la esquizofrenia se mantienen estables entre los diferentes países y culturas. Sin embargo, se ha observado una mayor recuperación de los síntomas y un menor deterioro social en las zonas rurales, lo que puede ser debido a factores psicosociales (4).

1.5.2. Mortalidad y comorbilidad.

Los resultados de varios estudios epidemiológicos muestran un exceso de mortalidad entre los pacientes con esquizofrenia, con una media que se sitúa de 2 a 4 veces mayor que la población general, correspondiendo a una reducción alrededor de un 20% de la expectativa de vida (2, 4).

La causa de muerte más común entre los pacientes esquizofrénicos es el suicidio, que explica el 28% del exceso de mortalidad, con un 10% de los pacientes esquizofrénicos que cometen suicidio (7, 4). Otras de las principales causas de muerte son accidentes, lesiones traumáticas y enfermedades médicas entre las que destacan enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciosas (2).

El consumo de sustancias de abuso constituye el problema de comorbilidad más frecuente entre los pacientes con esquizofrenia. El consumo de alcohol en estos pacientes es de aproximadamente un 30%, y el de drogas de abuso de alrededor de un 25%. La prevalencia de fumadores en los pacientes con esquizofrenia se estima que es del 80%, que es de dos a tres veces mayor que la de la población general (8). Los pacientes con esquizofrenia suelen mostrar un porcentaje superior al normal de enfermedades como la diabetes, la arteriosclerosis y la cardiopatía isquémica y en los últimos años se ha observado un aumento en la infección por VIH, alcanzando una prevalencia del 7% (4, 1). Otra enfermedad mental común entre los pacientes esquizofrénicos es la depresión. Se ha estimado que al menos un 25% de los pacientes esquizofrénicos presentan signos depresivos

y, aunque es más frecuente al principio de las recaídas psicóticas o en los períodos de recuperación, estos pueden aparecer en cualquier fase de la enfermedad (7).

1.6. Tratamiento.

Dado que las causas de la esquizofrenia aún se desconocen, el tratamiento actual de esta enfermedad se centra en la eliminación de sus síntomas (9). La terapia de la esquizofrenia presenta tres componentes principales: la medicación con fármacos antipsicóticos (APs) para aliviar y prevenir los síntomas; intervenciones psicosociales para ayudar a los pacientes y a los familiares a hacer frente a la enfermedad y sus complicaciones; y la rehabilitación para ayudar a los pacientes a su reintegración en la comunidad y a recuperar su funcionamiento ocupacional (10).

En ocasiones se utilizan otros fármacos junto con los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia. Algunos ejemplos son las benzodiazepinas, fármacos beta-bloqueantes como el propranolol, el carbonato de litio, la carbamazepina, el valproato sódico y los antidepresivos. La terapia electroconvulsiva (TEC) se puede utilizar para el tratamiento de algunos síndromes específicos como la catatonía y para pacientes que no responden a los fármacos antipsicóticos (3).

1.7. Etiología.

No existe una causa única para la esquizofrenia. Por el contrario, después de muchos años de investigación, se ha concluido que la esquizofrenia, al igual que otras enfermedades complejas como la cardiopatía isquémica o la diabetes, es consecuencia de varios efectos acumulativos de determinados factores de riesgo (4).

1.7.1. Factores de riesgo genético.

La vulnerabilidad para la esquizofrenia está claramente relacionada con factores genéticos. Mediante estudios de familiares, con gemelos y de adopción, se ha demostrado que el riesgo para la esquizofrenia en los parientes se correlaciona con el número de genes compartidos y con el grado de parentesco (**Figura 1**). Comparado con el riesgo de esquizofrenia a lo largo

de la vida en la población general del 1%, éste es aproximadamente de un 10% para los familiares de primer grado de un paciente con esquizofrenia y alrededor del un 3% en los de segundo grado. Entre los gemelos, la concordancia de esquizofrenia es de un 17% en los gemelos dicigotos de individuos afectados y cerca del 50% para los gemelos monocigotos (4, 3). Los estudios de adopción han demostrado que el riesgo para la esquizofrenia está relacionado con la presencia del trastorno en los parientes biológicos pero no en los parientes adoptivos (11). Se estima que la heredabilidad de la enfermedad es de un 81% (12).

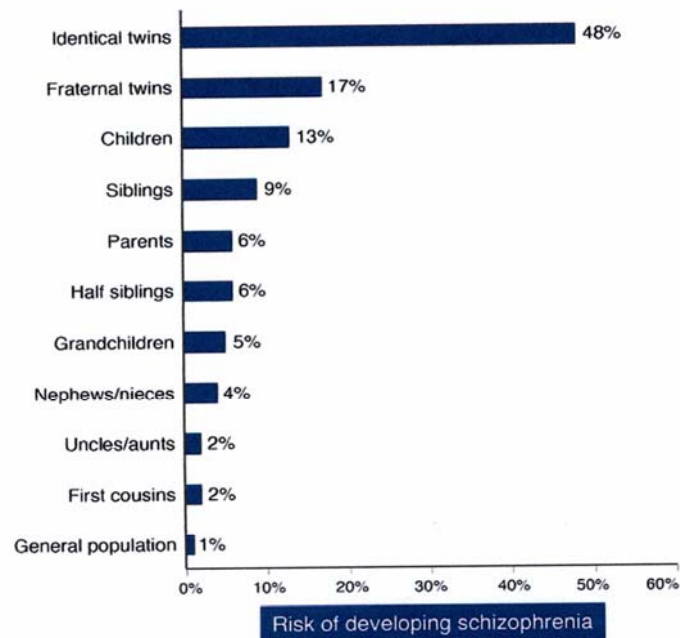


Figura 1. Riesgo de desarrollar esquizofrenia en parientes de sujetos esquizofrénicos (13).

1.7.2. Factores de riesgo ambientales.

Aunque los factores de riesgo genético representan un papel muy importante en la etiología de la esquizofrenia, el hecho de que los gemelos monocigotos no presenten una concordancia del 100% indica que los genes no

son determinantes sino que ejercen un papel de susceptibilidad, más que de causalidad directa de la enfermedad.

Se ha observado que los eventos que afectan al desarrollo fetal pueden ser dianas potenciales para la vulnerabilidad genética. También es posible que provoquen por ellos mismos susceptibilidad a la esquizofrenia. Entre ellos destacan las complicaciones obstétricas como la hipoxia, infecciones víricas durante el embarazo, diabetes materna y el estrés materno durante el embarazo. Los daños cerebrales infantiles también se han relacionado con el riesgo de desarrollar esquizofrenia (14, 6).

Se han asociado otros factores al riesgo de padecer esquizofrenia como la clase social, el estrés, el consumo de sustancias de abuso, crecer en un medio urbano, la inmigración, sufrir infecciones víricas y el nacimiento durante los meses de invierno (6).

1.8. Fisiopatología.

1.8.1. Neurobiología estructural y funcional de la esquizofrenia.

La primera anomalía estructural detectada por tomografía computerizada (TC, *Computerized Tomography*) y más frecuentemente observada y replicada en posteriores estudios ha sido una dilatación ventricular en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos, especialmente de los ventrículos laterales, respecto a los cerebros de los pacientes que no presentaban esta enfermedad (15). El desarrollo de la nueva técnica de imagen por resonancia magnética (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) ha corroborado este hallazgo en numerosos estudios y ha permitido la detección de otras anomalías, revelando una disminución del volumen cortical, especialmente del lóbulo temporal y frontal (14). Estudios posteriores confirmaron estos hallazgos y también han demostrado una reducción del tamaño de estructuras como el tálamo y el hipocampo. Mediante estudios con gemelos monocigotos se ha podido llegar a la conclusión que estas anomalías estructurales constituyen un hallazgo consistente en la esquizofrenia, estando asociadas con la expresión del fenotipo de esta enfermedad (15). Todas estas anomalías están presentes ya en el primer episodio, con lo que se excluye la posibilidad de que sean consecuencia de la enfermedad o de la medicación.

Los pacientes esquizofrénicos también presentan anomalías funcionales en el cerebro. Mediante técnicas como la tomografía con emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*), la tomografía con emisión de fotón único (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*) o la resonancia magnética funcional (fMRI, *Magnetic Resonance Imaging functional*) se ha observado una hipofrontalidad, es decir, una disminución en la actividad de los lóbulos frontales. Posteriormente se ha demostrado que no existe una localización para la disfunción en la esquizofrenia, sino que existen anomalías en varios circuitos que integran áreas específicas de la corteza y de los núcleos subcorticales (15).

Estas anomalías estructurales y funcionales no son exclusivas de la esquizofrenia ni están presentes en todos los pacientes. Con el objetivo de encontrar anomalías más específicas para la esquizofrenia se ha estudiado extensamente la patología neuronal. Las alteraciones neuronales que se han confirmado con mayor evidencia son una disminución del tamaño de las neuronas acompañada por un aumento de la densidad de éstas, una reducción de marcadores dendríticos y una reducción de las conexiones sinápticas en el hipocampo; una disminución del tamaño de las neuronas corticales acompañado por un aumento de la densidad de éstas; y una reducción de neuronas en el tálamo dorsal. Al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas, donde la degeneración neuronal está acompañada de una proliferación de células de la glía, en la esquizofrenia hay ausencia de gliosis reactiva. Este hallazgo ha llevado a la conclusión, por varios grupos de investigación, que el comienzo de la esquizofrenia se da en los primeros meses de la vida interuterina, antes de que la maduración glial se lleve a cabo, ya que las células gliales maduras aparecen en el tercer trimestre de gestación (3, 15, 16).

1.8.2. Neuroquímica de la esquizofrenia.

La fisiopatología a nivel molecular de la esquizofrenia aún no es clara. Durante muchos años la explicación más aceptada se basaba en la hipótesis dopaminérgica, y actualmente continúa siendo la teoría neuroquímica predominante. Aparte de dicha teoría, se han desarrollado otras basándose en el mecanismo de acción de fármacos y otros principios activos que producen

síntomas parecidos a los cuadros psicóticos y en la interacción de los APs con los receptores.

- Hipótesis dopaminérgica.

La teoría dopaminérgica sugiere que los síntomas de la esquizofrenia se deben principalmente a una hiperactividad del sistema dopaminérgico (3, 12). Esta hipótesis fue inicialmente respaldada por la observación de que la eficacia de los fármacos antipsicóticos para tratar la esquizofrenia se correlacionaba, en gran medida, con su capacidad para bloquear los receptores de la dopamina D_2 . Posteriormente, fue reforzada por la observación de que dopaminérgicos indirectos, como las anfetaminas (sustancias que aumentan la liberación de dopamina), pueden inducir psicosis en sujetos sanos y provocar síntomas psicóticos en esquizofrénicos a dosis muy bajas. Además, los resultados de varios estudios de neuroimagen han demostrado de manera consistente la existencia de anomalías en la función dopaminérgica presináptica que implicaría anomalías en la presinápsis, tanto en el almacenamiento como en el transporte vesicular, en la liberación, en la recaptación o en el metabolismo de la dopamina. Por tanto, según la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia existiría una desregulación en la función dopaminérgica, llevando a una hiperestimulación de los receptores D_2 y a una hiperactividad dopaminérgica (12, 17).

El hecho de que los receptores D_2 se encuentren mayoritariamente en regiones subcorticales como el estriado y el núcleo *accumbens*, hizo que la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia se centrara básicamente en estas regiones subcorticales, sugiriendo que la hiperactividad dopaminérgica responsable de los síntomas positivos estaría localizada en las áreas inervadas por el sistema dopaminérgico mesolímbico, como el estriado ventral. Posteriormente, debido al creciente interés en la importancia de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia y por la resistencia de estos síntomas al antagonismo de los receptores D_2 , se hizo una reformulación de esta hipótesis según la cual en los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia podría estar implicado un déficit de la transmisión dopaminérgica a través de los receptores D_1 en la corteza prefrontal. Finalmente, la hipótesis dopaminérgica propone que existe un desequilibrio asociado a un déficit en la

corteza prefrontal de la función dopaminérgica implicando a los receptores D₁ (contribuyendo a los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad). Por el contrario, en la zona subcortical se daría un exceso de la función dopaminérgica implicando a los receptores D₂ (contribuyendo a la aparición de los estados psicóticos) (17).

- Hipótesis hipoglutamatérgica.

Las primeras indicaciones de que el glutamato podría estar involucrado en la patología de la esquizofrenia vienen de la observación de que la fenciclidina y la ketamina, ambos potentes antagonistas competitivos del receptor del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), producen síntomas psicóticos y negativos en individuos sanos y empeoran los síntomas psicóticos, negativos y cognitivos en pacientes esquizofrénicos. Por ello se ha sugerido que la hipofunción de este receptor estaría relacionada con la enfermedad (11, 12). En estudios posteriores se ha observado una disminución de la actividad de los receptores glutamatérgicos en pacientes esquizofrénicos en la corteza prefrontal, en el hipocampo y en el tálamo; además, estudios post-mortem con cerebros de pacientes esquizofrénicos, han hallado índices anormales de glutamato. Esta hipótesis sería compatible con la hipótesis dopaminérgica, ya que parece haber conexiones recíprocas entre ambos sistemas. Hay estudios que sugieren que una administración prolongada de antagonistas del receptor NMDA en animales experimentales, induce una reducción en la actividad dopaminérgica mesocortical, mientras que la administración aguda produciría un exceso en la actividad subcortical. Estas observaciones llevaron a la formulación de la hipótesis de que las anomalías en la transmisión dopaminérgica en la esquizofrenia (un déficit dopaminérgico mesocortical y una hiperactividad dopaminérgica mesolímbica) podrían estar relacionadas con una disfunción en la transmisión glutamatérgica mediada por los receptores NMDA en la corteza prefrontal (17). Otros estudios sugieren la implicación del neurotransmisor GABA que intervendría en la transmisión dopaminérgica y glutamatérgica en regiones corticales y subcorticales (18).

- Hipótesis serotoninérgica.

La primera prueba que hizo pensar que la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) podría estar implicada en la patofisiología de la esquizofrenia fue el hallazgo de que el LSD (dietilamida del ácido lisérgico), que es un alucinógeno y un psicotomimético, es un agonista del receptor de la 5-HT. Por otro lado, esta hipótesis también prosperó por el hallazgo de que el antipsicótico clozapina primero, y después otros APs atípicos, presentasen afinidades relativamente elevadas por los receptores de la serotonina (12, 15). Varios estudios post-mortem con pacientes no medicados han observado una alteración en el número de receptores de la serotonina en el cerebro de pacientes esquizofrénicos, con una menor expresión del receptor 5-HT_{2A} y una mayor presencia de los receptores 5-HT_{1A} en la corteza frontal. Estas observaciones no se han observado en pacientes jóvenes no medicados, sugiriendo que las alteraciones podrían desarrollarse durante el curso de la enfermedad (15).

1.8.3. Hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia.

El modelo integrador de neurodesarrollo de la esquizofrenia se ha convertido en una hipótesis patogénica prevalente para esta enfermedad. En esta hipótesis se considera que la esquizofrenia se originaría en el estadio medio de la vida intrauterina en donde anomalías en el desarrollo del cerebro, junto con factores genéticos, incrementarían el riesgo para el resurgimiento posterior de los síntomas clínicos (12) (**Figura 2**). Así, un accidente en el segundo trimestre del embarazo podría alterar el desarrollo neuronal cortical, cambio que puede manifestarse funcionalmente durante la maduración sexual, cuando la corteza frontal se está reorganizando. Como resultado, los sistemas que normalmente regulan esta reorganización no funcionan adecuadamente y dan lugar a una reorganización anómala. Como la corteza frontal regula el sistema dopaminérgico mesolímbico, este también resulta alterado y ocasiona los síntomas de la psicosis (19). Hay evidencias sustanciales que apoyan la hipótesis del neurodesarrollo, como el hallazgo de anomalías citoarquitectónicas en regiones del cerebro que experimentan una maduración durante la gestación y que probablemente están involucradas en el desencadenamiento de la esquizofrenia. Estas anomalías explicarían

las deficiencias en funciones sociales, motoras y cognitivas en el período premórbido de muchos de los pacientes esquizofrénicos. Por otra parte, no existe una evidencia definitiva de neurodegeneración, como la gliosis (20).

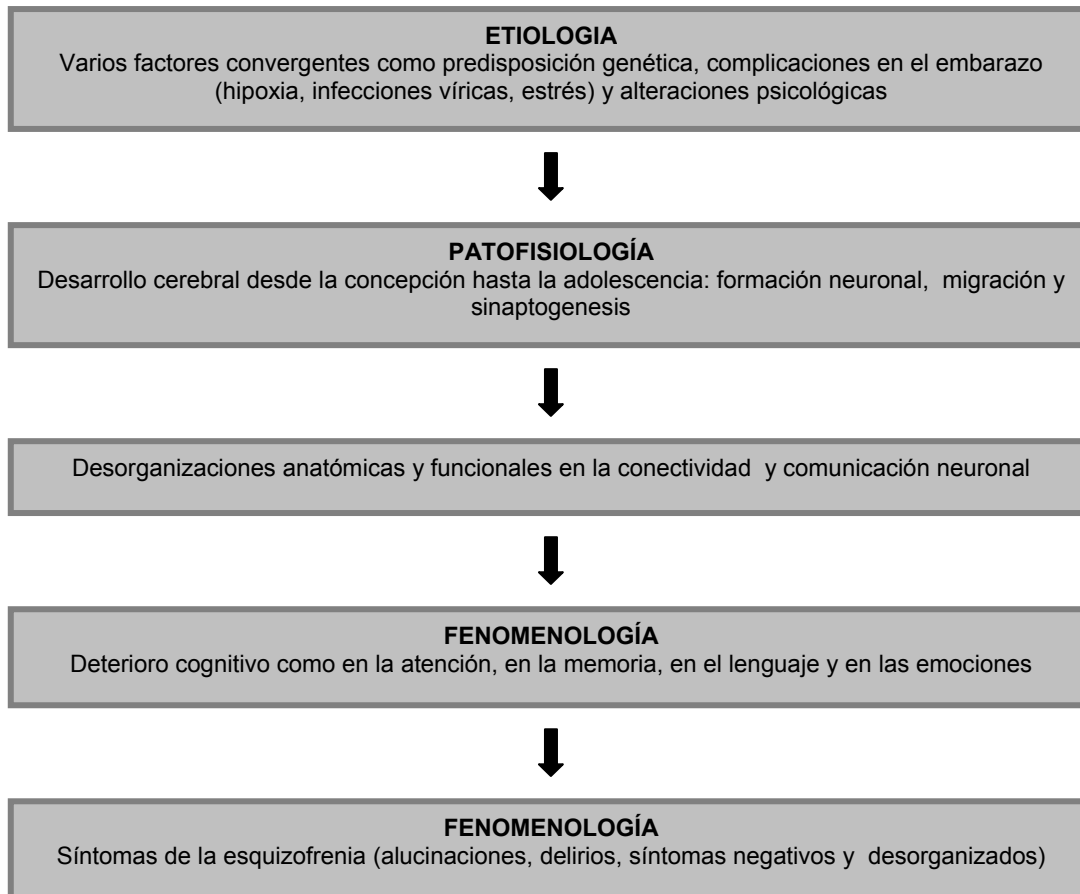


Figura 2. Un modelo general que integra los conceptos de la esquizofrenia (12).

1.9. Consecuencias de la esquizofrenia.

Aunque la prevalencia de la esquizofrenia es relativamente baja, su manifestación en edades tempranas y su naturaleza crónica hacen que, hoy en día, se considere una de las enfermedades mentales más severas.

Varios estudios demuestran el pronóstico heterogéneo de la esquizofrenia y sugieren que, sólo el 20% de los pacientes experimentan un único episodio, siendo lo habitual que los pacientes requieran soporte y cuidado a largo plazo, durante toda la vida (21).

La esquizofrenia comienza en una época en donde el potencial y las expectativas de la vida están en su momento más álgido, por lo que la emergencia de los síntomas es devastadora. Además, el estigma ligado con las enfermedades mentales y en particular con la esquizofrenia, representa un desafío respecto a la integración de los pacientes en la sociedad. La esquizofrenia, y las psicosis en general, afectan desfavorablemente a la calidad de vida en varios aspectos, incluyendo la habilidad de los pacientes para iniciar y mantener relaciones personales, conseguir un trabajo remunerado y realizar las actividades normales de la vida diaria incluyendo el cuidado personal. Además, no sólo son los pacientes los que padecen las consecuencias de esta enfermedad, sino también sus familiares que sufren sus cargas a nivel económico, emocional y social (21, 22).

Aunque la esquizofrenia no es en sí misma una enfermedad mortal, existe el doble de riesgo, comparativamente con la población general, de morir joven. Particularmente, el suicidio es un tema preocupante, ya que se ha estimado que el 10% de los pacientes lo cometen (12 veces mayor riesgo que el de la población general). La esquizofrenia también aumenta el riesgo de comorbilidad debido a enfermedades físicas y al consumo de sustancias de abuso (21).

Dada la naturaleza crónica de la esquizofrenia, su severidad y su aparición temprana, el coste económico relacionado con esta enfermedad es enorme, representando el 2.5% de los gastos anuales en cuidados sanitarios en Estados Unidos. También deben de tenerse en cuenta los costes indirectos para los pacientes, sus familias, otros cuidadores y la sociedad. En un estudio realizado en Gran Bretaña, se estimó que los costes indirectos anuales acumulados por la pérdida de productividad de los pacientes eran por lo menos cuatro veces superiores a los costes directos (1, 2).

2. TRASTORNO BIPOLAR Y OTRAS ENFERMEDADES MENTALES RELACIONADAS CON LA ESQUIZOFRENIA.

Dentro del gran número de trastornos mentales, únicamente comentaremos aquellos que requieren tratamiento con fármacos APs, como el trastorno bipolar y otros trastornos relacionados con la esquizofrenia.

2.1. Trastorno bipolar.

El trastorno bipolar, también conocido como trastorno afectivo bipolar o depresión maníaca, es un trastorno del estado del ánimo en el que la depresión se alterna o se combina con la manía o la hipomanía. Este trastorno se caracteriza por cambios inusuales en el ánimo de las personas de carácter patológico, alterando además su energía y su vida habitual. A diferencia de los cambios de humor normales que todo el mundo experimenta, los síntomas del trastorno bipolar son severos.

En el trastorno bipolar hay una alternancia de episodios depresivos con episodios maníacos. Los episodios depresivos se caracterizan por sentimientos de tristeza, ansiedad, apatía, alteraciones del sueño y alimenticias, baja autoestima y pensamientos o intentos de suicidio. Durante los episodios maníacos o manía, los pacientes presentan sentimientos no habituales de euforia e irritabilidad elevada, agitación, una autoestima excesivamente elevada, pensamientos y habla rápidos, incapacidad de concentración y poca necesidad de dormir. Estos episodios pueden variar en intensidad y gravedad, desde un nivel medio a moderado denominado hipomanía, hasta episodios severos de depresión con síntomas psicóticos, normalmente alucinaciones e ideas delirantes. En algunos pacientes bipolares los síntomas maníacos y depresivos se presentan a la vez. Es lo que se conoce como estado bipolar mixto.

El DSM-IV incluye dos subtipos básicos de trastorno bipolar. El trastorno bipolar I que se caracteriza por episodios recurrentes de depresión y de manía graves, con o sin episodios de hipomanía; y el trastorno bipolar II, en donde se presentan uno, o más episodios hipomaníacos, alternados con episodios de depresión. Aquí el paciente nunca experimenta una manía severa.

El trastorno ciclotímico o ciclotimia se caracteriza por síntomas depresivos leves e hipomaníacos recurrentes que no permiten un diagnóstico de depresión mayor o hipomanía y es la forma más leve del trastorno bipolar.

La afectación del trastorno bipolar tipo I y tipo II en la población es aproximadamente del 0.8% y del 0.5%, respectivamente. No se han encontrado diferencias de afectación entre los dos sexos, aunque en el caso del trastorno bipolar II parece que sería ligeramente mayor en el sexo femenino. El trastorno bipolar normalmente se desarrolla en la adolescencia

tardía o al inicio de la época adulta, con una edad media de aparición de este trastorno de 21 años, aunque en algunos casos aparecen los primeros síntomas durante la infancia y algunos los desarrollan en edades más avanzadas. Aunque el curso del trastorno bipolar es variable, un 90% de los pacientes presentan episodios durante toda la vida (23). La duración media de un episodio maníaco es de 5-10 semanas pudiendo variar entre 2 semanas a 4-5 meses y suelen presentarse de forma abrupta; la duración media de un episodio de depresión es de 19 semanas (24, 25).

Estudios con familias, con gemelos y de adopción han demostrado que no existe una única causa para el trastorno bipolar, sino que existen factores ambientales y de estilo de vida que actúan conjuntamente con la vulnerabilidad genética de los individuos, para que se desencadene la enfermedad. Se han descrito alteraciones en los cerebros de los pacientes con trastorno bipolar mediante técnicas de neuroimagen estructural y funcional como una dilatación del tercer ventrículo e hipofrontalidad. Las investigaciones sobre los componentes biológicos implicados en la etiología del trastorno bipolar apuntan a que podrían existir alteraciones en los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos, dopaminérgicos, noradrenérgicos y acetilcolinérgicos (25).

El hecho de que no exista ningún marcador biológico para el trastorno bipolar hace que su diagnóstico se base en los síntomas, el curso de la enfermedad y en la historia familiar. Dado que las personas con trastorno bipolar pueden presentar ansiedad y síntomas psicóticos hace que se puedan confundir con otros trastornos, incluyendo la ansiedad y la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo. Los pacientes con trastorno bipolar también sufren frecuentemente de otras alteraciones psiquiátricas, siendo las más comunes el consumo de sustancias de abuso, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno de pánico (26).

La mejor estrategia para el tratamiento del trastorno bipolar combina medicación y terapia psicosocial. Los medicamentos conocidos como estabilizadores del ánimo son los más comunes en el tratamiento del trastorno bipolar. Estos fármacos son efectivos para el tratamiento, tanto de la fase maníaca como de la fase depresiva, al igual que para prevenir síntomas futuros. Ejemplos de estabilizadores del ánimo son el litio y anticonvulsivos como el valproato o la carbamazepina. Los medicamentos antidepresivos

también pueden ser útiles para tratar la fase depresiva, si se utilizan junto con un estabilizador del estado del ánimo. Los APs se pueden utilizar como estabilizadores del ánimo para el tratamiento de las fases maníacas. Las benzodiazepinas, como el clonazepam o el lorazepam, están indicadas para tratar el insomnio, la agitación y la ansiedad. La terapia electroconvulsiva (TEC) se puede utilizar en las situaciones en las que el tratamiento farmacológico y las terapias psicosociales no son efectivos o para tratar los episodios agudos en condiciones médicas en las que el uso de estos fármacos está contraindicado, como el embarazo (24).

2.2. Otros trastornos mentales relacionados con la esquizofrenia.

Como ya se ha comentado anteriormente, el hecho de que la sintomatología de la esquizofrenia y de otros trastornos mentales sea similar, hace que muchas veces los criterios diagnósticos de estas patologías estén muy próximos. Entre dichos trastornos destacaremos el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizotípico, el trastorno de ideas delirantes y el síndrome psicótico.

- En el trastorno esquizoafectivo los pacientes experimentan síntomas característicos, tanto de la esquizofrenia (psicosis) como de los trastornos afectivos. Los síntomas psicóticos y afectivos pueden estar presentes al mismo tiempo o de modo alternante. A diferencia de la esquizofrenia, en el trastorno esquizoafectivo los síntomas afectivos se dan en una parte sustancial de la duración total de la enfermedad, y a diferencia del trastorno bipolar, los síntomas psicóticos, no se resuelven necesariamente con el tratamiento del trastorno del estado del ánimo (27).

Se desconoce la causa exacta de este trastorno, pero los factores que afectan el desarrollo tanto de la psicosis como del trastorno del estado del ánimo pueden jugar un papel importante.

Hay carencia de estudios sobre la prevalencia de este trastorno, sin embargo, los datos disponibles constatan que ésta es inferior a la de la esquizofrenia, y que parece ocurrir más a menudo en mujeres que en hombres. Estudios con familiares revelan un mayor riesgo tanto de esquizofrenia como de trastornos del estado del ánimo entre los familiares de los pacientes esquizoafectivos.

La evolución del trastorno esquizoafectivo es variable, con tasas de recuperación que varían ampliamente, entre el 29% y el 83%. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes muestran un deterioro con síntomas psicóticos persistentes.

Las estrategias farmacológicas para el tratamiento de esta enfermedad pueden consistir en una monoterapia antipsicótica, una monoterapia estabilizadora del estado del ánimo, una monoterapia antidepresiva o combinaciones de ellas. El tratamiento agudo requiere generalmente antipsicóticos, ya que normalmente predominan los síntomas psicóticos (3).

- Según el DSM-IV el trastorno esquizotípico (o personalidad esquizotípica) se caracteriza por presentar un patrón general de déficit sociales e interpersonales asociados a un malestar agudo y una capacidad reducida para las relaciones personales, así como distorsiones cognitivas o perceptivas y excentricidades del comportamiento. Los pacientes con este trastorno presentan alteraciones peculiares del habla, la conducta, el pensamiento y la percepción pero no están totalmente desconectados de la realidad y generalmente no tienen alucinaciones. Aunque este trastorno comparta muchas características con la esquizofrenia, carece de la manifiesta cronicidad de las psicosis (27).

Aún se desconoce la verdadera etiología de la enfermedad, pero se cree que la personalidad esquizotípica tiene un componente genético. Existe una incidencia mayor en los familiares de esquizofrénicos.

El curso de esta enfermedad es crónico y suele ser estable, aunque algunos llegan a desarrollar esquizofrenia u otro trastorno psicótico. Su inicio es al principio de la edad adulta, aunque en la infancia ya suele presentarse hipersensibilidad y ansiedad en el contexto social. La prevalencia de este trastorno es del 3% de la población general y puede ser ligeramente más común en varones (28).

El tratamiento del trastorno esquizotípico suele consistir en la combinación de una terapia de apoyo junto a fármacos APs. Se ha visto que los APs mejoran la ansiedad y las características pseudopsicóticas asociadas a este trastorno, y están particularmente indicados en el tratamiento de las descompensaciones psicóticas que pueden experimentar estos pacientes (3).

- El trastorno de ideas delirantes se define, según el criterio DSM-IV, como un grupo de alteraciones caracterizadas por la aparición de un único tema delirante o de un grupo de ideas delirantes relacionadas entre sí, que normalmente son muy persistentes y que incluso pueden durar hasta el final de la vida del individuo. El contenido de estas ideas es muy variable y a menudo es de persecución, hipocondríaco o de grandeza. Normalmente no se presenta otra psicopatología, pero pueden aparecer de modo intermitente síntomas depresivos y, en algunos casos, alucinaciones olfatorias y táctiles. Fuera del comportamiento directamente relacionado con el tema de las ideas delirantes, los pacientes con este trastorno presentan una afectividad, un lenguaje y una conducta normales (28).

El trastorno de las ideas delirantes presenta un curso muy variable, convirtiéndose en un trastorno crónico en el 30-40% de los casos. La información acerca de la prevalencia de este trastorno no es precisa, con la estimación más alta del 0.3%. Suele comenzar a la edad media o avanzada de la vida, pero algunas veces surge en el inicio de la madurez (27).

El tratamiento del trastorno de ideas delirantes a menudo incluye psicoterapia y medicación en donde suelen haber fármacos APs para reducir la agitación y la ansiedad que acompañan a las ideas delirantes, así como su intensidad (3).

- El síndrome psicótico es un término general que se refiere a la pérdida de contacto con la realidad, incluyendo particularmente delirios y alucinaciones. Aunque en muchas ocasiones el comportamiento psicótico va asociado a la esquizofrenia, estos síntomas pueden ser independientes, pudiendo ir asociado a tumores cerebrales, a la epilepsia, al alcohol y/o a la dependencia a tóxicos, al trastorno bipolar, a la depresión psicótica y a la demencia relacionada con trastornos cerebrales degenerativos como el Alzheimer.

El tratamiento de la reacción psicótica varía según la causa de la psicosis. Normalmente se utilizan los APs para disminuir las alucinaciones y delirios, pero también terapia de grupo (27, 28).

3. SISTEMA DOPAMINÉRGICO.

3.1. Vías cerebrales dopaminérgicas.

El sistema dopaminérgico encefálico está constituido por las neuronas que sintetizan el neurotransmisor dopamina y por sus proyecciones hacia otras zonas del sistema nervioso central.

Estudios mediante inmunohistoquímica, hibridación y con la técnica PET han permitido conocer con suficiente detalle la distribución cerebral de los distintos elementos del sistema dopaminérgico, identificándose varios grupos cerebrales de neuronas, que según la clasificación clásica propuesta por *Dahlström* y *Fuxe*, corresponden desde el grupo A8 hasta el A16. El grupo A17 lo constituirían las neuronas dopaminérgicas de la retina (**Figura 3**). A partir de estos núcleos se originan las tres vías dopaminérgicas principales: la nigroestriatal, la mesolímbica-mesocortical y la tuberohipofisiaria (**Figura 4**) (29).

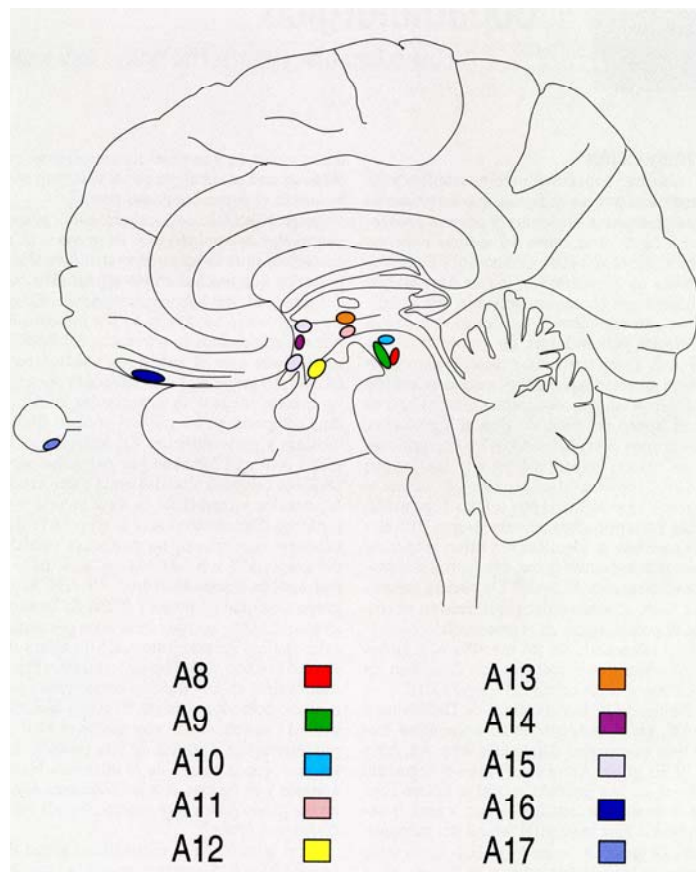


Figura 3. Representación de un corte sagital del encéfalo humano mostrando los distintos grupos de células dopaminérgicas. Los grupos A8, A9 y A10 están en el mesencéfalo; los A11-A15 en el diencéfalo; el A16 en el bulbo olfatorio; y en la retina, el grupo A17 (29).

a) Vía nigroestriatal:

Dicha vía es la cuantitativamente más importante (contiene más del 80% de la dopamina cerebral) y se origina a partir de neuronas presentes en la parte compacta de la sustancia negra (grupo celular A9) que proyectan axones que proporcionan una densa inervación al núcleo caudado y al putamen del cuerpo estriado (29). Este sistema está implicado en la regulación motora y la ejecución de tareas, permitiendo que el movimiento se realice de manera armoniosa y obedezca a las órdenes voluntarias del individuo de acuerdo con patrones motores bien establecidos (30).

b) Vías mesolímbica-mesocortical:

Las vías mesolímbica-mesocortical se originan en el área tegmental ventral (grupo celular A10) y proyectan, respectivamente, hacia el estriado ventral (lóbulo límbico) y hacia la corteza frontal (corteza prefrontal y cingulada) (29).

La vía mesolímbica se distribuye por el sistema límbico con excepción del hipocampo; principalmente se proyecta hacia el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio, el núcleo central de la amígdala, el septum lateral y el núcleo intersiticial de la estria terminal.

La vía mesocortical proyecta hacia las cortezas motoras, promotoras y suplementarias y a las cortezas parietal, temporal y cingular posterior, es decir, hasta las principales áreas sensorimotoras y de asociación.

Estas dos vías tienen efectos sobre el comportamiento contribuyendo en procesos como la atención, la ideación, la evaluación correcta de la realidad, la motivación, el control del pensamiento y la conducta social de apego (30) y se han relacionado con la adicción a sustancias de abuso por una hiperestimulación del sistema, en donde están implicados los mecanismos denominados de recompensa o de premio, ya que la activación de estos circuitos produce un efecto placentero (31).

c) Vía tuberohipofisiaria:

El sistema tuberohipofisiario está formado por un grupo de neuronas cortas que se originan en el hipotálamo (A 12) y proyectan hacia la hipófisis (29).

Esta vía desempeña una función importante para el control neuroendocrino. La dopamina liberada en la eminencia media ejerce una influencia inhibitoria en la hipófisis para la secreción de hormonas pituitarias, especialmente de la prolactina (30).



Figura 4. Vías dopaminérgicas implicadas con la patología de la esquizofrenia (32).

Estas tres vías se han relacionado con diversas enfermedades, como la enfermedad de Parkinson (vía nigroestriada), la esquizofrenia (vía mesolímbica mesocortical) y diversas alteraciones hormonales (vía tuberohipofisaria).

Está ampliamente aceptado que la degeneración de las neuronas en la parte compacta de la sustancia nigra, con el consiguiente descenso de dopamina, produce la conocida enfermedad de Parkinson. Esta pérdida de neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestriada provoca un trastorno motor caracterizado por acinesia, rigidez y temblor. En esta enfermedad existe también una alteración en la inervación dopaminérgica hacia regiones límbicas y corticales, pero en menor medida. En el tratamiento para esta enfermedad se utiliza el precursor de la dopamina, la Levodopa (la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica), para paliar los efectos de la disminución de la actividad dopaminérgica (30, 33).

El sistema mesolímbico-mesocortical parece jugar un papel importante en el desarrollo de la esquizofrenia. Como ya se ha comentado anteriormente, se ha sugerido que estos dos sistemas dopaminérgicos estarían alterados de

manera diferente en la esquizofrenia (29), de manera que la sintomatología positiva de esta enfermedad podría producirse por una falta de regulación de la vía mesolímbica. Ello provocaría una descoordinación en el núcleo accumbens que tendría como efecto una sobreestimulación sobre ciertas regiones implicadas en el procesamiento de la información de los sentidos. Dado que las vías dopaminérgicas mesocorticales juegan un papel fundamental en el buen funcionamiento cognitivo de la corteza prefrontal, alteraciones en este sistema estarían relacionadas con los síntomas negativos de la esquizofrenia (34, 35).

3.2. Receptores dopaminérgicos.

La dopamina ejerce sus acciones por su interacción con receptores de membrana específicos. Se han clonado 5 tipos de receptores dopaminérgicos (D₁-D₅), pertenecientes todos ellos a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, que han sido clasificados en dos subfamilias según sus propiedades bioquímicas y farmacológicas. La subfamilia D₁ comprende los receptores D₁ y D₅, mientras que la subfamilia D₂ incluye los receptores D₂, D₃ y D₄ (33). Los receptores de la subfamilia D₁ activan la adenil ciclasa (AC) por medio de proteínas G de tipo G_s, conduciendo a la producción de AMP cíclico (cAMP) e inducen la estimulación del recambio de fosfatidilinosítoles. Los receptores de la subfamilia D₂ inhiben a la AC por medio de proteínas G_i, activan los canales de potasio operados por receptores, inducen la inhibición de la entrada de calcio y modulan el metabolismo de los fosfatidilinosítoles (36, 37).

La localización de los receptores puede ser presináptica o postsináptica (**Figura 5**). Los receptores presinápticos, también llamados autorreceptores, constituyen uno de los principales mecanismos responsables de la regulación de la transmisión dopaminérgica. Así, cuando la dopamina liberada al espacio sináptico estimula los autorreceptores de las regiones somatodentríticas se produce una disminución de la actividad espontánea de la neurona, mientras que la estimulación de los autorreceptores presentes en las terminaciones nerviosas se traduce en una disminución de la liberación de dopamina. Ambos procesos son consecuencia de la apertura de canales de potasio (36). Todos los autorreceptores dopaminérgicos pertenecen a la subfamilia D₂ (33).

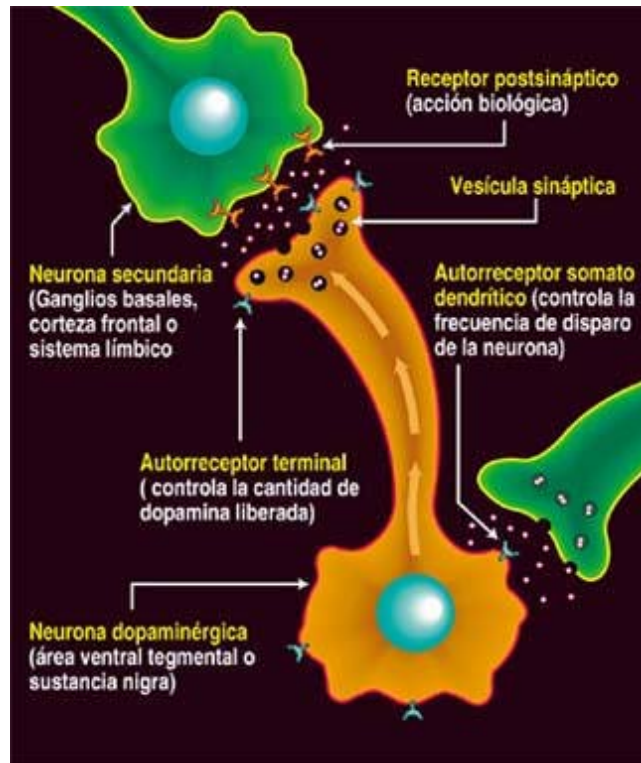


Figura 5. Localización de los receptores de la Dopamina (32).

Los receptores postsinápticos son los responsables de la acción biológica de la dopamina. Los cinco distintos receptores dopaminérgicos pueden tener localización postsináptica, y se pueden localizar tanto en el cerebro como en la periferia, dependiendo del tipo de receptor (36).

3.3. Dopamina: síntesis, almacenamiento y liberación.

La dopamina, junto con la adrenalina y la noradrenalina, componen el conjunto de las catecolaminas, así denominadas por poseer un grupo aromático común 3,4-dihidroxifenilo o catecol y una cadena lateral etilamina con diversas modificaciones. No fue hasta el año 1958 que la dopamina llegó a ser reconocida propiamente como neurotransmisor, y no como un mero precursor de la noradrenalina. Posteriormente se vio que la dopamina representaba más del 50% del contenido total de catecolaminas en el cerebro (36).

La dopamina se sintetiza a partir del aminoácido tirosina. La tirosina puede derivar de otro aminoácido, la fenilalanina, o bien puede provenir de la dieta. La tirosina es transportada al cerebro y a las neuronas dopaminérgicas a través de sistemas de transporte de aminoácidos activos (36). Una vez en las

neuronas, la tirosina es convertida en dihidroxifenilalanina (L-DOPA) mediante hidroxilación catalizada por el enzima citosólico tirosina hidroxilasa (enzima presente en todas las neuronas catecolaminérgicas), que es el paso limitante de la síntesis de dopamina. La L-aminoácido-aromático descarboxilasa (LAAD) se convierte en dopamina tras un paso de descarboxilación, catalizado por la L-aminoácido-aromático descarboxilasa (LAAD) (36, 38).

En neuronas noradrenérgicas y adrenérgicas (pero no en las dopaminérgicas), que expresan la dopamina beta-hidroxilasa, la dopamina actúa simplemente como un precursor para formar noradrenalina. Las neuronas adrenérgicas contienen otra enzima, la feniletanolamina-N-metiltransferasa, que cataliza la donación de un grupo metilo (a partir de la S-adenosilmetionina) a la noradrenalina, formándose adrenalina (**Figura 6**) (38).

Una vez sintetizada, la dopamina es almacenada en vesículas sinápticas especializadas, mediante un transportador de alta afinidad, sensible a drogas como la reserpina, de estructura molecular distinta a la del transportador de membrana. Dicho transportador vesicular permite la concentración en contra de gradiente de la dopamina (la concentración intravesicular de las catecolaminas es aproximadamente de 0.5M, mientras que la extracelular es del orden de 1-10nM) creando un gradiente ácido y electroquímico que conlleva la entrada del neurotransmisor al medio ácido de la vesícula y la salida de protones mediante el aporte energético del ATP (36, 38).

La liberación de dopamina se produce por exocitosis. La llegada de un potencial de acción a la terminal produce la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje. La entrada de calcio en la terminal facilita el anclaje de las vesículas sinápticas a la membrana de la terminal y su fusión, liberándose de este modo su contenido (dopamina, ATP y proteínas vesiculares) al espacio extracelular (38).

El proceso de liberación en la terminal sináptica está sometido a múltiples influencias reguladoras, de carácter facilitador e inhibitor. El principal elemento regulador es la misma dopamina liberada que actúa sobre autoreceptores situados en la membrana presináptica mediante un mecanismo de retroalimentación, y como consecuencia, inhibe la liberación de más dopamina. Sobre la membrana presináptica influyen además otros elementos de origen humoral o nervioso, que actúan sobre sus correspondientes

receptores. Ejemplos de facilitadores de la liberación de dopamina son la angiotensina, el glutamato mediante receptores NMDA y el ácido γ -aminobutírico (GABA) mediante receptores GABA_A, mientras que ejemplos de inhibidores de la liberación son la dopamina y el GABA a través de receptores GABA_B (36).

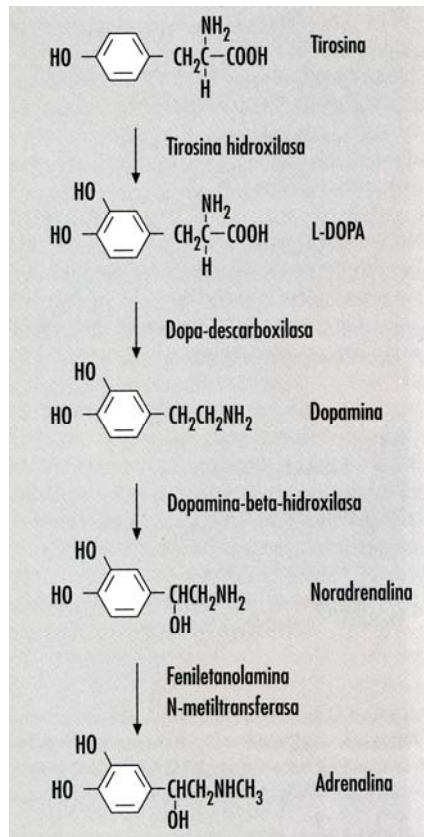


Figura 6. Vía de síntesis de las catecolaminas (38).

3.3.1. Regulación de la liberación de dopamina: las angiotensinas.

Las angiotensinas pertenecen al sistema denominado sistema renina-angiotensina (RAS) donde la proteína clave es el enzima ECA (Enzima Convertidor de la Angiotensina), que cataliza la formación de una cascada de péptidos de angiotensina entre los cuales, el principal por sus actividades biológicas es la angiotensina II (AngII) (**Figura 7**). El sistema RAS cerebral parece estar separado del sistema periférico, disponiendo de sus propios precursores y enzimas necesarios para la formación y la desactivación de la angiotensina II (39, 40).

Los resultados de estudios con animales sugieren que existe una interacción entre las angiotensinas y el sistema dopaminérgico en el cerebro (41, 42, 43) y se ha observado que la angiotensina II actúa como un neurotransmisor interactuando con la dopamina en las áreas mesocorticolímbicas (44).

Como ya se ha dicho antes, el enzima ECA es el encargado de la formación de la AngII. Este enzima es una metaloproteasa de tipo dipeptidil carboxipeptidasa que corta dipéptidos C-terminales de una gran variedad de sustratos como la angiotensina I y la bradiquinina. En la mayoría de los órganos este enzima está ligado a la membrana pero se encuentran formas solubles en los fluidos del organismo como el plasma y el CSF (Fluido Cerebroespinal). Hay varios estudios que asocian los niveles de este enzima en el CSF con la esquizofrenia (45, 46, 47).

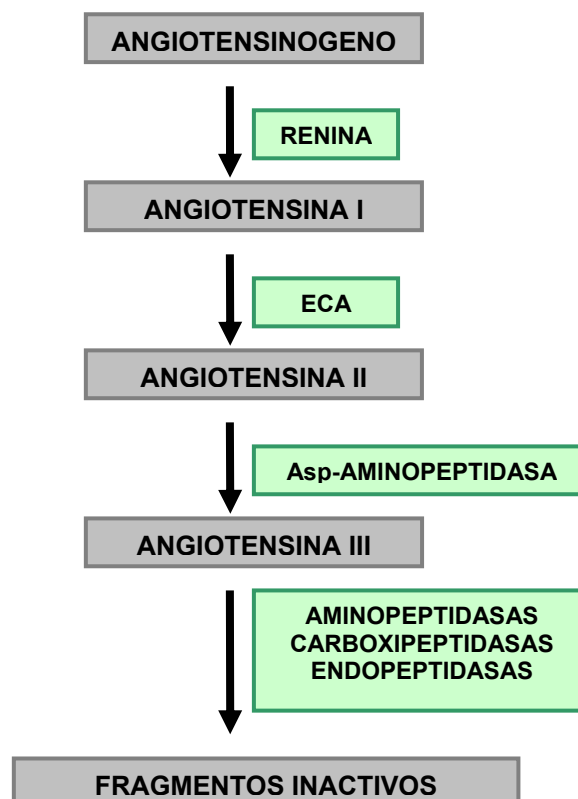


Figura 7. Sistema renina-angiotensina (36).

3.4. Dopamina: recaptación y metabolismo.

La acción de la dopamina recién liberada finaliza por dos mecanismos principales: captación neuronal e inactivación enzimática.

Tras la liberación causada por el paso del impulso eléctrico, la dopamina es recaptada en la terminal nerviosa mediante un transportador de membrana, denominado DAT, dependiente de sodio, de potasio y de energía (**Figura 8**), cuya actividad es inhibida por sustancias como la cocaína y las anfetaminas. El transportador promueve la entrada de iones Na^+ junto con el neurotransmisor y la salida de iones K^+ . La dopamina es captada, pasa al citoplasma y es transportada de nuevo activamente a las vesículas, donde queda disponible para ser liberada de nuevo por el estímulo nervioso. Este proceso produce un ahorro metabólico, ya que evita la degradación extraneuronal de dopamina y permite su reutilización. El papel fisiológico de este transportador es mantener la homeostasis del neurotransmisor, controlando su concentración en el espacio extracelular, regulando así el nivel de activación de los receptores de membrana (36, 38).

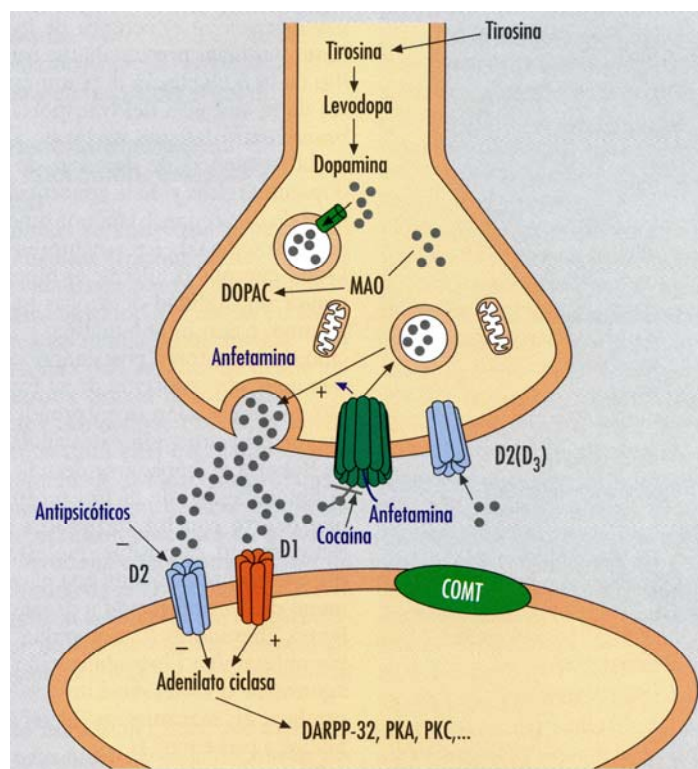


Figura 8. Esquema de la sinapsis dopaminérgica (38).

Otro proceso que ayuda a mantener la homeostasis de la dopamina es su biodegradación mediante los enzimas catecol-O-metiltransferasa (COMT) y monoaminoxidasa (MAO). Ambos enzimas se encuentran ampliamente distribuidos en todo el organismo.

En la terminación sináptica, el enzima MAO está localizado en la pared mitocondrial externa y metaboliza a la dopamina por desaminación oxidativa formándose el ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC). Se han clonado dos isoformas de este enzima, que corresponden a las caracterizadas farmacológicamente como MAO-A y MAO-B. Ambos enzimas poseen especificidad de sustrato y son inhibidos por distintos fármacos. La MAO-A desamina preferentemente noradrenalina y serotonina, mientras que la MAO-B feniletilamina. La dopamina puede ser metabolizada por ambas formas. A su vez, el DOPAC puede metilarse extraneuronamente y producir ácido homovanílico (AHV) mediante la acción del enzima COMT. La dopamina que es liberada al espacio sináptico puede ser transformada por la COMT en 3-metoxitiramina (MT), la cual es posteriormente metabolizada por la MAO en ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilaldehído o que finalmente es transformado en HVA por el enzima aldehído deshidrogenasa (**Figura 9**).

El enzima COMT cataliza la transferencia de un grupo metil de la S-adenosil-metionina (SAM) a un grupo hidroxilo del núcleo catecol de las catecolaminas incluyendo los neurotransmisores dopamina, adrenalina y noradrenalina. Existen dos variantes del enzima COMT que son codificadas por el mismo gen pero a partir de dos promotores, el P1 y el P2 (48), que controlan la transcripción de dos mRNAs. Un mRNA más largo (1.5Kb) a partir del promotor P2 codifica principalmente una COMT ligada a la membrana (MB-COMT), y un mRNA más corto (1.3Kb) a partir del promotor P1 codifica una COMT soluble (S-COMT). La MB-COMT tiene una mayor afinidad para el sustrato pero una menor actividad catalítica que la S-COMT (49). Estos dos enzimas presentan una expresión diferente, la MB-COMT se expresa predominantemente en las neuronas cerebrales (50) y la S-COMT lo hace mayoritariamente en otros tejidos como el hígado, la sangre y el riñón (48, 51).

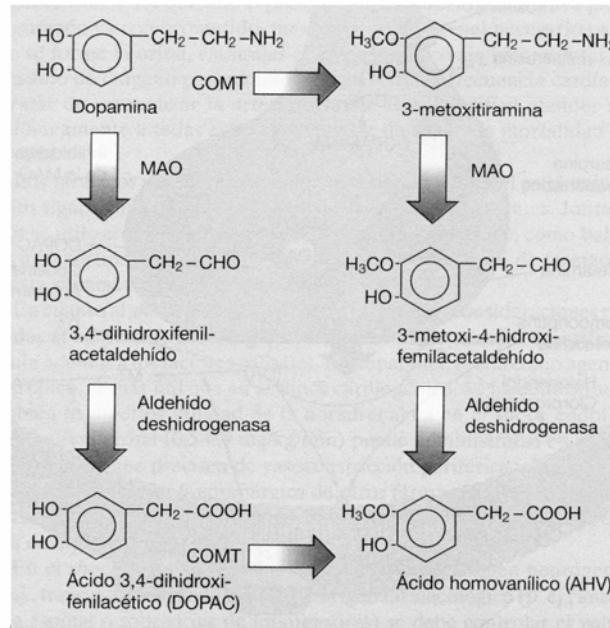


Figura 9. Metabolismo de la dopamina (36).

La proteína COMT ha sido extensamente estudiada en la esquizofrenia por su papel biológico y porque la principal variante en el gen de este enzima tiene un marcado efecto funcional. Se ha descrito que los pacientes esquizofrénicos presentan una baja actividad de este enzima (52) y se ha asociado la variante alélica de baja actividad con el riesgo de sufrir esquizofrenia, trastorno bipolar y otros trastornos psiquiátricos (53).

4. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS.

4.1. Aspectos históricos y clasificación.

Los antipsicóticos han constituido el principal tratamiento de la esquizofrenia desde que en 1952 se introdujo la clorpromazina (3). La actividad terapéutica de este fármaco en pacientes esquizofrénicos se descubrió gracias a las observaciones del cirujano francés *Laborit*, en 1947, quien ensayó varias sustancias, incluyendo la prometazina, por su capacidad de aliviar los signos de estrés, y concluyó que dicho fármaco tenía un efecto tranquilizante en pacientes sometidos a cirugía, que era distinto de la sedación. Posteriormente, en un intento de obtener sustancias con una mayor eficacia, se obtuvo la

clorpromazina, cuyo efecto antipsicótico fue demostrado por *Delay y Deniker* en 1953, cuando observaron que controlaba los síntomas de los pacientes psicóticos sin sedarlos excesivamente (54). Aparte del efecto tranquilizante de la clorpromazina, el tratamiento con este fármaco producía efectos secundarios motores parecidos a los que presentan los enfermos de Parkinson. Estas observaciones llevaron a la introducción del término *neuroléptico* para describir a estos fármacos, refiriéndose principalmente a sus efectos adversos motores, como la catalepsia en animales y efectos extrapiramidales en humanos (55).

En Estados Unidos, sin embargo, debido a diversas razones sociopolíticas, la clorpromazina sólo se utilizaba como antiemético, siendo el fármaco más utilizado la reserpina, compuesto que actúa deplecionando las neuronas de dopamina y serotonina. Dada la habilidad tanto de la reserpina como de la clorpromacina en disminuir la agitación en pacientes altamente perturbados, se ha referido a estos fármacos como tranquilizantes mayores (55). Al descubrimiento de la clorpromazina como fármaco con actividad antipsicótica, siguió el desarrollo de nuevas sustancias entre las que destacó, por su extensísimo uso, el haloperidol (56).

El término antipsicótico (AP) no fue utilizado hasta el año 1963 gracias a las investigaciones realizadas por Carlsson sobre el efecto clínico de la clorpromazina y el haloperidol. En el estudio de los efectos de estas dos sustancias, Carlsson observó un incremento en el recambio de las monoaminas que se traducía en un incremento de los niveles de sus metabolitos. Basándose en estas observaciones sugirió que estos fármacos podrían bloquear los receptores de las monoaminas, resultando en un incremento de sus metabolitos como un efecto compensatorio. Posteriormente, Seeman postuló que los fármacos antipsicóticos ejercían su acción interaccionando con receptores de dopamina, y dicha acción estaba estrechamente relacionada con la respuesta antipsicótica (57).

El descubrimiento de la clozapina en la década de los setenta marcó una nueva era porque dio origen a un nuevo grupo de fármacos que se conocen con el nombre de APs atípicos a diferencia de los ya existentes (APs típicos). Estos nuevos fármacos se desarrollaron en respuesta a los problemas existentes con los APs clásicos, como la falta de eficacia en algunos pacientes, poca mejoría de los síntomas negativos e importantes efectos secundarios,

incluyendo los efectos extrapiramidales (EPS) (55). La clozapina era atípica en el sentido que no causaba efectos extrapiramidales en los pacientes o catalepsia en los animales y no producía elevación de la hormona prolactina. No obstante, la utilización de la clozapina quedó limitada debido a los serios efectos secundarios que provocaba, como la agranulocitosis. Esto dio paso, en los años noventa, a la síntesis de nuevos APs atípicos, imitando el perfil farmacodinámico de la clozapina y evitando sus efectos adversos (58). Actualmente aún se mantiene esta clasificación (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de los principales fármacos antipsicóticos (56).

Antipsicóticos típicos
Fenotiazinas: Alifáticas: clorpromazina y trifluopromazina Piperidínicas: tioridazina, metopimazina y pipotiazina Piperazínicas: flufenazina, perfenazina y trifluoperazina Tioxantenos: clorprotixeno, tiotixeno y zuclopentixol Butiferas: haloperidol y droperidol Difenilbutilpiperidinas: pimozida Análogos de fenotiazinas: loxapina y clotiapina
Antipsicóticos atípicos
Benzamidas: sulpiride, tiaprida y racloprida Dibenzodiazepinas: clozapina y olanzapina Dibenzotiazepinas: quetiapina y metiapina Benzisoxazol: risperidona

4.2. Eficacia de los antipsicóticos.

En términos generales podemos decir que los fármacos APs actúan mejorando o suprimiendo el síndrome esquizofrénico, especialmente los síntomas positivos. Además, estos fármacos reducen el riesgo de recaídas, y cuando dicha medicación es interrumpida, incluso tras varios años de terapia efectiva, el riesgo de recaída aumenta entre el 60-70% (59).

- Síntomas positivos:

Los fármacos APs típicos, como la clorpromazina y el haloperidol, varían en su potencia, en sus propiedades farmacológicas y en su capacidad de inducir efectos adversos, pero presentan una eficacia similar en el tratamiento de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia y en prevenir su recurrencia. No obstante, aproximadamente el 30% de los pacientes con síntomas psicóticos agudos, presentan poca o ninguna respuesta a los APs típicos, más del 60% de los pacientes presentan una respuesta parcial a la medicación y aproximadamente el 20% de los pacientes pueden sufrir recaídas (**Tabla 2**) (60).

En general, los APs atípicos parecen ser, como mínimo, tan efectivos para los síntomas psicóticos como los APs típicos (**Tabla 2**). Hay varios estudios que sugieren que los APs atípicos presentan una superioridad en la eficacia sobre estos síntomas respecto a los APs típicos, aunque los resultados no son concluyentes (61, 62).

- Síntomas negativos:

Aunque los APs atípicos han mostrado ser más efectivos sobre los síntomas negativos primarios (inherentes a la enfermedad) que los APs típicos, se debe tener en cuenta que los últimos son más propensos a causar síntomas negativos secundarios (resultado de síntomas positivos mal controlados, aparición de efectos adversos), y que la mayoría de los estudios clínicos de los APs atípicos no diferencian entre los síntomas negativos primarios y secundarios, llevando a la duda de si la superioridad observada es un reflejo del menor riesgo de producir EPS o es un efecto independiente en la mejora de los síntomas negativos primarios. Además, si se ha encontrado alguna mejora en los síntomas negativos, ésta ha sido moderada o pequeña en comparación con el placebo o los APs típicos. No obstante, se ha sugerido que la risperidona y la olanzapina ejercen efectos directos en los síntomas negativos primarios (**Tabla 2**) (60, 61).

- Síntomas cognitivos:

Los estudios del efecto de los APs atípicos en los síntomas cognitivos son limitados y los hallazgos han sido inconsistentes. No está claro si este efecto se podría deber al menor riesgo de EPS y la posible mayor eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos de los APs atípicos. En general, los APs atípicos han mostrado reducir el deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia de manera más eficaz que los APs típicos, siendo las características más beneficiadas la fluidez verbal, las funciones motoras y las funciones ejecutivas y las menos modificadas las funciones de memoria y aprendizaje (59).

- Eficacia en los pacientes refractarios:

Se ha demostrado de manera consistente que la eficacia de la clozapina en el tratamiento de los síntomas psicóticos en los pacientes resistentes al tratamiento, es superior a la de los APs típicos. Los datos sobre los otros APs atípicos son limitados, sugiriendo que su eficacia es modesta y menos clara en este tipo de pacientes (58, 60).

- Calidad de vida:

Todos los APs han mostrado mejorar la calidad de vida, especialmente los APs atípicos (59).

- Eficacia en los síntomas afectivos:

Finalmente, hay evidencias alentadoras de que los APs atípicos podrían tener efectos sobre los síntomas afectivos de la esquizofrenia, aunque los resultados se deben considerar con cautela. Por otro lado, se ha asociado la clozapina con una menor frecuencia de suicidio y con una disminución del consumo de sustancias de abuso (58).

Tabla 2. Eficacia de los APs típicos y atípicos

Eficacia	APs atípicos						APs típicos (por potencia ¹)		
	Aripri- pazol	Cloza- pina	Olanza- pina	Quetia- pina	Rispe- ridona	Ziprasi- dona	Alta	Media	Baja
Positivos	++	++++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
Negativos	+	++	+	+	+	+	+	+	+
Recaídas	++	++++	+++	?	+++	?	++	++	++

++++=muy alta; +++=alta; ++=moderada; +=baja; ?= pobremente definido. ¹ Ejemplos de APs típicos de elevada potencia son el flupentixol, la flufenazina, el haloperidol y la trifluoperazina; APs de potencia moderada incluyen la loxapina y el zuclopentixol; y APs de baja potencia incluyen a la clorpromazina, la metotrimezina y la tioridazina (adaptación de 63).

4.2.1. Eficacia de los fármacos APs en el trastorno bipolar.

Los fármacos APs han demostrado ser una terapia eficaz en el tratamiento de otras enfermedades con síntomas psicóticos como el trastorno bipolar. Los objetivos de la farmacoterapia en este trastorno es controlar los episodios agudos de depresión y de manía sin agravar el polo opuesto, así como disminuir los síntomas psicóticos, la comorbilidad, el ciclaje rápido y el comportamiento distorsionado. El principal tratamiento sigue siendo aún los estabilizadores del ánimo, el litio y los antiepilépticos, pero dado que estos agentes no siempre son efectivos (se ha estimado que un 20-40% de los pacientes con trastorno bipolar no responden al tratamiento con litio) y que presentan efectos adversos, se han introducido nuevas estrategias, entre las que se encuentran el tratamiento con APs. En este sentido, tanto los APs típicos como los atípicos presentan una eficacia similar para el tratamiento de este trastorno, ya sea en combinación con los estabilizadores del ánimo o como tratamiento alternativo a estos, aunque parece que los últimos serán de elección al presentar una mayor eficacia en los síntomas cognitivos y en la reducción del riesgo de suicidio y menores EPS. La utilidad de los APs atípicos en el tratamiento del trastorno bipolar es más evidente para los episodios maníacos debido a que la mayoría de los estudios se han centrado en esta fase del trastorno. No obstante, se ha demostrado la eficacia de algunos APs atípicos en pacientes que son resistentes a los estabilizadores del ánimo convencionales y en el tratamiento de síntomas depresivos (64, 65, 66).

4.3. Efectos secundarios de los antipsicóticos.

Desde su introducción en la práctica clínica, el tratamiento con los fármacos APs se ha asociado con efectos secundarios que han llevado a problemas como el incumplimiento terapéutico y el rechazo social. El primer agente que se sintetizó, la clorpromazina, actuaba sobre varios receptores colinérgicos y monoaminérgicos dando lugar a una variedad de efectos secundarios como sequedad de boca, problemas de motilidad intestinal y urinarios, sedación y complicaciones cardiovasculares. Al demostrar que estos agentes parecían efectuar su respuesta antipsicótica por el bloqueo de los receptores D₂, las investigaciones se dirigieron a desarrollar antagonistas selectivos de los receptores D₂, como el haloperidol. Sin embargo, el aumento de la potencia hacia los receptores D₂ proporcionó un aumento del riesgo de desarrollar trastornos del movimiento llamados efectos extrapiramidales (*extrapyramidal symptoms*, EPS). A partir de este momento se desarrollaron los APs atípicos, el primero de los cuales, como ya se ha comentado anteriormente, fue la clozapina, que presentó un menor riesgo de EPS pero quedó limitada su utilización al tratamiento de pacientes refractarios, por presentar graves efectos adversos, como la presencia de agranulocitosis en el 1% de los pacientes expuestos a este fármaco. A partir de la clozapina se han desarrollado otros APs atípicos con un menor riesgo de EPS pero que comportan nuevos efectos secundarios (58).

4.3.1. Síntomas extrapiramidales (EPS).

Los efectos extrapiramidales (EPS) se sitúan entre los efectos secundarios más frecuentes experimentados con los APs convencionales. Estos consisten en alteraciones del movimiento y se pueden clasificar en EPS agudos y síndromes tardíos. Los EPS agudos consisten en tres síndromes diferentes: el parkinsonismo, la acatisia y la distonía, siendo efectos con una aparición relativamente aguda (entre las primeras semanas del inicio de la terapia y nunca después de los dos meses) y reversibles con la aplicación de una serie de medidas. Todos estos tipos de trastornos se pueden manifestar aislados o en forma de síndrome mixto. Los síntomas tardíos incluyen la distonía y la discinesia tardía (TD), normalmente son de carácter irreversible y su aparición nunca se da antes de los 3-6 meses del inicio del tratamiento,

aunque lo más frecuente es que aparezcan tras 1-2 años. Más del 90% de los pacientes tratados con APs típicos desarrollan EPS agudos y cerca del 20% desarrollan TD, lo que supone una prevalencia cuatro veces mayor a la prevalencia de la discinesia espontánea en individuos no tratados (67).

Aunque los APs atípicos, como clase, están asociados a un menor riesgo de producir EPS que los APs típicos, existe una gran variabilidad que depende de cada compuesto. En la población de esquizofrénicos general, la clozapina y la quetiapina se han relacionado con un menor riesgo en todas sus dosis clínicas, mientras que la incidencia de EPS para la risperidona y la olanzapina es dependiente de la dosis (67).

La severidad de los EPS se puede evaluar mediante diferentes escalas como la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS), la *Barnes-Akathisia Scale* (BAS) y la *Simpson-Angus Scale* (SAS) (68).

- Parkinsonismo:

El síndrome parkinsoniano presenta una gran similitud con los síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática clásica: disminución de la expresión facial (cara de máscara), rigidez, enlentecimiento de los movimientos (bradicinesia), sialorrea (flujo exagerado de saliva), temblor y alteración de los reflejos posturales.

La afectación de los pacientes tratados con APs típicos es del 50% y, aunque es menos frecuente, también puede aparecer con el uso de APs atípicos. En el tratamiento con risperidona y olanzapina, el parkinsonismo es proporcional al aumento de la dosis, mientras que con la quetiapina y la ziprasidona este efecto es raro, aunque con la segunda se dispone de menos datos experimentales. La quetiapina es la opción más ventajosa para el control de la psicosis en enfermos con enfermedad de Parkinson (68).

El principal tratamiento del parkinsonismo inducido por APs son los agentes anticolinérgicos como el biperideno. El hecho de que estos fármacos produzcan una serie de efectos secundarios indeseados como sequedad de boca, estreñimiento, taquicardia, retención urinaria y visión borrosa con parálisis de la acomodación y dilatación de la pupila ha hecho que estos fármacos sólo se prescriban cuando surjan los signos del parkinsonismo. Antes

deberán utilizarse otras estrategias como reducir la dosis de los APs o cambiar a otro AP con menor riesgo de EPS (69).

- Acatisia:

La acatisia es un efecto secundario que puede incluir signos objetivos de hiperactividad motora como incapacidad de permanecer sentado quieto o balancearse adelante y atrás, y una sensación subjetiva de inquietud, ansiedad y necesidad de moverse (67). La aparición de estos efectos suele ser al cabo de pocas horas o días de iniciar el tratamiento, aunque también se pueden dar después de una prolongada exposición (acatisia tardía). Este síndrome puede ser mal clasificado como agitación psicótica, persistiendo durante el tratamiento y llevando a un aumento de la terapia antipsicótica (63, 70).

La acatisia presenta una prevalencia del 20-40% en pacientes tratados con APs, siendo más frecuente con el uso de los típicos (69) y es un efecto secundario extremadamente incapacitante que se ha asociado con el riesgo de violencia y de suicidio (67).

Se han identificado una serie de factores de riesgo como el tratamiento con APs de elevada potencia, utilizar dosis elevadas y una escalada rápida de dosis, así como el consumo de estimulantes (70).

Las primeras estrategias en el tratamiento de este efecto secundario consisten en disminuir la dosis del AP o cambiarlo por otro de menor potencia o un AP atípico, con menor riesgo de producir acatisia. En segunda instancia, se combina el tratamiento con β -bloqueantes como el propanolol o el metoprolol. Los anticolinérgicos han resultado ser menos eficaces, aunque se pueden utilizar para los casos en los que están presentes la acatisia y el parkinsonismo (69).

- Distonía aguda:

Las reacciones distónicas agudas se encuentran entre las reacciones adversas más molestas e incapacitantes que pueden aparecer en el tratamiento con APs. Estas se caracterizan por la presencia de espasmos musculares prolongados que causan movimientos repetitivos o sostenidos de carácter torsional y que provocan la aparición de posturas anómalas (69). La tensión muscular incontrolada, típicamente conlleva espasmos del cuello, la

espalda, la lengua o los músculos que controlan el movimiento lateral de los ojos, aunque también pueden tener una afectación axial o incluso generalizada. La afectación laríngea puede comprometer las vías aéreas y producir dificultades respiratorias. Estos efectos aparecen con frecuencia horas o días después de iniciar el tratamiento AP (71).

La incidencia de este efecto secundario al tratamiento AP es del 2-3%, aunque ésta es mayor cuando se utilizan APs clásicos, siendo muy variable según los estudios considerados (entre el 2% y el 90%). Entre los factores de riesgo se encuentran la edad (siendo más susceptibles los jóvenes), el sexo (con una ligera predominancia masculina), el haber presentado este efecto anteriormente, el consumo de cocaína, así como el tratamiento con APs de elevada potencia sobre el receptor D₂, como el haloperidol (72). También se ha observado que la aparición de un episodio distónico agudo conlleva un mayor riesgo a padecer episodios distónicos tardíos (70).

El tratamiento con anticolinérgicos es efectivo para este efecto secundario y se ha demostrado que también pueden prevenir su aparición; las benzodiazepinas se pueden utilizar como relajantes musculares (69). Otras estrategias contemplan la reducción de la dosis del AP o bien su retirada y cambio por un APs con menor riesgo para este efecto.

- Trastornos tardíos:

Los síndromes tardíos incluyen la discinesia y la distonía tardía. La discinesia tardía consiste en movimientos o posturas anormales e involuntarias de determinadas zonas musculares de tipo coreico y suelen afectar fundamentalmente la musculatura craneal en forma de movimientos bucolinguomasticatorios. En el caso de la distonía tardía, los movimientos son sostenidos y suelen afectar la musculatura cervicocraneal, aunque también pueden afectar tronco y extremidades (69).

El haber sufrido un episodio distónico agudo conlleva un mayor riesgo a padecer un episodio tardío. La discinesia tardía es más frecuente en ciertos subgrupos como la población anciana, mujeres, pacientes con lesiones cerebrales y en aquellos que han sufrido otros EPS de forma precoz. Se ha sugerido que el tratamiento con APs interrumpido es un factor de riesgo para la discinesia tardía, así como el consumo de alcohol y de sustancias de abuso. Se

ha observado un menor riesgo para este efecto secundario con tratamiento con APs atípicos como la clozapina, la risperidona y la olanzapina (58, 69). El tratamiento con fármacos anticolinérgicos empeora la discinesia tardía, y la interrupción de esta medicación normalmente produce una mejoría, aunque no se ha encontrado un mayor riesgo de desarrollar este efecto secundario en los pacientes que reciben medicación anticolinérgica juntamente con el tratamiento AP (69).

La prevalencia para la distonía tardía se sitúa alrededor del 4%, mientras que para la discinesia tardía es del 25%, con una incidencia para esta última del 3-4% (58, 69).

Como se ha comentado anteriormente, la interrupción del tratamiento AP puede en algunos casos llevar, no sólo a una no disminución de la incidencia de la discinesia tardía, sino que incluso puede exacerbar la clínica de estos. No existe ningún tratamiento definitivo para estos trastornos tardíos. En algunos estudios se observó que el α -tocoferol (vitamina E) producía algún beneficio pero la mejor opción es el cambio a un AP atípico. En población anciana, los APs típicos constituirían la última opción terapéutica (71).

4.3.2. Consecuencias de los EPS.

Las alteraciones del movimiento inducidos por el tratamiento AP, como los EPS iatrogénicos, son un importante problema para los pacientes ya que, aparte de la incapacidad física debida a las alteraciones del movimiento, esta sintomatología también da lugar a un rechazo social, supone un obstáculo para la rehabilitación y genera pocas perspectivas en la búsqueda de empleo, reduciendo así la calidad de vida.

Además, la presencia de los EPS puede llevar a tratamientos fallidos ya que esta sintomatología conlleva un incumplimiento del tratamiento con recaídas, reingresos, o bien largas hospitalizaciones, que desde el punto de vista económico supondrán un mayor gasto sanitario. Se ha estimado que el 42% de los pacientes incumplen el tratamiento en los dos años de su inicio (68). En el caso de los EPS se ha dado una subestimación por parte de los clínicos de la influencia de estos efectos adversos en el incumplimiento del tratamiento con APs; en un estudio se pone de manifiesto que mientras que un 37% de los pacientes asociaba los efectos indeseables de los APs como la

causa más importante para el incumplimiento del tratamiento, sólo el 7% de los clínicos reconocían dicha asociación (67).

Un problema añadido a la aparición de los EPS es que estos efectos adversos a menudo conllevan la adición de otros medicamentos que pueden provocar interacciones farmacológicas (68).

Ciertos grupos de pacientes, incluyendo los ancianos, los adolescentes y pacientes con daños neurológicos como los que presentan demencia o cualquier forma de parkinsonismo, presentan un riesgo más elevado a este tipo de efectos secundarios. Se ha encontrado que aproximadamente el 50% de los pacientes ancianos tratados con APs típicos experimentan EPS, y que la incidencia de estos efectos secundarios está relacionada con el número de años de exposición. Los enfermos con enfermedad de Parkinson son la población de mayor riesgo de desarrollar EPS. Dado que el riesgo de desarrollar EPS aumenta con el tiempo de consumir APs y dado que el tratamiento puede ser de “por vida”, los pacientes adolescentes tienen un riesgo particular. En estas poblaciones de riesgo de desarrollar EPS se aconseja el tratamiento con APs atípicos. Los médicos a menudo intentan disminuir este riesgo utilizando dosis menores de los APs típicos. No obstante, en la práctica, a menudo estas dosis son subterapéuticas y continúan estando asociadas con EPS, comprometiendo así la eficacia y resultando en una pobre respuesta del tratamiento (67).

4.3.3. Otros efectos secundarios de los APs.

- Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno es una complicación rara pero grave ya que presenta una elevada mortalidad. Se caracteriza por un delirio cerebrotóxico con fiebre variable, inestabilidad vegetativa, aumento del número de leucocitos, rigidez muscular y elevación de los niveles de creatina fosfoquinasas (CPK) circulantes (63). La elevación de los niveles de CPK se debe a la lisis muscular, lo que puede dar lugar a mioglobinuria e insuficiencia renal aguda. Aunque es más frecuente con los APs típicos de alta potencia, puede aparecer por la administración de cualquier AP, incluyendo los atípicos (**Tabla 3**). Este efecto secundario está asociado al inicio o al incremento del tratamiento AP, apareciendo durante el primer mes del inicio del tratamiento.

Se ha visto que tanto el uso de litio como la presencia de un trastorno del ánimo, así como el uso de dosis elevadas o incrementos rápidos de APs, constituyen factores de riesgo a este efecto secundario (71).

- Sedación y bloqueo vegetativo:

La sedación es completamente independiente de la acción neuroléptica y no contribuye a la acción AP. Este efecto tiene una tendencia a disminuir con el uso continuado del tratamiento AP y se ha relacionado con la actividad antihistamínica (H_1) de los APs. El bloqueo vegetativo es consecuencia de la acción antagonista sobre receptores α -adrenérgicos que produce hipotensión ortostática y mareos, y sobre receptores colinérgicos (muscarínicos) que produce una variedad de efectos periféricos como una visión borrosa, aumento de la presión intraocular, sequedad de boca, estreñimiento, dificultad para la micción y pérdida de eyaculación (54, 56).

- Efectos endocrinos y metabólicos:

Como ya se ha comentado anteriormente, el tratamiento con APs típicos conlleva un riesgo de hiperprolactinemia, asociado con el bloqueo de los receptores D_2 de la vía tuberoinfundibular. Como clase, los APs atípicos están libres de este efecto secundario, aunque uno de ellos, la risperidona, presenta una incidencia relativamente elevada de este efecto secundario (**Tabla 3**). Las consecuencias más inmediatas de la hiperprolactinemia son la galactorrea, amenorrea y las disfunciones eréctil y de eyaculación. Entre las potenciales consecuencias a largo plazo, se encuentra la posible inducción de osteoporosis, alteración del funcionamiento inmunológico y un mayor riesgo para algunos tipos de cáncer (58).

La prevalencia de hiperprolactinemia entre los pacientes que toman APs típicos o risperidona es del 60% entre las mujeres y del 40% entre los hombres (63).

Un efecto relacionado con el tratamiento con APs es el aumento de peso. Entre los APs atípicos, la olanzapina y la clozapina parecen particularmente problemáticos en este sentido, mientras que la ziprasidona no presenta este efecto adverso (**Tabla 3**) (59).

Los mecanismos que producen esta ganancia de peso no están claros, pero se ha implicado la actividad de estos fármacos en el bloqueo de los receptores de serotonina 5-HT_{2C} y de la histamina H₁.

Otro efecto secundario al tratamiento con APs es una alteración en la tolerancia a la glucosa. Hay evidencias que indican que el riesgo de sufrir diabetes y/o una alteración en la tolerancia a la glucosa es como mínimo de 2 veces más común en los individuos tratados con APs atípicos que en los que reciben tratamiento con APs típicos. La clozapina y la olanzapina parecen ser los más relacionados con este efecto (**Tabla 3**). Se ha sugerido que la incidencia de diabetes en los pacientes que toman clozapina puede llegar al 37% en 5 años, una consecuencia como mínimo tan problemática como la discinesia tardía en los APs típicos. Parece que el tratamiento con risperidona presenta menos riesgo de presentar este efecto secundario (58).

Otro problema es el aumento de los niveles de lípidos, específicamente de triglicéridos. Los mecanismos no están claros. Los cambios en la glucosa y los triglicéridos podrían ser secundarios a la ganancia de peso o ser independientes (58).

- Efectos cardiovasculares:

Se ha asociado a varios APs con factores de riesgo cardiovascular, incluyendo los descritos anteriormente (aumento de peso, hiperglicemia y hiperlipidemia), una elevación en la presión arterial y una prolongación del intervalo QT.

Algunos APs están asociados con una prolongación de la repolarización ventricular, que se refleja como una prolongación del intervalo QT en un electrocardiograma. La prolongación del intervalo QT se ha asociado con un aumento del riesgo de taquicardia ventricular polimórfica y con la muerte por causa cardíaca repentina. Los efectos en el intervalo QT son más pronunciados cuando los APs se usan en combinación con otros fármacos que prolongan este intervalo, como fármacos antiarrítmicos de la clase I y III, antidepresivos tricíclicos y algunos antibióticos. Este efecto secundario se puede dar tanto con los APs típicos como con los atípicos. Entre los típicos, la tioridacina y la mesoridacina se han abandonado por el resultado de esta asociación. Entre los atípicos, la ziprasidona podría representar un peligro cuando se combina con

otros fármacos ya que puede llevar a un intervalo QT prolongado, pero no cuando se administra sola. Además, se ha asociado a los APs atípicos con un riesgo aumentado de isquemia cerebral entre los pacientes mayores que reciben terapia para trastornos psicóticos o para la agitación asociada a la demencia (63).

- Depresión:

Clásicamente se ha considerado la depresión como un efecto secundario del tratamiento AP en la esquizofrenia, relacionándolo al antagonismo de la dopamina que producen los APs, pero también existe la posibilidad de que la desaparición de los síntomas psicóticos desenmascare una depresión más o menos reactiva (73).

Tabla 3. Efectos secundarios de los APs distintos a los EPS.

Efectos adversos	APs atípicos						APs típicos (por potencia ¹)		
	Aripiprazol	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Alta	Media	Baja
NMS ²	¿	+	+	+	+	+	+++	++	+
Hipotensión	+	+++	++	++	+++	+	+	++	+++
Anticolinérgicos	0	+++	+	0	0	0	0	++	+++
Hiperprolactinemia	0	0	+	0	++	+	++	++	++
Aumento de peso	0	+++	+++	++	+	0	0	+	++
Diabetes	+	++	++	+	+	+	+	+	+
Prolongación QT	0	0	0	0	0	+	0	0	++

++++= muy alta; +++=alta; ++=moderada; +=baja; 0=inapreciable; ¿= pobremente definido. ¹ Ejemplos de APs típicos de elevada potencia son el flupentixol, la flufenazina, el haloperidol y la trifluoperazina; APs de potencia moderada incluyen la loxapina y el zuclopentixol; y APs de baja potencia incluyen a la clorpromazina, la metotrimezina y la tioridazina. ² NMS = síndrome neuroléptico maligno (Adaptación de 63).

4.4. Teorías de los mecanismos de acción de los antipsicóticos.

4.4.1. Unión a los receptores de dopamina D₂.

El bloqueo de las vías dopaminérgicas es aún actualmente una de las principales teorías del mecanismo de acción de estos fármacos. Se ha podido demostrar que todos los APs, tanto los típicos como los atípicos, muestran afinidades por el receptor D₂ y la medida de esta afinidad *in vitro* aún es el mejor predictor de la respuesta en una situación clínica (58). Los estudios mediante técnicas funcionales han demostrado la importancia de la ocupación de estos receptores para predecir la respuesta de los APs, sugiriendo la existencia de una ventana terapéutica para la mayoría de los APs dependiente de la ocupación de estos receptores. El nivel óptimo para una respuesta farmacológica requiere un bloqueo del 60-65%. Ocupaciones mayores al 80% están asociadas con un aumento de la incidencia de los EPS. Además, aunque la clozapina (AP atípico por excelencia) presenta ocupaciones elevadas del receptor serotoninérgico 5-HT₂, se ha visto que su eficacia, como mínimo en los pacientes refractarios, se da con niveles plasmáticos del AP asociados con una ocupación del receptor D₂ entre el 50-60% (55, 74). Esta teoría intenta explicar el hecho de que se encuentren no respondedores, a pesar de una ocupación de los receptores D₂ adecuada, en pacientes que llevan tiempo medicándose por el hecho de que un tratamiento prolongado con APs puede inducir una “up-regulación” o hipersensibilidad de los receptores D₂, haciendo que se necesiten aumentos en las dosis para producir los mismo efectos en la transmisión dopaminérgica en los pacientes crónicos (60).

Posteriormente se observó que el bloqueo de los receptores D₂ y la eficacia clínica observada no siempre seguían una relación lineal. Algunos pacientes que respondían bien al tratamiento antipsicótico mostraban bajos niveles de bloqueo D₂ (75). Se ha podido demostrar que, aunque todos los APs con una eficacia clínica poseen al menos cierto grado de antagonismo por los receptores D₂, la mayor parte de ellos también tienen afinidad por distintos receptores de otros sistemas de neurotransmisión (**Tabla 4**). Por lo que parece que lo más probable es que también haya otros sistemas implicados (55).

Tabla 4. Afinidades relativas para diferentes receptores de los APs a dosis terapéuticas.

Receptor	D1	D2	D3	D4	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	α1	α2	H1	m1
Clozapina	+	+	+	++	-	+++	+++	+	+++	++++
Risperidona	+	+++	++	-	-	++++	+++	++	-	-
Olanzapina	++	++	+	++	-	+++	++	+	+++	+++
Quetiapina	-	+	-	-	-	++	+++	-	++	++
Ziprasidona	+	+++	++	++	+++	++++	++	-	-	-
Sertindol	++	+++	++	+		++++	++	+	+	-
Sulpiride	-	++++	++	-		-	-	-	-	-
Amisulpiride	-	++++	++	-		-	-	-	-	-
Zotepina	+	++	++	+	++	+++	++	++	++	+
Aripipazol	-	++++	++	+	++	+++	+	+	+	-
Haloperidol	+	++++	+++	+++	-	+	+++	-	-	-

- = mínima o ninguna; += baja; += moderada; +++ = alta; ++++ = muy alta (adaptación de 60).

Se ha intentado relacionar el bloqueo dopaminérgico en las vías mesolímbica y mesocortical con la acción sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Estudios preclínicos con amisulpiride, un AP atípico que es altamente selectivo para los receptores D₂ y D₃ y que presenta poca afinidad para la familia de receptores D₁ o por receptores no dopaminérgicos, mostraron que no había una relación directa entre la afinidad a estos receptores y la eficacia clínica. Se observó que bajas dosis de amisulpiride, preferentemente, bloquean autorreceptores de la familia D₂ presinápticos en regiones corticales, donde la densidad de receptores es baja, llevando a un incremento en la liberación de dopamina y de la neurotransmisión, mejorando sobre todo los síntomas negativos. Dosis mayores disminuían ciertos comportamientos mediados por receptores de dopamina postsinápticos en el núcleo accumbens, produciéndose una reducción de la transmisión dopaminérgica y obteniendo una mejoría de la sintomatología positiva (34).

A pesar de que se conocen bien las manifestaciones clínicas de los EPS, aún no están claros los mecanismos fisiológicos implicados en la aparición de estos efectos adversos. La característica de que todos los APs

presenten afinidad para los receptores D_2 y que estos están ampliamente distribuidos en el sistema nigroestriado, ha llevado a atribuir como causa más probable el grado de ocupación por los APs de los receptores dopaminérgicos de la vía nigroestriada. Investigaciones farmacodinámicas con los APs han sugerido que una ocupación de receptores D_2 en el estriado menor al 70% no produciría EPS, una ocupación entre el 70% y el 80% aumentaría el riesgo a padecerlos, y con una ocupación mayor al 80% la aparición de EPS sería muy elevada (76). Resultados obtenidos mediante las técnicas SPECT y PET sugieren que la clozapina y el haloperidol se sitúan en dos extremos en cuanto al riesgo de EPS precisamente por sus respectivas ocupaciones de los receptores D_2 estriatales baja y elevada. La clozapina y la quetiapina presentan una baja ocupación de receptores D_2 en el estriado (26%) que se correlaciona con el bajo riesgo de estos dos APs de producir EPS; el haloperidol está relacionado con un elevado riesgo de EPS por su elevada ocupación de receptores D_2 estriatales (88%) a dosis terapéuticas; la risperidona y la olanzapina producen EPS en función de la dosis utilizada, presentando una ocupación de los receptores D_2 estriatales, entre un 60% y un 80% según la dosis. En la **Figura 10** se muestra la diferente ocupación estriatal de los receptores D_2 y el riesgo de producir EPS por diferentes APs.

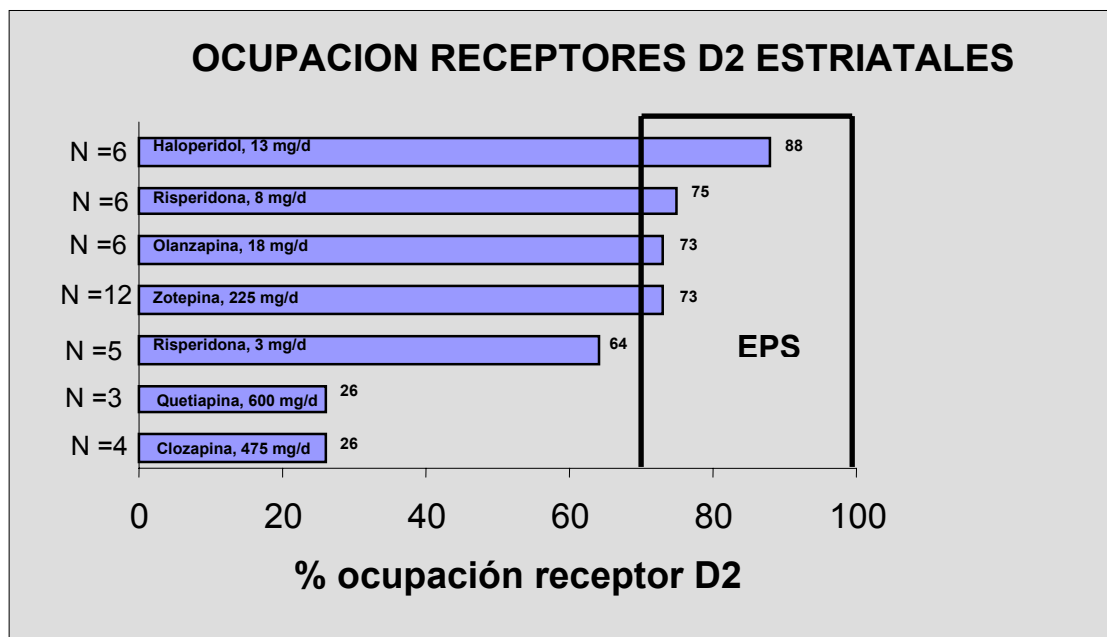


Figura 10. Ocupación de los receptores D_2 estriatales por diferentes APs típicos y atípicos (76).

La fisiopatología del parkinsonismo producido por el tratamiento AP implica una menor actividad dopaminérgica en la vía nigroestriada y mesolímbica, debido principalmente al bloqueo de los receptores D₂ postsinápticos en la vía nigroestriada, especialmente en los ganglios basales, ya que éstos están envueltos directamente en el control del movimiento (69). La utilización de fármacos anticolinérgicos en el tratamiento del parkinsonismo se debe a que se pierde el equilibrio entre los sistemas dopaminérgicos y colinérgicos a nivel de los ganglios basales. Las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales ejercen una inhibición a las neuronas colinérgicas en esta región. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos por los APs lleva a un exceso de la actividad colinérgica que se asocia al parkinsonismo. Este exceso es más marcado en APs que no poseen actividad anticolinérgica inherente. No obstante, se deben considerar otros sistemas de neurotransmisión ya que este mecanismo por bloqueo dopaminérgico no explica que el bloqueo de los receptores se dé en las primeras horas después de haber iniciado el tratamiento, mientras que los síntomas parkinsonianos pueden no aparecer hasta después de días o semanas. Además, puede aparecer una tolerancia a estos efectos adversos a lo largo del tiempo, que se debería a una adaptación a través de otros sistemas de neurotransmisión (69).

Aunque la acatisia inducida por el tratamiento AP es el EPS menos entendido, se piensa que se debe a un bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el sistema mesolímbico-mesocortical. La respuesta de este efecto adverso a los bloqueadores β -adrenérgicos como el propanolol, ha llevado a sugerir que podría intervenir la transmisión noradrenérgica, posiblemente generado por el bloqueo de receptores presinápticos que llevaría a un aumento de la actividad noradrenérgica y, por tanto, favorecería su aparición. Se ha sugerido que los β -bloqueantes antagonizan el efecto inhibitorio que ejerce la transmisión noradrenérgica en el área tegmental ventral, el origen del sistema dopaminérgico mesocortical, llevando a un aumento de la liberación de dopamina. Este EPS también se ha asociado con el sistema serotoninérgico, por la inhibición que ejerce la 5-HT, a través de los receptores 5HT₂, en las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral. Los APs atípicos con un antagonismo 5HT₂ relativamente potente como la risperidona y la olanzapina, tiene menos riesgo de producir acatisia (69).

La fisiopatología de la distonía aguda se desconoce pero se piensa que se podría deber a un desequilibrio entre la transmisión dopaminérgica y colinérgica (69), pudiéndose explicar la variabilidad en la aparición de distonía aguda con los diferentes APs por el cociente en el bloqueo de los receptores dopamina y acetilcolina en el estriado. Cuanto mayor sea el cociente del antagonismo dopamina-acetilcolina, mayor será el riesgo de este efecto secundario. Entre los APs atípicos, la clozapina es el único que no induce distonía aguda; los otros APs atípicos pueden inducir este efecto a ciertas dosis (72).

La discinesia tardía debida al tratamiento AP durante largos periodos de tiempo se ha relacionado con una hiperfunción dopaminérgica estriatal, consecuencia del aumento en el número de receptores D₂ postsinápticos a nivel nigroestriatal (“up” regulación). Ello a su vez, sería la respuesta a un bloqueo continuado de los mismos por los APs. Por otro lado, aunque no se han observado cambios en las densidades de los receptores D₁ en el estriado tras la administración crónica de APs, se ha sugerido que en este efecto adverso intervendrían estos receptores. El bloqueo simultáneo de los receptores D₂ post y pre-sinápticos llevaría a un aumento de la síntesis y de la liberación de dopamina que, a la vez, estimularía los receptores D₁ postsinápticos en el estriado (69). La discinesia tardía sería, por tanto, la consecuencia de una alteración en el equilibrio de las funciones de los receptores D₁ y D₂ en el estriado (77).

4.4.2. Otros factores implicados en el mecanismo de acción de los APs.

La búsqueda de los factores que contribuyen a la actividad antipsicótica atípica ha sido, y es, un tema complejo ya que, con la excepción del amisulpiride, estos fármacos muestran efectos en múltiples receptores además de sus efectos sobre los receptores D₂ (**Tabla 4**). Esta heterogeneidad en el perfil farmacológico de los APs atípicos ha llevado a pensar que no existe un único factor que contribuya a las características atípicas de los APs, lo que ha conducido al desarrollo de diversas teorías para poder explicar el carácter atípico de los APs.

- Teoría del antagonismo serotonina-dopamina:

Una propiedad compartida por todos los APs atípicos, excepto por el amisulpiride y el aripripazol, es su elevado cociente de afinidad 5-HT_{2A}/D₂. Según la teoría del antagonismo serotonina-dopamina, esta característica proporciona a los APs atípicos tanto su protección frente a los EPS como su superioridad en los síntomas negativos (17). La principal localización de los receptores 5-HT_{2A} es en la corteza prefrontal y se ha observado que una estimulación de estos receptores actúa como freno de la transmisión dopaminérgica en esta zona, por lo que un fármaco que los antagonice, la facilitará, mejorando los síntomas negativos y evitando la aparición de EPS (78). Además, se ha observado un efecto sinérgico en el antagonismo de los receptores D₂ y 5-HT_{2A}, llevando a un aumento de la función dopaminérgica prefrontal, efecto que no se ha observado cuando se administran antagonistas selectivos para estos receptores específicamente. Se ha propuesto la intervención de los receptores 5-HT_{1A}, ya que se ha observado un bloqueo de este efecto sinérgico con antagonistas 5-HT_{1A} (17).

No obstante, hay varias evidencias que contradicen esta teoría: a) la falta de reproducción del carácter atípico cuando se añade un antagonista del receptor 5-HT_{2A} a un fármaco que bloquea los receptores D₂; b) la existencia de varios APs típicos que presentan elevadas afinidades para el receptor 5-HT_{2A}; c) el hecho de que los fármacos que presentan únicamente una elevada afinidad para los receptores 5-HT₂, sin ninguna afinidad para el receptor D₂, no muestren efecto antipsicótico; d) el hecho de que el amisulpiride no presente ninguna afinidad para el receptor 5-HT_{2A}; e) el hecho de que el aripripazol presente un cociente de afinidad D₂/5-HT_{2A} elevado. Además de todo esto, el grado de carácter atípico de los APs (considerando la aparición de EPS como indicador) no coincide con el orden de sus cocientes 5-HT_{2A}/D₂. Por ejemplo, el orden de menor riesgo de aparición de EPS es quetiapina > olanzapina > risperidona, mientras sus coeficientes 5-HT_{2A}/D₂ están exactamente en el orden opuesto (55, 74). Por todo ello, se propone que en la esquizofrenia, el antagonismo 5-HT_{2A} parece ser una propiedad farmacológica que aumenta, modula o complementa el antagonismo D₂, más que una aplicación terapéutica principal.

- Baja afinidad por los receptores dopaminérgicos D₃:

El hecho de que ratones *knockout* para el gen *DRD3* presenten una hiperactividad motora y que los APs atípicos presentan una baja afinidad por estos receptores, ha llevado a sugerir que la aparición de EPS se podría explicar, en parte, por el bloqueo de los receptores D₃ (79).

- Elevada afinidad por los receptores D₄:

El papel de los receptores D₄ en el carácter atípico fue sugerido a partir de la observación de que la clozapina mostraba una elevada afinidad para este receptor, en comparación con la afinidad por los receptores D₂, y por el hecho de que dichos receptores tuviesen una localización mayoritariamente extraestriatal. No obstante, el hecho de que otros APs, incluyendo APs típicos, también presenten una elevada afinidad para los receptores D₄ y que los fármacos con una afinidad selectiva para estos receptores no muestren actividad antipsicótica, ha hecho que esta teoría pierda importancia (58).

- Carácter agonista sobre los receptores dopaminérgicos D₂:

El aripiprazol presenta un mecanismo de acción que difiere del de los APs típicos y atípicos actualmente comercializados. Este AP atípico actúa como un agonista parcial dopaminérgico, con una elevada afinidad para los receptores D₂ y D₃ a nivel presináptico, en la vía mesocortical, y es un antagonista postsináptico en la vía mesolímbica, modulando la neurotransmisión en función del estado de la sinapsis. Además, este AP es un potente antagonista 5-HT_{2A} y un agonista 5-HT_{1A}, α 1, histaminérgico y muscarínico (55). El aripiprazol no produce EPS ni hiperprolactinemia y ha demostrado eficacia en el tratamiento de síntomas negativos, lo que se podría explicar por su actividad agonista parcial en los receptores D₂ que ayudaría a estabilizar el sistema dopaminérgico, evitando la hipodopaminergia (60).

- Interacción de los APs con el sistema glutamatérgico:

Debido a las observaciones experimentales de que algunos de los APs atípicos, pero no los típicos, antagonizan los efectos de la hipofunción del receptor NMDA, similares a los que se presentan en la esquizofrenia, ha hecho pensar en que uno de los mecanismos terapéuticos de acción de los APs

atípicos sería contrarrestar los efectos de la hipofunción de los receptores NMDA. Aunque no se conoce el mecanismo por el que se median estos efectos, se ha sugerido que el metabolito activo de la clozapina, la N-desmetilclozapina, potencia la función de los receptores NMDA mediada por su agonismo a los receptores muscarínicos M1 (60).

- Rápida disociación de los receptores D₂:

Otra teoría apunta que los beneficios clínicos de los APs atípicos se deben no a sus amplios efectos farmacológicos, sino a su interacción con los receptores D₂ de una manera que minimizan los EPS. Esto está apoyado por el hecho de que la superioridad de los APs atípicos comparada con la de los típicos es menos aparente cuando se utilizan bajas dosis de los segundos (17).

Se ha demostrado mediante estudios *in vitro* que los APs presentan capacidades de disociación de los receptores D₂ muy variables (expresado como valores de K_{off}), con unos valores de K_{off} mayores para los APs atípicos, que para los APs típicos. Kapur y Seeman sugirieron que una rápida disociación de los receptores D₂ produce que el AP se acomode más a la transmisión dopaminérgica fisiológica, permitiendo un efecto antipsicótico sin EPS, hiperprolactinemia, así como beneficios sobre diversas dimensiones clínicas como la cognitiva y la afectiva, ya que se daría una atenuación de la transmisión dopaminérgica, pero sin alterar el papel fisiológico del neurotransmisor (74). Por el contrario, una baja disociación de los APs del receptor D₂ lleva a un bloqueo continuo y a una “up” regulación de receptores D₂ en las vías mesolímbica y mesocortical, contribuyendo al empeoramiento de los cuadros psicóticos. Por otra parte, se ha demostrado que un bloqueo intermitente hace que el sistema dopaminérgico se haga más sensible al efecto. Esta teoría podría explicar que fármacos con alta velocidad de disociación de los receptores D₂, como la clozapina, puedan sensibilizar el sistema dopaminérgico y sean eficaces en algunos pacientes en los que el tratamiento con APs típicos (con velocidad de disociación lenta) han dejado de funcionar (74).

- Elevada ocupación en regiones extraestriatales:

Para poder explicar la menor aparición de EPS con los fármacos APs atípicos, últimamente ha crecido el interés en examinar los efectos de los APs en las regiones extraestriatales, principalmente en el tálamo y en la corteza frontal y temporal. Se ha sugerido que algunos APs atípicos como la clozapina, la olanzapina, el sertindol, la risperidona y el amisulpiride, presentan un bloqueo preferencial de los receptores de dopamina D₂ extraestriatales relativo a los receptores de D₂ estriatales. El haloperidol, contrariamente, muestra la misma ocupación de los receptores D₂ en estas regiones. No obstante, estos resultados son controvertidos (55).

4.5. Metabolismo de los antipsicóticos.

El objetivo principal del metabolismo de los fármacos es facilitar su inactivación y su eliminación del organismo. Además, el metabolismo puede resultar en la formación de metabolitos activos que tienen propiedades farmacológicas similares a las del compuesto inicial o con acciones biológicas diferentes.

El hígado es el principal órgano en donde se llevan a cabo las reacciones metabólicas de los fármacos, aunque también se pueden dar en otros tejidos como el riñón, el cerebro, la piel, la sangre, los pulmones y la mucosa gastrointestinal. La mayoría de los fármacos son transformados mediante reacciones denominadas de fase I y de fase II. Las reacciones de la fase I tienen la finalidad de convertir la molécula del fármaco, normalmente por oxidación, reducción o hidrólisis, en un metabolito más reactivo, adecuado para los procesos de la fase II. Las reacciones de la fase II consisten en la inactivación del fármaco a través de reacciones de conjugación con sustancias endógenas como el ácido glucurónico, aminoácidos, ácidos grasos, el glutatión, grupos metilo, sulfato o acetato, facilitando así su excreción (80).

4.5.1. El citocromo P450.

Las reacciones de oxidación son las más importantes dentro de las reacciones de la fase I y están mediadas por una superfamilia de monooxigenasas que contiene un grupo hemo denominada sistema citocromo P450 (CYPs). Se han identificado aproximadamente 107 genes CYPs

humanos: 59 activos y cerca de 48 pseudogenes, que se agrupan en 18 familias y 42 subfamilias (81). La nomenclatura de esta superfamilia se basa en nombrar a los citocromos P450 con las letras CYP seguido por un número que indica la familia génica, una letra que indica la subfamilia y un número para el gen. Los CYPs, con una homología de secuencia aminoacídica igual o superior al 40%, se clasifican en la misma familia, y los que comparten una homología de secuencia del 55% o mayor, se clasifican en la misma subfamilia. Para tener el mismo número de gen, los genes deben tener la misma función y exhibir una elevada conservación (80, 81). Los CYPs humanos se pueden dividir en tres grupos principales: 1) Los que pertenecen a las familias CYP 1-3, responsables del 70-80% del metabolismo de los fármacos utilizados en la clínica, con normalmente menos afinidad para sus sustratos, menos conservados en la evolución y que exhiben polimorfismos genéticos; 2) Los de la familia 4, involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos y sustratos relacionados y en el metabolismo de algunos xenobióticos; 3) Los que pertenecen a las familias restantes, importantes para el metabolismo de sustancias endógenas, con una elevada afinidad para los sustratos y que presentan relativamente una elevada conservación durante la evolución (81). Los CYPs varían en cuanto a su presencia en el hígado. No obstante, los citocromos CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 representan el 60-70% de la biotransformación metabólica de la fase I de los fármacos (82). Como se puede observar en la **Figura 11**, no hay una relación entre la cantidad hepática de enzimas metabólicos y su importancia en el metabolismo de los fármacos. Por ejemplo, el citocromo CYP2D6 es uno de los enzimas metabólicos más importantes en el metabolismo de los fármacos y, en cambio, es uno de los menos abundantes en el hígado.

En la **Tabla 5** se muestra los principales CYPs y sus APs sustratos, en donde se puede observar que la mayoría de estos fármacos están metabolizados, como mínimo en parte, por el CYP2D6.

La metabolización de algunos APs produce metabolitos activos. Algunos de estos metabolitos pueden contribuir a los efectos terapéuticos del AP, como en el caso de la risperidona y de la tioridacina. Otros pueden estar involucrados en los efectos adversos del fármaco, como es posiblemente el caso de la clorpromazina, el haloperidol, la tioridacina y la clozapina (82).

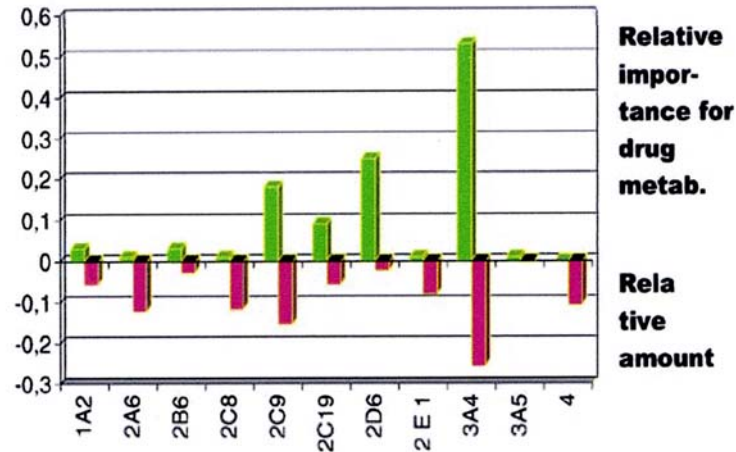


Figura 11. Cantidad relativa de los citocromos CYP450 humanos hepáticos en el hígado y su importancia relativa para el metabolismo de los fármacos utilizados clínicamente (81).

4.5.2. Variabilidad en el metabolismo de los APs.

Existe una elevada variabilidad interindividual en la biotransformación de los APs, dando lugar a concentraciones plasmáticas muy diferentes durante el tratamiento a dosis fijas. Esta variabilidad se puede atribuir parcialmente a factores genéticos, medioambientales y patofisiológicos que influyen en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los fármacos.

Diferentes estudios han encontrado una asociación entre la respuesta clínica a la terapia con APs y los polimorfismos que afectan a la capacidad metabólica. A partir de dos estudios realizados en los años setenta, que utilizaron como fármaco la debrisoquina y la spartina, se determinó que la población se podía dividir en dos grupos en base a su habilidad para metabolizar estos fármacos; las dos poblaciones se denominaron pobre metabolizadores (PM) y metabolizadores extensivos (EM) de la debrisoquina hidroxilasa. Estudios posteriores demostraron que las bases moleculares de esta variabilidad se podían explicar por polimorfismos localizados en el gen que codificaba la isoforma CYP2D6 (82).

Tabla 5. Enzimas CYPs y sus sustratos APs.

Isoenzima CYP	Fármaco AP	Evidencia <i>in vitro</i>	Evidencia <i>in vivo</i>
CYP2D6	Bromperidol	Si/No	No
	Clorpromazina	Si	ND
	Clozapina	Si/No	Si/No
	Haloperidol*	Si	Si
	Olanzapina	Si	No
	Perfenazina*	Si	Si
	Risperidona*	Si	Si
	Tioridazina*	Si	Si
	Zotepina	Si	ND
	Zuclopentixol*	ND	Si
	Quetiapina	Si	No
CYP1A2	Clorpromazina	Si	ND
	Clozapina*	Si	Si
	Haloperidol	No	Si
	Olanzapina*	Si	Si/No
	Perfenazina	Si	ND
	Tioridazina*	ND	Si
	Zotapina	Si	ND
CYP2C9	Perazina	Si	ND
CYP2C19	Clozapina	Si/No	No
	Perfenazina	Si	ND
CYP3A4	Bromperidol*	Si	Si
	Clozapina	Si	Si/No
	Haloperidol*	Si	Si
	Perazina	Si	ND
	Perfenazina	Si	ND
	Quetiapina*	Si	Si
	Risperidona*	Si/No	Si
	Ziprasidona*	Si	Si
	Zotepina	Si	ND

* Indica el fármaco por el que el CYP es el principal basado en evidencias *in vivo* por el fenotipado de individuos o por estudios de inhibición. ND = Datos no disponibles; No = evidencias negativas; Si/No = datos contradictorios. (Tabla realizada a partir de 83, 84).

Hay estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, que sugieren que los pacientes con una capacidad metabólica disminuida determinada genéticamente, pueden alcanzar concentraciones plasmáticas de los APs muy elevadas, que se pueden asociar con los subsiguientes efectos adversos. Particularmente, en el caso del CYP2D6, se ha relacionado el fenotipo PM con un exceso de sedación, hipotensión postural, efectos autonómicos y EPS (85),

así como con hospitalizaciones más largas y tratamientos más costosos por el mayor riesgo de presentar efectos adversos (86).

La inhibición y la inducción de los CYPs son la causa de las interacciones farmacológicas más comunes y una de las causas de la variabilidad en la respuesta a los fármacos. La administración de varios fármacos puede llevar a la manifestación de efectos adversos o a modificaciones en su eficacia, ya que un fármaco (o sus metabolitos) puede ser un sustrato, un inhibidor o un inductor del mismo CYP que lo metaboliza o puede alterar la actividad de un CYP específico sin ser su sustrato (81). Por ejemplo, los APs perfenacina, clorpromazina y haloperidol y los antidepresivos tricíclicos inhiben mutuamente su metabolismo, al igual que entre la clozapina y los inhibidores de la recaptación de la serotonina (SSRIs) (**Tabla 6**) (82, 87). La mayoría de los CYPs son inducibles con la excepción del citocromo CYP2D6 (81).

Tabla 6. Inhibidores del citocromo CYP2D6 (88).

Grupo	Fármacos
Neurolépticos	Levomepromazina, haloperidol, clorpromazina
Antidepresivos	Fluoxentina, mocoblemida, paroxentina, sertralina, clomipramina,
Antieméticos	Metoclopramida
Otros	Clorfeniramina, cimetidina, clemastina, difenhidramina, terbinafina, cocaína, amiodarona, celecoxib, doxorubicina, halofrantina, metadona, mibefradil, quinidina, ritonavir

En cuanto a los APs, los CYPs localizados en el cerebro, el órgano diana de estos fármacos, también pueden jugar un papel importante en las concentraciones locales de los APs, a pesar de que los niveles de los CYPs en el cerebro sean bajos comparados con los del hígado. Esto se debe a que en el cerebro los CYPs se pueden encontrar en mayores concentraciones en regiones específicas.

5. GENÉTICA Y FARMACOGENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA Y DE LOS EPS.

5.1. Bases genéticas de la esquizofrenia y de los EPS.

Como ya se ha comentado en anteriores apartados, la esquizofrenia es una enfermedad multifactorial con una marcada base genética. Esta enfermedad poligénica presenta un modelo de heredabilidad no mendeliano complejo, en donde varios genes de susceptibilidad con efectos moderados están involucrados en su patogénesis multifactorial (89).

El trastorno bipolar también es una enfermedad genética compleja y hay autores que señalan que esta enfermedad y la esquizofrenia podrían estar relacionadas. Además, estudios de ligamiento y epidemiológicos, han identificado regiones cromosómicas con zonas compartidas y han sugerido genes de susceptibilidad comunes en los dos trastornos (90, 91, 92, 93, 94, 95, 96).

En la identificación de genes de susceptibilidad para la esquizofrenia se utilizan estudios de ligamiento y de asociación utilizando polimorfismos genéticos y anormalidades cromosómicas (97, 98). Los estudios de ligamiento utilizan muestras de DNA y datos fenotípicos clínicos de múltiples miembros de familias afectadas para identificar regiones del genoma que son cotransmitidas con la enfermedad. El poder de estos estudios, para genes con un efecto moderado o pequeño, para trastornos complejos como la esquizofrenia, es limitado y requieren un gran número de familias. Estas limitaciones han llevado a un interés por los estudios de asociación que son, en muchos casos, más potentes para detectar genes con un pequeño efecto. En los estudios de asociación el objetivo es detectar alelos (o genotipos) que son más (o menos) comunes en los casos que en la población general. No obstante, en estos estudios se necesitan varios cientos de miles de marcadores para escanear el genoma entero, haciéndose necesaria una selección específica de genes candidatos. La selección de un gen candidato se realiza en base a ser un candidato funcional (el gen codifica para una proteína implicada en una hipótesis etiológica), un candidato posicional (el gen está situado en una región implicada en la etiología por estudios de ligamiento anteriores) o por una combinación de los dos. También es posible la identificación de regiones cromosómicas que pueden contener genes potenciales de susceptibilidad, por

la identificación de anomalías cromosómicas en los individuos afectados (89, 98). Se han sugerido varias asociaciones entre la esquizofrenia y anomalías cromosómicas pero sólo dos han proporcionado evidencias convincentes para la localización de posibles genes de susceptibilidad. Varios estudios han mostrado que los adultos con el síndrome de delección 22q11 (también conocido como el síndrome DiGeorge o síndrome Velo-cardio-facial) expresan un mayor riesgo para trastornos psiquiátricos, principalmente con psicosis severas como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, y se ha sugerido que las variantes en genes situados en esta región podrían contribuir a casos de esquizofrenia que no presentan delecciones 22q11. Dentro de esta región se encuentra la proteína COMT para la que se ha descrito asociaciones tanto con la esquizofrenia como con el trastorno bipolar. La otra anomalía cromosómica trata de una translocación cromosómica equilibrada (1;11) (q42;q14.3) que ha mostrado evidencias de ligamiento con un fenotipo bastante amplio que incluye la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión (13, 91).

Una gran parte de los estudios genéticos de enfermedades psiquiátricas, relacionados tanto con la etiología de la enfermedad como con la respuesta al tratamiento con fármacos, se han centrado en genes candidatos funcionales que se han seleccionado a partir de evidencias neurofarmacológicas. En el caso de la esquizofrenia, los genes involucrados en la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica, incluyendo los genes que codifican para sus receptores, los genes involucrados en su almacenamiento, en su síntesis, en su transporte, en su degradación, así como los genes que participan en el metabolismo de los fármacos APs, han recibido una mayor atención. Otros sistemas que también se han estudiado han sido el glutamatérgico, el GABAérgico y genes de la neuromodulación y del neurodesarrollo (98, 99).

5.2. Farmacogenética de la esquizofrenia y de los EPS.

5.2.1. Definición de farmacogenética y farmacogenómica

Existe una elevada variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos. Las causas de esta variación pueden ser de origen genético, ambiental, fisiológico y patofisiológico (100). La relación entre las reacciones adversas de los fármacos y las variaciones determinadas genéticamente fue demostrada por primera vez en los años cincuenta. Posteriormente, en 1959,

Vogel introdujo el término “Farmacogenética” para este nuevo campo de investigación.

La farmacogenética se define como el estudio de las variaciones genéticas que causan una variabilidad en la respuesta a los fármacos. Los estudios de farmacogenética se basan en la investigación de genes candidatos seleccionados por su involucración biológica, ya sea en la cinética o por su relación con la acción farmacológica. De hecho, las variaciones genéticas se pueden dividir en aquellas que afectan a los procesos farmacocinéticos y aquellas que afectan a los procesos farmacodinámicos. El objetivo final de esta disciplina es identificar individuos de riesgo para un efecto adverso o individuos con probabilidad de resistencia al tratamiento (**Figura 12**) (101, 102).

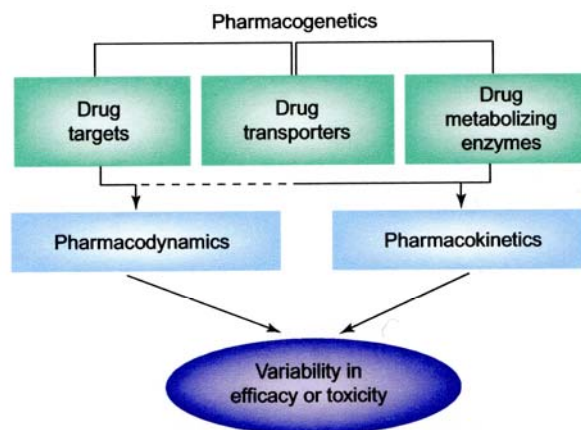


Figura 12. Componentes clave en los estudios de farmacogenética (103).

En la esquizofrenia, se han realizado varias investigaciones para la identificación de factores genéticos que puedan influir en la respuesta y en los efectos adversos del tratamiento con fármacos APs. A nivel farmacocinético, se han estudiado polimorfismos en varios enzimas metabolizadores de fármacos como el CYP2C9, CYP2C19 y el CYP2D6. A nivel farmacodinámico, los receptores de la dopamina y de la serotonina son los que se han estudiado más extensamente (101, 104).

Contrariamente a los estudios de farmacogenética, la farmacogenómica se basa en la información de la actividad funcional de los genes y en su expresión diferencial, en relación con la etiología de la enfermedad. Los objetivos de los estudios farmacogenómicos son encontrar nuevas dianas primarias terapéuticas y predecir la respuesta de una enfermedad a un fármaco o grupo de fármacos (105, 06). El principio en el que se basa esta disciplina es que muchas de las enfermedades comunes, como el cáncer, la aterosclerosis y las alteraciones neurodegenerativas, serán en realidad grupos de entidades diferentes con múltiples genes afectados y con etiologías moleculares diferenciadas pero con un fenotipo clínico similar. Posiblemente también exhibirán diferentes respuestas a la terapia (102).

5.2.2. Definición y clases de polimorfismos

Un polimorfismo genético se define como la coexistencia de múltiples alelos en un mismo locus, con una frecuencia mayor o igual al 1% entre la población (107). Se debe diferenciar los polimorfismos genéticos de las mutaciones espontáneas, que se dan con una frecuencia mucho menor (entre el 1×10^{-6} y el 1×10^{-8}).

El tipo más común de variación genética, representando aproximadamente un 90% del total de variaciones en el genoma humano, es el denominado polimorfismo de un único nucleótido (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*), en donde la secuencia de DNA entre los individuos difiere por una única base. Se ha estimado una frecuencia de 1 SNP por cada 1.250 pares de bases que corresponde a un total de 2.5 millones de SNPs entre dos individuos (100). Esta clase de polimorfismos son los de más utilidad en los estudios de asociación de genes de enfermedades y de la respuesta a los fármacos. Una de las ventajas de este tipo de polimorfismos es que grupos de SNPs vecinos en el mismo cromosoma pueden tener alelos que muestren patrones diferentes de desequilibrio de ligamiento (LD). Este fenómeno consiste en que la presencia de un alelo en un cromosoma puede sugerir una elevada probabilidad que otro alelo particular estará presente en un sitio vecino en el mismo cromosoma. Estos alelos relacionados se heredan en bloques llamados haplotipos. Los haplotipos pueden contener un gran número de SNPs pero se pueden identificar utilizando relativamente pocos SNPs, permitiendo

maximizar el contenido de la información, reduciendo el número de análisis, tanto en los estudios de ligamiento como de asociación (89).

Otros tipos de polimorfismos genéticos resultan de la inserción o de la delección de una base o de una sección de DNA. El tipo más común de estos polimorfismos de inserción/delección son repeticiones de un número variable de bases o de patrones de nucleótidos en una región genética. Los patrones de bases repetidas pueden ir desde cinco a cerca de cien pares de bases, conocido como “*variable number of tandem repeat*” (VNTRs o “minisatélites”) a los más comunes “microsatélites” que consisten en dos, tres o cuatro nucleótidos repetidos en un número variable de veces. Los microsatélites a menudo se refieren como “*simple tandem repeats*” (STRs). Otro tipo de polimorfismo de inserción/delección incluye la presencia o la ausencia de segmentos Alu en una localización genética. Estos segmentos consisten en dos secuencias de una longitud aproximadamente de 120-150 bases separadas por un segmento rico en la base adenina. Las inserciones Alu son fáciles de identificar y de genotipar dadas las grandes diferencias en los fragmentos amplificados. Las inserciones de este tipo se dan en un promedio de aproximadamente 3 Kb. No se conoce la función de estas secuencias altamente representadas en el genoma humano (más de un millón). Algunos las ha descrito como DNA “junk” (basura) mientras que otros las considera como un sistema auténtico, equivalente a plásmidos de bacterias, o a genes transponibles. Parece que los elementos Alu han jugado un papel en la evolución humana dado que las invasiones Alu fueron sincrónicas con las líneas divergentes de los primates. Las secuencias Alu se encuentran mayoritariamente en regiones no codificantes, contribuyendo a su reclutamiento en funciones reguladoras (89, 108).

5.2.3. Tipos de SNPs y su funcionalidad.

Las sustituciones que se dan en los SNPs se pueden clasificar en tres tipos dependiendo de sus consecuencias funcionales:

- Sinónimas o silenciosas: cuando el cambio resulta en un nuevo codón que codifica el mismo aminoácido. Son los que se observan más frecuentemente en la secuencia codificante del DNA.

- Sin sentido: representan una forma de sustitución no sinónima, en donde un codón que codificaba para un aminoácido es reemplazado por un codón stop, asociándose casi siempre con una importante reducción en la función del gen.
- De pérdida de sentido (“missense”): son sustituciones no sinónimas en donde el codón alterado especifica un aminoácido diferente. Estos pueden ser conservativos, cuando el aminoácido es sustituido por otro que es similar químicamente, o no conservativos, cuando no son similares. Normalmente el primer tipo tiene un efecto mínimo en la función de la proteína (109).

Los SNPs también se clasifican según la localización en donde se dé el polimorfismo. Los SNPs de regiones codificantes (cSNPs) son aquellos que alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada. Dentro de estos cSNPs, los más utilizados en los estudios de farmacogenética son los denominados cSNPs funcionales, que son aquellos en los que la alteración tiene una consecuencia visible y diferencial en el fenotipo. Considerando una estimación de 75.000 genes y una estimación de alrededor de 4 SNPs de media por gen, se ha predicho un total de 240.000-400.000 cSNPs en todo el genoma (110). Los SNPs perigénicos (pSNPs) se encuentran dentro o en la región circundante de los genes, incluyendo los intrones, las regiones de “splicing” o “de corte y empalme” (proceso mediante el cual se corta de manera específica los intrones del transcrito primario del DNA para dar la molécula de RNA mensajero que consistirá sólo en los exones del gen y que será capaz de dar el producto proteico), mutaciones silenciosas en el codón, cambios en regiones no codificantes del mRNA, la región 5’flanqueante (o región promotora) y al menos 150 pares de bases después del último exón. Estos pSNPs también pueden tener un gran impacto en el fenotipo. Por último, los SNPs intergénicos (iSNPs) son los más abundantes y se localizan entre los genes a lo largo del genoma (109).

5.2.4. Dificultades en establecer la relación genotipo-fenotipo en los estudios de farmacogenética.

Al contrario que en la genética clásica donde el fenotipo es un rasgo único visible, como el color de los ojos, en los estudios de farmacogenética los fenotipos son complejos. Se tratará de características clínicas que nos permiten definir un fenotipo respondedor al fármaco o sensible a la toxicidad del

fármaco. Estos fenotipos clínicos complejos responden a la interacción de varios genes cada uno de ellos con un efecto parcial sobre la respuesta (101), dificultando su asociación con un fenotipo. Esto ha hecho que se intente refinar el fenotipo para los estudios genéticos mediante la definición de endofenotipos o fenotipos intermedios que son variables que se encuentran entre el genotipo y el fenotipo complejo (90). En las enfermedades neuropsiquiátricas un endofenotipo podría ser neurofisiológico, bioquímico, endocrinológico, neuroanatómico, cognitivo o neuropsicológico. La asociación genotipo-endofenotipo tendrá más probabilidad de ser detectada. Otra estrategia para facilitar la identificación de la asociación será seleccionar los extremos de dichos fenotipos (respondedores versus no respondedores, resistentes versus sensibles). Descartar el grupo intermedio de pacientes permite disminuir la complejidad del estudio ya que en estos subgrupos se encontrarán con mayor frecuencia los genotipos adversos o favorables.

5.2.5. Avances tecnológicos que facilitan el desarrollo de la farmacogenética.

La secuenciación del genoma humano junto con la simplificación de los métodos para la detección de nuevos polimorfismos, ha incrementado enormemente el número de posibles dianas para los fármacos. Además, actualmente es posible obtener el significado clínico de estas nuevas variantes mediante el análisis del DNA y del mRNA con tecnologías de genotipado de alto rendimiento o “*high-throughput*” como los *arrays*, la espectrometría de masas y la minisequenciación (104). De la misma manera, los avances en bioinformática permiten una rápida interpretación e implementación de los datos (111).

5.3. Los genes *ECA*, *COMT* y *CYP2D6* en la farmacogenética del sistema dopaminérgico.

5.3.1. Proteína ECA.

- Polimorfismos en el gen *ECA*.

El enzima ECA (Enzima Convertidor de la Angiotensina) está codificado por un gen localizado en la región 17q23 del cromosoma 17. Este gen consiste en 26 exones y 25 intrones que codifican una proteína de 739 aminoácidos. Se

han identificado más de 106 polimorfismos en este gen, entre los cuales el más importante es un polimorfismo de inserción/delección de una secuencia de 287pb (elemento Alu) en el intrón 16 del gen, que da lugar a tres genotipos, Alu+/, Alu+/- y Alu-/-, que comúnmente se describen como II, ID y DD, respectivamente. Se ha inferido que este elemento Alu es una inserción (y no una delección), dado que se trata de una secuencia bastante similar a otros elementos Alu específicos de humanos (112) y a que este fragmento no se halla en el genoma de chimpancé (113). Estos datos muestran que la inserción de esta secuencia Alu tuvo lugar después de la división humano/chimpancé. Se ha observado que el polimorfismo ECA I/D es el principal efecto genético responsable de un 28-47% del total de la variabilidad de la actividad de la proteína ECA (114, 115). Los sujetos homocigotos para el alelo D presentan niveles mayores del enzima ECA que los individuos homocigotos para el alelo I y los niveles son intermedios para los individuos heterocigotos para este polimorfismo.

- Polimorfismos en el gen *ECA* y riesgo de enfermedades genéticas.

El sistema RAS está implicado en la regulación cardiovascular y en el mantenimiento del balance hidroeléctrico y de las sales del organismo. Se han realizado varios estudios de asociación del polimorfismo ECA I/D con varias enfermedades cardiovasculares en donde se ha encontrado una asociación significativa entre el alelo D y un aumento del riesgo de infarto de miocardio y otras enfermedades cardiacas (116), con la enfermedad cerebrovascular (117) y con la hipertensión (118).

Dado que varios autores (44, 44, 119) han sugerido que este enzima puede tener una influencia en la regulación de neurotransmisores en el SNC, se han realizado varios estudios de asociación del polimorfismo ECA I/D con enfermedades psiquiátricas. En un estudio se encontró que el alelo D y el genotipo DD aumentaban la susceptibilidad a los trastornos afectivos como el trastorno bipolar (120), pero este resultado no ha podido ser replicado (121). En cuanto a los estudios sobre la asociación de este polimorfismo con la esquizofrenia los resultados han sido negativos (120, 121, 122). En los pacientes esquizofrénicos se ha encontrado una actividad del enzima aumentada (123), inalterada (47) o disminuida (45, 124).

- Polimorfismos en el gen *ECA* y respuesta a los APs.

Hay pocos trabajos realizados sobre la posible asociación del polimorfismo *ECA* I/D con la respuesta a los fármacos APs. En un estudio se encontró una asociación entre el genotipo de elevada actividad del enzima *ECA* (*ECA* DD) con una pobre respuesta a los APs (125).

En cuanto a la TD, sólo se ha realizado un estudio de asociación de este polimorfismo con este efecto adverso con resultados negativos (121). Hasta ahora, no existe ningún estudio publicado de asociación con este polimorfismo y la aparición de EPS.

5.3.2. Proteína COMT.

- Polimorfismos en el gen *COMT*.

El gen que codifica para el enzima COMT se localiza en la banda 22q11.21 del cromosoma 22 (126) y consiste en 6 exones separados por 5 intrones que codifican para una proteína de 271 aminoácidos. Como ya se ha comentado anteriormente, la proteína COMT existe en dos formas, una ligada a la membrana (MB) y una soluble (S), que se diferencian por la presencia de una secuencia de 50 aminoácidos en la MB-COMT (127).

Se han encontrado varios polimorfismos en el gen de la COMT entre los cuales, el que más se ha estudiado por su relevancia funcional es el polimorfismo Val158Met (o G158A). Este polimorfismo consiste en una transición G-A en el exón 4 con el resultado de una sustitución del aminoácido valina (Val) por el aminoácido metionina (Met) en el codón 108 de la proteína S-COMT o en la posición 158 de la proteína MB-COMT. Este polimorfismo es responsable de una elevada variabilidad en la actividad enzimática de la proteína, con una actividad del genotipo de baja actividad Met/Met de la COMT (COMT^{LL}) entre tres y cuatro veces menor comparado con el genotipo de alta actividad Val/Val (COMT^{HH}), y con el genotipo Val/Met (COMT^{HL}) dando una actividad enzimática intermedia (49, 128).

Aparte de este polimorfismo últimamente se ha puesto interés en un polimorfismo situado en el promotor P2 de la COMT, el A-278G, que parece que conlleva a un cambio en la actividad enzimática (129). También se han estudiado haplotipos formados por este polimorfismo y el Val158Met (53, 93, 98).

En la **Figura 13** se muestra un esquema del gen de la COMT representando los polimorfismos más importantes.

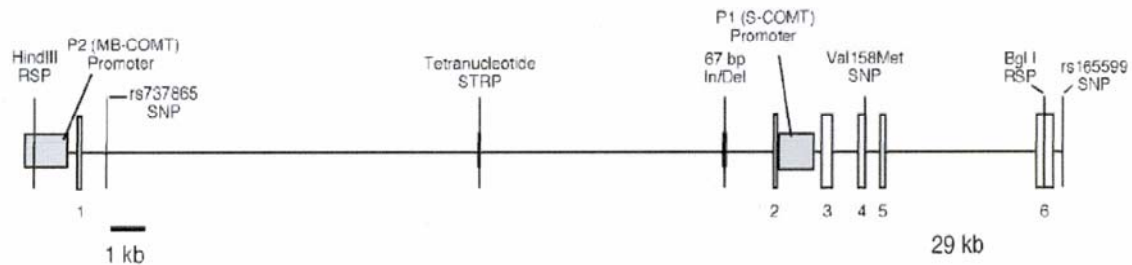


Figura 13. Esquema representando el gen de la COMT y sus polimorfismos (130).

- Polimorfismos en el gen *COMT* y riesgo de enfermedades genéticas.

Hay varios estudios que describen una asociación entre variaciones en el gen *COMT* y enfermedades como la ansiedad y el cáncer (131, 132), así como con grupos específicos de enfermedades psiquiátricas como trastornos relacionados con el alcoholismo (133), consumo de polisustancias (134), con el trastorno obsesivo-compulsivo (135) y con el trastorno depresivo (136).

En cuanto a los resultados de los estudios que evalúan el posible papel del polimorfismo Val158Met en la esquizofrenia, éstos han sido controvertidos. Se han descrito asociaciones del alelo de baja actividad con el comportamiento violento (137), con el comportamiento agresivo y antisocial (138) y con el comportamiento homicida y suicida (139, 140) del paciente esquizofrénico. La mayoría de los estudios no han mostrado ninguna asociación entre este polimorfismo y la esquizofrenia (138, 141). Algunos estudios han encontrado asociaciones entre la esquizofrenia y la severidad de sus síntomas con el alelo de menor actividad, Met (142, 143). Otros han descrito asociaciones con el alelo de elevada actividad, Val (144, 145, 146).

Hay estudios que sugieren que el alelo de baja actividad (Met) no sólo aumentaría la susceptibilidad al trastorno bipolar, sino que también aumentaría la probabilidad de aparición de un ciclo rápido entre los pacientes bipolares (147). No obstante, la mayoría de los estudios de asociación con este trastorno son negativos (136, 148).

- Polimorfismos en el gen *COMT* y respuesta a los APs.

Algunos autores sugieren que el genotipo de la COMT de baja actividad (*COMT^{LL}*) podría estar asociado con una peor respuesta a los APs típicos en la esquizofrenia (125, 144), aunque otros no lo confirman (150).

Respecto a la relación de este polimorfismo con los efectos adversos de los APs, la mayoría de los trabajos se han realizado con la TD, sin encontrar ninguna asociación (151, 152, 153). Tan solo se ha realizado un estudio con EPS en donde tampoco se ha detectado ninguna asociación (126).

5.3.3. El citocromo CYP2D6.

- Gen del citocromo CYP2D6 y sus polimorfismos.

El gen del citocromo CYP2D6 se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 en la posición 22q13.1. El locus contiene dos pseudogenes (copias del gen no funcionales) vecinos, el *CYP2D7* y el *CYP2D8*, con una homología del 97% y del 92%, respectivamente (154). El gen consiste en 9 exones y 8 intrones que codifican para un polipéptido de 497 aminoácidos (**Figura 14**) (104).

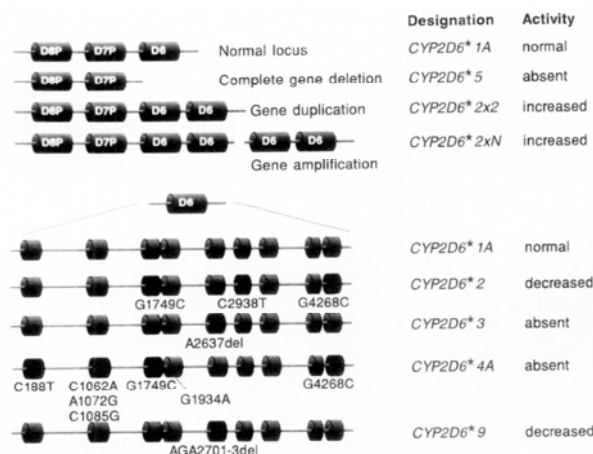


Figura 14. Representación esquemática de algunas de las variantes alélicas del gen *CYP2D6* (155).

Fenotípicamente existe una elevada variabilidad en la capacidad de metabolización del citocromo CYP2D6 que se puede explicar por los polimorfismos en este gen, ya que los cocientes metabólicos de un individuo son estables en el tiempo, indicando una influencia limitada de los factores medioambientales o fisiológicos en la actividad del enzima. El cociente metabólico urinario es el cociente entre las cantidades del fármaco inalterado y del metabolito del fármaco que aparece en la orina en un tiempo determinado, después de la administración de una dosis única del fármaco. Para el CYP2D6, dichos cocientes están distribuidos de manera bimodal en las poblaciones caucásicas (**Figura 15**), existiendo individuos con una actividad enzimática deficiente, clasificados como pobres metabolizadores (PM), y el resto de individuos que se clasifican como metabolizadores rápidos o extensivos (EM). Los PM son individuos portadores de dos alelos del CYP2D6 nulos (sin actividad enzimática). Entre los EM existe una elevada variabilidad en la actividad del enzima CYP2D6, como se puede observar por la amplitud de los cocientes metabólicos en la **Figura 15**. Esto se debe a que los individuos heterocigotos para los alelos nulos presentan cocientes metabólicos mayores que los homocigotos EM (83, 154) y a que existen variantes funcionales en el gen *CYP2D6* que no causan un déficit absoluto del enzima sino una disminución de la actividad. A estos individuos se los denominan metabolizadores intermedios (IM). Además, entre los EM se puede identificar un subgrupo de metabolizadores ultrarrápidos (UM) que presentan duplicaciones o multiplicaciones del gen y una actividad enzimática extremadamente elevada (un cociente metabólico bajo) (82).

Las consecuencias clínicas de estos fenotipos son importantes: los individuos que presentan múltiples copias del gen (UM) metabolizarán el fármaco más rápidamente y no se conseguirán los niveles plasmáticos terapéuticos a las dosis del fármaco habituales; los PM metabolizarán los fármacos sustratos del CYP2D6 más lentamente, observándose concentraciones plasmáticas mayores de las esperadas del fármaco a las dosis convencionales, presentando un mayor riesgo de sufrir efectos adversos (**Figura 16**) (156).

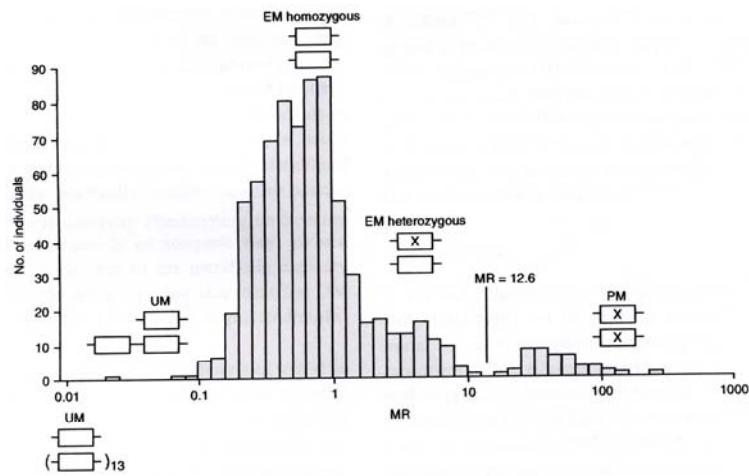


Figura 15. Representación esquemática de la relación del cociente metabólico de la debrisoquina (MR; debrisoquina/4-hidroxi-debrisoquina) y los principales genotipos del CYP2D6 que causan una actividad del enzima alterada. La cruz indica un alelo con una función nula. MR =12.6 indica el antimodo que separa los PM de los EM (83).

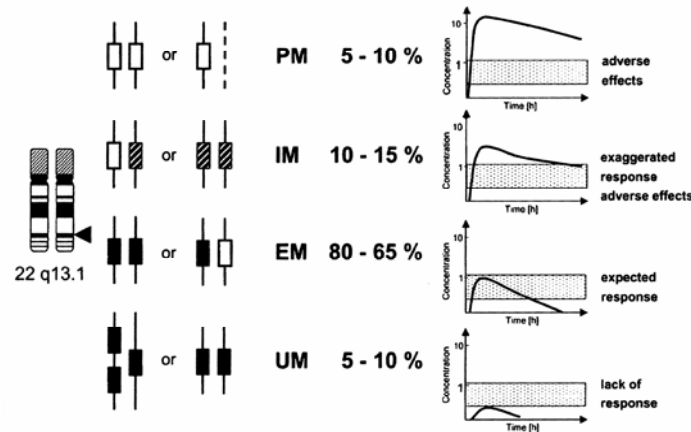


Figura 16. Esquema de la relación genotipo-fenotipo del CYP2D6 y sus consecuencias farmacocinéticas y clínicas. Los alelos nulos se representan con cajas vacías, los alelos totalmente funcionales por cajas negras, y los alelos con una función disminuida con cajas rayadas. Se muestran también las frecuencias aproximadas de los fenotipos para los Caucásicos. El panel de la derecha muestra las curvas de concentraciones plasmáticas esperadas con un área con puntos indicando la ventana terapéutica (154).

Hasta ahora, se han identificado más de 80 polimorfismos en el gen *CYP2D6*, que se pueden clasificar en diferentes categorías según sus consecuencias en la actividad del enzima: actividad nula, disminuida, normal o incrementada (156). En la **Tabla 7** se muestran los polimorfismos más abundantes en la población caucásica, así como su principal alteración en la secuencia del gen y en la función del enzima (88).

Nuestro estudio se ha centrado en el genotipo PM del *CYP2D6*. Dentro de los polimorfismos que marcan este genotipo hemos seleccionado cuatro (*CYP2D6*3*, *4, *5 y *6) ya que permiten una predicción del fenotipo (PM vs EM) con una exactitud del 90% al 99% en nuestra población caucásica (157).

El alelo asociado con el genotipo PM más común en los caucásicos es el *CYP2D6*4*, con una frecuencia de un 21% en estas poblaciones (158) y contribuyendo a más del 70% de los alelos *CYP2D6* en los sujetos PMs (159). Este polimorfismo consiste en una transición G1846A que genera un cambio en el lugar de *splicing* entre el intrón 3 y el exón 4, llevando a una proteína no funcional (88, 154). El *CYP2D6*4* está prácticamente ausente en los Orientales, lo que explica la baja incidencia de PM en estas poblaciones (82).

El segundo alelo más común asociado con el genotipo PM es el alelo *CYP2D6*5*, que consiste en una delección completa de la región codificante del *CYP2D6* y, por tanto, una deficiencia en el enzima *CYP2D6* activo (88, 159).

El tercer alelo más común entre los PMs es el alelo *CYP2D6*3*, que consiste en una delección de un único nucleótido (2549delA) en el exón 5 del gen, llevando a un cambio en la pauta de lectura y a un enzima *CYP2D6* inactivo (88, 159).

El polimorfismo *CYP2D6*6* también resulta de la delección de un único nucleótido entre la región codificante (1707delT) causando un codón stop prematuro (88, 159).

Tabla 7. Principales alelos del gen *CYP2D6* en caucásicos (88).

Alelo	Principal alteración en el gen	Función	Frecuencia (%)
*1	<i>Wild type</i>	Actividad normal	
*2	2850C>T, 4180G>C	Actividad normal	
*1xN,*2xN	Duplicación del gen	Actividad elevada	2%
*3	2549delA	Enzima inactivo	2%
*4	1846G>A	Enzima inactivo	21%
*5	Delección del gen	No enzima	2%
*6	1707delT	Enzima inactivo	1%
*9	2613-2615delAGA	Actividad normal	2%
*10	100C>T	Actividad disminuida	1.5%
*41	-1584G>C	Actividad disminuida	10-20%

- Polimorfismos en el gen *CYP2D6* y riesgo de enfermedades genéticas.

Existen estudios experimentales que sugieren que el *CYP2D6* puede intervenir en la formación de la dopamina a partir de aminas como la tiramina (160).

Varios estudios han descrito una asociación entre el genotipo PM y el riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson (161, 162, 163, 164, 165), aunque en otros estudios no se ha encontrado ninguna asociación entre los polimorfismos en el *CYP2D6* y esta enfermedad (166, 167). También se ha descrito una asociación entre los polimorfismos en el gen *CYP2D6* y la enfermedad de Alzheimer (168) o la epilepsia (169). Otros estudios han encontrado evidencias de una asociación entre el genotipo PM del *CYP2D6* y ciertas características de la personalidad (170).

Aunque hay estudios que han descrito una mayor proporción de PM en pacientes esquizofrénicos comparado con los controles poblacionales (159, 171, 172), la mayoría de los estudios no lo confirman (173, 174).

- Polimorfismos en el gen *CYP2D6* y respuesta a los APs.

Hay autores que describen que los PM del *CYP2D6* presentan concentraciones plasmáticas mayores de los APs (175) y un mayor riesgo de

sufrir efectos adversos inducidos por el tratamiento con estos fármacos (85, 171, 176, 177, 178, 179).

Varios estudios han encontrado una tendencia no significativa con la severidad y con el riesgo de sufrir TD dependiente del tratamiento AP en los pacientes PM para el enzima CYP2D6 (171, 172, 180). Otros estudios han encontrado una mayor representación de IM en los pacientes que desarrollaron TD que en los que no lo hicieron (172, 180, 181).

Respecto al riesgo de sufrir EPS inducidos por el tratamiento AP, algunos autores han descrito una asociación del genotipo PM con el riesgo de sufrir estos efectos adversos (85, 159, 176, 182).

En cuanto a la eficacia del tratamiento AP en un estudio se observó una tendencia a un menor efecto terapéutico con el aumento del número de genes *CYP2D6* activos (85). Otros estudios sugieren una posible relación entre la resistencia al tratamiento y la duplicación genética del *CYP2D6* (183, 184, 185, 186).

-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS-

6. HIPÓTESIS

6.1. Polimorfismos en los genes *ECA*, *COMT* y *CYP2D6* y riesgo de desarrollar EPS.

La aparición de EPS relacionado con el tratamiento con fármacos APs podría deberse a causas genéticas que modularán el bloqueo que estos fármacos ejercen sobre receptores dopaminérgicos D_2 en el estriado. Existen tres componentes críticos en la aparición de estos efectos adversos: la cantidad de dopamina disponible, la concentración del fármaco AP, y la densidad de receptores D_2 (Figura 17).

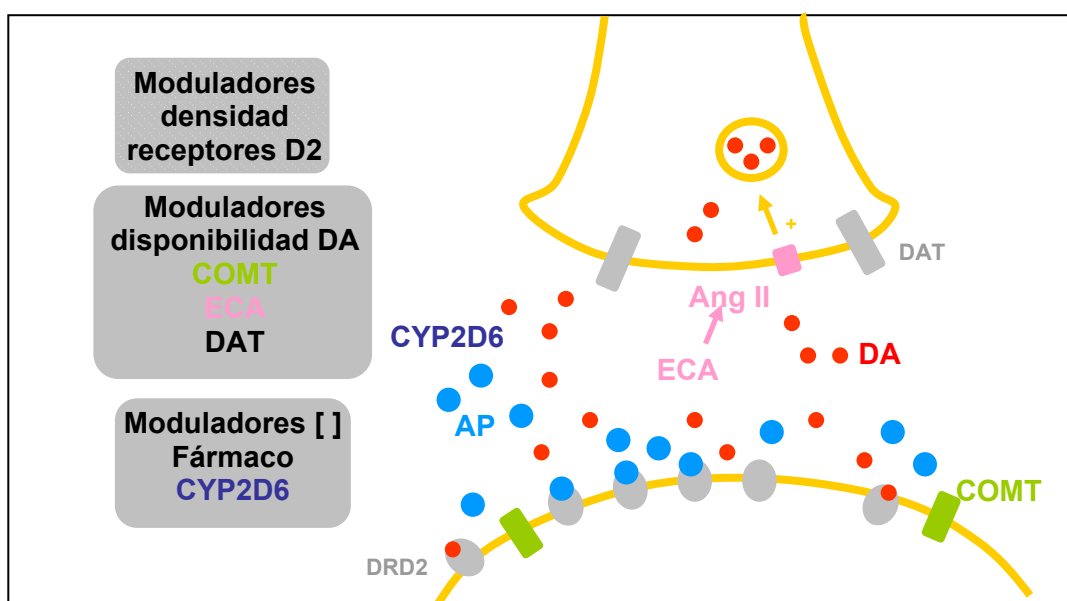


Figura 17. Factores implicados en la aparición de EPS dependientes del tratamiento con APs.

Resultados previos del grupo (187) han hecho descartar los polimorfismos en el gen que codifica para el receptor D_2 , ya que no se han detectado asociaciones de riesgo de EPS. Por esta razón nos hemos centrado en los polimorfismos genéticos que afectan a los otros dos elementos: la disponibilidad de dopamina y la concentración de los fármacos APs.

- **Disponibilidad de dopamina:**

En este estudio hemos asumido que una menor cantidad de este neurotransmisor debería representar un factor de riesgo a desarrollar EPS ya que, en esta situación, el fármaco AP tendría menor competencia para

bloquear los receptores D₂ dopaminérgicos y, en consecuencia, aumentará la probabilidad de aparición de EPS.

A) Polimorfismo ECA I/D: según la hipótesis planteada, este estudio debería demostrar que existe una mayor representación del genotipo ECA DD en el grupo de pacientes tratados con fármacos APs y que no han desarrollado EPS, ya que este genotipo se ha relacionado con una mayor liberación de dopamina en las terminales sinápticas.

B) Polimorfismo COMTVal158Met: en este caso nuestra hipótesis considera que el genotipo de baja actividad de la COMT (COMT^{LL}) debería representar un factor de protección de desarrollar EPS, ya que los individuos con este genotipo presentarán una menor metabolización de dopamina que se traducirá en una mayor disponibilidad de la misma.

- **Disponibilidad de fármaco AP:**

Por otra parte, se ha demostrado que la aparición de los EPS es dependiente de la dosis de los fármacos APs.

C) Polimorfismos en el gen CYP2D6: las variantes alélicas que dan como consecuencia una actividad nula de este enzima, deberían representar un factor de riesgo de desarrollar EPS en los pacientes que reciben tratamiento AP, ya que estos individuos mostrarán una metabolización deficiente de dichos fármacos, que se traduce en su acumulación y, por tanto, en un mayor bloqueo de los receptores dopaminérgicos.

6.2. Polimorfismos en los genes ECA, COMT y CYP2D6 y riesgo de desarrollar esquizofrenia.

La teoría más aceptada de la esquizofrenia es que ésta se debería a una hiperactividad dopaminérgica, de manera que una posible hipótesis de la patogenia de esta enfermedad es que los pacientes esquizofrénicos presentan una mayor disponibilidad de dopamina que el resto de la población.

Según nuestra hipótesis cabría esperar una mayor representación del genotipo ECA DD en los pacientes esquizofrénicos, ya que este genotipo está relacionado con una mayor actividad del enzima, y por tanto, deberíamos esperar una mayor disponibilidad de dopamina en la sinapsis.

Respecto al enzima COMT, según nuestra hipótesis deberíamos encontrar una mayor representación del genotipo de baja actividad de este enzima (COMT^{LL}) en el grupo de pacientes esquizofrénicos, ya que estos individuos metabolizarán lentamente el neurotransmisor y, por tanto, presentarán también mayor disponibilidad de dopamina.

Según nuestra hipótesis, los alelos que producen una actividad nula del enzima CYP2D6 deberían ser un factor de protección de desarrollar la esquizofrenia, ya que habría una menor formación de dopamina. De manera que se esperaría una menor representación de estos alelos en la población de pacientes esquizofrénicos.

7. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la posible asociación entre los polimorfismos ECA I/D, COMTVa158Met, CYP2D6*3, *4, *5 y *6, así como entre los haplotipos formados por los polimorfismos COMTVa158Met y COMTA-278G y el riesgo de aparición de EPS, en pacientes tratados con antipsicóticos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Diseño y puesta a punto de un método de genotipado multiplex para analizar los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 en el gen *CYP2D6*.
2. Estudio descriptivo de la frecuencia de los polimorfismos ECA I/D, COMTVa158Met, CYP2D6*3, *4, *5 y *6, en nuestra población general de referencia.
3. Estudiar la posible asociación entre los polimorfismos ECA I/D, COMTVa158Met, CYP2D6*3, *4, *5 y *6, así como entre los haplotipos formados por los polimorfismos COMTVa158Met y COMTA-278G y el riesgo de esquizofrenia.

-MATERIAL Y MÉTODOS-

8. DISEÑO DEL ESTUDIO

A) Diseño del estudio genético de riesgo de EPS (Objetivo principal).

Para poder dar respuesta al objetivo principal, se diseñó un estudio de cohortes observacional prospectivo con pacientes que recibían terapia AP y desarrollaban EPS (casos) o no los desarrollaban (controles) (**Figura 18**).

B) Diseños de los subestudios (Objetivos secundarios).

B.1) Para poner a punto el nuevo método de genotipado para el gen *CYP2D6* multiplex fue necesario validarlo a través de diferentes técnicas alternativas.

B.2) Para el estudio descriptivo de las frecuencias genotípicas en población general de referencia se analizaron muestras correspondientes a un grupo de referencia de nuestra población.

B.3) Para el estudio de riesgo de esquizofrenia, se diseñó un estudio observacional caso-control con un grupo de pacientes esquizofrénicos y una población general de referencia (**Figura 18**). Debido a que el número de individuos con trastorno bipolar que reclutamos fue pequeño, no nos planteamos evaluar el riesgo para dicha enfermedad.

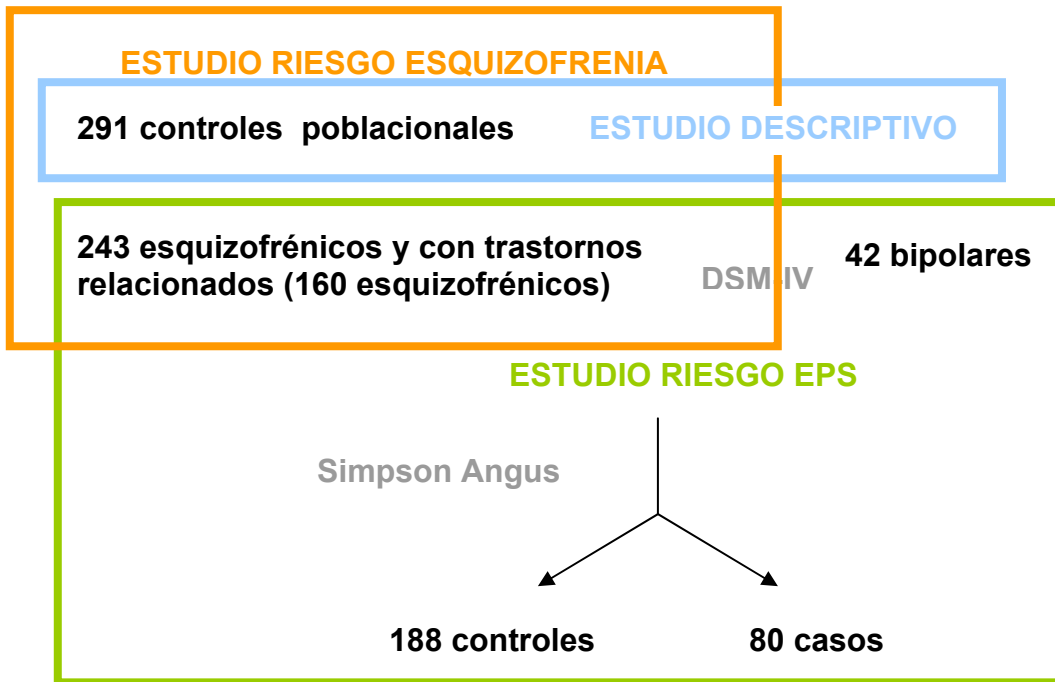


Figura 18. Esquema de la estructura del estudio, con el objetivo principal (estudio de riesgo de EPS) y los objetivos secundarios (estudio descriptivo y estudio de riesgo de esquizofrenia).

9. SUJETOS

9.1. Reclutamiento de pacientes.

Los pacientes se reclutaron en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico de Barcelona durante un período de tres años (2002-2004). Siguiendo el criterio DSM-IV (2) (ver ANEXO1), 243 individuos fueron diagnosticados de esquizofrenia y trastornos relacionados y 42 fueron diagnosticados de trastorno bipolar. Se recogieron datos sociodemográficos, de hábitos tóxicos y del tratamiento que recibían.

OBJETIVO PRINCIPAL: Estudio de riesgo de desarrollar EPS.

La evaluación de la aparición de los EPS inducidos por el tratamiento con APs se realizó utilizando la escala Simpson-Angus (ver ANEXO2). Entre los pacientes diagnosticados como esquizofrénicos o bipolares que recibían terapia AP, 188 pacientes no presentaron EPS (Simpson-Angus ≤ 3) durante el período de tratamiento, y se consideraron como controles, mientras que 80 presentaron EPS (Simpson-Angus > 3) durante el mismo periodo, y fueron considerados como casos. El periodo de tratamiento fue como mínimo de 15

días, descartándose como controles aquellos pacientes cuya hospitalización fue inferior a dicho periodo y no presentaron EPS. También fueron descartados los pacientes que recibieron tratamiento anticolinérgico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1) Validación del método de genotipado de los cuatro polimorfismos en el gen *CYP2D6*.

Para validar la técnica se utilizaron 100 muestras de nuestra población general de referencia seleccionadas de manera aleatoria.

2) Estudio descriptivo.

El grupo de muestras de nuestra población general de referencia consistió en 291 individuos que fueron reclutados en el Servicio de Traumatología del Hospital Clínico de Barcelona durante los años 1996-1997, cuyas características sociodemográficas han sido descritas con anterioridad en estudios genéticos de riesgo de cáncer colorectal (188). Se trata de pacientes que fueron ingresados para recibir tratamiento por fracturas pélvicas, de caderas y en las extremidades. Se recogieron datos sociodemográficos, de tabaquismo, de exposiciones laborales y de otros antecedentes patológicos. Ninguno de ellos presentaba esquizofrenia ni ninguna otra enfermedad mental.

3) Estudio del riesgo de desarrollar esquizofrenia.

Para el estudio de riesgo de esquizofrenia, se incluyeron 243 pacientes y 291 muestras de nuestra población general de referencia. El grupo de pacientes esquizofrénicos incluía tanto el subgrupo para el estudio de riesgo de EPS como aquellos pacientes que no participaron en éste, porque no reunían los criterios de inclusión/exclusión.

9.2. Consentimiento informado.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante en el estudio.

El Comité Ético del Hospital Clínico, de acuerdo con las siguientes consideraciones éticas, aprobó la realización del estudio.

El grupo de investigación se comprometió a respetar los principios de la Declaración de Helsinki, debiendo desarrollar el estudio de acuerdo con el protocolo y con procedimientos normalizados de trabajo que aseguren el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (GCP), tal como se describe en las Normas Tripartitas Harmonizadas de la ICH para la Buena Práctica Clínica 1996. El protocolo, el formulario de consentimiento informado propuesto, fueron revisados por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)/Comité de Ética Independiente (CEI). Cualquier modificación del protocolo, que no fueran cambios administrativos, fue siempre presentada como una enmienda al protocolo con la debida aprobación de dicho comité. La confidencialidad de los datos de cada paciente ha sido respetada en todo momento. Los datos originales han sido conservados en el centro de salud y sólo han tenido acceso los investigadores del estudio y la/s persona/s encargada/s de su monitorización, o en caso de inspección por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas.

9.3. Correcciones para homogeneizar el tratamiento.

A) Cálculo de la CEDD:

En el estudio de riesgo de EPS inducidos por el tratamiento AP, no fue un criterio de exclusión el tipo de AP que recibían los pacientes. Se realizó un cálculo de la dosis diaria equivalente de clorpromacina (CEDD) para cada AP (189) con la finalidad de minimizar la variabilidad del tipo de AP utilizado, y para que los datos fueran comparables en este aspecto. Estas dosis diarias equivalentes se calcularon considerando la dosis mínima diaria efectiva para cada AP. Según este criterio se ha establecido que las dosis equivalentes a 100mg/día de clorpromacina son 2mg/día de haloperidol, 2mg/día de risperidona, 5mg/día de olanzapina, 75mg/día de quetiapina y 60mg/día de ziprasidona. No fue posible realizar la conversión para los fármacos amilsulpiride (n=4) y LAIR (*Long Acting Injectable Risperidone*) (n=2) debido a la no existencia de tablas de conversión.

Los casos en los que se administraron dos APs conjuntamente (8 casos y 29 controles) se sumaron sus CEDD. Posteriormente se realizó una categorización de la CEDD en tres grupos: baja ≤ 200 mg, media 201-399mg, y alta ≥ 400 mg. En esta nueva variable se pudo añadir los casos con amilsulpiride a la categoría correspondiente (baja ≤ 25 mg, media 25-50mg, y alta ≥ 50 mg), así como del LAIR (baja ≤ 400 mg, media 401-599, y alta ≥ 600 mg).

B) Categorización de los APs por su potencia.

A parte del cálculo de la CEDD también se ha tenido en cuenta el hecho de que los APs no presentan la misma afinidad para los receptores D₂ y, por tanto, la capacidad de producir EPS. Por esta razón se categorizó cada AP por su potencia en relación con los EPS en tres categorías: alta, media o baja, utilizando tablas de diferentes fuentes (56, 63, 190). Los casos en los que se administraron dos APs conjuntamente se tuvo en cuenta el AP de mayor potencia.

10. MÉTODOS ANALÍTICOS

El DNA se obtuvo a partir de 300µl de sangre entera mediante técnicas estándares (*Genome DNA isolation Kit, Puregene, Gentra Systems, Minneapolis, MN, USA*). La concentración de DNA se midió por fluorimetría (*Hoescht 33258, Hoefler Scientific, San Francisco, CA*). De cada una de las muestras de DNA se analizaron los siguientes polimorfismos genéticos:

- Gen *ECA*: polimorfismo I/D
- Gen *COMT*: polimorfismo Val158Met
- Gen *CYP2D6*: polimorfismos CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6

10.1. Genotipado del polimorfismo ECA I/D en el gen *ECA*.

Para realizar el análisis del polimorfismo ECA I/D se amplificó un fragmento de 597pb (pares de bases) del gen *ECA* que incluía el polimorfismo I/D mediante la técnica PCR (*polymerase chain reaction*) utilizando el par de oligonucleótidos 5'-GCCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT-3' y 5'-GGATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC-3' (191).

La reacción de PCR se llevó a cabo en una mezcla que contenía 50ng de DNA, 0.2mM de cada nucleótido (*GeneCraft, Lüdinghausen, Germany*), 250nM de los correspondientes oligonucleótidos, 2.5mM de MgCl₂, 1.5 unidades de Taq polimerasa (*Suprathem, GeneCraft, Lüdinghausen, Germany*) con el correspondiente tampón 1X y DMSO al 5%, en un volumen final de 25µl. Tras una desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, el DNA fue amplificado mediante 35 ciclos de 30 segundos a 94°C, 45 segundos

a 56°C y 2 minutos a 72°C, seguido de un paso final de extensión de 7 minutos a 72°C.

Después de la reacción de PCR se analizaron los fragmentos amplificados mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2%, conteniendo 0.65µg/ml de bromuro de etidio. Los posibles genotipos que se podían obtener fueron los siguientes:

- Genotipo homocigoto II, que corresponde a la amplificación de un fragmento de 597pb.
- Genotipo heterocigoto ID, que tras la amplificación presenta dos fragmentos de 597 y 319pb.
- Genotipo homocigoto DD, que produce un único fragmento de 319pb.

En esta reacción, se puede dar una preferencia para la amplificación del fragmento de 319pb del alelo D en las muestras heterocigotas ID. Para evitar una posible clasificación errónea de los genotipos ID, además de la adición del DMSO en la mezcla de reacción para aumentar la amplificación del alelo I, se realizó una segunda PCR en las muestras que resultaron con el genotipo DD. Para esta segunda PCR se utilizaron el par de oligonucleótidos específicos para la inserción 5'-TCGCCAGCCCTCCCATGCCCA Y 5'-TGGGACCACAGCGCCCGCCAC (191).

Las condiciones para esta segunda reacción de PCR fueron las siguientes: la mezcla con un volumen final de 25µl contenía 50ng de DNA, 0.2mM de cada nucleótido (*GeneCraft, Lüdinghausen, Germany*), 166nM de cada oligonucleótido, 2.5mM de ClMg_2 y 1.5 unidades de Taq polimerasa (*Supratherm, GeneCraft, Lüdinghausen, Germany*) con el tampón correspondiente 1X. Tras una desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, el DNA fue amplificado mediante 35 ciclos de 30 segundos a 94°C, 45 segundos a 67°C y 2 minutos a 72°C, seguido de un paso final de extensión de 7 minutos a 72°C.

Los fragmentos amplificados se visualizaron por electroforesis en un gel de agarosa al 2%, conteniendo 0.65µg/ml de bromuro de etidio. En esta reacción de comprobación, la presencia de un fragmento de 335pb de longitud indicaba que la muestra era heterocigota ID, mientras que la ausencia de amplificación confirmaba el genotipo homocigoto DD de la muestra.

10.2. Genotipado del polimorfismo Val158Met en el gen *COMT*.

Para el análisis del polimorfismo Val158Met en el gen *COMT* se realizó una amplificación inicial de un fragmento de 237pb del gen de la *COMT* que incluía el polimorfismo Val158Met mediante la técnica PCR utilizando el par de oligonucleótidos 5'-TACTGTGGCTACTCAGCTGTGC-3' y 5'-GTGAACGTGGTGTGAACACC-3' (192).

La reacción de PCR se llevó a cabo con una mezcla que contenía 500ng de DNA, 250 μ M de cada nucleótido (*GeneCraft, Lüdinghausen, Germany*), 300nM de los correspondientes oligonucleótidos, 1.25mM de CaCl_2 y 1.5 unidades de Taq polimerasa (*Supratherm, GeneCraft, Lüdinghausen, Germany*) con el correspondiente tampón 1X, en un volumen final de 25 μ l. Tras una desnaturalización inicial a 94°C durante 3 minutos, el DNA fue amplificado mediante 35 ciclos de 30 segundos a 94°C, 20 segundos a 60°C y 30 segundos a 72°C, seguido de un paso final de extensión de 5 minutos a 72°C.

Después de la reacción de PCR se analizaron los fragmentos amplificados mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2%, conteniendo 0.65 μ g/ml de bromuro de etidio.

La distinción entre los diferentes genotipos se llevó a cabo mediante la digestión de 10 μ l de producto del PCR con 10 unidades del enzima de restricción *NlaIII* (*New England Biolabs, Ipswich, MA, USA*) a 37°C durante 3 horas. Los fragmentos de la digestión se visualizaron por electroforesis en un gel de poliacrilamida no-desnaturalizante al 30%. Se distinguieron tres genotipos para el polimorfismo Val158Met:

- Genotipo homocigoto GG (COMT^{HH}), que produce un fragmento de 114pb no digerido.
- Genotipo heterocigoto GA (COMT^{HL}) que tras la digestión se muestran tres fragmentos de 114, 96 y 18pb.
- Genotipo homocigoto AA (COMT^{LL}), que como resultado de la digestión muestra dos fragmentos de 96 y 18pb.

En cada muestra digerida estaban presentes fragmentos de 27, 42 y 54pb. Los fragmentos de 27pb y de 18pb no se visualizaron. Además, para cada reacción se incluyeron estándares internos positivos para los enzimas de restricción.

10.3. Genotipado del polimorfismo -278A/G en el gen *COMT*.

El genotipado del polimorfismo -278A/G en el gen de la *COMT* se ha realizado mediante el método descrito por Norton N., et al. (52), aunque no ha formado parte experimental de esta tesis doctoral. Este genotipado forma parte de otra tesis doctoral actualmente en realización (193) y sólo se han utilizado los resultados para el análisis de los haplotipos formados por este polimorfismo y el Val158Met.

10.4. Genotipado de los polimorfismos CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6 en el gen *CYP2D6*.

A) Diseño de un método para la detección de los polimorfismos CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6.

Con el propósito de poder detectar los cuatro polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 en una misma reacción se diseñó un método basado en la combinación de una PCR multiplex (PCR en donde se amplifican más de un fragmento) con una minisequenciación (MS).

Para la amplificación de la PCR multiplex inicial se utilizaron los oligonucleótidos que se muestran en la **Tabla 8** (194). En esta reacción se amplificaba un fragmento de 5.1Kb que correspondía al alelo *wild type* (*primers* DPKup y DPklow) y un fragmento de 3.2Kb que correspondía a la delección del gen (*primers* Dup y DKlow).

La reacción de PCR se llevó a cabo en una mezcla que contenía 0.8-1.1µg de DNA, 350µM de cada nucleótido (*Invitrogen, Carlsbad, CA, USA*), 0.16µM de cada uno de los oligonucleótidos DPKup y DPklow, 0.08µM de cada uno de los oligonucleótidos Dup y DKlow y 2.6 unidades de la mezcla enzimática *Expand Long Template PCR System (Roche Molecular Biochemicals)* con el correspondiente tampón 3 1X, en un volumen final de 50µl. Tras una desnaturalización inicial a 94°C durante 1 minuto, el DNA fue amplificado mediante 35 ciclos de 1 minuto a 94°C, 30 segundos a 65°C y 5 minutos a 68°C, seguido de un paso final de extensión de 7 minutos a 68°C.

Se analizaron los productos de la amplificación por electroforesis con un gel de agarosa al 1%, conteniendo 0.65µg/ml bromuro de etidio. Con esta primera reacción se pudieron detectar dos genotipos diferentes para el polimorfismo CYP2D6*5:

- Genotipo homocigoto *1/*1, que muestra un único fragmento de 5.1Kb.
- Genotipo heterocigoto *1/*5, que muestra dos fragmentos, uno de 3.2Kb y otro de 5.1Kb.

Se utilizó el producto de la primera amplificación para la posterior detección de los otros tres polimorfismos en el gen *CYP2D6* (*3, *4 y *6). Para ello primero se realizó una purificación mediante la incubación de 15µl del producto de la PCR multiplex con 5 unidades del enzima SAP (*Shrimp Alkaline Phosphatase*, purifica el producto de los nucleótidos que han sobrado) y con 2 unidades del enzima ExoI (*Exonuclease I*, purifica el producto de los oligonucleótidos que han sobrado) durante 1 hora a 37°C. Los enzimas se inactivaron mediante una incubación durante 25 minutos a 70°C.

Para la reacción de minisequenciación se utilizaron los oligonucleótidos que se muestran en la **Tabla 8** (195).

La reacción de PCR se llevó a cabo en una mezcla que contenía 5µl del kit *SNaPshot ddNTP Primer Extensión Reaction Mix* que contenía la *AmpliTaq®DNA Polimerasa FS*, cuatro dideoxinucleótidos (ddNTPs) marcados fluorescentemente (ddATP-dRGGTM, ddCTP-dTAMRATM, ddUTP-dROXTM, ddGTP-dR110TM) y un tampón de reacción (*ABI Prism® SnaPshotTM Multiplex Kit, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA*), 4µl del producto de la PCR multiplex purificado, 0.09µM de los primers D6*3 y D6*4 y 0.18µM del primer D6*6, en un volumen final de 11µl. Para cada reacción se utilizaba un estándar que consistía en una mezcla de oligonucleótidos control y un DNA control (amplicón CEPH). La extensión de los oligonucleótidos de la minisequenciación se hizo mediante 25 ciclos de 10 segundos a 96°C, 15 segundos a 50°C y 30 segundos a 60°C.

Después de la extensión de los oligonucleótidos se realizó una purificación para eliminar el exceso de ddNTPs mediante 1 unidad del enzima SAP (*Invitrogen, Carlsbad, CA, USA*) durante 1 hora a 37°C, seguido de una inactivación a 70°C durante 25 minutos. Posteriormente se diluyó cada muestra 1/12 con formamida desionizada.

Las muestras se analizaron por electroforesis capilar con un analizador genético de DNA ABI Prism® 310 (*Applied Biosystems, Foster City, CA, USA*) siguiendo las recomendaciones del fabricante y utilizando el polímero 310 de colección de datos v2.1 POP-4TM con 1ml del módulo GS POP-4 E5. Para

corregir el solapamiento espectral de los marcadores fluorescentes, se utilizó una matriz estándar DS-02 (ddATP-dRGGTM, ddCTP-dTAMRATM, ddUTP-dROXTM, ddGTP-dR110TM) (*Applied Biosystems, Foster City, CA, USA*). Después de la electroforesis se analizaron las muestras utilizando el software Genescan® (*Applied Biosystems*).

Mediante esta reacción de minisequenciación se pudieron detectar para cada uno de los tres polimorfismos, tres genotipos diferentes. La medida del oligonucleótido de la MS define el polimorfismo y el ddNTP fluorescente con el que se ha extendido el oligonucleótido, la identidad del genotipo en cada lugar de interés para cada uno de los tres polimorfismos (**Figura 19**).

Tabla 8. Secuencia de los oligonucleótidos utilizados en la detección de los cuatro polimorfismos en el gen *CYP2D6*.

PCR multiplex			
Alelo	Primer	Secuencia	pb fragmento PCR
*5	Dup	5'-CACACCGGGCACCTGTACTCCTCA-3'	3.2 Kb
	Dlow	5'-CAGGCATGAGCTAAGGCACCCAGAC-3'	
*1	DKup	5'-GTTATCCCAGAAGGCTTTGCAGGCTTCA-3'	5.1Kb
	Dklow	5'-GCCGACTGAGCCCTGGGAGGTAGGTA-3'	
Reacción de minisequenciación			
Alelo	Primer	Secuencia	pb fragmento extendido
*3	D6*3	5'-(T) ₇ GATGAGCTGCTAACTGAGCAC-3'	28 bp
*4	D6*4	5'-(T) ₁₈ CCGCATCTCCACCCCA-3'	36 bp
*6	D6*6	5'-GCAAGAAGTCGCTGGAGCAG-3'	20 bp

Mediante la combinación de estos cuatro polimorfismos se obtuvieron los siguientes genotipos (87):

- **Genotipo PM:** individuos con dos alelos mutados.
- **Genotipo IM:** individuos con un alelo mutado y un alelo normal.
- **Genotipo EM:** individuos sin ninguno de los cuatro alelos mutados.

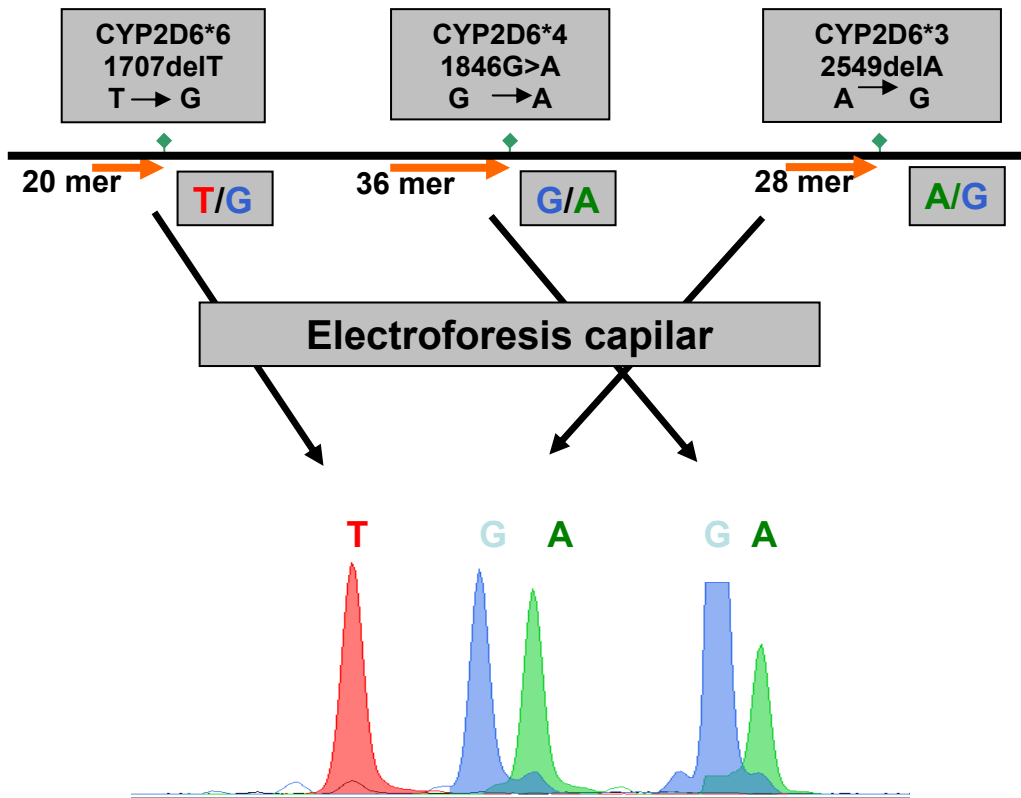


Figura 19. Representación esquemática del método de MS para la detección de los polimorfismos CYP2D6*3, *4 y *6.

B) Validación del método para el genotipado de los polimorfismos en el gen *CYP2D6*.

El método para la detección de los cuatro polimorfismos en el gen *CYP2D6* fue validado mediante diferentes técnicas con 100 muestras de nuestra población general de referencia:

1. Mediante la técnica Taqman (*Applied Biosystems, Foster City, CA, USA*) para los polimorfismos CYP2D6*4 y CYP2D6*6.

Para la detección del polimorfismo CYP2D6*4 se utilizó una mezcla con 1.25µl del kit *TaqMan® Drug Metabolism Genotyping Assays 4362691* (C_27192431_BO) (20X), 12.5µl del kit *TaqMan® universal PCR Master Mix* y 15ng de DNA (11.5µl). Para el polimorfismo CYP2D6*6 la mezcla contenía 1.25µl del kit *TaqMan® Drug Metabolism Genotyping Assays 4362691* (C_32407243_20) (20X), 12.5µl del kit *TaqMan® universal PCR Master Mix* y 10ng de DNA (11.5µl).

Las condiciones de la reacción de amplificación fueron las mismas para los dos polimorfismos. Tras una desnaturalización a 95°C durante 10 minutos, el DNA fue amplificado mediante 50 ciclos de 15 segundos a 92°C y 90 segundos a 60°C. Finalmente se realizó la detección de los genotipos utilizando el sistema ABIPRISM[®] 7700.

2. Mediante Nested-PCR y RFLP para la detección del polimorfismo CYP2D6*3.

Para la validación del polimorfismo CYP2D6*3 se realizó una primera PCR utilizando los primers DKup y DKlow y las mismas condiciones que en la reacción de PCR utilizada para la detección del polimorfismo CYP2D6*5. Una vez amplificados, los fragmentos fueron analizados por electroforesis con un gel de agarosa al 1%, conteniendo 0.65µg/ml de bromuro de etidio. Seguidamente se realizó una segunda PCR para la amplificación de un fragmento de 201pb, utilizando una dilución de cinco volúmenes con Tris 10mM y EDTA 1mM de estos productos amplificados mediante el par de oligonucleótidos 5'-GCTGGGGCCTGAGACTT-3' y 5'-GGCTGGGTCCCAGG TCATAC-3' (157) en una mezcla con un volumen final de 25µl que contenía 1µl del producto diluido, 0.2µM de cada primer, 200µM de cada nucleótido (*Invitrogen, Carlsbad, CA, USA*), 1.5mM de MgCl₂ y 1.5 unidades de Taq Polimerasa (*SupraTherm, Gene Craft, Lünghausen, Germany*). Tras una desnaturalización a 94°C durante 2 minutos, el DNA fue amplificado mediante 30 ciclos de 30 segundos a 94°C, 10 segundos a 60°C y 1 minuto a 72°C, seguido de un paso final de extensión de 7 minutos a 72°C.

Una vez amplificados los fragmentos y analizados por electroforesis con un gel de agarosa al 2%, conteniendo 0.65µg/ml de bromuro de etidio, se realizó la distinción entre los diferentes genotipos mediante la digestión de 10µl de producto de PCR con 1 unidad del enzima de restricción BsaAI (*New England Biolabs, Ipswich, MA, USA*) a 37°C durante toda la noche. Los fragmentos de la digestión se visualizaron por electroforesis en un gel de agarosa al 3%, conteniendo 0.65µg/ml de bromuro de etidio. Se distinguieron dos genotipos para el polimorfismo CYP2D6*3:

- Genotipo homocigoto *1/*1, que corresponde a un fragmento de 201pb no digerido.
- Genotipo heterocigoto *1/*3, que tras la digestión se observan tres fragmentos de 201, 180 y 21pb.

10.5. Análisis estadístico.

Se diseñó una base de datos que contempló todos los datos sociodemográficos, clínicos y farmacológicos de los pacientes. A partir de esta base de datos se llevaron a cabo los análisis estadísticos utilizando el programa de análisis estadístico SPSS (versión 11.5). Para las variables continuas se calcularon las medias y las desviaciones estándar. Mediante análisis univariantes se detectaron aquellas variables asociadas con el riesgo de padecer esquizofrenia y EPS. Los análisis multivariantes (regresión logística) se utilizaron para estimar la contribución independiente de cada variable identificada a través de los análisis univariantes. En todos estos análisis se calcularon las correspondientes OR (intervalos de confianza del 95%).

La estimación y el cálculo de los haplotipos para el gen de la COMT se realizaron mediante el paquete informático haplo.stats del programa estadístico R (versión 1.9.0) aplicado a los genotipos con fase desconocida. Para el análisis del equilibrio Hardy-Weinberg se utilizó el paquete informático “genetics” del mismo programa estadístico.

-RESULTADOS Y DISCUSIÓN-

11. DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA DE DETECCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6.

En la **Figura 20** se representan ejemplos de los resultados obtenidos mediante la técnica de minisequenciación, en cuatro individuos diferentes (A, B, C y D), para los polimorfismos del gen *CYP2D6* estudiados (*3, *4 y *6). En esta técnica, el tamaño de los *primers* permite diferenciar cada uno de los polimorfismos. La incorporación de los dideoxinucleótidos marcados cada uno con un fluorocromo diferente permite detectar el genotipo. El individuo A es homocigoto para el alelo *1 para los tres polimorfismos, mientras que los sujetos B, C y D muestran los genotipos *4/*4, *1/*6 y *3/*4, respectivamente. Como se puede observar, las imágenes que se obtuvieron fueron de una calidad elevada y permitieron una indudable identificación de los genotipos.

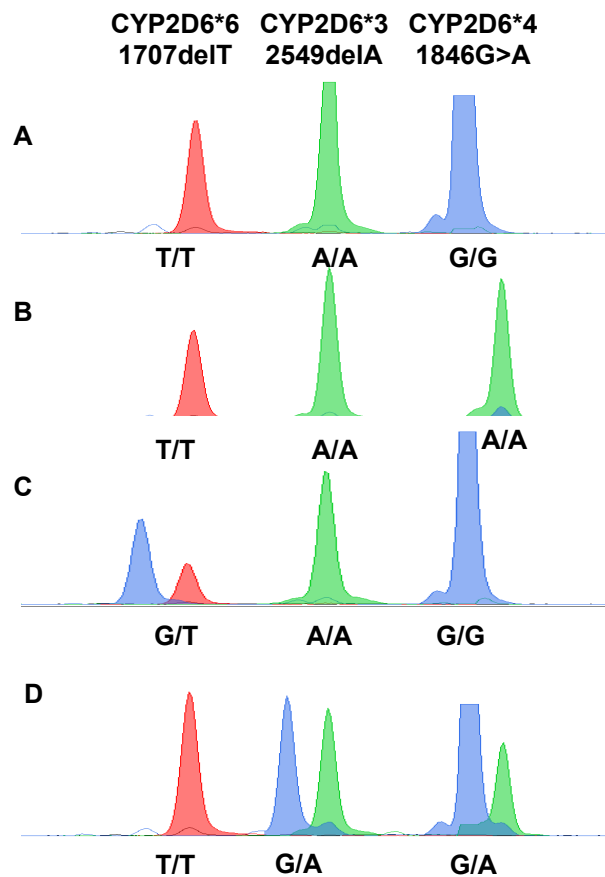


Figura 20. Ejemplos de resultados del análisis de los polimorfismos CYP2D6*3, *4 y *6.

En la **Tabla 9** se muestra los resultados de la validación para el método de minisequenciación que se diseñó para la detección de los polimorfismos CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6. En ella se puede observar que obtuvimos un 100% de concordancia con los genotipos utilizando las técnicas Taqman y PCR.

Tabla 9. Muestras y métodos utilizados para la validación de la técnica de MS.

Genotipo a validar	Método de validación	Referencia	N	% Concordancia
*1/*1	Taqman	<i>Applied Biosystems</i>	51	100
*1/*3	PCR-RFLP	(157)	5	100
*1/*4	Taqman	<i>Applied Biosystems</i>	44	100
*4/*4	Taqman	<i>Applied Biosystems</i>	5	100
*1/*6	Taqman	<i>Applied Biosystems</i>	4	100

En la **Figura 21** se muestran ejemplos de los resultados obtenidos mediante la validación por la técnica Taqman de los polimorfismos CYP2D6*4 (A) y CYP2D6*6 (B). En estos gráficos, los puntos rojos representan a los individuos homocigotos para el alelo normal; los puntos verdes a los individuos heterocigotos; y los puntos azules a los individuos homocigotos para el alelo mutado.

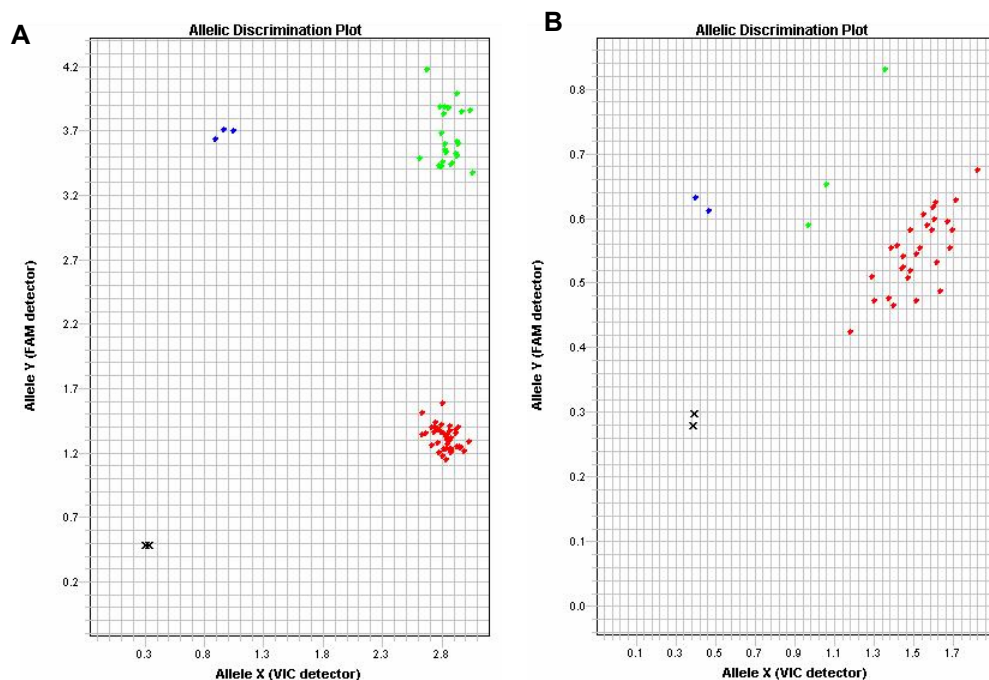


Figura 21. Ejemplos de los resultados de los análisis por Taqman del polimorfismo CYP2D6*4 (figura A) y CYP2D6*6 (figura B).

Actualmente se conocen bien las bases genéticas del fenotipo PM del citocromo CYP2D6. Aunque se han identificado más de 20 variantes alélicas que contribuyen a dicho fenotipo (154), la mayoría de ellas presentan una frecuencia muy baja, siendo de poca relevancia en la práctica. De hecho, entre el 90-99% del fenotipo PM en las poblaciones caucásicas se puede explicar por los cuatro polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6.

Las estrategias de genotipado de polimorfismos en el gen *CYP2D6* deben considerar dos problemas: 1) la posible interferencia con los pseudogenes *CYP2D7* y *CYP2D8*. 2) la elevada frecuencia de alelos con grandes alteraciones estructurales como la delección completa del gen o la multiplicación de éste. Se han desarrollado varios métodos de genotipado para el gen *CYP2D6* que incluyen PCR específicas de alelo multiplex (196), PCR-RFLP (157), PCR con tetra-primers (194), PCR *real-time* (197), pirosecuenciación (198) y *microarrays* (199). A pesar de que las técnicas de PCR específicas de alelo y PCR-RFLP son laboriosas y poco automatizables, aún se siguen utilizando con frecuencia. Una de las razones es que los

métodos automatizables normalmente requieren de infraestructuras y utillaje especiales que no siempre están disponibles en los laboratorios. La técnica de genotipado por extensión de *primers* multiplex o minisequenciación (MS) es un método rápido, robusto, preciso, de una automatización moderada y que requiere infraestructura que es habitual en los laboratorios clínicos. Por tanto, podría constituir un método para los análisis hospitalarios de rutina en el futuro. Además, este método permite el análisis de varios polimorfismos a la vez, y la posibilidad de añadir otros más, sin aumentar de manera sustancial los costes del análisis. Hasta ahora, los métodos diseñados de detección de polimorfismos en el gen *CYP2D6* mediante la técnica de minisequenciación, no detectaban el alelo de delección del gen *CYP2D6* (polimorfismo *CYP2D6*5*) el cual representa aproximadamente el 17% del fenotipo PM (200). Por esta razón nos propusimos diseñar un método basado en la combinación de una PCR multiplex y un método de minisequenciación para poder analizar los cuatro polimorfismos *CYP2D6*3*, **4*, **5* y **6* en un mismo ensayo. Los resultados de la validación indican que el nuevo método permite detectar con elevada precisión los cuatro polimorfismos en el gen *CYP2D6*.

12. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS ECA I/D, COMTVaI/Met, *CYP2D6*3*, **4*, **5* Y **6* EN LA POBLACIÓN GENERAL DE REFERENCIA.

En la **Tabla 10** se muestra la distribución de los genotipos y la frecuencia alélica para los polimorfismos ECA I/D, COMTVaI158Met y para los cuatro polimorfismos analizados en el gen *CYP2D6* que obtuvimos en nuestra población general de referencia.

Todos los polimorfismos analizados resultaron estar en equilibrio Hardy-Weinberg (*COMTVaI158Met* $X^2=0.03$; *ECA I/D* $X^2=1.76$; *CYP2D6*3* $X^2=0.02$; *CYP2D6*4* $X^2=1.28$; *CYP2D6*5* $X^2=0.21$; *CYP2D6*6* $X^2=0.01$, $p>0.05$ para todos los polimorfismos).

Tabla 10. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica de los polimorfismos ECA I/D, COMTVal158Met, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6 en la población general de referencia.

Polimorfismo	Frecuencia genotipos			Frec. alélica
	DD	ID	II	Alelo D
ECA I/D	36.4%	50.8%	12.7%	61.8%
COMTVal158Met	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Alelo Met
	38.7%	45%	16.2%	38.7%
CYP2D6*3	*1/*1	*1/*3	*3/*3	Alelo *3
	98.3	1.7	0	0.9
CYP2D6*4	*1/*1	*1/*4	*4/*4	Alelo *4
	68.6	29.6	1.7	16.5
CYP2D6*5	*1/*1	*1/*5	*5/*5	Alelo *5
	94.5	5.5	0	2.7
CYP2D6*6	*1/*1	*1/*6	*6/*6	Alelo *6
	98.6	1.4	0	0.7

Es importante conocer la frecuencia alélica y de los genotipos de los polimorfismos objeto de nuestro estudio en nuestra población general de referencia, ya que su distribución puede ser diferente dependiendo del origen étnico de las poblaciones.

En el análisis de la distribución de los genotipos del polimorfismo ECA I/D en nuestra población general de referencia, tanto la distribución de los genotipos como la frecuencia del alelo D fue muy similar a la de otros estudios realizados en poblaciones españolas (**Tabla 11**).

Tabla 11. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo ECA I/D en diferentes poblaciones.

Población	N	DD	ID	II	Alelo D	Referencia
Británicos	1.906	24%	50%	26%	51%	201
Alemanes	169	17%	65%	18%	49.7%	202
Finlandeses	94	25.5%	56.4%	18.1%	53.7%	125
Españoles	240	41%	44%	15%	62%	203
Españoles	300	41%	44%	15%	63%	204
Españoles	315	43.8%	41.6%	14.6%	64.6%	205
Españoles	106	25.5%	71.7%	2.8%	61.3%	206
Españoles	291	36.4%	50.8%	12.7%	61.8%	Nuestro estudio

Se ha sugerido que la distribución de los genotipos del polimorfismo ECA I/D estaría influenciada por un gradiente geográfico por el que la frecuencia del alelo I disminuiría desde el norte hacia el sur de Europa, implicando un aumento de la frecuencia del alelo D en la misma dirección (207). Nuestros resultados estarían de acuerdo con este hallazgo, ya que nuestra frecuencia alélica del alelo D (62%) es superior a la de otras poblaciones del norte de Europa y similar a la de otras poblaciones españolas (**Tabla 11**).

Respecto al polimorfismo COMTVa158Met, existe una marcada variabilidad en la distribución de las frecuencias alélicas de este polimorfismo en las diferentes etnias. Por ejemplo, en poblaciones caucásicas la frecuencia del alelo de baja actividad Met es de aproximadamente un 50%; por el contrario, en las poblaciones asiáticas es tan sólo del 20-30% (128, 208). La frecuencia del alelo Met de baja actividad obtenida en nuestro estudio es similar a la encontrada en otras poblaciones caucásicas (**Tabla 12**) y superior a la de estudios realizados en poblaciones asiáticas, aunque ligeramente inferior al 50%.

Tabla 12. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo COMTVa158Met (G158A) en diferentes poblaciones.

Población	N	GG	GA	AA	Alelo A	Referencia
Japoneses	201	43.8%	49.8%	6.5%	31.3%	126
Chinos	928	54.4%	38.6%	7%	26.3%	209
Turcos	65	25%	35.3%	39.7%	57.7%	152
Finlandeses	94	23.4%	48.9%	27.7%	52.1%	149
Caucásicos	331	21.7%	48.9%	30.2%	54.2%	52
Caucásicos	148	33.1%	49.3%	17.6%	42.2%	135
Franceses	121	30.6%	53.7%	15.7%	42.6%	210
Españoles	113	31%	50%	19%	43%	148
Españoles	291	38.7%	45%	16.2%	38.7%	Nuestro estudio

Las frecuencias alélicas de los cuatro polimorfismos en el gen *CYP2D6* analizados en este trabajo, así como la distribución de los genotipos EM, IM y PM, son similares a las encontradas en otras poblaciones españolas, aunque inferiores a la de otras poblaciones caucásicas (**Tablas 13 y 14**).

Tabla 13. Frecuencias de los genotipos PM, IM, EM y UM del CYP2D6 en diferentes poblaciones.

Población	N	PM	IM	EM	UM	Referencia
Caucásicos	171	6.4%	26.3%	62.6%	4.7%	211
Alemanes	589	7.2%	36.2%	53.9%	2.6%	157
Italianos	360	3.4%	35%	53.3%	8.3%	176
Españoles	258	3.1%	31.4%	59.3%	6.2%	155
Españoles	290	2.4%	36.9%	60.7%	-	Nuestro estudio

Tabla 14. Frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 en diferentes poblaciones.

Población	N	D6*3	D6*4	D6*5	D6*6	Referencia
Norte Europa						
Alemanes	589	2.0	20.7	1.9	0.9	157
Alemanes	765	1.8	18.4	-	0.4	212
Polacos	156	2.1	23.1	0.7	-	213
Rusos	290	1	18.2	2.4	1.2	214
Suizos	281	1.4	24.4	4.3	0.9	215
Sur Europa: Norte Mediterráneo*						
Italianos	360	0.7	15.3	3.4	1.9	216
Croatas	200	2.7	14	1.0	1.5	217
Franceses	514	1.6	18.6	2.8	0.9	218
Franceses	171	2.0	14.9	2.3	-	211
Sur Europa: Sur Mediterráneo**						
Españoles	105	0.9	13.8	3.3	0.9	197
Españoles	258	1	12.2	1.7	-	155
Turcos	404	0.0	11.3	1.5	0.7	219
Españoles	290	0.9	16.5	2.7	0.7	Nuestro estudio

*p=0.04 vs Norte Europa (CYP2D6*4); **p=0.01 vs Norte Europa (CYP2D6*4)

Como se puede observar en la **Tabla 14**, existe una elevada heterogeneidad en la distribución de la frecuencia del alelo CYP2D6*4 en las poblaciones europeas. Esta variabilidad se ve reducida cuando los individuos se agrupan en poblaciones del norte de Europa y poblaciones del sur de Europa. Las diferencias en las frecuencias del alelo CYP2D6*4 entre el grupo norte y el grupo sur fueron estadísticamente significativas ($p=0.04$) y se hicieron más evidentes cuando se compararon las poblaciones del sur del Mediterráneo con las del norte de Europa ($p=0.01$). Estos resultados indican un gradiente geográfico en la frecuencia alélica del CYP2D6*4 entre las poblaciones del norte y del sur del continente. Además nuestros resultados son ligeramente diferentes ($p=0.05$) a los obtenidos en otro estudio con una población de Extremadura situada más al sur de España (155) y estos últimos son muy similares a las frecuencias obtenidas por otras poblaciones del sur del Mediterráneo, como las turcas (219). Esto podría significar que el gradiente de la frecuencia alélica continúa hacia el norte de África.

La confirmación del gradiente geográfico del alelo CYP2D6*4 entre el norte y el sur de las poblaciones caucásicas podría explicar la baja frecuencia observada del genotipo PM en las poblaciones españolas (3.1%) (155) (**Tabla 13**) en comparación con las mayores frecuencias en las poblaciones del norte de Europa (7.2%) (157).

Este gradiente en el genotipo PM es similar a los descritos para la frecuencia de PM de otros citocromos CYPs como el CYP2C9 y el CYP2C8 (220), y son opuestos a los observados para los UM del CYP2D6 (221, 222). La frecuencia del genotipo UM en poblaciones de Etiopía (29%) y de Arabia Saudí (20%) es especialmente elevada, seguramente como resultado de un proceso de selección que favoreció la supervivencia de individuos portadores de duplicaciones del gen CYP2D6, ya que este enzima metaboliza toxinas presentes en plantas, como alcaloides. Esto creó la expansión de subpoblaciones con múltiples genes CYP2D6 activos y también sin alelos inactivos. Se ha sugerido que posteriores migraciones de individuos del norte de África al Mediterráneo explicaría la elevada frecuencia de UM del CYP2D6 en las poblaciones del sur de Europa, como las españolas (156, 222).

Como población general de referencia se ha aprovechado una población de individuos sanos utilizados en trabajos anteriores (188). Este grupo presentaba una media de edad elevada (61 años). Esto se debe a que se trata de personas reclutadas en el Hospital Clínico por lesiones traumáticas, básicamente por fracturas de pelvis y de cadera, que son más prevalentes en mujeres mayores post-menopáusicas. Esto nos llevó a evaluar la distribución de los genotipos y de las frecuencias alélicas en la población general de referencia categorizando las edades en cuatro grupos, para examinar si había diferencias en la distribución de estas frecuencias según la edad de los individuos (**Tabla 15**). No se observaron diferencias en la distribución según el grupo de edad para ninguno de los polimorfismos analizados, ni tampoco se observaron tendencias, indicando que nuestra población de referencia era representativa de la población general, respecto a dichas variables.

Tabla 15. Distribución de los genotipos y de las frecuencias alélicas de los diferentes polimorfismos según la categoría de edad en la población general de referencia.

Polimorfismo	31-50 años	51-70 años	71-100 años
ECA I/D			
ECA ID	32/62 (51.6%)	88/156 (56.4%)	28/73 (38.3%)
ECA DD	26/62 (41.9%)	48/156 (30.7%)	32/73 (43.8%)
Alelo D	67.7%	59%	63%
COMTVa158Met			
COMT ^{HL}	32/60 (53.3%)	72/159 (45.3%)	41/74 (55.4%)
COMT ^{LL}	11/60 (18.3%)	33/159 (20.7%)	16/74 (21.6%)
Alelo COMT ^L	45%	43.4%	49.3%
CYP2D6			
Alelo *3	1.6%	0.3%	1.4%
Heterocigoto*1/*4	21/62 (33.9%)	44/155 (28.4%)	21/73 (28.8%)
Homocigoto*4	0/62 (0%)	4/155 (2.6%)	1/73 (1.4%)
Alelo *4	16.9%	16.8%	15.7%
Alelo *5	4%	1.9%	3.4%
Alelo *6	0.8%	0.6%	0.7%
PM	1.6%	3.2%	1.4%

* Sólo un individuo se encontraba en edades inferiores a 31 años. Este individuo resultó ser heterocigoto I/D y homocigoto para el alelo normal para los otros polimorfismos.

Este planteamiento fue necesario porque hay estudios que relacionan al polimorfismo ECA I/D con la longevidad. Sin embargo, nuestros resultados indican que al menos en nuestra muestra poblacional, no hay diferencias en la distribución de este polimorfismo dependiendo de la edad (**Tabla 15**).

En 1994 se realizó un estudio pionero para evaluar la posible asociación entre varios polimorfismos y la longevidad en una población francesa que consistía en 338 centenarios (100 años o más) y 164 controles (edades entre 20 y 70 años). En él se observó una mayor frecuencia del genotipo DD entre los centenarios comparado con los controles. En este estudio se concluía que el genotipo ECA DD contribuía a la longevidad, con doble probabilidad de los individuos a llegar a edades avanzadas (223). No obstante, en un estudio posterior con la misma población pero en el que se aumentó el número de centenarios (n=560), y se procedió a aparear con un individuo joven del mismo sexo y geografía, no se pudo reproducir dicha asociación (224). Incluso, en otro estudio realizado con 2.689 caucásicos voluntarios sanos donantes de sangre se encontró que los portadores del alelo D, especialmente para el genotipo DD, se encontraban menos representados entre los donantes ancianos comparados con los jóvenes (225). Hay otros estudios realizados en poblaciones danesas (226) y británicas (227) que no encuentran ninguna asociación entre este polimorfismo y la longevidad.

13. POLIMORFISMOS EN LOS GENES *ECA*, *COMT* Y *CYP2D6* Y RIESGO DE ESQUIZOFRENIA.

13.1. Características clínicas de los pacientes.

En la **Tabla 16** se muestran las características demográficas del grupo de individuos utilizados como población general de referencia y de los pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados. Las diferencias entre las dos poblaciones en cuanto al sexo y la edad fueron significativas. Los pacientes esquizofrénicos son jóvenes y de ambos sexos, mientras que la población general de referencia presentaba una desviación hacia una edad avanzada y hacia el sexo femenino por razones de reclutamiento que se han comentado. Debido a estas diferencias fue necesario realizar un ajuste estadístico para estas dos variables en los análisis posteriores.

Se recogieron los datos de consumo de drogas de abuso y de hábito tabáquico, ya que es bien conocida la elevada prevalencia en el consumo de estas drogas y de fumadores entre los pacientes esquizofrénicos. En la **Tabla 16** se puede observar que el número de fumadores es mayor en el grupo de pacientes (57.5%) que en el de la población general de referencia (36%), por lo que también se tuvo que realizar un ajuste estadístico para dicha variable.

Tabla 16. Características demográficas de la población general de referencia y del grupo de pacientes esquizofrénicos y con trastornos relacionados.

	Población general de referencia	Esquizofrenia y Tr. relacionados
N	291	243
Características demográficas		
Sexo (hombres)	112/291 (38.5%)	132/243 (54.3%) ¹
Edad	61.7±11	34.0±13 ¹
Tabaquismo²		
Fumadores	105/291 (36%)	104/181 (57.5%) ¹
Drogas de abuso³		
Negativo	-	126/186 (67.7%)
Cannabis	-	35/186 (18.8%)
Cocaína	-	2/186 (1.1%)
Alcohol⁴	-	9/186 (4.8%)
Metadona	-	1/186 (0.5%)
Alcohol + Cannabis	-	4/186 (2.1%)
Alcohol + Cocaína	-	1/186 (0.5%)
Cocaína + Cannabis	-	6/186 (3.2%)
Politoxicomanía	-	2/186 (1.1%)

¹ p<0.001 (vs grupo control, X²); ² En el grupo de fumadores se consideran también los exfumadores. Hay 62 pacientes de los que no se disponía la información sobre el hábito tabáquico; ³ No se disponía de información sobre el consumo de drogas de abuso en la población general de referencia ni de 57 pacientes; ⁴ A pesar de existir datos sobre el consumo de alcohol en la población general de referencia, no se detectó ningún individuo alcohólico.

El diagnóstico psiquiátrico del grupo de pacientes se realizó siguiendo el criterio DSM-IV (ver apartado Materiales y Métodos). Aparte de los pacientes que se diagnosticaron como esquizofrénicos, también se incluyeron en este grupo pacientes con patologías que, por su similar sintomatología, están relacionadas con la esquizofrenia, tales como el trastorno esquizoafectivo, el trastorno psicótico agudo, el trastorno por ideas delirantes y el trastorno esquizotípico (**Figura 22**).

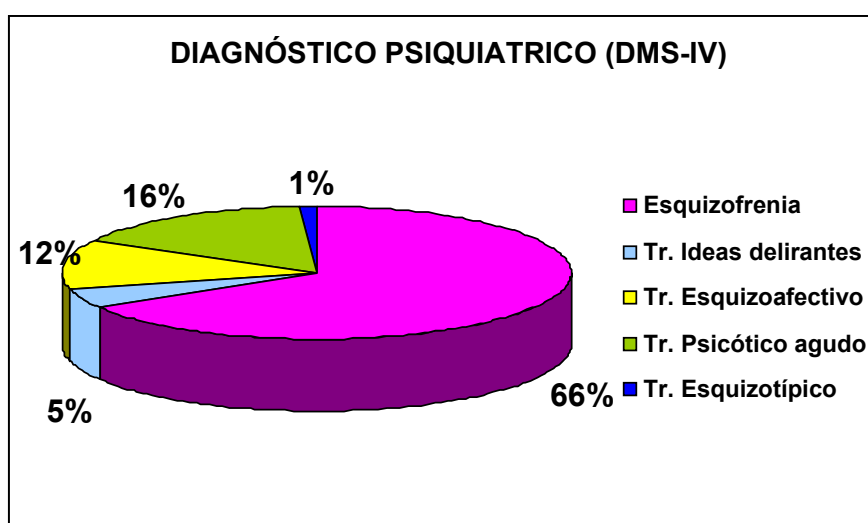


Figura 22. Diagnóstico psiquiátrico del grupo de pacientes según el criterio DSM-IV.

Una de las mayores preocupaciones en el mundo psiquiátrico es conocer la etiología y la patogénesis de la esquizofrenia. Actualmente, la opinión más prevalente es que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo que lleva a anomalías en la conectividad sináptica (228).

La dificultad de identificar factores genéticos de riesgo para la esquizofrenia sugiere que se trataría de una enfermedad poligénica en la que muchos genes intervienen conjuntamente en este trastorno. Cada uno conferiría un pequeño grado de susceptibilidad. Dado que las evidencias implican disfunciones en el sistema de la dopamina en la patogénesis del trastorno, la búsqueda de genes de susceptibilidad han incluido aquellos que codifican para los receptores de la dopamina, para el transportador de la

dopamina, y varios enzimas involucrados en la síntesis y en la degradación de este neurotransmisor (229).

Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que existe una relación entre el consumo de sustancias de abuso y los trastornos mentales. Las principales adicciones descritas para los pacientes esquizofrénicos son la dependencia al alcohol, nicotina y sustancias psicoestimulantes. La prevalencia del tabaquismo es muy superior en esquizofrénicos (entre un 50% y un 80%), que en la población general (25-30%); la esquizofrenia es cuatro veces más frecuente entre alcohólicos que entre individuos sin esta adicción; y el consumo de sustancias psicoestimulantes es cuatro veces más frecuente en esquizofrénicos que en población sana (8).

Existen varias hipótesis para poder explicar la relación entre la esquizofrenia y la adicción. Se ha sugerido una predisposición genética común que llevaría a la aparición concomitante de los dos trastornos como resultado de mecanismos neuronales compartidos. Por otro lado, se ha propuesto que los pacientes esquizofrénicos utilizarían el consumo de sustancias de abuso como una automedicación, para tratar algunos de los síntomas de la patología o para disminuir los efectos indeseables inducidos por los APs (8).

En este sentido, se cree que el sistema mesocorticolímbico sería una de las principales áreas implicadas en el proceso adictivo, lo que ha hecho que se haya intentado buscar asociaciones con polimorfismos de genes, que codifican para enzimas, implicados en la síntesis o metabolismo de dopamina, receptores de dopamina y el transportador de dopamina (230).

En nuestro estudio, se describe un amplio consumo de sustancias de abuso entre los pacientes, sin embargo, nos ha faltado esta información en la población general de referencia, y por ello, no ha sido posible estudiar la contribución de los hábitos tóxicos al riesgo genético.

13.2. Polimorfismo ECA I/D y susceptibilidad a la esquizofrenia.

En la **Tabla 17** se muestra la distribución de los genotipos y la frecuencia alélica del polimorfismo ECA I/D en: 1) el grupo de pacientes esquizofrénicos y con trastornos relacionados (Esq. Y T. Rel.); 2) el grupo de pacientes esquizofrénicos; y 3) la población general de referencia.

Tabla 17. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo ECA I/D en población general de referencia, en esquizofrénicos y trastornos relacionados y en esquizofrénicos.

ECA I/D	Población general		
	de referencia	Esq. y T. Rel.	Esquizofrenia
Homocigoto II	37/291 (12.7%)	38/243 (15.6%)	29/160 (18.1%)
Heterocigoto ID	148/291 (50.8%)	142/243 (58.4%)	89/160 (55.6%)
Homocigoto DD	106/291 (36.4%)	63/243 (25.9%)	42/160 (26.2%)
Alelo D	61.8%	55.1%	54%

Con el fin de explorar potenciales asociaciones del polimorfismo ECA I/D con la susceptibilidad de padecer esquizofrenia se realizaron análisis multivariantes para el grupo general de pacientes (esquizofrénicos y trastornos relacionados) así como para el grupo de pacientes esquizofrénicos, ajustando por sexo, edad y hábito tabáquico. En la **Tabla 18** se puede observar que existe una asociación tanto con el genotipo ECA DD como con el alelo D para el riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados ($p=0.04$ y $p=0.02$, respectivamente) ofreciendo una protección a esta enfermedad (OR de 0.4 y 0.6, respectivamente). Esta asociación se mantuvo en el subgrupo de pacientes esquizofrénicos, con una reducción del riesgo de desarrollar esquizofrenia de hasta el 70% para el homocigoto DD ($p=0.02$) y del 50% para el alelo D ($p=0.01$).

Tabla 18. Análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados asociado al polimorfismo ECA I/D.

	OR	IC	P
Esq. y T.Rel. vs			
Pobl. G. de referencia			
Heterocigoto ID ¹	0.7	0.3-1.5	0.4
Homocigoto DD ¹	0.4	0.2-0.9	0.04
Alelo D ²	0.6	0.4-0.9	0.02
Esquizofrenia vs			
Pobl. G. de referencia			
Heterocigoto ID ¹	0.6	0.2-1.5	0.3
Homocigoto DD ¹	0.3	0.1-0.8	0.02
Alelo D ²	0.5	0.3-0.9	0.01

¹ Variable politémica; ² Variable continua (Ajustado por edad, sexo y hábito tabáquico).

El enzima ECA juega un importante papel en el sistema renina-angiotensina (RAS) dado que cataliza la conversión de la angiotensina I a la angiotensina II (Ang II). Existen varios factores que hacen que el gen que codifica para este enzima sea un candidato para el estudio de los trastornos psiquiátricos. Aparte de sus efectos bien conocidos en la sed, en la presión sanguínea y en la liberación de vasopresina, los resultados de varios estudios experimentales han demostrado que las angiotensinas centrales tienen efectos en comportamientos como la ansiedad, la cognición y en funciones de la memoria (231). La Ang II es un neurotransmisor que interactúa con la dopamina en las áreas mesocorticolímbicas y que actúa como un potente liberador de la misma en el estriado (40). Se ha demostrado que el enzima ECA modula el recambio de dopamina en el estriado de las ratas (44), y es posible que, algunas de las alteraciones de la transmisión dopaminérgica en la esquizofrenia, estén interconectadas con alteraciones en el sistema RAS central. Otros estudios han sugerido que los inhibidores del enzima ECA mejoran la calidad de vida e inducen un sentimiento de bienestar en pacientes

hipertensos, que mejoran sustancialmente el estado del ánimo en pacientes deprimidos y también la memoria y la cognición en pacientes sanos (44). Se ha postulado que puede haber conexiones entre los efectos tróficos de las angiotensinas y las alteraciones en el neurodesarrollo de la esquizofrenia ya que, en los humanos, estas sustancias regulan el crecimiento y la diferenciación neuronal (232). La aparición de polidipsia en la esquizofrenia crónica, que en algunos casos se complica con un síndrome de una secreción inapropiada de vasopresina, señala una posible alteración de mecanismos centrales que regulan la sed y la liberación de vasopresina. Además, hay varios estudios que asocian los niveles del ECA en el líquido cerebroespinal (CSF) con las alteraciones psiquiátricas, aunque los resultados son inconsistentes (46, 124).

Estudios anteriores no han encontrado ninguna asociación entre la esquizofrenia y este polimorfismo en poblaciones japonesas (120), tailandesas (122) e israelitas (121). En nuestro estudio hemos encontrado una disminución significativa del alelo D tanto en el grupo de pacientes esquizofrénicos y con trastornos relacionados como en el subgrupo de pacientes esquizofrénicos, mostrando que el alelo D ejerce una protección para dicha enfermedad. En el subgrupo de pacientes esquizofrénicos la fuerza de la asociación (OR) se hizo más potente, lo que podría demostrar una heterogeneidad en los factores de susceptibilidad entre los distintos grupos de diagnóstico clínico.

Estos resultados se oponen a nuestra hipótesis inicial, que sugiere que los pacientes con esquizofrenia podrían presentar un aumento en la frecuencia del alelo D (**Figura 23**). Esta hipótesis se basó en la relación genotipo-fenotipo entre el polimorfismo ECA I/D y los niveles séricos del enzima ECA que *Rigat B., et al.* (115) había descrito. De manera que se esperaban mayores niveles del enzima ECA en algunas áreas del cerebro de los sujetos con el genotipo DD comparativamente con el genotipo II. También se basaba en los resultados de estudios de microdiálisis *in vivo* que habían mostrado que la Ang II estimula la liberación de dopamina en el estriado de la rata a través de una acción directa en las terminales dopaminérgicas (119, 233).

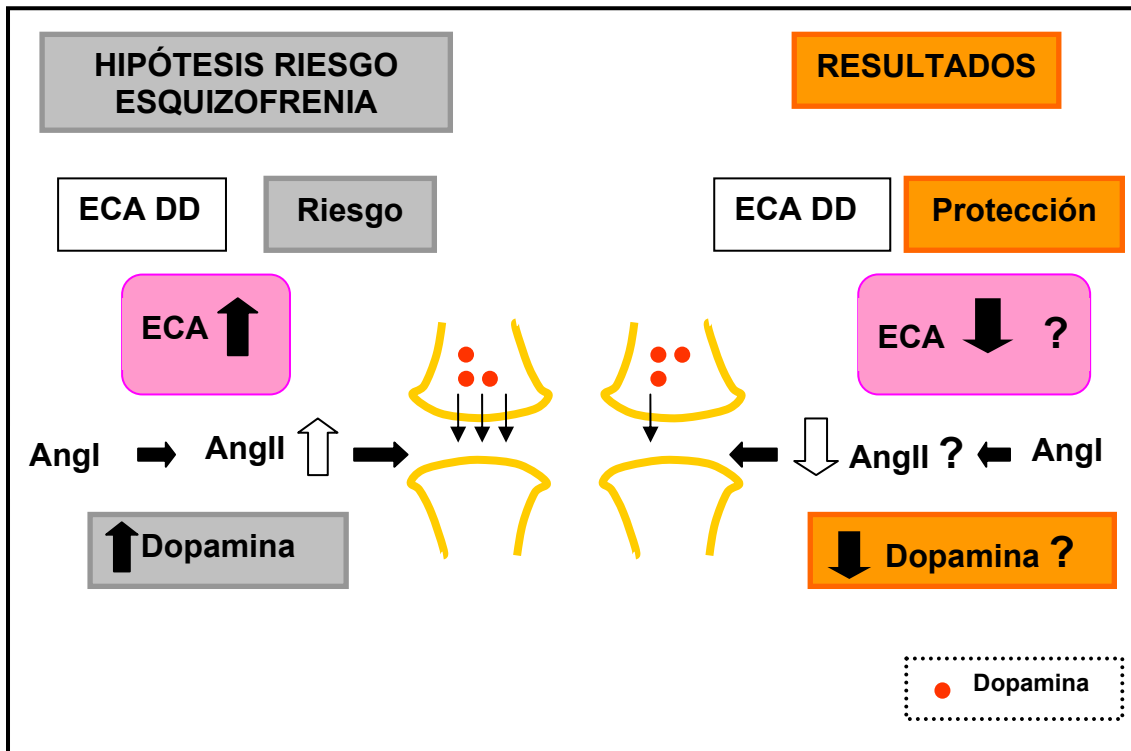


Figura 23. Representación esquemática de los resultados esperados y obtenidos en el estudio de riesgo de esquizofrenia con el polimorfismo ECA I/D.

Puede haber diferentes explicaciones para los resultados obtenidos:

1. La relación entre el genotipo ECA DD con el aumento de los niveles séricos del enzima ECA podría ser diferente a nivel del SNC. Hay estudios que sugieren que no existe una correlación significativa entre los niveles del ECA séricos y los del SNC (46).
2. No está claro que el enzima ECA facilite la liberación de dopamina en el SNC. El tratamiento experimental con el inhibidor ECA perindopril mostró un efecto opuesto al que se había previsto, detectándose un aumento de la liberación de dopamina en el estriado de ratas (44).
3. Parece que la relación entre el enzima ECA y la Ang II en el cerebro es compleja. Aunque tanto el enzima ECA como los receptores de la Ang II AT1 se expresan en el estriado, se ha sugerido que estarían asociados con diferentes vías neuronales. Estudios de autorradiografía con humanos revelan que los receptores de la Ang II en el estriado están presentes en las terminales

de las proyecciones dopaminérgicas nigroestriatales (234), mientras que el enzima ECA está presente en las neuronas estriadonigrales y estriadopalidales (235). Por tanto, el enzima ECA podría tener otras funciones independientes del sistema RAS.

4. El riesgo asociado al enzima ECA podría ser dependiente de otros péptidos distintos a la Ang II. A parte de la formación de la Ang II, el enzima ECA es capaz de hidrolizar otros péptidos, incluyendo la sustancia SP. La SP es un neurotransmisor del SNC y periférico (236) que se encuentra abundantemente en el estriado y en vías estriadonigrales, donde se colocaliza con otros neurotransmisores, como la serotonina en el núcleo rafe y con la dopamina en el mesencéfalo y en el estriado (237). Aunque se desconoce el mecanismo exacto, algunos estudios sugieren la posibilidad de que la variación en los niveles de la SP, dependiente del polimorfismo ECA I/D, pueda ser la causa responsable de la relación del enzima ECA con el riesgo de esquizofrenia (120).

En principio, una actividad del ECA elevada resultará en unos niveles de la SP disminuídos. No obstante, en un estudio reciente se han descrito unos niveles de la SP para el genotipo DD mayores comparados con los del genotipo II y un nivel intermedio para los heterocigotos ID (120), que apoyaría el hecho de que las actividades de este enzima en el sistema circulatorio y central pueden ser diferentes según el polimorfismo I/D (122).

5. El riesgo asociado al enzima ECA podría depender de otros péptidos que indirectamente afectan a la dopamina. Si fuera cierto el efecto inhibitor del ECA en la liberación de dopamina, dicho efecto podría estar mediado, como mínimo en parte, por un aumento de encefalinas en el estriado. El enzima ECA participa en la metabolización de las encefalinas. Se ha descrito interacciones entre el ECA y las encefalinas, como la potenciación del efecto analgésico de las encefalinas por inhibidores del ECA. También se han observado interacciones de las encefalinas con el sistema dopaminérgico, como un efecto potenciador del recambio de dopamina en el estriado por estas sustancias.

Además de catalizar la formación de la Ang II y de metabolizar la SP y las encefalinas, este enzima puede metabolizar otros neuropéptidos, como la dimorfina y la neurotensina. Estas sustancias se encuentran abundantemente en vías estriadopalidales y estriadonigrales. Por tanto, el hecho de que el ECA sea capaz de metabolizar una variedad de neuropéptidos cuya función no es conocida del todo, hace que sea compleja la interpretación (44).

6. El polimorfismo ECA I/D puede estar asociado con determinadas características de la esquizofrenia o con subclasificaciones diagnósticas (98). La esquizofrenia, como se define según el criterio diagnóstico actual, podría incluir una variedad de enfermedades heterogéneas que presentan causas y síntomas diferentes. En este sentido, se han descrito mayores niveles del enzima ECA en el CSF en los pacientes con síntomas de déficit comparado con los pacientes que presentan síntomas psicóticos (47). Ello significa que la actividad del enzima podría depender del tipo de pacientes esquizofrénicos. Además, hay autores que han relacionado el polimorfismo ECA I/D con algunas características de la esquizofrenia como una aparición temprana de la enfermedad (124) y con la polidipsia en la esquizofrenia (122), aunque existen trabajos que no han confirmado dichas asociaciones (121).

7. Otra variación en el gen puede ser la que cause realmente la alteración en la actividad del enzima. El hecho de que el polimorfismo ECA I/D consista en la inserción de una secuencia en un intrón, hace pensar que puede ser funcionalmente neutro y que la asociación entre este polimorfismo y la actividad del enzima se deba a un desequilibrio de ligamiento. En este sentido, *Tiret et al.* observaron que la actividad de esta proteína está significativamente influenciada por una zona situada muy próxima al gen *ECA*, posiblemente en la región 3' (114, 238). Por tanto, nuestros resultados se deberían a la asociación de un polimorfismo patogénico desconocido en el gen *ECA* que estaría en desequilibrio de ligamiento con el polimorfismo estudiado en nuestro estudio.

13.3. Polimorfismo COMTVal158Met y susceptibilidad a la esquizofrenia.

En la **Tabla 19** se muestra los genotipos y la frecuencia alélica del polimorfismo COMTVal158Met en la población general de referencia y en el grupo de pacientes esquizofrénicos y con trastornos relacionados (Esq. y T. Rel.). También cuando se consideran exclusivamente los pacientes esquizofrénicos. La distribución de los genotipos en los tres grupos fue similar.

Tabla 19. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo COMTVal158Met en población general de referencia, en esquizofrénicos y trastornos relacionados y en esquizofrénicos.

COMTVal158Met	Población general		
	de referencia	Esq. y T. Rel.	Esquizofrenia
COMT ^{HH}	85/291 (29.2%)	71/243 (29.2%)	45/160 (28.1%)
COMT ^{HL}	146/291 (50.2%)	125/243 (51.4%)	85/160 (53.1%)
COMT ^{LL}	60/291 (20.6%)	47/243 (19.3%)	30/160 (18.7%)
Alelo COMT ^L	45.7%	45.0%	45.3%

En la **Tabla 20** se muestra los resultados del análisis multivariante, ajustando por sexo, edad y hábito tabáquico, considerando los tres grupos antes mencionados. No se encontró asociación entre el polimorfismo COMTVal158Met con ninguno de los dos grupos patológicos.

Tabla 20. Análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados asociado al polimorfismo COMTVa158Met.

	OR	IC	P
Esq. y T. Rel. vs			
Pobl. G. de referencia			
COMT ^{LH1}	1.1	0.6-2.2	0.7
COMT ^{LL1}	1.2	0.5-2.6	0.7
Alelo COMT ^{L2}	1.1	0.7-1.6	0.7
Esquizofrenia vs			
Pobl. G. de referencia			
COMT ^{LH1}	1.1	0.5-2.5	0.8
COMT ^{LL1}	1.3	0.4-3.6	0.6
Alelo COMT ^{L2}	1.1	0.7-1.9	0.6

¹ Variable politómica; ² Variable continua. (Ajustado por edad, sexo y hábito tabáquico).

En la **Tabla 21** se muestra los resultados del análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados asociado a este polimorfismo, estratificado por el sexo. En este análisis tampoco se encontró asociación entre el polimorfismo COMTVa158Met en ninguno de los dos estratos de género.

Tabla 21. Análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados asociado al polimorfismo COMTVal158Met, estratificado por el sexo.

	Mujeres			Hombres		
	OR	IC	P	OR	IC	P
Esq. y T. Rel. vs						
Pobl. G. de referencia						
COMT ^{LH1}	0.97	0.4-2.4	0.9	1.5	0.5-4.5	0.5
COMT ^{LL1}	1.2	0.4-3.3	0.8	1.3	0.3-5.5	0.7
Alelo COMT ^{L2}	1.1	0.6-1.8	0.8	1.2	0.6-2.4	0.7
Esquizofrenia vs						
Pobl. G. de referencia						
COMT ^{LH1}	0.9	0.3-2.9	0.9	1.4	0.4-4.9	0.6
COMT ^{LL1}	1.3	0.3-5.1	0.7	1.3	0.2-7.2	0.8
Alelo COMT ^{L2}	1.1	0.6-2.2	0.8	1.2	0.5-2.7	0.7

¹ Variable politómica; ² Variable continua. (Ajustado por edad, sexo y hábito tabáquico)

En la **Tabla 22** se muestra la distribución de los genotipos y la frecuencia alélica del polimorfismo -278A/G en el gen de la proteína COMT en la población general de referencia, el grupo general de pacientes (Esq. y T. Rel.) y el grupo de pacientes esquizofrénicos (el genotipado no formó parte experimental de la tesis, ver apartado Materiales y Métodos), para evaluar los haplotipos formados por este polimorfismo y el Val158Met.

Tabla 22. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo COMTA-278G en población general de referencia, en esquizofrénicos y trastornos relacionados y en esquizofrénicos.

COMTA-278G	Población general		
	de referencia	Esq. y T. Rel.	Esquizofrenia
COMT AA	106/291 (36.4%)	101/243 (41.6%)	67/160 (41.9%)
COMT AG	144/291 (49.5%)	94/243 (38.7%)	65/160 (40.6%)
COMT GG	41/291 (14.1%)	48/243 (19.7%)	28/160 (17.5%)
Alelo G	38.8%	39.1%	37.8%

En la **Tabla 23** se muestra la distribución de los haplotipos inferidos y los resultados del análisis de estos haplotipos. Los resultados indican de nuevo que no existe asociación entre los haplotipos formados por estos dos polimorfismos y el riesgo de desarrollar esquizofrenia.

Existen varias razones por las que el gen que codifica para el enzima COMT debe ser considerado un gen candidato para la susceptibilidad a la esquizofrenia. Según la teoría hiperdopaminérgica de la esquizofrenia, esta enfermedad se daría por un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica. La proteína COMT es uno de los principales enzimas que participan en el metabolismo de las monoaminas, entre las que se encuentran la dopamina. La principal variante de este gen, el polimorfismo COMTVal158Met, es funcional, y provoca una disminución de la actividad del enzima. Varios estudios han demostrado una correlación entre este polimorfismo con una disminución de la función cognitiva y de la actividad prefrontal cortical durante la realización de tareas de memoria de trabajo (229), de manera que se ha hipotetizado que el alelo Val aumenta el catabolismo de la dopamina prefrontal, afectando las actividades cognitivas prefrontales y aumentando de una manera modesta el

riesgo de esquizofrenia (209). Además, este gen se sitúa en una región en el genoma que se ha relacionado, mediante varios estudios de ligamiento, como un *loci* de susceptibilidad para la esquizofrenia. Una microdelección en esta región está asociada con el síndrome velocardiofacial (VCFS), un trastorno congénito que está relacionado con un aumento de la prevalencia de psicosis (239). Se ha observado que entre el 20-30% de los pacientes con VCFS desarrollan esquizofrenia (240) y que el 2% de los pacientes esquizofrénicos son portadores de esta delección (241). Varios estudios de ligamiento han sugerido que existe una asociación entre marcadores genéticos situados en la región 22q11-13 y la esquizofrenia (127, 242).

Tabla 23. Distribución de los diferentes haplotipos en el gen de la COMT en población general de referencia, en esquizofrénicos y trastornos relacionados y en esquizofrénicos. Resultado del análisis multivariante en el riesgo de esquizofrenia.

Alelos COMT		Pobl. G. de referencia	Casos	p ¹
A-278G	G158A			
Esq. y T. Rel. vs Pobl. G. de referencia				
A	G	0.39	0.43	0.7
A	A	0.22	0.18	0.7
G	G	0.15	0.12	0.3
G	A	0.24	0.27	0.5
Esquizofrenia vs Pobl. G. de referencia				
A	G	0.39	0.44	0.6
A	A	0.22	0.18	0.9
G	G	0.15	0.10	0.1
G	A	0.24	0.27	0.5

Ajustado por edad, sexo y tabaco

Según nuestra hipótesis inicial, el alelo de baja actividad (Met) estaría relacionado con un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad, ya que la proteína COMT metabolizaría menos dopamina, lo que llevaría a una exacerbación de los síntomas de la esquizofrenia. Esta falta de asociación con los pacientes esquizofrénicos es consistente con otros estudios negativos en pacientes esquizofrénicos franceses (243), taiwaneses (244), turcos (143), caucásicos (52, 141, 245), coreanos (246) y chinos (209). Los resultados positivos que se encuentran en la literatura son controvertidos. Por un lado, se obtuvo una asociación con el alelo de baja actividad (Met) en pacientes japoneses (142), mientras que en dos estudios de segregación con familiares de pacientes esquizofrénicos se encontró que el alelo de alta actividad (Val) estaba asociado con el riesgo de desarrollar esta enfermedad en pacientes británicos (146) y en pacientes chinos (144).

Existen evidencias que sugieren que este polimorfismo podría tener una mayor influencia en el riesgo de las mujeres. Se ha encontrado una actividad periférica de este enzima entre un 20-30% menor en las mujeres (247) y hay estudios que sugieren que existe una asociación más fuerte de este polimorfismo con la esquizofrenia en el género femenino (93, 248). Los estudios con animales también apuntan a un dimorfismo sexual para el gen de la COMT. En un modelo de ratón deficiente para la COMT, los ratones hembras (pero no los machos), mostraron una alteración en la reactividad emocional (249). Las bases de las diferencias en el sexo pueden residir en la regulación transcripcional, vía elementos de respuesta a estrógenos, en el promotor del gen *COMT* (250, 251). En nuestro trabajo se realizó un análisis multivariante del riesgo de sufrir esquizofrenia estratificado por el sexo (**Tabla 21**) y los resultados no mostraron asociación del polimorfismo COMTVal158Met con la esquizofrenia, en ninguno de los dos estratos.

Dado que este polimorfismo no puede explicar toda la variabilidad observada en la actividad del enzima COMT, se han investigado posibles variantes que puedan estar implicadas en la actividad o en la expresión de este enzima. *Shifman S., et al.* (93) realizó un estudio con una gran muestra en donde examinaba 12 SNPs entre los cuales estaba el polimorfismo COMTVal158Met. El análisis de todos los SNPs dio como resultado un haplotipo altamente asociado con la susceptibilidad de sufrir esquizofrenia,

formado por el polimorfismo Val158Met y otros dos SNPs, uno situado en el intrón 1 y otro en la región 3' del gen. Aunque en este estudio se observó que el alelo Val, del polimorfismo Val158Met, estaba asociado a la susceptibilidad de la esquizofrenia, su efecto fue menor comparado con los otros dos SNPs. En un estudio posterior se demostró que los alelos de riesgo de estos otros dos SNPs estaban asociados con una menor expresión del mRNA de la COMT en el cerebro humano y que podrían representar elementos *cis* con mayores efectos en la actividad del enzima que el polimorfismo Val158Met (252). No obstante, posteriormente *Chen J., et al* (129) no encontró los mismos resultados y sugirió que el polimorfismo Val158Met era el principal causante de la variabilidad en la actividad enzimática del enzima en la corteza prefrontal del cerebro humano, que los otros dos SNPs no tenían ningún efecto en la expresión del enzima, y que era otro SNP situado en el promotor P2 del gen el que presentaba una leve influencia en la expresión del enzima. *Funke B., et al.* (53) describió un haplotipo formado por los mismos SNPs que *Shifman* y al que le sumó el SNP en el promotor P2 que estaba relacionado con la susceptibilidad de sufrir esquizofrenia. No obstante, cuando se analizaron los polimorfismos por separado, no se halló ninguna asociación entre la enfermedad y el polimorfismo Val158Met, pero sí con el polimorfismo en el promotor P2.

Nosotros, en este trabajo, hemos querido analizar la influencia de un haplotipo formado por los polimorfismos Val158Met y -278A/G (promotor P2) en el riesgo de esquizofrenia. Sin embargo, no hemos hallado ningún tipo de asociación.

Estos resultados negativos se puede deber a diferentes razones:

1. Selectividad anatómica con un mayor impacto del enzima COMT en la corteza prefrontal. Parece que existe una selectividad anatómica que se puede explicar por el hecho de que el transportador de la dopamina se encuentra en muy poca abundancia en la corteza prefrontal, dando a la COMT y a la variación de la actividad de este enzima, un particular impacto en la señal dopaminérgica cortical. En estudios con animales de experimentación a los que se les había inhibido el enzima COMT, se observó una mejora en la función cognitiva. Otros estudios con ratones *knockout* para la COMT, mostraron una mejora en la memoria dependiente de la dotación genética. Por

otra parte, estudios realizados en humanos han observado que la variante de elevada actividad (Val) está asociada con un empeoramiento de la función cortical prefrontal. Por tanto, en el contexto de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, la proteína COMT parece especialmente relevante en el déficit cortical en base a la hipofunción dopaminérgica. Esto hace pensar que la variación en el enzima COMT podría estar asociada más fuertemente con características concretas de fenotipos cognitivos y no con el síndrome esquizofrénico (127). Nuestros pacientes han sido diagnosticados siguiendo básicamente criterios diagnósticos estándares donde no se diferencian estas características cognitivas.

2. Existe la posibilidad de que las asociaciones encontradas entre el alelo Val y la esquizofrenia se deba a que este alelo se encuentre en LD con una variante responsable de determinar el riesgo. A pesar de la amplitud muestral utilizada en el estudio de *Shifman S., et al.*, (93), la asociación para el polimorfismo COMTVal158Met fue modesta, mientras que los otros dos marcadores estudiados presentaron una asociación altamente significativa, como lo fue el haplotipo con los tres polimorfismos. Por otro lado, los resultados de *Palmatier M.A., et al.*, (130) con un haplotipo con 7 sitios variables, apoyan la relevancia del promotor P2 en la esquizofrenia. Esto puede sugerir que el polimorfismo COMTVal158Met no capture la complejidad de la regulación genética de la actividad de la COMT. Las inconsistencias en los resultados de la asociación de este polimorfismo con la esquizofrenia se pueden deber a diferencias en el LD con otros alelos funcionales (127). Además, se debe tener en cuenta que se ha encontrado una elevada variabilidad en el LD y los haplotipos en el gen de la COMT asociados a la esquizofrenia entre diferentes poblaciones. Nuestros resultados negativos en cuanto a la asociación del haplotipo de la COMT con el riesgo de sufrir esquizofrenia se podrían deber a que en nuestra población existe otro haplotipo diferente al estudiado que ejerce una influencia mayor en el riesgo de sufrir esquizofrenia (209, 245).

3. La falta de actividad en el enzima COMT puede ser compensada por otros enzimas metabolizadores de la dopamina. En el catabolismo de la dopamina, aparte del enzima COMT, participan otras proteínas como el enzima MAO. En

estos procesos, una vía puede compensar el bloqueo de la otra. Por tanto, es posible que sean necesarios polimorfismos funcionales en los dos enzimas para conferir susceptibilidad a fenotipos neuropsiquiátricos.

4. Puede ser que este polimorfismo esté relacionado con algunas de las características de los pacientes esquizofrénicos más que con el síndrome global. Aunque la mayoría de los estudios no han encontrado una asociación entre este polimorfismo y la esquizofrenia, algunos han descrito una asociación entre el alelo de baja actividad (Met) con el comportamiento violento y agresivo (137, 253) o con la frecuencia de suicidio en pacientes esquizofrénicos (139).

13.4. Polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 y susceptibilidad a la esquizofrenia.

En la **Tabla 24** se muestra la distribución de los genotipos y las frecuencias alélicas de los cuatro polimorfismos genéticos estudiados para el gen del citocromo CYP2D6 y del genotipo PM, en: 1) la población general de referencia; 2) el grupo de pacientes esquizofrénicos y con trastornos relacionados; y 3) el grupo de pacientes esquizofrénicos. Para los polimorfismos CYP2D6*3, *5 y *6 no se detectó ningún homocigoto mutado.

El análisis multivariante, ajustado por sexo, edad y hábito tabáquico, para el riesgo de sufrir esquizofrenia y trastornos relacionados (**Tabla 25**) y para sufrir esquizofrenia (**Tabla 26**), no mostró ninguna asociación entre los diferentes polimorfismos estudiados en el gen *CYP2D6*.

Tabla 24. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 y de los genotipos PM, IM y EM, en población general de referencia, en esquizofrénicos y trastornos relacionados y en esquizofrénicos.

Polimorfismos CYP2D6	Población G. de referencia*	Esq. y T. Rel.*	Esquizofrenia
CYP2D6*3			
Homocigoto *1	285/290 (98.3%)	234/242 (96.7%)	155/159 (97.5%)
Heterocigoto *1/*3	5/290 (1.7%)	8/242 (3.3%)	4/159 (2.5%)
Alelo *3	0.9%	1.6%	1.2%
CYP2D6*4			
Homocigoto *1	199/290 (68.6%)	170/242 (70.2%)	111/159 (69.8%)
Heterocigoto *1/*4	86/290 (29.6%)	67/242 (27.7%)	45/159 (28.3%)
Homocigoto *4	5/290 (1.7%)	5/242 (2.1%)	3/159 (1.9%)
Alelo *4	16.5%	15.9%	16%
CYP2D6*5			
Homocigoto *1	274/290 (94.5%)	233/242 (96.3%)	153/159 (96.2%)
Heterocigoto *1/*5	16/290 (5.5%)	9/242 (3.7%)	6/159 (3.8%)
Alelo *5	2.7%	1.8%	1.9%
CYP2D6*6			
Homocigoto *1	286/290 (98.6%)	238/242 (98.3%)	155/159 (97.5%)
Heterocigoto *1/*6	4/290 (1.4%)	4/242 (1.6%)	4/159 (2.5%)
Alelo *6	0.7%	0.8%	1.2%
Combinación genotipos			
*4/*3	1/290 (0.3%)	2/242 (0.8%)	2/159 (1.2%)
*4/*5	1/290 (0.3%)	2/242 (0.8%)	2/159 (1.2%)
CYP2D6-PM			
EM	283/290 (97.6%)	233/242 (96.3%)	152/159 (95.6%)
PM	7/290 (2.4%)	9/242 (3.7%)	7/159 (4.4%)
CYP2D6-PMb			
EM	176/290 (60.7%)	154/242 (63.6%)	101/159 (63.5%)
IM	107/290 (36.9%)	79/242 (32.6%)	51/159 (32.1%)
PM	7/290 (2.4%)	9/242 (3.7%)	7/159 (4.4%)

* No fue posible el análisis de un individuo control y de un paciente esquizofrénico

Tabla 25. Análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados asociado a los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6, y a los genotipos PM e IM.

	OR	IC	P
CYP2D6*3			
Alelo *3 ²	7.9	0.8-79.2	0.08
CYP2D6*4			
Heterocigoto *1/*4 ¹	0.9	0.5-1.8	0.9
Homocigoto *4 ¹	1.9	0.2-16.8	0.6
Alelo *4 ²	1	0.6-1.8	0.9
CYP2D6*5			
Alelo *5 ²	0.4	0.1-1.9	0.3
CYP2D6*6			
Alelo *6 ²	0.4	0.04-5.5	0.5
CYP2D6-PM			
PM ¹	1.2	0.2-7.0	0.8
CYP2D6-PMb			
IM ¹	0.9	0.5-1.7	0.9
PM ¹	1.2	0.2-7.0	0.8

¹ Variable politómica; ² Variable continua. (Ajustado por edad, sexo y hábito tabáquico)

Tabla 26. Análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia asociado a los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6, y a los genotipos PM e IM.

	OR	IC	P
CYP2D6*3			
Alelo *3 ²	0.8	0.1-8.7	0.8
CYP2D6*4			
Heterocigoto *1/*4 ¹	1.2	0.6-2.5	0.6
Homocigoto *4 ¹	1.4	0.04-54.4	0.8
Alelo *4 ²	1.2	0.6-2.4	0.6
CYP2D6*5			
Alelo *5 ²	0.5	0.1-3.0	0.5
CYP2D6*6			
Alelo *6 ²	0.5	0.03-10.0	0.7
CYP2D6-PM			
PM ¹	1.1	0.1-11.6	0.9
CYP2D6-PMb			
IM ¹	1.0	0.5-2.1	0.9
PM ¹	1.1	0.1-11.9	0.9

¹ Variable politémica; ² Variable continúa. (Ajustado por edad, sexo y hábito tabáquico).

El citocromo CYP2D6 participa en la metabolización de una gran variedad de fármacos y xenobióticos, pero además se ha observado que puede intervenir en el metabolismo de sustratos endógenos. Varios estudios han demostrado que el citocromo CYP2D6 se expresa en el cerebro, aunque los niveles son menores que los del hígado. *Fonne-Pfister R., et al. (254)* fue el primero en aportar evidencias de la expresión de este citocromo en el cerebro humano. A través de experimentos de *inmunioblotting*, detectó una proteína en microsomas cerebrales humanos que exhibía las mismas propiedades electroforéticas que el CYP2D6. Una década más tarde, se describió mRNA del CYP2D6 en neuronas pigmentadas de la sustancia negra (255). Posteriormente, *Chinta S.J., et al. (256)* demostró que el CYP2D6 se expresaba constitutivamente en las neuronas de la corteza cerebral, del cerebelo, del mesencéfalo y en el hipocampo del cerebro humano.

Varios estudios han demostrado que existen sustancias endógenas neuroactivas que son sustratos del CYP2D6. La progesterona se oxida a 2 β -, 6 β -, 16 α - y 21-hidroxi progesterona por el CYP2D6 (257), y la tiramina y la 5-metoxitiramina se convierten, mediante el CYP2D6, en los neurotransmisores dopamina y serotonina, respectivamente (160, 258). La tiramina no sólo es un compuesto exógeno que se encuentra en comidas fermentadas como el queso y el vino, sino que, en humanos, es una de las aminas traza que está presente en el cerebro, especialmente en los ganglios basales y en sistemas límbicos, posiblemente relacionadas con el comportamiento y las emociones (259). La tiramina puede ser formada a partir de el aminoácido tirosina o de la amina feniletilamina en el cerebro y que pueden ser transportados a través de la barrera hematoencefálica (cosa que no ocurre con las catecolaminas) (260). Todo ello sugiere que la dopamina puede formarse a partir de aminas traza como la tiramina y la feniletilamina (ver formación de dopamina en la **Fig.5**, página 28). *Hiroi T., et al.* (160) analizaron la formación de dopamina a partir de tiramina en microsomas hepáticos con diferentes isoformas de CYPs humanos, y demostraron que el CYP2D6 catalizaba la oxidación del anillo aromático tanto de la m- como de la p-tiramina para formar dopamina. En otro estudio donde se exploraban los efectos de polimorfismos en el gen *CYP2D6* en la actividad del enzima respecto a sustratos endógenos como la progesterona y la p-tiramina en el cerebro, se encontraron valores diferentes de V_{max} y/o de K_m para el metabolismo de estos dos compuestos para los polimorfismos analizados. Ello sugiere que estas variantes pueden afectar no sólo al metabolismo de compuestos exógenos en el hígado, sino también al de compuestos endógenos en el cerebro (261). Además, dado que los niveles de excreción urinarios de algunas aminas trazas están alterados en enfermedades del SNC como la enfermedad de Parkinson, la depresión y la esquizofrenia, se piensa que estas aminas están involucradas en patologías del SNC (262, 263).

El hecho que se hayan encontrado diferencias en la personalidad (170, 264) y en la tolerancia al dolor (265) entre los EM y los PM del citocromo CYP2D6 apoyaría también la existencia de sustratos endógenos del CYP2D6.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una degradación progresiva de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales y en su etiopatogenia

juega un importante papel la interacción de factores de susceptibilidad genéticos y ambientales. Por tanto, los polimorfismos en los enzimas metabolizadores de la dopamina son posibles factores de susceptibilidad en el desarrollo de esta enfermedad. Hay varios estudios que encuentran una asociación entre la susceptibilidad a la enfermedad de Parkinson y los polimorfismos en el gen *CYP2D6*, indicando que los individuos portadores de alelos *CYP2D6* inactivantes presentan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (162, 163, 164, 165, 161, 266), aunque otros trabajos no han encontrado ninguna relación (167, 218).

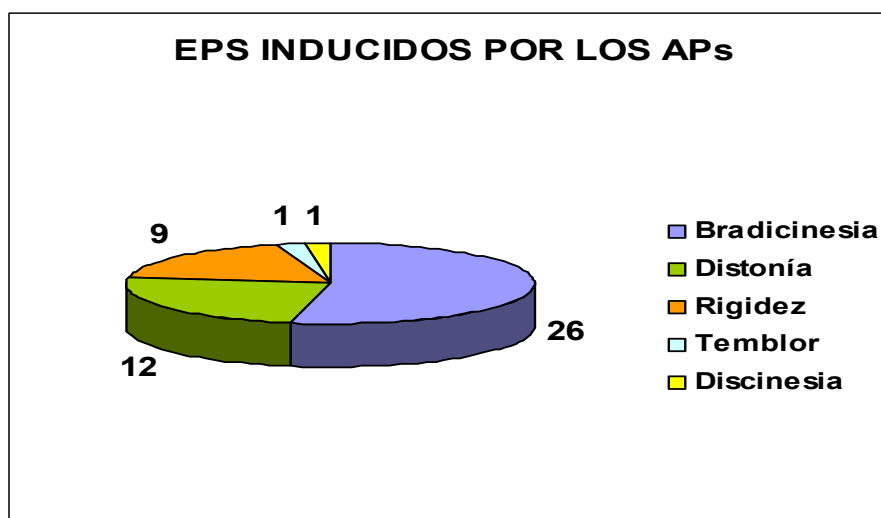
Según nuestra hipótesis inicial, los individuos portadores de alelos nulos del enzima *CYP2D6* presentarían una protección contra la esquizofrenia ya que presentarían menores niveles de dopamina en el cerebro. Nuestros resultados han sido negativos, sin encontrar ninguna relación entre los polimorfismos estudiados y la susceptibilidad a sufrir esta enfermedad. Estos resultados están de acuerdo con otros estudios en los que no se llega a demostrar dicha relación (267).

14. POLIMORFISMOS EN LOS GENES *ECA*, *COMT* Y *CYP2D6* Y RIESGO DE EPS.

14.1. Características clínicas de los pacientes.

Como ya se ha comentado anteriormente la evaluación de los EPS se realizó utilizando la escala Simpson-Angus. Del total de pacientes que recibían terapia AP (n=268), 80 pacientes presentaron EPS y fueron clasificados como casos, mientras que 188 no desarrollaron dichos efectos secundarios y se clasificaron como controles.

En la **Figura 24** se representan los diferentes tipos de EPS que presentó el grupo de los casos, siendo la bradicinesia el más prevalente, seguida de la distonía.



¹Del total de los casos 31 no presentaban EPSs especificados.

Figura 24. EPS inducidos por el tratamiento con APs en el grupo de los casos¹.

Las características demográficas de ambos grupos se muestran en la **Tabla 27**. La distribución fue similar entre ambos grupos en términos de sexo y hábito tabáquico, pero no en la edad, ya que la diferencia entre los dos grupos resultó estadísticamente significativa ($p=0.01$), lo que obligó a ajustar por dicho factor al hacer el análisis multivariante.

El diagnóstico psiquiátrico de los pacientes se realizó siguiendo el criterio DSM-IV (ver apartado de Materiales y Métodos) y los resultados se pueden observar en la **Tabla 28**. En el grupo de los casos, un 68.6% de los individuos presentaba esquizofrenia o un trastorno psiquiátrico relacionado, mientras que el 31.4% restante presentaba trastorno bipolar. Para el grupo de los controles, un 87.9% de los pacientes fueron diagnosticados como esquizofrénicos o con trastornos relacionados y un 12.1% fueron diagnosticados como pacientes con trastorno bipolar. Como trastornos relacionados se consideraron los descritos en el apartado 13.1 (**Figura 21**) de las características clínicas de los pacientes.

Tabla 27. Características de los pacientes casos y controles tratados con fármacos APs en el estudio de riesgo de EPS.

Variables	Controles		Casos	
	(No EPS)	%	(EPS)	%
N	188		80	
Características demográficas				
Sexo (hombres)	104/188	53.3	43/80	53.7
Edad	37.6±16		32.4±13 ¹	
Tabaquismo²				
Fumador	71/146	48.6	23/51	45.1
Ex-fumador	20/146	13.7	4/51	7.8
No fumador	55/146	37.7	24/51	47.1

¹ p=0.01; ² Hay algunos pacientes de los que no se dispuso de información sobre el hábito tabáquico (42 controles y 29 casos).

Tabla 28. Diagnóstico psiquiátrico de los pacientes casos y controles tratados con fármacos APs en el estudio de riesgo de EPS.

Diagnóstico psiquiátrico ¹	Controles		Casos	
	(No EPS)	%	(EPS)	%
Esquizofrenia y Tr. relacionados	145/165	87.9	48/70	68.6
Trastorno bipolar	20/165	12.1	22/70	31.4

¹ Hay algunos pacientes de los que no se dispuso de información diagnóstica, clasificados como psicosis no específica (23 controles y 10 casos).

En la **Tabla 29** se muestra los APs recibidos en ambos grupos. Entre los APs utilizados, la risperidona fue el más frecuente (59% de los casos y el 44% de los controles). El porcentaje de APs atípicos en el grupo de los controles fue superior al de los casos. No obstante, esta distribución fue similar entre los pacientes esquizofrénicos y con trastorno bipolar.

Tabla 29. Distribución de los diferentes APs utilizados en casos y controles.

Fármaco AP	Potencia AP-EPS ¹	Controles (N=188)	Casos (N=80)
Risperidona	2	83 (44%)	47 (59%)
Haloperidol	3	9 (5%)	13 (16%)
Clozapina	1	24 (13%)	1 (1%)
Amisulpiride	2	1 (0.5%)	3 (4%)
Olanzapina	1	32 (17%)	3 (4%)
Zuclopentixol	2	1 (0.5%)	5 (6%)
Ziprasidona	1	10 (5%)	4 (5%)
Quetiapina	1	24 (13%)	1 (1%)
LAIR	2	1 (0.5%)	1 (1%)
Trifluoperacina	3	1 (0.5%)	-
n.e. ²		2 (1%)	2 (2%)

¹Potencia del AP de producir EPS calculado como se describe en Materiales y métodos; ² No especificado.

En las dos tablas siguientes se muestra la distribución de los APs en el grupo de casos y de controles según su potencia para producir EPS en el total de los pacientes que recibieron tratamiento AP (**Tabla 30**) y estratificado por el diagnóstico psiquiátrico (**Tabla 31**).

Tabla 30. Descriptiva respecto a la potencia de los APs para producir EPS categorizada en tres niveles (baja, media y alta), en caso y en controles.

Potencia AP-EPS	Controles (N=188)	Casos (N=80)
Baja	90/186 (48.4%)	9/78 (11.5%)
Media	86/186 (46.2%)	56/78 (71.7%)
Alta	10/186 (5.3%)	13/78 (16.6%)

*No se dispuso de la información de la potencia del AP para 2 controles y 2 casos.

Tabla 31. Descriptiva respecto a la potencia de los APs para producir EPS categorizada en tres niveles (baja, media y alta), en casos y controles, subdividido por el diagnóstico psiquiátrico.

Potencia AP-EPS	Esq. y T. Rel.		Trastorno bipolar	
	Controles (N=145)	Casos (N=48)	Controles (N=20)	Casos (N=22)
Baja	69/145 (47.6%)	5/47 (10.6%)	6/20 (30%)	4/21 (19.1%)
Media	68/145 (46.7%)	34/47 (72.3%)	12/20 (60%)	14/21 (66.6%)
Alta	8/145 (5.5%)	8/47 (17.1%)	2/20 (10%)	3/21 (14.3%)

*No se dispuso de la información de la potencia del AP para 1 caso esquizofrenia y 1 caso bipolar.

La dosis de AP se calculó como dosis diaria equivalente de clorpromacina tal y como se comenta en el apartado Materiales y Métodos y se categorizó en tres grupos (baja, media y alta). La **Tabla 32** muestra la media y la desviación estándar de estas dosis, tanto en casos como en controles. La dosis total de AP en el grupo de los casos resultó significativamente más elevada que en el grupo de los controles ($p=0.03$). En la **Tabla 33** se muestra la distribución de las dosis en casos y en controles según el diagnóstico psiquiátrico. La dosis total de AP entre los pacientes con trastorno bipolar fue ligeramente mayor a la utilizada en pacientes con esquizofrenia (376.9 ± 159 mg/día y 338.3 ± 174 mg/día, respectivamente), aunque la diferencia no resultó significativa ($p=0.07$). Tanto en el grupo de pacientes esquizofrénicos como en el grupo de pacientes con trastorno bipolar no se encontraron diferencias significativas en la dosis total entre los pacientes que desarrollaron EPS y los que no lo hicieron, aunque esta resultó ser ligeramente superior en el grupo de pacientes con EPS en los dos subgrupos.

Tabla 32. Dosis de AP media y desviación estándar, calculada como CEDD (mg/día) en las tres categorías, en casos y en controles.

Dosis AP (CEDD ¹)	Controles	Casos
Baja	162.7±48 (n=58; 31%)	142.8±49 (n=9; 12%)
Media	290.6±34 (n=68; 37%)	296.5±31 (n=36; 49%)
Alta	547.1±148 (n=57; 30%)	564.4±158 (n=29; 38%)
TOTAL²	330±179 (n=183)	382.8±185 (n=74)

*No se dispuso de la información de la dosis del AP para 5 controles y 6 casos; ¹ CEDD calculada como se describe en el apartado Materiales y métodos; ² $p=0.03$.

Tabla 33. Frecuencia de pacientes que se encuentra en las tres categorías de dosificación, en casos y en controles, y según el diagnóstico psiquiátrico.

CEDD ¹	Esq. y Tr. Rel.		Trastorno bipolar	
	Controles (N=145)	Casos (N=48)	Controles (N=20)	Casos (N=22)
Baja	45/143 (31.4%)	6/46 (13%)	2/20 (10%)	3/21 (14.3%)
Media	55/143 (38.4%)	25/46 (54.3%)	9/20 (45%)	7/21 (33.3%)
Alta	43/143 (30%)	15/46 (32.6%)	9/20 (45%)	11/21 (52.4%)
TOTAL	329.9±179	365.1±155	369.5±161	384±161
	Todos los pacientes (N=189) 338.3±174 ²		Todos los pacientes (N=41) 376.9±159	

* No se dispuso de la información de la dosis del AP para 2 controles y 2 casos esquizofrénicos y para 1 caso bipolar; ¹ CEDD calculada como se describe en el apartado Materiales y métodos; ² p=0.07.

Las **Tablas 34, 35 y 36** muestran el análisis multivariante del riesgo de EPS dependiendo de la edad, de la potencia del AP para producir EPS, y de la dosis de AP. Con el fin de evaluar el efecto de cada variable de manera independiente, el análisis se realizó ajustando por la otra variable. Los cálculos para la potencia y la dosis de AP se realizaron comparando las categorías media y alta, versus la baja. Los resultados muestran que las tres variables afectan a la aparición de EPS: 1) la edad afecta al riesgo de EPS hasta llegar a duplicarlo, siendo las edades inferiores a 31 años las que provocan un mayor riesgo; 2) la potencia del AP para producir EPS también está asociada con dicho riesgo. Los APs de alta potencia presentan un riesgo hasta 13 veces mayor; 3) la dosis del AP también resultó estar asociada, triplicando el riesgo en las dosis media y alta.

Tabla 34. Análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la edad.

Casos vs Controles			
	OR	IC	p
Edad <31¹	2	1.1-3.6	0.01

¹ Mediana (Ajustado por potencia del AP y por dosis de AP)

Tabla 35. Análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la potencia de AP.

Casos vs Controles			
POTENCIA	OR	IC	p
Baja			
Media	6.4	2.9-13.7	0.000
Alta	13	4.4-37.9	0.000

* OR comparando la categoría media vs baja y alta vs baja (Ajustado por edad y dosis de AP)

Tabla 36. Análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la dosis de AP.

Casos vs Controles			
DOSIS	OR	IC	p
Baja			
Media	3.1	1.4-6.8	0.004
Alta	2.9	1.3-6.6	0.009

* OR comparando la categoría media vs baja y alta vs baja (Ajustado por edad y potencia de AP)

El hecho de que las tres variables afectaran de forma significativa el riesgo de desarrollar EPS, obligó a tenerlas en cuenta en el momento de realizar los análisis estadísticos posteriores, debiendo ajustarlos por todas ellas.

En el análisis multivariante de la edad estratificado por el diagnóstico psiquiátrico, ésta resultó significativamente diferente entre los casos (29.7±9) y los controles (35.1±14) (p=0.02) en el grupo de pacientes esquizofrénicos pero no en el grupo de pacientes con trastorno bipolar (38.05±18 casos vs 45.06±18 controles). En las **Tablas 37 y 38** se muestran los análisis multivariantes de la potencia del AP y la dosis del AP estratificados por el diagnóstico psiquiátrico.

Tabla 37. Análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la potencia de AP, en los dos grupos diagnósticos.

POTENCIA	Esq. y T. Rel.			Bipolares		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Baja						
Media	6.8	2.5-18.7	0.000	1.7	0.4-7.7	0.4
Alta	13	3.6-52.4	0.000	2.2	0.2-20.1	0.4

* OR comparando la categoría media vs baja y alta vs baja (Ajustado por edad y dosis de AP)

Tabla 38. Análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la dosis de AP, en los dos grupos diagnósticos.

DOSIS	Esq. y T. Rel.			Bipolares		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Baja						
Media	3.4	1.3-9	0.01	0.51	0.6-4	0.5
Alta	2.6	0.9-7.4	0.06	0.81	0.11-5.9	0.8

* OR comparando la categoría media vs baja y alta vs baja (Ajustado por edad y potencia de AP)

Las dos variables (dosis, potencia y edad) fueron significativamente diferentes entre los casos y los controles en el grupo de pacientes esquizofrénicos, pero no en el de pacientes con trastorno bipolar.

La idea de que la edad puede influir en el riesgo de EPS no es nueva. Se ha sugerido una mayor vulnerabilidad en los pacientes jóvenes (268). Los resultados de un estudio realizado con pacientes esquizofrénicos jóvenes y adultos indicaron que la máxima incidencia de la aparición de distonías y síntomas parkinsonianos asociados al tratamiento con APs se encontraba en el grupo de pacientes entre 10 y 19 años de edad. También se observó que a partir de los veinte años, la incidencia disminuía hasta los 40-49 años de edad, a partir de la cual la incidencia de parkinsonismo, pero no de distonía y de acatisia, empezaba a aumentar otra vez pero sin ser tan alta como en los niños o adolescentes. Contrariamente a lo que se debería esperar por causas farmacocinéticas, estos resultados sugieren que los niños y los adolescentes requieren dosis menores de APs para obtener un efecto terapéutico y evitar la aparición de efectos adversos. Los pacientes jóvenes presentan menores niveles plasmáticos de APs que los adultos a dosis equivalentes, debido a que tienen un mayor metabolismo, por lo que la mayor sensibilidad de este grupo de pacientes podría deberse a factores farmacodinámicos. Se han realizado varios estudios experimentales y post-mortem para explicar esta disminución de la sensibilidad a los APs con la edad, sugiriéndose que las densidades

estriatales de los receptores D₁ y D₂ aumentan durante la infancia y después de la adolescencia disminuyen. Por tanto, en los pacientes jóvenes se podría dar una mayor ocupación de receptores D₂ (269, 270).

Mediante estudios epidemiológicos se ha sugerido que algunos de los EPS estarían más representados en un sexo determinado. En concreto, parece que el parkinsonismo y la TD se darían con mayor frecuencia en mujeres, mientras que la distonía aguda aparecería más en los hombres. En nuestro estudio no se han analizado estadísticamente por separado los riesgos a los distintos EPS, lo que podría explicar que no hayamos observado una influencia del sexo en la aparición de los mismos. Podría haber ocurrido que al haber unos efectos más comunes en un sexo que en otro, ambas poblaciones quedasen compensadas. De todas maneras, nuestros resultados coinciden con los de *Labelle A., et al* (271) que evaluaban las diferencias por sexo en el tratamiento con risperidona (el AP que ha sido el más representado en nuestra población) en pacientes esquizofrénicos canadienses y no encontraron diferencias.

En nuestro estudio hemos considerado la influencia del tabaquismo en el riesgo de desarrollar EPS dado que el tabaco puede influir en el metabolismo de los APs, actuando como un inductor del mismo. De manera que en los pacientes fumadores, cabría esperar una reducción de los EPS, actuando así como un protector. No obstante, en nuestro estudio hemos observado distribuciones de consumo de tabaco similares en las dos poblaciones. Esto se puede deber a que el principal enzima metabolizador de los fármacos APs utilizados en este estudio es el CYP2D6, enzima que no es inducido por el tabaco.

Las dosis utilizadas de los APs se han comportado como un factor de riesgo de desarrollar EPS. La CEDD en el grupo de los casos, fue significativamente mayor que la de los controles, siendo el riesgo de EPS hasta tres veces mayor para los rangos de dosis media y alta. Dado que la capacidad de producir EPS se ha asociado con la ocupación de los receptores D₂ estriatales, una mayor dosis de AP ejercerá una mayor ocupación de los mismos. Esta idea está apoyada por el hecho de que todos los APs atípicos, cuando se administran a dosis elevadas, son capaces de originar EPS, incluida

la clozapina, que puede producir acatisia, pero no parkinsonismo o distonías (268).

En cuanto la potencia de un AP, los APs de elevada potencia generalmente están asociados con un mayor riesgo de inducir los efectos adversos EPS e hiperprolactinemia, mientras que los APs de baja potencia generalmente causan más sedación y tienen más efectos anticolinérgicos. Una excepción es la risperidona, y posiblemente la olanzapina, que a dosis elevadas inducen EPS (270). En nuestro estudio la distribución de los APs según su potencia para producir EPS es diferente entre los casos y los controles, con un mayor porcentaje de APs de baja potencia como la clozapina, la olanzapina, la ziprasidona y la quetiapina, en los controles (48% en los controles versus el 11% en los casos) y una mayor proporción de APs de alta potencia como el haloperidol y la trifluoroperazina en los casos que en los controles (16% vs 5.5%). Esta diferente distribución se ve reflejada en el análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la potencia del AP, ya que los pacientes tratados con APs de potencia media presentan un riesgo de hasta seis veces mayor de desarrollar EPS. Para los pacientes tratados con APs de potencia alta este riesgo se multiplica por trece.

La terapia con APs se utiliza para otras enfermedades psiquiátricas aparte de la esquizofrenia, como en el trastorno bipolar, en el que se ha demostrado la eficacia de estos fármacos en el tratamiento tanto de la fase maníaca como de la depresiva (64). Hay varios estudios que sugieren que los pacientes con trastorno bipolar presentan una mayor vulnerabilidad de desarrollar EPS y TD que los pacientes con esquizofrenia cuando son tratados con APs. En un estudio con pacientes con trastorno bipolar se encontró una incidencia de distonía aguda de cuatro veces mayor en los pacientes con manía. No obstante, todos los pacientes con manía recibían un tratamiento concomitante con litio, que se ha asociado con un riesgo mayor de reacciones distónicas cuando se combina con APs (272). En otro estudio se encontró que los pacientes con trastorno bipolar tratados con haloperidol presentaban una incidencia significativamente mayor de síntomas parkinsonianos, debidos al tratamiento, que los pacientes esquizofrénicos. En cambio, esto no sucedía con el tratamiento con olanzapina. De hecho, los pacientes con trastorno bipolar tratados con haloperidol presentaban un riesgo siete veces superior de

desarrollar EPS que los pacientes con trastorno bipolar tratados con olanzapina, confirmando el hecho de que los APs atípicos tienden a presentar menos EPS (273). Este aumento de susceptibilidad a los EPS en el trastorno bipolar, se podría deber a un aumento de la actividad noradrenérgica que se vería reflejado con unos niveles de monoaminaoxidasa bajos y unos niveles séricos del enzima dopamina-beta-hidroxilasa elevados (274). Otros investigadores exponen que la mayor incidencia de EPS en pacientes con trastorno bipolar se debe a que estos reciben mayores dosis de APs que los pacientes esquizofrénicos (275). Nosotros sólo hemos observado una tendencia hacia mayores dosis totales recibidas en los pacientes bipolares, aunque las diferencias no fueron significativas. *Simpson G.M., et al.* (276) defiende que el parámetro más importante en este sentido sería el pico o la máxima dosis recibida, más que la media de la dosis recibida. Los pacientes con manía a menudo reciben dosis iniciales de APs mayores que después son reducidas a medida que se alcanzan las dosis terapéuticas de litio o los síntomas agudos disminuyen. En cambio, para los pacientes esquizofrénicos es habitual empezar con dosis relativamente más bajas que serán aumentadas dependiendo de la respuesta. Así, la dosis media total podría ocultar las diferencias en las dosis reales de los APs utilizados durante el periodo de riesgo para los EPS (275).

14.2. Polimorfismo ECA I/D y susceptibilidad a los EPS.

En la **Tabla 39** se muestra la distribución de los genotipos y la frecuencia alélica del polimorfismo ECA I/D, en todos los pacientes que recibieron tratamiento AP y para los dos subgrupos diagnósticos (esquizofrénicos y trastornos relacionados y trastorno bipolar), tanto para el grupo de los casos como el de los controles. Esta distribución fue muy similar para el grupo total de pacientes que recibían tratamiento y para el subgrupo de pacientes esquizofrénicos, pero no para el de pacientes con trastorno bipolar.

Tabla 39. Distribución de los genotipos y de la frecuencia alélica del polimorfismo ECA I/D en casos y en controles.

ECA I/D	Controles (No EPS)	%	Casos (EPS)	%
Grupo total de pacientes				
Homocigoto II	34/188	18%	13/80	16.2%
Heterocigoto ID	98/188	52.1%	44/80	55%
Homocigoto DD	56/188	29.8%	23/80	28.7%
Alelo D		55.8%		56.2%
Esq. y Tr. Rel.				
Homocigoto II	23/145	15.9%	8/48	16.7%
Heterocigotos ID	78/145	53.8%	26/48	54.1%
Homocigotos DD	44/145	30.3%	14/48	29.2%
Alelo D		57.2%		56.2%
Trastorno bipolar				
Homocigoto II	6/20	30%	1/22	4.5%
Heterocigoto ID	9/20	45%	13/22	59%
Homocigoto DD	5/20	25%	8/22	36.3%
Alelo D		47.5%		65.9%

En la **Tabla 40** se muestra el análisis multivariante de la posible asociación entre el polimorfismo ECA I/D y la aparición de EPS. Para los tres grupos diagnósticos se calculó el riesgo asociado con los genotipos y con la frecuencia alélica, y no se observaron diferencias en la susceptibilidad de desarrollar EPS inducidos por APs para el polimorfismo ECA I/D para ninguno de ellos. No obstante, en el grupo de pacientes con trastorno bipolar se observó una tendencia tanto para el heterocigoto ID como para el homocigoto DD ($p=0.06$) con un riesgo para desarrollar EPS hasta 9 veces mayor.

Tabla 40. Análisis multivariante del riesgo de desarrollar EPS asociado a los genotipos ECA I/D.

	OR	IC	P
Grupo total de pacientes¹			
Heterocigoto ID ²	1.1	0.5-2.6	0.8
Homocigoto DD ²	0.9	0.4-2.6	0.9
AleloD ³	0.9	0.6-1.5	0.9
Esq. y Tr. Rel.¹			
Heterocigoto ID ²	0.8	0.3-2.4	0.7
Homocigoto DD ²	0.6	0.2-2.0	0.4
Alelo D ³	0.8	0.4-1.4	0.4
Trastorno bipolar			
Heterocigoto ID ²	8.7	0.9-84.8	0.06
Homocigoto DD ²	9.6	0.9-105.2	0.06
Alelo D ³	2.3	0.9-6.2	0.09

¹ Ajustado por edad, potencia AP y dosis; ² Variable politémica; ³ Variable continua

Existen varias razones para considerar al gen que codifica para la proteína ECA como un gen candidato en el estudio de susceptibilidad de EPS dependientes del tratamiento AP. Mediante estudios experimentales se ha visto que las angiotensinas intervienen en la modulación de las vías dopaminérgicas (119) y que la Ang II estimula la liberación de dopamina en el estriado de ratas (40, 44). Mediante estudios con animales a los que se les administraba inhibidores del enzima ECA se demostró que este enzima modula el recambio de dopamina en el cerebro, ya que estos animales presentaban un aumento de la liberación y de la síntesis de dopamina estriatal (43, 44). Además, se ha descrito que la elevación de las densidades de los receptores D₂ en el núcleo *accumbens* causada por un tratamiento crónico con haloperidol se acompañaba de un incremento de la densidad de los receptores de la angiotensina ATII, el AT₁ y el AT₂ (233).

Los niveles periféricos celulares y los circulantes de esta proteína son estables en un mismo individuo, pero presentan una elevada variabilidad interindividual. El polimorfismo ECA I/D contribuye a un 28-47% del total de variabilidad de sus niveles, de manera que los individuos que son portadores del alelo D exhiben mayores niveles del enzima ECA que los portadores del alelo I (277).

Hay pocos estudios realizados sobre los efectos secundarios dependientes del tratamiento AP y polimorfismos en el enzima ECA. Hasta estos momentos sólo hay un estudio publicado que evalúa la asociación de este polimorfismo con el riesgo de desarrollar TD, en una población de pacientes esquizofrénicos israelitas de origen judío, obteniéndose resultados negativos (121). Nosotros no hemos encontrado ninguna asociación significativa en ninguno de los grupos estudiados. No obstante, se ha observado una tendencia en el grupo de pacientes con trastorno bipolar en donde el genotipo homocigoto para la delección conferiría un riesgo de casi diez veces de desarrollar EPS.

Esta tendencia observada no apoya nuestra hipótesis inicial (**Figura 25**), ya que según ésta, los portadores del alelo D presentarían una mayor actividad del enzima ECA que supondrá una mayor síntesis de Ang II, llevando a una mayor disponibilidad de dopamina comparada con los portadores del alelo I. En esta situación, el AP tendría que competir con una mayor cantidad de dopamina para la ocupación de los receptores D₂, siendo menos probable la producción de EPS. De esta manera, el alelo D podría actuar como un factor de protección frente a los EPS. No obstante, estos resultados están de acuerdo con los que hemos obtenido en relación al riesgo de desarrollar esquizofrenia. En el apartado 13.2 ya se ha discutido las diferentes opciones para explicar esta divergencia.

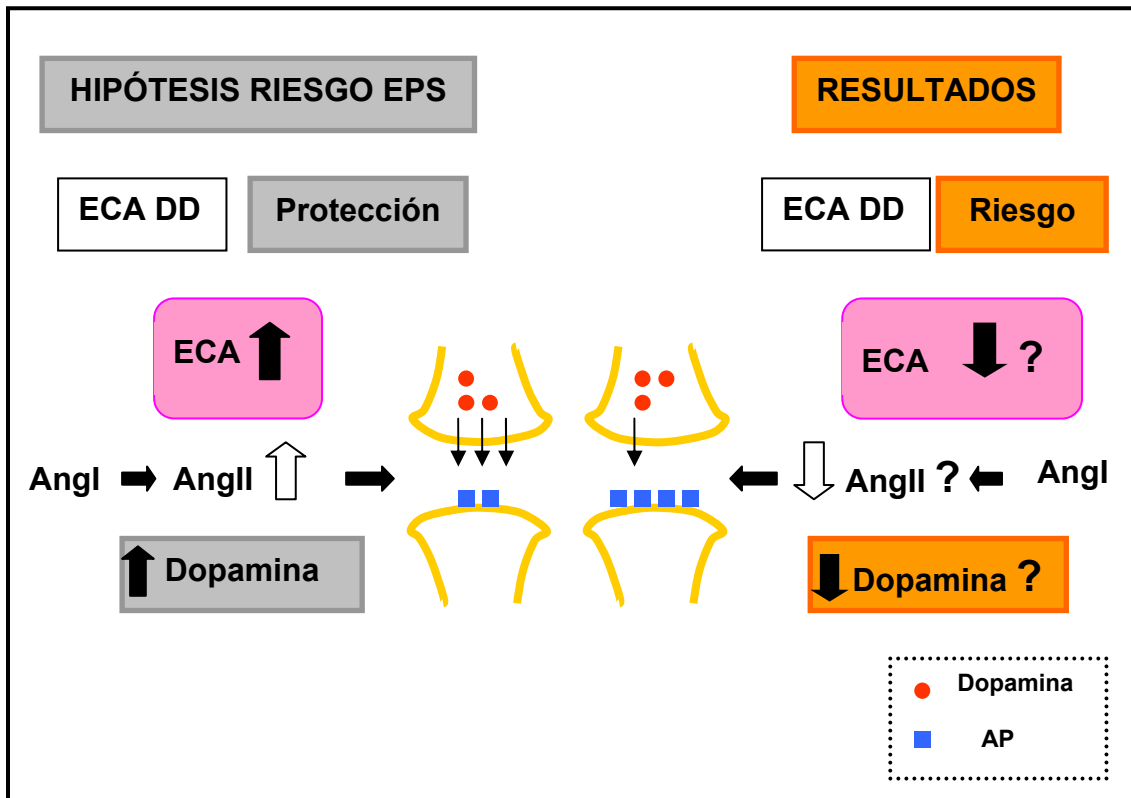


Figura 25. Representación esquemática de los resultados esperados y obtenidos en el estudio de riesgo de EPS con el polimorfismo ECA I/D.

Respecto al riesgo de sufrir EPS, hemos detectado una tendencia en el grupo de pacientes con trastorno bipolar, y no en el grupo de pacientes esquizofrénicos. Esto podría indicar que la vulnerabilidad de desarrollar efectos adversos dependientes del tratamiento con APs, como los EPS, en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar puede depender de variables diferentes. Sería necesario repetir el estudio aumentando el número de pacientes bipolares para comprobar si existe o no una relación entre este polimorfismo y el desarrollo de EPS dependientes del tratamiento AP.

14.3. Polimorfismo COMTVal158Met y susceptibilidad a los EPS.

En la **Tabla 41** se muestra la distribución de los genotipos y la frecuencia alélica del polimorfismo COMTVal158Met para todos los pacientes que recibieron tratamiento AP, así como para los dos subgrupos diagnósticos (pacientes esquizofrénicos y pacientes con trastorno bipolar), tanto en el grupo de los casos como en el de los controles.

Tabla 41. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo COMTVal158Met en casos y en controles.

COMTVal158Met	Controles (No EPS)	%	Casos (EPS)	%
Grupo total de pacientes				
COMT ^{HH}	47/188	25%	31/80	38.7%
COMT ^{HL}	103/188	54.8%	36/80	45%
COMT ^{LL}	38/188	20.2%	13/80	16.2%
Alelo COMT ^L		47.6%		38.7%
Esq. y Tr. Rel.				
COMT ^{HH}	37/145	25.5%	15/48	31.2%
COMT ^{HL}	81/145	55.9%	23/48	47.9%
COMT ^{LL}	27/145	18.6%	10/48	20.8%
Alelo COMT ^L		46.5%		44.8%
Trastorno bipolar				
COMT ^{HH}	4/20	20%	12/22	54.5%
COMT ^{HL}	9/20	45%	8/22	36.3%
COMT ^{LL}	7/20	35%	2/22	9%
Alelo COMT ^L		57.5%		27.2%

En la **Tabla 42** se muestra el análisis multivariante de la posible asociación entre el polimorfismo COMTVal158Met y la aparición de EPS en los tres grupos diagnósticos. Se observaron diferencias significativas en la susceptibilidad de desarrollar EPS inducidos por fármacos APs para el genotipo heterocigoto (COMT^{HL}) en el grupo total de pacientes que recibían tratamiento AP ($p=0.04$) con una reducción del riesgo de desarrollar EPS hasta del 60% (OR=0.4). Para el alelo L se observó una tendencia ($p=0.07$) a una protección frente el riesgo de desarrollar EPS, con un valor de OR de 0.6. En el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar estas diferencias aumentaron, obteniéndose resultados significativos tanto para el homocigoto COMT^{LL} como para el alelo L ($p=0.01$), con unos valores de OR de 0.09 y de 0.3, respectivamente. En estos pacientes se observó que el alelo COMTL confiere una reducción del riesgo de EPS hasta del 70%. Para el grupo de pacientes con esquizofrenia no se encontró ninguna asociación significativa entre el polimorfismo COMTVal158Met y la susceptibilidad de desarrollar EPS inducidos por APs.

Tabla 42. Análisis multivariante del riesgo de desarrollar EPS asociado a los genotipos COMTVal158Met.

	OR	IC	p
Grupo total de pacientes¹			
Heterocigoto COMT ^{HL2}	0.4	0.2-0.9	0.04
Homocigoto COMT ^{LL2}	0.4	0.2-1.3	0.1
Alelo COMT ^{L3}	0.6	0.4-1	0.07
Esquizofrenia¹			
Heterocigoto COMT ^{LH2}	0.7	0.3-1.9	0.9
Homocigoto COMT ^{LL2}	1	0.3-3.3	0.5
Alelo COMT ^{L3}	0.9	0.5-1.7	0.9
Trastorno bipolar			
Heterocigoto ^{LH2}	0.2	0.0-1.3	0.1
Homocigoto ^{LL2}	0.09	0.0-0.6	0.01
Alelo COMT ^{L3}	0.3	0.1-0.8	0.01

¹ Ajustado por edad, potencia del AP y dosis del AP; ² Variable politémica; ³ Variable continúa

En este estudio se ha querido aprovechar el hecho de que se disponían de los resultados del genotipado para el polimorfismo -278A/G en el promotor P2 del gen de la COMT, en todos los casos y controles (**Tabla 43**), para evaluar los haplotipos formados por este polimorfismo y el Val158Met. En este sentido, hemos inferido cuatro haplotipos a partir de los datos de los genotipos de la COMT.

Tabla 43. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo COMTA-278G del gen de la COMT en casos y en controles.

Genotipo COMTA-278G	Controles (No EPS)	%	Casos (EPS)	%
Grupo total de pacientes				
COMT AA	71/188	37.8	37/80	46.2
COMT AG	81/188	43.1	29/80	36.2
COMT GG	36/188	19.1	14/80	17.5
Alelo G		40.7		35.6
Esquizofrenia				
COMT AA	57/145	39.3	22/48	45.8
COMT AG	61/145	42	17/48	35.4
COMT GG	27/145	18.6	9/48	18.7
Alelo G		39.6		36.4
Trastorno bipolar				
COMT AA	5/20	25	7/22	31.8
COMT AG	10/20	50	10/22	45.4
COMT GG	5/20	25	5/22	22.7
Alelo G		50		45.4

Datos pendientes de publicación (192).

Las frecuencias de los cuatro haplotipos inferidos son similares a las encontradas en otro estudio en una población judía de origen israelita de pacientes con trastornos psiquiátricos (**Tabla 44**) (53).

Tabla 44. Comparación de las frecuencias de los haplotipos en el gen de la COMT obtenidas en nuestro estudio con los de otra población.

Haplotipo		Nuestro estudio	(53)
A-278G	G158A	(N=268)	(N=394)
A	G	42%	44%
A	A	18%	19%
G	G	13%	8%
G	A	27%	26%

En la **Tabla 45** se muestra el análisis multivariante de los haplotipos inferidos. En este análisis se observó que el haplotipo A-G estaba sobrerrepresentado de manera significativa en el grupo total de pacientes que desarrollaron EPS ($p=0.04$). En el análisis de los haplotipos estratificado por diagnóstico, sólo se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes con trastorno bipolar. En este grupo, el haplotipo A-G dio la misma significación que en el grupo total de pacientes que recibieron tratamiento AP. El haplotipo opuesto (G-A) mostró una mayor representación en el grupo de pacientes que no desarrollaron EPS, confiriendo protección a desarrollar dichos efectos, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0.09$). El haplotipo A-A, también fue significativamente diferente en el subgrupo bipolar ($p=0.03$), con una mayor representación en el grupo de pacientes que no desarrollaron EPS.

Tabla 45. Distribución de los diferentes haplotipos en el gen de la COMT inferidos y el resultado del análisis multivariante en el riesgo de desarrollar EPS.

Alelos COMT		No-EPS	EPS	P ²
A-278G	G158A			
Grupo total de pacientes¹				
A	G	0.39	0.49	0.04
A	A	0.20	0.15	0.1
G	G	0.13	0.12	0.5
G	A	0.28	0.24	0.4
Esquizofrenia¹				
A	G	0.44	0.45	0.1
A	A	0.18	0.19	0.9
G	G	0.07	0.11	0.1
G	A	0.30	0.25	0.7
Trastorno bipolar				
A	G	0.3	0.55	0.04
A	A	0.2	0.0	0.03
G	G	0.12	0.21	0.4
G	A	0.37	0.24	0.09

¹ Ajustado por edad, potencia del AP y dosis del AP ² valores p específicos de los haplotipos.

El enzima COMT es una de las principales proteínas encargadas de mantener el equilibrio de dopamina en el cerebro, ya que participa en el metabolismo de este neurotransmisor. Existen dos formas de este enzima, una ligada a la membrana (MB) y una forma soluble (S) que se diferencian por la presencia de una secuencia hidrofóbica N-terminal de 50 aminoácidos en la MB-COMT. La expresión de este enzima es ubícua y, aunque la S-COMT sea la forma más expresada en la mayoría de los tejidos, la forma predominante en el cerebro humano es la MB-COMT (127).

Los resultados de estudios fenotípicos del enzima COMT indicaron una distribución de la actividad de este enzima trimodal. Mediante análisis de segregación se comprobó que esta distribución se podía corresponder a polimorfismos genéticos que daría lugar a una disminución en la actividad del enzima asociada a una disminución en la estabilidad térmica de éste. Posteriormente se demostró que el fenotipo de baja actividad de la COMT se debía principalmente a un SNP situado en la secuencia codificante del gen que provocaba el cambio del aminoácido valina al aminoácido metionina en el codón 108 de la S-COMT o el codón 158 de la MB-COMT. Como hemos dicho anteriormente, en un principio se creyó que dicho polimorfismo llevaba a un cambio en la termosensibilidad del enzima de manera que la variante Met-COMT presentaba una actividad enzimática cuatro veces menor que la variante Val-COMT. Posteriormente se dudó de este efecto, dado que las determinaciones de la actividad se realizaron a temperaturas no fisiológicas. Finalmente se demostró que la variante Val-COMT presentaba aproximadamente una actividad un 40% mayor que la variante Met-COMT (49, 209). En un estudio post-mortem posterior se confirmó que el efecto de este polimorfismo también se daba en el DLPFC (corteza prefrontal dorsolateral) humano a 37°C (129).

La mayoría de los estudios de seguridad de los fármacos APs en relación con el polimorfismo COMTVal158Met se han realizado con la susceptibilidad de desarrollar TD. En este sentido, se ha llevado a cabo estudios de asociación con pacientes esquizofrénicos turcos (n=143) (152), japoneses (n=206) (153) y taiwaneses (151) y en todos ellos no se han obtenido resultados positivos. Hasta el momento sólo existe un estudio publicado en relación a los EPS con 75 pacientes esquizofrénicos japoneses con resultados negativos (126).

En nuestro estudio hemos encontrado una tendencia a una protección frente a los EPS del alelo de baja actividad Met (COMTL). Esta tendencia apoya nuestra hipótesis inicial, ya que los portadores del alelo COMTL metabolizan la dopamina más lentamente que los homocigotos para el alelo normal. Por tanto, estos individuos presentarán una mayor disponibilidad de dopamina. En esta situación, el AP tendrá que competir con una mayor

cantidad de dopamina para la ocupación de los receptores D₂ y, por tanto, será menos probable que provoque EPS.

Mediante varios estudios de expresión se ha podido comprobar que el principal mecanismo implicado en la terminación de la acción sináptica de la dopamina en el estriado es la recaptación mediante un transportador en las terminales presinápticas y el reciclaje en las vesículas secretoras (278). Sin embargo, en la corteza prefrontal el transportador de la dopamina es expresado en poca cantidad (279) y parece que su implicación en la recaptación de la dopamina es mínima (280). Por otro lado, se ha observado que el metabolismo de la dopamina por metilación catalizada por el enzima COMT es una de las vías más importantes en la inactivación de la dopamina en la corteza prefrontal (281, 282). De hecho, se ha descrito una mayor densidad del mRNA en la corteza prefrontal (50) y menores niveles de la proteína en el estriado (283).

A pesar de que la metilación de la dopamina por la COMT se realice básicamente en la corteza prefrontal, las variaciones en la actividad de este enzima pueden tener influencias en regiones no corticales. *Egan M.F., et al.* y *Malhorta A.K., et al.* (146, 284) observaron que la variante de elevada actividad (Val) estaba asociada con una disminución de la dopamina prefrontal. Otro estudio concluyó que esta misma variante estaba asociada con una mayor actividad de dopamina en el estriado (285). Por tanto, los genotipos de la COMT pueden contribuir al riesgo de sufrir EPS inducidos por los APs por sus efectos indirectos en la regulación de dopamina entre la corteza prefrontal y el estriado.

Nuestros resultados han mostrado una tendencia del alelo COMTL hacia una protección en la aparición de los EPS. Dado que el grupo de pacientes era heterogéneo por el diagnóstico, nos pareció interesante estudiar la asociación dependiendo del subgrupo diagnóstico. Hemos observado que en el subgrupo de pacientes esquizofrénicos la tendencia desaparece, mientras que para el grupo de pacientes con trastorno bipolar la asociación se hace más fuerte, tanto para el genotipo COMT^{LL} como para el alelo COMTL. Como ya se ha comentado anteriormente, parece que los pacientes con trastorno bipolar en general, son más sensibles a sufrir EPS agudos y TD comparado con los pacientes esquizofrénicos, cuando son tratados con APs (273, 286). En este subgrupo, no se ha observado ninguna influencia de la dosis ni del tipo de AP

en el riesgo de EPS, mientras que la influencia de estas dos variables si que fue significativa en el grupo total de pacientes que recibieron tratamiento AP o en el grupo de esquizofrénicos, indicando que puede haber diferentes factores de riesgo en estos dos trastornos. De acuerdo con la teoría dopaminérgica (287), en los cerebros de los pacientes esquizofrénicos hay un exceso de dopamina, incluyendo las zonas estriatales donde se generan los EPS. Por tanto, es posible que en estos pacientes las diferencias en el metabolismo de la dopamina debidas a polimorfismos genéticos en la COMT no sean críticas. Contrariamente, en el trastorno bipolar, donde puede no ocurrir dicho exceso, pequeñas variaciones en el metabolismo del neurotransmisor pueden ser importantes. En estos pacientes, el polimorfismo en el gen de la COMT podría contribuir al riesgo de desarrollar EPS.

Dado que no toda la variabilidad fenotípica de la COMT se puede atribuir al polimorfismo Val158Met se ha puesto interés en encontrar otras variantes genéticas que contribuyan a este fenotipo. Entre todos los polimorfismos encontrados en el gen de la COMT sólo uno, situado en el promotor P2, se ha visto que presenta un leve efecto en la actividad del enzima (129, 130) y se ha relacionado con los trastornos psicóticos (53).

Un sólo gen codifica para las dos formas de la COMT, la soluble (S-COMT) y la ligada a la membrana (MB-COMT). La expresión de la COMT está controlada por dos promotores diferentes, el promotor P2 que puede codificar para las dos formas de la COMT y el promotor P1 que sólo puede codificar para la forma S-COMT. En la mayoría de los tejidos predomina la forma S-COMT. Una excepción es el cerebro, en donde la forma predominante es la MB-COMT (288).

Este es el primer estudio que intenta relacionar un haplotipo en el gen de la COMT con los efectos adversos producidos por el tratamiento con APs. El análisis de haplotipos revela una asociación del haplotipo A-G (con los dos alelos normales para los polimorfismos (COMTA-278G y COMTG158A) y el riesgo de desarrollar EPS en el grupo total de pacientes que recibieron tratamiento AP y en el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar pero no en el de pacientes esquizofrénicos. Contrariamente, el haplotipo A-A (con la variante normal para el COMTA-278G y el alelo defectivo para el COMTG158A) se ha asociado con una protección a los EPS en el subgrupo de trastorno

bipolar. En este mismo grupo de pacientes, el haplotipo G-A, con los dos alelos defectuosos, resultó estar más representado en el grupo que no desarrolló EPS que en el que sí lo hizo, aunque las diferencias no fueron significativas. Estos resultados pueden sugerir que el polimorfismo COMTVal158Met tiene una mayor influencia en el riesgo de EPS que el COMTA-278G.

11.4. Interacción de los polimorfismos ECA I/D y COMTVal158Met y susceptibilidad a los EPS.

Se realizó una regresión logística multivariante para analizar la interacción entre los polimorfismos ECA I/D y COMTVal158Met en el grupo de pacientes con trastorno bipolar. Los resultados no fueron significativos ($p=0.8$), demostrando que las dos variables presentan efectos independientes.

Para analizar el efecto aditivo de las dos variables, se crearon tres grupos que contenían genotipos específicos de cada uno de los dos polimorfismos así como la interacción entre los genotipos (**Tabla 46**). Se estudió las combinaciones de genotipos de ambos polimorfismos a través de un test X^2 . En la **tabla 47** vemos los resultados estadísticos significativos.

Tabla 46. Distribución de las variables de interacción de los polimorfismos ECA I/D y COMTVal158Met.

Variables de interacción ECAI/D y COMTVal158Met		Controles (No EPS) (%)	Casos (EPS) (%)
ECACOMT1	Todos los demás genotipos		
ECACOMT2	4, 3 y 2 ¹ alelos variantes	14/20 (70)	22/22 (100)
ECACOMT3	4 alelos variantes	20/20 (100)	16/22 (72.7)
ECACOMT4	4, 3 y 2 ² alelos variantes	0/20 (0)	6/22 (27.3)

¹ Interacción de heterocigotos; ² Interacción de heterocigotos e interacción de homocigotos de la variante con los homocigotos normales

Tabla 47. Análisis del riesgo de desarrollar EPS asociado a la combinación de los genotipos ECA I/D y COMTVa158Met.

	OR	IC	p
ECACOMT2	6.3	1.4-28.4	0.01
ECACOMT3	8.6	0.97-77.3	0.03
ECACOMT4	10.7	1.2-96.3	0.01

En la literatura tan sólo existe un estudio en donde se valora la adición entre estos dos polimorfismos de cara a la respuesta al tratamiento AP. En él se describe una asociación significativa con un riesgo de ser no respondedor a los APs convencionales de hasta 10 veces mayor en los individuos homocigotos para el alelo Met (COMTLL) y homocigotos para el alelo ECA D (ECA DD), en un grupo de pacientes esquizofrénicos finlandeses (125).

Los resultados obtenidos en nuestro análisis sugieren que no existe una adición de los dos polimorfismos, ya que tanto la significación como el riesgo obtenido es como mucho el mismo que en el análisis de riesgo con el polimorfismo COMTVa158Met estudiado de forma aislada. No obstante, se debe tener en cuenta que el número de pacientes con trastorno bipolar en este estudio es reducido, haciendo difícil la obtención de resultados positivos cuando se estudia la coincidencia de varios genotipos en una misma persona.

14.5. Polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 y susceptibilidad a los EPS.

En las **Tablas 48, 49 y 50** se muestra la distribución de los genotipos y las frecuencias alélicas para cada uno de los cuatro polimorfismos en el gen *CYP2D6* analizados en el grupo de los casos y el de los controles para el grupo total de pacientes que han recibido tratamiento AP, para el de pacientes esquizofrénicos y para el de pacientes con trastorno bipolar, respectivamente. Para los polimorfismos CYP2D6*3, *5 y *6 no se encontró ningún homocigoto mutado.

En estas tres tablas también se muestra la distribución de los genotipos PM, IM y EM. Para el análisis de éstos, se crearon dos variables, una que contenía el genotipo PM (CYP2D6-PM) y otra que contenía los genotipos PM e IM (CYP2D6-PMb). El genotipo PM contiene todos los sujetos que presentaron dos alelos mutados para alguno de los cuatro polimorfismos; el genotipo IM contiene los sujetos heterocigotos para alguno de los cuatro polimorfismos; y el genotipo EM contiene el resto de los sujetos.

La evaluación de la posible asociación entre los diferentes polimorfismos genéticos y genotipos PM e IM del gen del citocromo CYP2D6 y la aparición de EPS se realizó mediante un análisis multivariante ajustado de la misma forma que se hizo para los anteriores polimorfismos. En este caso, debido a que no se hallaron homocigotos mutados para los polimorfismos CYP2D6*3, *5 y *6, los análisis de asociación para estos tres polimorfismos se realizaron únicamente con la frecuencia alélica. En las **Tablas 51, 52 y 53** se muestran estos análisis para los tres grupos de pacientes. Se observaron diferencias significativas en la susceptibilidad de desarrollar EPS inducidos por fármacos APs para el homocigoto mutado del polimorfismo CYP2D6*4 ($p=0.02$) con un riesgo asociado de desarrollar EPS de hasta cinco veces y una tendencia para el genotipo PM. A la vista de estos resultados sólo se estudió la asociación con el polimorfismo CYP2D6*4 y las variables CYP2D6-PM y CYP2D6-PMb en los estratos por diagnóstico. En los subgrupos de pacientes esquizofrénicos y con trastorno bipolar no se encontró ninguna asociación significativa entre ninguno de los polimorfismos y/o genotipos CYP2D6-PM y CYP2D6-PMb del gen *CYP2D6* y la susceptibilidad de EPS, seguramente por la reducción del tamaño muestral en cada subgrupo.

Tabla 48. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 y de los genotipos PM, IM y EM, en casos y controles.

Genotipos CYP2D6	Controles (No EPS)	%	Casos (EPS)*	%
CYP2D6*3				
Homocigoto*1	180/188	95.7%	78/79	98.7%
Heterocigoto *1/*3	8/188	4.2%	1/79	1.3%
Alelo *3		0.6%		2.1%
CYP2D4*4				
Homocigoto *1	121/188	64.4%	55/79	69.6%
Heterocigoto *1/*4	62/188	33.0%	16/79	20.2%
Homocigoto *4	5/188	2.6%	8/79	10.1%
Alelo *4		19.1%		20.2%
CYP2D6*5				
Homocigoto *1	182/188	96.8%	78/79	98.7%
Heterocigoto *1/*5	6/188	3.2%	1/79	1.3%
Alelo *5		0.6%		1.6%
CYP2D6*6				
homocigoto *1	186/188	98.9%	76/79	96.2%
heterocigoto *1/*6	2/188	1.1%	3/79	3.8%
Alelo *6		0.5%		1.9%
Combinación genotipos				
*4/*3	2/188	1.1%	-	
*4/*5	1/188	0.5%	-	
*4/*6	1/188	0.5%	-	
CYP2D6-PM				
EM	179/188	95.2%	71/79	89.9%
PM	9/188	4.8%	8/79	10.1%
CYP2D6-PMb				
EM	110/188	58.5%	50/79	63.3%
IM ¹	69/188	36.7%	21/79	26.6%
PM	9/188	4.8%	8/79	10.1%

* No se pudo realizar el genotipado de un caso.

Tabla 49. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 y de los genotipos PM, IM y EM, en casos y en controles, en el subgrupo de pacientes esquizofrénicos.

Genotipo CYP2D6	Controles (No EPS)	%	Casos (EPS)*	%
CYP2D6*3				
Homocigoto *1	139/145	95.9	46/47	97.9
Heterocigoto *1/*3	6/145	4.1	1/47	2.1
Alelo *3		2.1		1.1
CYP2D6*4				
Homocigoto *1	97/145	66.9	37/47	78.7
Heterocigoto *1/*4	46/145	31.7	8/47	17.0
Homocigoto *4	2/145	1.4	2/47	4.2
Alelo *4		17.2		12.8
CYP2D6*5				
Homocigoto *1	139/145	95.9	46/47	97.9
Heterocigoto *1/*5	6/145	4.1	1/47	2.1
Alelo *5		2.1		1.1
CYP2D6*6				
Homocigoto *1	145/145	100	44/47	93.6
Heterocigoto *1/*6	-	0	3/47	6.4
Alelo *6		0		3.2
CYP2D6-PM				
EM	140/145	96.5	45/47	95.7
PM	5/145	3.4	2/47	4.2
CYP2D6-PMb				
EM	89/145	61.4	32/47	68.1
IM	51/145	35.2	13/47	27.6
PM	5/145	3.4	2/47	4.2

* No se pudo realizar el genotipado de un caso

Tabla 50. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 y de los genotipos PM, IM y EM, en casos y en controles, en el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar.

Genotipo CYP2D6	Controles (No EPS)	%	Casos (EPS)	%
CYP2D6*3				
Homocigoto *1	20/20	100	22/22	100
Heterocigoto *1/*3	-	-	-	-
Alelo *3		-		-
CYP2D6*4				
Homocigoto *1	12/20	60	13/22	59.1
Heterocigoto *1/*4	6/20	30	5/22	22.7
Homocigoto *4	2/20	10	4/22	18.2
Alelo *4		25		29.5
CYP2D6*5				
Homocigoto *1	20/20	100	22/22	100
Heterocigoto *1/*5	-	-	-	-
Alelo *5		-		-
CYP2D6*6				
Homocigoto *1	19/20	95	22/22	100
Heterocigoto *1/*6	1/20	5	-	-
Alelo *6		2.5		-
CYP2D6-PM				
EM	18/20	90	18/22	81.8
PM	2/20	10	4/22	18.2
CYP2D6-PMb				
EM	11/20	55	13/22	59.1
IM	7/20	35	5/22	22.7
PM	2/20	10	4/22	18.2

Tabla 51. Análisis multivariante del riesgo de desarrollar EPS asociado a los genotipos CYP2D6*3, *4, *5 y *6, PM e IM.

	OR	IC	P
CYP2D6*3			
Alelo *3 ²	0.7	0.1-6.6	0.8
CYP2D6*4			
Heterocigoto *1/*4 ¹	0.5	0.2-1	0.07
Homocigoto *4 ¹	5.1	1.3-20.5	0.02
Alelo *4 ²	1.1	0.7-1.8	0.6
CYP2D6*5			
Alelo *5 ²	0.0	0-0	1
CYP2D6*6			
Alelo *6 ²	1.4	0.2-10.6	0.7
CYP2D6-PM			
PM ¹	2.9	0.9-9.1	0.07
CYP2D6-PMb			
IM ¹	0.6	0.6-1.2	0.1
PM ¹	2.4	0.7-7.8	0.1

¹ Variable politémica; ² Variable continua (Ajustado por edad, potencia del AP y dosis del AP)

Tabla 52. Análisis multivariante del riesgo de EPS asociado a los genotipos CYP2D6*4, PM e IM, en el subgrupo de pacientes esquizofrénicos.

	OR	IC	P
CYP2D6*4			
Heterocigoto *1/*4 ¹	0.4	0.1-1.1	0.07
homocigoto *4 ¹	3.7	0.4-37.1	0.3
Alelo *4 ²	0.7	0.3-1.5	0.4
CYP2D6-PM			
PM ¹	1.8	0.3-12.1	0.5
CYP2D6-PMb			
IM ¹	0.6	0.2-1.4	0.2
PM ¹	1.5	0.2-10.5	0.6

¹ Variable politómica; ² Variable continua (Ajustado por edad, potencia del AP y dosis del AP)

Tabla 53. Análisis del riesgo de EPS asociado a los genotipos CYP2D6*4, PM e IM, en el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar.

	OR	IC	P
CYP2D6*4			
Heterocigoto *1/*4 ¹	0.8	0.2-3.2	0.7
homocigoto *4 ¹	1.8	0.3-12	0.5
Alelo *4 ²	1.2	0.5-2.7	0.7
CYP2D6-PM			
PM ¹	2	0.3-12.3	0.4
CYP2D6-PMb			
IM ¹	0.6	0.1-2.4	0.5
PM ¹	1.7	0.2-11.1	0.6

¹ Variable politómica; ² Variable continua

En la siguiente **Tabla 54** se muestra la descriptiva de la distribución de los APs según su carácter de metabolización por el CYP2D6 (APs metabolizados como mínimo en parte por el CYP2D6 versus APs no metabolizados por este citocromo) en casos y en controles. La distribución de los APs metabolizados por el enzima CYP2D6 entre los casos (91%) y los controles (93.6%) fue similar.

Tabla 54. Distribución de los APs metabolizados y no metabolizados por el CYP2D6 entre casos y en controles.

Metabolización AP por CYP2D6	Controles		Casos	
	(No EPS)	%	(EPS)	%
No metabolizados	12/186	6.4	7/78	9
Metabolizados	174/186	93.6	71/78	91

Se estratificaron los pacientes, casos y controles, en dos grupos dependiendo de si tomaban APs metabolizados por el citocromo CYP2D6 (92.8%) o no (7.2%). La distribución de la frecuencia del genotipo homocigoto mutado para el polimorfismo CYP2D6*4 fué muy similar entre ambos grupos (**Tabla 55**). En el análisis multivariante, el grupo de pacientes tratados con APs metabolizados por el CYP2D6 presentó riesgos similares (OR 4; p=0.06) al grupo total.

Tabla 55. Distribución del genotipo homocigoto mutados CYP2D6*4 entre casos y controles, dependiendo de si el AP es metabolizado o no por el citocromo CYP2D6.

	Controles	Casos	OR	IC	p
	(No EPS)	(EPS)			
APs metabolizados CYP2D6	2.8%	10%	4.1	0.9-18.7	0.06
APs no metabolizados CYP2D6	0%	14%	-	-	-
Todos	2.6%	10.1%	5.1	1.3-20.5	0.02

* Ajustado por edad, potencia del AP y dosis del AP

Parece que los EPS están relacionados con la dosis de los APs y, consecuentemente, con las concentraciones plasmáticas de los APs, siendo las dosis más bajas las que producen menos EPS (289). Por tanto, aquellos factores que puedan contribuir a la elevación de los niveles plasmáticos de los APs podrán incrementar el riesgo de EPS. En este sentido, se ha demostrado que la alteración en el metabolismo de los fármacos puede representar un papel crucial en la incidencia de efectos secundarios dependientes de la concentración (290).

La mayoría de los APs, incluyendo la perferazina, la tioridazina, el haloperidol y el zuclopentixol, son eliminados, como mínimo parcialmente, por un metabolismo oxidativo catalizado por el citocromo CYP2D6. Este enzima es altamente polimórfico, con más de 80 alelos descritos, algunos de los cuales llevan a una inactividad del enzima. Los individuos con una actividad del CYP2D6 deficiente se clasifican como PM y son portadores de dos alelos nulos del CYP2D6. Este fenotipo se da en Europa con una frecuencia entre el 3-10%. Estos individuos presentan un mayor riesgo de efectos adversos.

Entre la gran cantidad de polimorfismos identificados en el gen *CYP2D6*, hemos analizado los cuatro polimorfismos CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6, ya que estos pueden inferir entre el 90-99% del genotipo PM en poblaciones caucásicas (157). El alelo más común entre el genotipo PM es el CYP2D6*4, contribuyendo a más del 70% de los alelos en el gen *CYP2D6* en los sujetos PM. Nuestros resultados confirman que entre estos cuatro polimorfismos, el CYP2D6*4 es el más representativo, con una frecuencia alélica alrededor del 15% en el total de pacientes que recibieron terapia AP y explica el 88% de los alelos del genotipo PM.

En nuestro estudio hemos encontrado una asociación entre el genotipo homocigoto mutado para el polimorfismo CYP2D6*4, con un riesgo de hasta cinco veces mayor de desarrollar EPS ($p=0.02$), y una mayor representación del genotipo PM entre los pacientes que desarrollaron EPS (10.1% casos vs 4.8% controles), aunque las diferencias no fueron significativas. Estos resultados estarían de acuerdo con nuestra hipótesis inicial, ya que los polimorfismos analizados y el genotipo PM implican una inactividad del citocromo CYP2D6 que conllevará a una menor metabolización de los fármacos APs, es decir, a una mayor disponibilidad de los mismos, con un

aumento del riesgo de desarrollar EPS por el aumento de la unión de estos fármacos a los receptores D₂.

Otros estudios en monoterapia han obtenido resultados similares a los nuestros. En pacientes esquizofrénicos alemanes tratados con haloperidol (85) y pacientes esquizofrénicos americanos tratados con risperidona (182) se observó una asociación significativa entre el genotipo PM y la aparición de EPS. En ambos estudios se trataba de muestras que incluían no sólo pacientes esquizofrénicos, sino además pacientes con psicosis esquizoafectiva (85) y con trastorno depresivo y trastorno bipolar (182). También, en pacientes esquizofrénicos croatas se halló, como nosotros, una asociación significativa entre el CYP2D6*4 y el riesgo de desarrollar EPS (159). Otros estudios sólo describen tendencias (176, 291).

En nuestros resultados no hemos observado una mayor representación del genotipo IM (26.6% casos versus 36.7% controles) o de la frecuencia total de alelos nulos (23.4% en los dos grupos) entre los pacientes que desarrollaron EPS, sugiriendo que este genotipo no influye en el desarrollo de estos efectos adversos. Otros trabajos tampoco encuentran esta asociación (159, 176, 291).

En nuestro estudio, la gran mayoría de los APs utilizados son metabolizados, como mínimo parcialmente, por el citocromo CYP2D6 (93% del total de los pacientes). El 7% restante se desconoce si en algún paso de su metabolización interviene la oxidación por dicho citocromo. Este desconocimiento es el que nos ha llevado a incluirlos también en el estudio y, de hecho, en el análisis estratificado, en el subgrupo tratado con APs metabolizados por el CYP2D6, se obtuvo un riesgo similar para el genotipo homocigoto CYP2D6*4 al del grupo total de pacientes.

El metabolismo de los fármacos es un proceso complejo con vías principales pero también con vías secundarias que actúan en situaciones de ocupación de la vía principal por otros fármacos, productos endógenos o componentes de la dieta. Se debe tener en cuenta que, en los trabajos realizados para conocer los enzimas implicados en el metabolismo de los fármacos, la mayoría de los datos se han obtenido por métodos *in vitro*, por estudios de dosis únicas en voluntarios sanos o de estudios clínicos en pacientes tratados. En ellos no se pueden contemplar la globalidad de las vías metabólicas, haciendo difícil la identificación de estas vías secundarias (80,

83). Por tanto, los resultados de estos estudios son sólo especulativos. Además, el hecho de que la mayoría de los fármacos APs puedan ser metabolizados por varios CYPs y que, a veces, la importancia cuantitativa de un citocromo en la eliminación total de un AP puede depender de las dosis utilizadas (83), hace que estos estudios sean muy complejos (80). En este sentido sería interesante realizar el análisis de variantes alélicas de otros enzimas que participen en el metabolismo de los APs como el CYP1A2 o el CYP3A4, para analizar su efecto, juntamente con el del CYP2D6, en el riesgo de desarrollar EPS.

Los pacientes con enfermedades psiquiátricas, como esquizofrenia o trastorno bipolar, acostumbran a recibir varios fármacos aparte de los APs. En concreto, en nuestro estudio, de los 188 individuos que no presentaron EPS 108 (57.4%) tomaban otros fármacos y de los 80 pacientes que presentaron EPS lo hacían 57 pacientes (71.2%). Entre los fármacos diferentes a los APs que tomaban se encuentran benzodiazepinas, litio y antiepilépticos (**Tabla 56**). Es bien conocido que el CYP2D6, a diferencia de otros citocromos como el CYP1A2 o el CYP3A4, prácticamente no sufre fenómenos de inducción por otros fármacos o sustancias xenobióticas. No obstante, este citocromo sí que puede ser inhibido por una serie de fármacos como la quinidina, antidepresivos tricíclicos (clorfeniramina, clorpromazina y clormipramina), inhibidores de la recaptación de la serotonina (fluoxentina, paroxentina y sertralina), y otros como la meclorpramida, la metadona y el mibefradil, pudiendo interferir en los resultados. Parece que los fármacos diferentes a los APs que tomaban los pacientes de nuestro estudio no son inhibidores de este citocromo. No obstante, en nuestra base de datos para cada grupo farmacológico no se ha especificado el fármaco concreto administrado y, por esta razón no hemos podido estudiar las posibles interferencias metabólicas con los APs.

Por otra parte, estos pacientes acostumbran a recibir más de un AP, en concreto, en nuestro estudio un total de 29 pacientes controles (15%) y de 8 pacientes casos (10%) recibieron más de un APs durante el periodo de nuestro estudio. Esto podría dar una interacción entre los diversos APs administrados, de manera que un AP puede inhibir competitivamente el metabolismo del otro.

Tabla 56. Distribución de fármacos diferentes a los APs en el grupo de casos y de controles.

Fármacos	Controles	Casos
	No EPS (N=188)	EPS (N=80)
Benzodiazepinas	68	37
Litio	3	4
Antiepilépticos	14	5
Litio + Benzodiazepinas	7	6
Antiepilépticos + Benzodiazepinas	12	4
Antiepilépticos + Litio	4	1

15. IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE FARMACOGENÉTICA EN LA ESQUIZOFRENIA.

En el tratamiento de la esquizofrenia, la ausencia de predictores pre-clínicos de la respuesta hace que la selección de la medicación y la dosis óptimas se base en una estrategia de prueba y error (103). En esta práctica, la eficacia de los tratamientos escogidos no se pone de manifiesto hasta las dos semanas de tratamiento (292). Esto lleva a un alargamiento del periodo, antes del tratamiento definitivo. Estudios epidemiológicos han demostrado que entre el 10-20% de los pacientes no responden inicialmente al tratamiento AP. De los pacientes que responden, un 20-30% acaban presentando una recaída y, en algunos casos, desarrollan efectos adversos que causan la discontinuidad del tratamiento (293). Por todo ello, los pacientes suelen ver modificado su tratamiento en diversas ocasiones hasta que se consiguen las condiciones terapéuticas óptimas. Durante este tiempo los pacientes sufren los síntomas de la enfermedad, efectos adversos, problemas sociales, o incluso pueden cometer suicidio (294). Se ha observado que la ausencia de tratamiento correcto conlleva a un riesgo de recaídas hasta de cinco veces y a un aumento del tiempo de remisión en los siguientes episodios. Existe la hipótesis de que la psicosis podría ser “tóxica” y que la duración de los episodios psicóticos

complica el curso futuro de la enfermedad y está relacionada con una peor respuesta al tratamiento. Además, los ataques insidiosos con un retraso en la atención médica, son un indicador de mal pronóstico (7).

La investigación en farmacogenética puede mejorar esta situación ofreciendo predictores de la respuesta al tratamiento, permitiendo la elección del tratamiento más apropiado según el perfil genético de los pacientes (105) e identificando aquellos que son propensos a desarrollar efectos adversos (Figura 26). Esto llevaría a una disminución del período en el que la enfermedad está insuficientemente controlada o incontrolada, reduciendo los riesgos del tratamiento, aumentando el cumplimiento y la mejora de la enfermedad, con una consiguiente disminución de los costes sanitarios (293, 103). Así pues, los objetivos de la investigación farmacogenética en psiquiatría son varios, incluyendo la validación de dianas terapéuticas, la detección de factores que determinen la respuesta y la identificación de los efectos secundarios inducidos genéticamente (104).

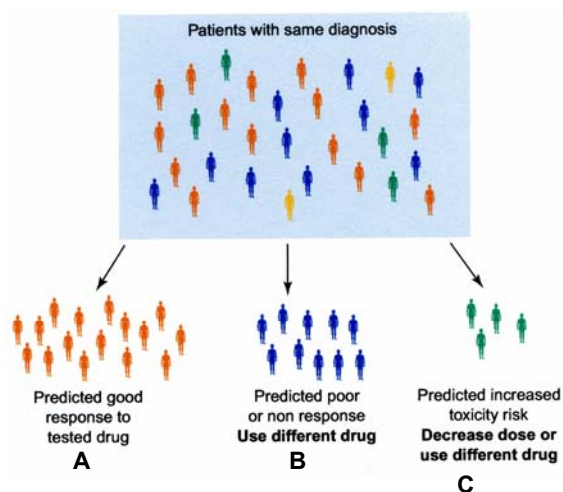


Figura 26. Potencial clínico de la farmacogenética (103). A: predicción de buena respuesta al fármaco testado; B: predicción de una respuesta pobre o ausente. Utilización de un fármaco diferente; C: predicción de un aumento de riesgo de toxicidad. Disminución de la dosis o utilización de fármacos diferente.

Un importante inconveniente del tratamiento con APs es la aparición de reacciones adversas. Entre el 25 y el 66% de los pacientes que no se adhieren a la terapia AP prescrita, citan los efectos adversos como la principal razón del incumplimiento. A pesar del aumento en la popularidad de los APs atípicos utilizados en los últimos años, los APs típicos aún se siguen prescribiendo con

frecuencia. Esto se puede deber en parte a que los APs atípicos conllevan otros efectos secundarios como la ganancia de peso y la sedación. Estos efectos adversos también pueden provocar un incumplimiento del tratamiento y pueden conllevar a morbilidad como la enfermedad cardiovascular, cáncer, osteoartritis, diabetes mellitus tipo dos y muertes prematuras (7, 293). Además, se debe tener en cuenta el factor económico a la hora de valorar los tratamientos APs. Los APs típicos son, comparativamente, más económicos que los APs atípicos (295). Por todo esto, una gran parte de los estudios de farmacogenética se han centrado en la evaluación de los efectos adversos producidos por el tratamiento AP. Nosotros nos hemos centrado en los EPS por provocar una gran discapacidad.

Los estudios de farmacogenética presentan una serie de ventajas en la búsqueda de factores que correlacionen con la respuesta a los APs. Comparativamente con el fenotipo, en el genotipado no hay riesgo ligado a la ingesta del marcador del fármaco y se evita la posibilidad de interacciones por fármacos coadministrados o por constituyentes de la dieta. El genotipado de un individuo es invariable, por lo que puede analizarse en cualquier momento de la vida, lo que facilita los estudios retrospectivos. Además, hay que tener en cuenta que la accesibilidad al genotipo mediante la utilización de muestras de sangre periférica, y los avances en las técnicas moleculares, han facilitado enormemente el genotipado de manera rutinaria en ensayos clínicos a gran escala (154, 294).

Finalmente, los estudios de farmacogenética pueden proporcionar también un mejor entendimiento de la patogenia de enfermedades y de efectos adversos, como en nuestro caso de la esquizofrenia y de los EPS.

-CONCLUSIONES-

1. La técnica diseñada para la detección de los cuatro polimorfismos en el gen *CYP2D6* ha presentado una total concordancia con las técnicas estándares para todos los genotipos.
2. Las frecuencias de los genotipos ECA I/D, COMTVa158Met, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6 obtenidas en la población general de referencia de nuestro estudio, han resultado similares a las descritas en otras poblaciones caucásicas.
3. Tanto el genotipo ECA DD como el alelo ECA D se comportan como un factor protector para la esquizofrenia, reduciendo el riesgo en un 70% y un 50%, respectivamente.
4. El polimorfismo COMTVa158Met y el haplotipo formado por este polimorfismo y el COMTA-278G, así como los cuatro polimorfismos en el gen *CYP2D6* analizados, no modificaron el riesgo de sufrir esquizofrenia.
5. En el estudio de riesgo de EPS, la edad actuó como factor protector, viéndose duplicado el riesgo de dicho efecto adverso en edades inferiores a 31 años. La dosis y la potencia del AP, en cambio, mostraron ser un factor de riesgo.
6. Tan sólo se ha observado una tendencia para el genotipo ECA ID y ECA DD a actuar como un factor de riesgo para la aparición de EPS en el grupo de pacientes con trastorno bipolar.
7. El genotipo COMT^{LL} y el alelo COMTL confieren, respectivamente, un 90% y un 70% de protección frente a los EPS a los pacientes con trastorno bipolar.
8. Los haplotipos A-G y A-A formados por el polimorfismo COMTA-278G y el polimorfismo COMTVa158Met han resultado estar relacionados con la aparición de EPS inducidos por AP en el grupo de pacientes con trastorno bipolar.

9. Los polimorfismos ECA I/D y COMTVal158Met presentan efectos independientes y no sinérgicos en relación con la aparición de EPS en el grupo de pacientes bipolares.
10. Para el grupo de pacientes esquizofrénicos, ni el polimorfismo COMTVal158Met ni el haplotipo formado por éste y el polimorfismo COMTA-278G parecen estar relacionados con la aparición de EPS inducidos por los APs, ya que no se ha encontrado ninguna asociación.
11. El polimorfismo CYP2D6*4 aumenta cinco veces el riesgo de EPS inducidos por AP. Para el genotipo PM, se ha detectado también una tendencia a su actuación como factor de riesgo de EPS.
12. Los polimorfismos CYP2D6*3, CYP2D6*5 y CYP2D6*6 no modificaron el riesgo de EPS inducidos por APs.

-BIBLIOGRAFÍA-

1. World Health Organization. Schizophrenia and public health. 1998.
2. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edition. Washington, DC. American Psychiatric Association. 2004.
3. Ho B-Ch., Black D.W., Andreasen N.C. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En: Fundamentos de Psiquiatría clínica. Hales R.E., Yudofsky S.C. Ed. Madsson. 2ª edición. 2005.pp 201-257.
4. Gelder M.G, López J.J., Ibar J., Andreasen N. Esquizofrenia y trastornos psicóticos agudos de carácter transitorio. En: Tratado de psiquiatría. Ed. Ars Medica. 1ª edición. 2003. pp 677-771.
5. Tamminga C.A and Holcomb H.H. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. Mol. Psychiatry. 2005. 10: 27-39.
6. Bromet E.J. and Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. Biol. Psychiatry. 1999. 46: 871-881.
7. Kelly D.L., Conley R.R., Carpenter W.T. First-episode schizophrenia. A focus on pharmacological treatment and safety considerations. Drugs. 2005. 65: 1113-1138.
8. Batel P. Addiction and schizophrenia. Eur. Psychiatry. 2000. 15: 115-122.
9. National Institute of Mental Health. Schizophrenia. National Institute of Mental Health (MD). 2005.
10. World Health Organization. Mental and neurological disorders. NMH Communications. Geneva. 2001.
11. Lewis D.A. and Lieberman J.A. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. 2000. Neuron. 28: 325-334.
12. Miyamoto S., LaMantia A.S., Duncan G.E., Sullivan P., Gilmore J.H., Lieberman J.A. Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia. Mol. Interv. 2003. 3: 27-39.
13. Kirov G., O'Donovan M.C., Owen M.J. Finding schizophrenia genes. J. Clin. Invest. 2005. 115: 1440-1448..
14. Walker E., Kestler L., Bollini A. Schizophrenia: etiology and course. Annu. Rev. Psychol. 2004. 55: 401-430.
15. Harrison P.J. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain. 1999. 122: 593-624.

16. Sawa A. and Snyder A.H. Schizophrenia: Diverse approaches to a complex disease. *Science*. 2002. 296: 692-695.
17. Abi-Dargham A. and Laurelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotics drugs in schizophrenia. Insights from brain imaging studies. *Eur. Psychiatry*. 2005. 20: 15-27.
18. Carlsson A., Waters N., Waters-Holm S., Tedroff J., Nilsson M., Carlsson M.L. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001. 41: 237-260.
19. Baldomero E.B and Bennasar M.R. Esquizofrenia y Dopamina. En: *Dopamina y esquizofrenia*. Ed Mayo, Barcelona. 2004. pp 77-99.
20. Ducan G.E., Sheitman B.B., Lieberman J.A. An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 1999. 29: 250-264.
21. Knapp M. and Kavanagh S. Economic outcomes and costs in the treatment of schizophrenia. *Clin. Ther.* 1997. 19: 128-138.
22. Wong A.H.C. and Van Tol H.H.M. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003. 27: 269-306.
23. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (Revision). *Am. J. Psychiatry*. 2002. 159 (suppl. 4).
24. National Institute of Mental Health. Bipolar Disorder. National Institute of Mental Health. Bethesda (MD). 2001. pp 1-28.
25. Dubovsky S.L., Davies R., Dubovsky A.N. Trastornos del estado del ánimo. En: *Fundamentos de Psiquiatría clínica*. Hales R.E., Yudofsky S.C. Ed. Madsson, 2ª edición. 2005. pp 259-360.
26. Kahn D.A., Keck P.E., Perlis R.H., Otto M.W., Ross R. Treatment of Bipolar Disorder: A Guide for patients and Families. Expert Consensus Guideline Series. 2004. pp 109-116.
27. World Health Organization. ICD-10: Mental and Behavioural disorders (chapter V). World Health Organization. 2003.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). 4th edition. Washington, DC. American Psychiatric Association. 2000.

29. Baldomero E.B and Bannasar M.R. Morfología del sistema dopaminérgico. En: Dopamina y esquizofrenia. Ed Mayo. Barcelona 2004. pp 19-34.
30. Florez J. and Pazos A. Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: Farmacología Humana. Flórez J., Armijo J.A., Mediavilla A. Ed. Masson. 4ª edición. Barcelona. 2003. pp 435-460.
31. Wise R.A. Neurobiology of addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1996. 6: 243-251.
32. <http://www.iladiba.com> (Revista Latinoamericana Virtual).
33. Elsworth J.D. and Roth R.H. Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 1997. 144: 4-9.
34. Pani L. Clinical implications of dopamine research in schizophrenia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002. 18: s3-s7.
35. Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004. 7 (suppl. 1): s1-s5.
36. Florez J. and Pazos A. Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. En: Farmacología Humana. Flórez J., Armijo J.A., Mediavilla A. Ed. Masson. 4ª edición. Barcelona. 2003. pp 255-279.
37. Baldomero E.B and Bannasar M.R. Fisiología del sistema receptoral dopaminérgico. En: Dopamina y esquizofrenia. Ed Mayo. Barcelona. 2004. pp 35-44.
38. Baldomero E.B and Bannasar M.R. Implicación del sistema dopaminérgico en las funciones del sistema nervioso central. En: Dopamina y esquizofrenia. Ed Mayo. Barcelona. 2004. pp 45-60.
39. Ganten D., Hermann K., Bayer C., Unger T., Lang R.E. Angiotensin Synthesis in the brain and increased turnover in hypertensive rats. *Science.* 1983. 221: 869-871.
40. Jenkins T.A., Allen A.M., Chai S.Y., MacGregor D.P., Paxinos G., Mendelsohn F.A.O. Interactions of angiotensin II with central dopamine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1996. 396: 93-103.

41. Banks R.J., Mozley L., Dourish C.T. The angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril inhibit apomorphine-induced oral stereotypy in the rat. *Neuroscience*. 1994. 58: 799-805.
42. Georgiev V., Stancheva S., Kambotova T., Getova D. Effects of angiotensin II on the vogel conflict paradigm and on the content of dopamine and noradrenaline in rat brain. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 1990. 16: 32-37.
43. Reardon K.A., Mendelsohn F.A., Chai S.Y., Horne M.K. The angiotensin convertin enzyme (ECA) inhibitor, perindopril, modifies the clinical features of Parkinson's disease. *Aust. N.Z.J. Med.* 2000. 30: 48-53.
44. Jenkins T.A., Mendelsohn F.A.O., Chai S.Y. Angiotensin-converting enzyme modulates dopamine turnover in the striatum. *J. Neurochem.* 1997. 68: 1304-1311.
45. Beckmann H., Saavedra J.M., Gattaz W.F. Low angiotensin-converting enzyme activity (kininase II) in cerebrospinal fluid of schizophrenics. *Biol. Psychiatry*. 1984. 19: 679-684.
46. Wahlbeck K., Rimon R., Fyhrquist F. Elevated angiotensin-converting enzyme (kininase II) in the cerebrospinal fluid of neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 1993. 9: 77-82.
47. Wahlbeck K., Ahokas A., Miettinen K., Nikkila H., Rimon R. Higer cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme levels in neuroleptic-treated than in drug-free patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1998. 24: 391-397.
48. Tenhunen J., Salminen M., Jalanko A., Ukkonen S., Ulmanen I. Structure of the rat catechol-O-methyltransferase gene: Separate promoters are used to produce mRNAs for soluble and membrana-bound forms of the enzyme. *DNA Cell Biol.* 1993. 12: 253-263.
49. Lotta T., Vidgren J., Tilgmann C., Ulmanen I., Melen K., Julkunen I., Taskinen J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the termolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*. 1995. 34: 4202-4210.
50. Matsumoto M., Weickert C.S., Akil M., Lipska B.K., Hyde T.M., Herman M.M., Kleinman J.E., Weinberger D.R. Catechol O-methyltransferase

- mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*. 2003. 116: 127-137.
51. Lundstrom K., Tenhunen J., Tilgmann C., Karhunen T., Panula P., Ulmanen I. Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. *Biochim. Biophys. Acta*. 1995. 1251: 1-10.
 52. Norton N., Kirov G., Zammit S., Jones G., Jones S., Owen R, Krawczka K.M., Williams n.M., O'Donovan M.C., Owen M.J. Schizophrenia and Functional Polymorphisms in the MAOA and COMT Genes: No Evidence for Association or Epistasis. *Am. J. Med. Genet*. 2002. 114: 491-496.
 53. Funke B., Malhorta A.K., Finn C.T., Plocik A.M., Lake S.L., Lencz T., De Rosse P., Kane J.M., Kucherlapati R. COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behav. Brain Funct*. 2005. 1: 1-9.
 54. Rang H.P and Dale M.M. Fármacos antipsicóticos. En: *Farmacología*. 4ª edición. 2000. pp 579-590.
 55. Kapur S. and Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D₂ receptors. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2003. 27: 1081-1090.
 56. Florez J. and Pazos A. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. En: *Farmacología Humana*. Flórez J., Armijo J.A., Mediavilla A. Ed. Masson. 4ª edición. Barcelona. 2003. pp 563-579.
 57. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hipotesis of schizophrenia. *Synapse*. 1987. 1: 133-152.
 58. Kapur S. and Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu. Rev. Med*. 2001. 52: 503-517.
 59. Krausz M. Efficacy review of antipsychotics. *Curr. Med. Res Opin*. 2002. 18: s8-s12.
 60. Miyamoto S., Duncan G.E., Marx C.E., Lieberman J.A. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotics drugs. *Mol. Psychiatry*. 2005. 10: 79-104.
 61. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional

- antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr. Res.* 1999. 35: 51-68.
62. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. 60: 553-564.
63. Gardner D.M., Baldessarini R.J., Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Can. Med. Assoc. J.* 2005. 172: 1703-1711.
64. Berk M. and Seetal D. Efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Drugs.* 2005. 65: 257-269.
65. Calabrese J.R., Elhaj O.E., Gajwani P., Gao k. Clinical Highlights in bipolar depression. Focus on atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry.* 2005. 66(suppl. 5): 26-29.
66. Ertugrul A. and Meltzer H. Antipsychotics drugs in bipolar disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2003. 6: 277-284.
67. Academic Highlights. The Scourge of EPS: Have atypical antipsychotics solved the problem. *J. Clin. Psychiatry.* 2000. 61: 955-962.
68. Kane J.M. Extrapiramidal side effects are unacceptable. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001. 11(suppl. 4) : s397-s403.
69. Barnes T.R.E. and Spence S.A. Movement disorders associated with antipsychotic drugs: clinical and biological implications. In: *The Psychopharmacology of schizophrenia*. Ed. M.A. Revely & J.F.W. Deakui, Annad editorial. London. 2000. pp 178-210.
70. Kulisevsky J. and Otermin P. Antipsicóticos y efectos extrapiramidales. *Neurología.* 2003. 18: 262-268.
71. Marangell L.B., Silver J.M., Goff D.C., Yudofsky S.C. Psicofarmacología y terapia electroconvulsiva. En: *Fundamentos de Psiquiatría clínica*. Hales R.E., Yudofsky S.C. Ed. Madsson. 2ª edición. 2005. pp 833-944.
72. Van Harten P.N., Hoek H.W., Kahn R.S. Forthightly review: Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ.* 1999. 319: 623-626.
73. Baldomero E.B and Bennasar M.R. Dopamina y patología psiquiátrica: depresión. En: *Dopamina y esquizofrenia*. Ed Mayo. Barcelona. 2004. pp 101-110.
74. Kapur S. and Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypotesis. *Am. J. Psychiatry.* 2001. 158: 360-369.

75. Jones H.M. and Pilowsky L.S. Dopamine and antipsychotic drug action revised. *Br. J. Psychiatry*. 2002. 181: 271-275.
76. Kasper S., Tauscher J., Küfferle C.B., Pezawas L., Quiner S. Dopamine- and serotonin-receptors in schizophrenia: results of imaging-studies and implications for pharmacotherapy in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 1999. 249 (suppl. 4): IV/83-IV/89.
77. Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. *Pol. J. Pharmacol*. 2000. 54: 299-312.
78. Mortimer A.M. Novel antipsychotics in schizophrenia. *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2004. 13: 315-329.
79. Holmes A., Lachowicz J.E., Sibley D.R. Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice; recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. *Neuropharmacology*. 2004. 47: 1117-1134.
80. Prior T.I. and Baker G.B. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J. Psychiatry. Neurosci*. 2003. 28: 99-112.
81. Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 2004. 369: 89-104.
82. Pirmohamed M. and Park B.K. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology*. 2003. 192: 23-32.
83. Dahl M.L. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics. *Clin. Pharmacokinet*. 2002. 41: 453-470.
84. De Leon J., Armstrong S.C., Cazza K.L. The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics*. 2005. 46: 262-273.
85. Brockmoller J., Kirchheiner J., Schmider J., Walter S., Sachse C., Muller-Oerlinghausen B., Roots I. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2002. 72: 438-452.
86. Chou W.H., Yan F.X., de Leon J., Barnhill J., Rogers T., Cronin M, Pho M., Xiao V., Ryder T.B., Lui W.W., Teiling C., wedlund P.J. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on

- outcome and costs associated with the severe mental illness. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000. 20: 246-251.
87. Coutts R.T. and Urichik L.J. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1999. 19: 325-354.
88. Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome P4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003. 33(suppl. 2): 17-22.
89. Schmith V.D., Campbell D.A., Sehgal S., Anderson W.H., Burns D.K., Middleton L.T., Roses A.D. Pharmacogenetics and disease genetics of complex diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003. 60: 1636-1646.
90. Owen M.J., Craddock N., O'Donovan M.C. Schizophrenia: genes at last?. *Trends Genet.* 2005. 21: 518-525.
91. Shifman S., Bronstein M., Sternfeld M., Pisante A., Weizman A., Reznik I., Spivak B., Grisaru N., Karp L., Schiffer R., et al. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2004. 128B: 61-64.
92. Badner J.A. and Gershon E.S. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2002. 7: 405-411.
93. Shifman S., Bronstein M., Sternfeld M., Pisante-Shalom A., Levlehman E., Weizman A., Reznik I., Spivak B., Grisaru N., Karp L., et al. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 2002. 71: 1296-1302.
94. Schumacher J., Jamra R.A., Freudenberg J., Becker T., Ohlraun S., Otte A.C., Tullius M., Kovalenko S., Boagert A.V., Maier W., et al. Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry.* 2004. 9: 203-207.
95. Maier W., Höfgen B., Zobel A., Rietschel M. Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005. 255: 159-166.
96. Berrettini W. Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2003. 123C: 59-64.

97. Prasad S., Semwal P., Deshpande S., Bhatia T., Nimgaonkar V.L., Thelma B.K. Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *J. Biosci.* 2002. 27: 35-52.
98. Owen M.J., Williams N.M., O'Donovan M.C. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol. Psychiatry.* 2004. 9: 14-27.
99. Berry N., Jobanputra V., Pal H. Molecular genetics of schizophrenia: a critical review. *J. Psychiatry Neurosci.* 2003. 28: 415-429.
100. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J. Intern. Med.* 2001. 250: 186-200.
101. Cichon S., Nöthen M.M., Rietschel M., Propping P. Pharmacogenetics of schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2000. 97: 98-106.
102. Vesell E.S. Advances in pharmacogenetics and pharmacogenomics. *J. Clin. Pharmacol.* 2000. 40: 930-938.
103. Johnson J.A. Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends Genet.* 2003. 19: 660-666.
104. Staddon S., Arranz M.J., Mancama D., Mata I., Kerwin R.W. Clinical implications of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychopharmacology.* 2002. 162: 18-23.
105. Arranz M.J. and Kerwin R.W. Advances in the pharmacogenetic prediction of antipsychotic response. *Toxicology.* 2003. 192: 33-35.
106. Ross J.S. and Ginsburg G.S. Integrating diagnostics and therapeutics: revolutionizing drug discovery and patient care. *Drug Discov. Today.* 2002. 7: 859-864.
107. Lewis B. The content of the genome. In: *Genes VIII*. Ed. Pearson Pentice Hall. 8th edition. 2004. pp 51-83.
108. Hamdi H.K. and Castellon R. A genetic variant of ACE increases cell survival: a new paradigm for biology and disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. 318: 187-191.
109. Strachan T. and Read A.P. Instability of the human genome: mutation and DNA repair. In: *Human Molecular Genetics*. Ed. Bios 2on edition. USA. 1999. pp 209-240.
110. Cargill M., Altshuler D., Ireland J., Sklar P., Ardlic K., Patil N., Lane C.R., Lin E.P., Kalyanaraman N., Nemesh J., et al. Characterization of single-

- nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat. Genet.* 1999. 22: 231-238.
- 111.** McLeod H. and Evans W.E. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001. 41: 101-121.
- 112.** Batzer M.A., Stoneking M., Alegria-Hartman M., Bazan H., Kass D.H., Shaikh T.H., Novick G.E., Joannou P.A., Scheer W.D., Herrera R.J., et al. African origin of human-specific polymorphic Alu insertions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. 91: 12288-12292.
- 113.** Dufour C., Casane D., Denton D., Wickings J., Corvol P., Jeunemaitre X. Human-chimpanzee DNA sequence variation in the four major genes of the renin angiotensin system. *Genomics.* 2000. 69: 14-26.
- 114.** Tiret L., Rigat B., Visvikis S., Breda C., Corvol P., Cambien F., Soubrier F. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am. J. Hum. Genet.* 1992. 51: 197-205.
- 115.** Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990. 86: 1343-1346.
- 116.** Cambien F., Poirier O., Lecerf L., Evans A., Cambou J.P., Arveiler D., Luc G., Bard J.M., Bard L., Ricard S., et al. Deletion polymorphism at the angiotensin-converting enzyme gene is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature.* 1992. 359: 641-644.
- 117.** Sharma P., Carter N.D., Barley J., Brown M.M. Molecular approach to assessing the genetic risk of cerebral infarction: deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin 1-converting enzyme. *J. Hum. Hypertens.* 1994. 8: 645-648.
- 118.** Morris B.J., Zee R.Y., Schrader A.P. Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals. *J. Clin. Invest.* 1994. 94: 1085-1089.
- 119.** Mendelsohn F.A., Jenkins T.A., Berkovic S.F. Effects of angiotensin II on dopamine and serotonin turnover in the striatum of conscious rats. *Brain Res.* 1993. 613: 221-229.

120. Arinami T., Liming L., Hiroshi M., Masanari I., Hideo H., Michio T. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol. Psychiatry*. 1996. 40: 1122-1127.
121. Segman R.H., Shapira Y., Modai I., Hamdan A., Zislin J., Heresco-Levy U., Kanyas K., Hirschmann S., Karni O., Finkel B., et al. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism: case-control association studies in schizophrenia, major affective disorder, and tardive dyskinesia and a family-based association study in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet*. 2002. 114: 310- 314.
122. Ouyang W.C., Wang Y.C., Hong C.J., Cheng C.Y., Tsai S.J. Association study of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and polydipsia. *Neuropsychology*. 2001. 44: 31-35.
123. Wahlbeck K., Ahokas A., Nikkila H., Miettinen K., Rimon R. A longitudinal study of cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme in neuroleptic-treated schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1997. 21: 591-599.
124. Arregui A., Mackay A.V., Spokes E.G., Iversen L.L. Reduced activity of angiotensin-converting enzyme in basal ganglia in early onset schizophrenia. *Psychol. Med*. 1980. 10: 307-313.
125. Illi A., Kampman O., Anttila S., Roivas M., Mattila K.M., Lehtimäki T., Leinonen E. Interaction between angiotensin-converting enzyme and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenics with poor response to conventional neuroleptics. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2003. 13: 147-151.
126. Inada T., Nakamura A., Iijima Y. Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia. *Am. J. Med. Genet*. 2003. 120B: 35-39.
127. Harrison P.J. and Weinberger D.R. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol. Psychiatry*. 2005. 10: 40-68.
128. Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C., Weinshilboum R.M. Human catechol – O - methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its

- potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. 1996. 6: 243-250.
- 129.** Chen J., Lipska B.K., Halim N., Ma Q.D., Matsumoto M., Melhem S., Kolachana B.S., Hyde T.M., Herman M.M., Apud J., et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am. J. Hum. Genet.* 2004. 75: 807-821.
- 130.** Palmatier M.A., Pakstis A.J., Speed W., Paschou P., Goldman D., Odunsi A. COMT haplotypes suggest P2 promoter region relevance for schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2004. 9: 859-870.
- 131.** Enoch M.A., Xu K., Ferro E., Harris C.R., Goldman D. Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr. Genet.* 2003. 13: 33-41.
- 132.** Ahsan H., Chen Y., Whittermore A.S., Kibriya M.G., Gurvich I., Senie R.T., Santella R.M. A family-based genetic association study of variants in estrogen-metabolism genes COMT and CYP1B1 and breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004. 85: 121-131.
- 133.** Nakamura A., Inada T., Kitao Y., Katayana Y. Association between catechol-o-methyltransferase (COMT) polymorphism and severe alcoholic withdrawal symptoms in male Japanese alcoholics. *Addict. Biol.* 2001. 6: 233-238.
- 134.** Vandenberg D.J., Rodriguez L.A., Miller I.T., Uhl G.R., Lachman H.M. High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *Am. J. Med. Genet.* 1997. 74: 439-442.
- 135.** Karayiorgou M., Altmeus M., Galke B.L., Goldman D., Murphy D.L., Ott J., Gogos J.A.. Genotype determining low catechol-o-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. 94: 4572-4575.
- 136.** Ohara K., Nagai M., Suziki Y., Ohara K. Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport* . 1998. 9: 1305-1308.
- 137.** Lachman H.M., Nolan K.A., Mohr P., Saito T., Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in

- schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry.* 1998. 155: 835-837.
- 138.** Strous R.D., Bark N., Parsia S.S., Volavka J., Lachman H.M. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behaviour. *Psychiatry Res.* 1997. 69: 71-77.
- 139.** Kotler M., Barak P., Cohen H., Averbuch I.E., Gringhpoon A., Gritsenko I., Nemanou L., Ebstein R.P. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am. J. Med. Genet.* 1999. 88: 628-633.
- 140.** Nolan K.A., Volavka J., Czobor P., Cseh A., Lachman H., Saito T., Tiihonen J., Putkonen A., Hallikainen T., Kotilainen I., et al. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr. Genet.* 2000. 10: 117-124.
- 141.** Daniels J.K., Williams N.M., Williams J., Jones L.A., Cardno A.G., Murphy K.C., Spurlock G., Riley B., Scambler P., Asherson P., et al. No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol-O-methyltransferase activity. *Am. J. Psychiatry.* 1996. 153: 268-270.
- 142.** Ohmori O., Shinkai T., Kojima H., Terao T., Suzuki T., Mita T., Abe K. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics. *Neurosci. Lett.* 1998. 243: 109-112.
- 143.** Herken H., Erdal M.E. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr. Genet.* 2001. 11: 105-109.
- 144.** Li T., Sham P.C., Vallada H., Xie T., Tang X., Murria R.M., Lui X., Collier D.A. Preferential transmission of the high activity allele of COMT in schizophrenia. *Psychiatr. Genet.* 1996. 6: 131-133.
- 145.** Li T., Ball D., Zhao J., Murray R.M., Liu X., Shan P.C., Collier D.A. Family-based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes: application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. *Mol. Psychiatry.* 2000. 5: 452.

146. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Callicott J.H., Mazzanti C.M., Straub R.E., Goldman D., Weinberg D.R. Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. 98: 6917-6922.
147. Craddock N., Dave S., Greening J. Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2001. 3: 284-298.
148. Gutierrez B., Bertranpetit J., Guillamat R., Valles V., Arranz M.J., Kerwin R., Fañanas L. Association analysis of the catechol-O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder. *Am. J. Psychiatry.* 1997. 154: 113-115.
149. Illi A., Matilla K.M., Kampman O., Anttila S., Roivas M., Lentimäki T., Leinonen E. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase a genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003. 53 : 111-122.
150. 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: 356-361.
151. Lai I.C., Wang Y.C., Lin C.C., Bai Y.M., Liao D.L., Yu S.C., Lin C.Y., Chen J.Y., Liou Y.J. Negative association between Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism and persistent tardive dyskinesia in schizophrenia. *J. Neural. Transm.* 2005. 112: 1107-1113.
152. Herken H., Erdal M.E., Böke Ö., Savas H.A. Tardive dyskinesia is not associated with the polymorphisms of 5-HT2A receptor gene, serotonin transporter gene and catechol-O-methyltransferase gene. *Eur. Psychiatry.* 2003. 18: 77-81.
153. Matsumoto C., Shinkai T., Hori H., Osamu O., Nakamura J. Polymorphisms of dopamine degradation enzyme (COMT and MAO) genes and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Psychiatr. Res.* 2004. 127: 1-7.
154. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2004. 369: 23-37.

155. Agúndez J.A.G., Jimenez F.J., Tejeda R., Ledesma M.C., Ortí M., Gasalla T., Molina J.A., Ruiz J., Coria F., Duarte J., et al. CYP2D6 Polymorphism is not associated with essential tremor. *Eur. Neurol.* 1997. 38: 99-104.
156. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005. 5: 6-13.
157. Sachse C., Brockmöller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am. J. Hum. Genet.* 1997. 60: 284-295.
158. Ingelman-Sundberg M., Oscarsson M., McLellan R.A. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci.* 1999. 20: 342-349.
159. Topic E., Stefanovic M., Ivanisevic A.M., Blazinic F., Culav J., Skocilic Z. CYP2D6 genotyping in patients on psychoactive drug therapy. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000. 38: 921-927.
160. Hiroi T., Imaoka S., Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. 249: 838-843.
161. Kurth M.V. and Kurth J.H. Variant cytochrome P450 CYP2D6 allelic frequencies in Parkinson's disease. *Am. J. Med. Genet.* 1993. 48: 166-168.
162. Agúndez J.A., Jiménez-Jimenez F., Luengo A., Bernal M.L., Molina J.A., Ayuso L., Vazquez A., Parra J., Duarte J., Coria F., et al. Association between the oxidative polymorphism and early onset of Parkinson's disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995. 57: 291-298.
163. Lucotte G., Turpin J.C., Gerard N., Panserat S., Krishnamoorthy R. Mutation frequencies of the cytochrome CYP2D6 gene in Parkinson disease patients and in families. *Am. J. Med. Genet.* 1996. 67: 361-365.
164. Stefanovic M., Topic E., Ivanisevic A.M., Relja M., Korsic M. Genotyping of CYP2D6 in Parkinson's Disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000. 38: 929-934.
165. Smith C.A.D., Gough A.C., Leigh P.N., Summers B.A., Harding A.E., Maranganore D.M., Sturman S.G., Schapira A.H., Williams A.C., et al.

- Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease. *Lancet*. 1992. 339: 1375-1377.
- 166.** Rostami-Hodjegan A., Lennard M.S., Woods H.F., Tucker G.T. Meta-analysis of studies of the CYP2D6 polymorphism in relation to lung cancer and Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*. 1998. 8: 227-238.
- 167.** Nicholl D.J., Bennett P., Hiller L., Bonifati V., Vanacore N., Fabrini G., Marconi R., Colosimo C., Lamberti P., Stocchi F., et al. A study of five candidate genes in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Neurology*. 1999. 5: 1415-1421.
- 168.** Saitoh T., Xia Y., Chen X., Masliah E., Galasko D., Shults C. The CYP2D6B mutant allele is overrepresented in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol*. 1995. 37: 110-112.
- 169.** Borlak J.T., Harsany V., Schneble H., Haegele K.D. pNAT and CYP2D6 gene polymorphism in epileptic patients. *Biochem. Pharmacol*. 1994. 48: 1717-1720.
- 170.** Llerena A., Edman G., Cobaleda J., Benitez J., Schalling D., Bertilsson L. Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity. Suggestion of an endogenous neuractive substrate or product of the cytochrome P4502D6. *Acta Psychiatr. Scand*. 1993. 87: 23-28.
- 171.** Armstrong M., Daly A.K., Blennerhassett R., Ferrier N., Idle J.R. Antipsychotic drug-induced movement disorders in schizophrenic in relation to CYP2D6 genotype. *Br. J. Psychiatry*. 1997. 170: 23-26.
- 172.** Andreassen O.A., MacEwan T., Gulbrandsen A.K., McCreddie R.G., Steen V.M. Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. *Psychopharmacol*. 1997. 131: 174-179.
- 173.** Spina E., Campo G.M., Calandra S., Caputi A.P., Carrillo J.A., Benitez J. Debrisoquine oxidation in an Italian population: a study on healthy subjects and schizophrenic patients. *Pharmacol. Res*. 1992. 25: 43-50.
- 174.** Hadasova E., Franke G., Zschesche M., Ceskova E., Zelenkova O., Siegmund W. Debrisoquine 4-hydroxylation and sulphamethazine N-acetylation in patients with schizophrenia and major depression. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1996. 41: 428-431.

175. Spina E., Gitto C., Avenoso A., Campo G.M., Caputi A.P., Peruca E. Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. 51: 395-398.
176. Scordo M.G., Spina E., Romeo P., Dahl M.L., Bertilsson I., Johansson I., Sjöqvist F. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenics patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000. 56: 679-683.
177. De Leon J., Barnhill J., Rogers T., Boyle J., Chou W., Wedlund P.J. Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital. *Am. J. Psychiatry.* 1998. 155: 1278-1280.
178. Chen S., Chou W.H., Vlouin R.A., Mao Z., Humphries L.L., Meek Q.C., Neil J.R., Martin W.L., Hays L.R., Wedlund P.J. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996. 60: 522-534.
179. Vandel P., Haffen E., Vandel S., Bonin B., Nezelof S., Sechter D., Broly F., Bizourad P., Dalery J. Drug extrapyramidal side effects. CYP2D6 genotypes and phenotypes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999. 55: 659-665.
180. Arthur H., Dahl M.L., Siwers B., Sjöqvist F. Polymorphic drug metabolism in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995. 15: 211-216.
181. Kapitany T., Meszaros K., Lenzinger E., Shindler S.D., Barnas C., Fuchs K., Sieghart W., Aschauer H.N., Kasper S. Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1998. 32: 101-106.
182. De Leon J., Susce M.T., Pan R.M., Fairchild M., Koch W.H., Wedlund P.J. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J. Clin. Psychiatry.* 2005. 66: 15-27.
183. Baumann P., Broly F., Kosel M., Eap C.B. Ultrarapid metabolism of clomipramine in a therapy-resistant depressive patient, as confirmed by CYP2D6 genotyping. *Pharmacopsychiatry.* 1998. 31: 72.

184. Bertilsson L., Dahl M.L., Sjöqvist F., Aberg-Wistedt A., Humble M., Johansson I., Lundquist E., Ingelman-Sundberg M. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylation of debrisoquine. *Lancet*. 1993. 341: 63.
185. Kawanishi C., Furuno T., Kishida I., Matsumura T., Kosaka K. A patient with treatment-resistant schizophrenia and cytochrome P450IID6 gene duplication. 2002. *Clin. Genet*. 61: 152-154.
186. Kawanishi C., Lundgren S., Agren H. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of no response. A pilot study. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2004. 59: 803-807.
187. Aparici M. Polimorfismos en los receptores dopaminérgicos D2 y D3, y en el transportador de dopamina DAT, y su relación con el riesgo de síntomas extrapiramidales por antipsicóticos y con el riesgo de esquizofrenia. Tesis Doctoral. 2006.
188. Lafuente M.J., Casterad X., Trias M., Ascaso C., Molina R., Ballesta A., Zheng S., Wiencke J.K., Lafuente A. NAD(P)H: quinone oxidoreductase-dependent risk for colorectal cancer and its association with the presence of K-ras mutations in tumors. *Carcinogenesis*. 2000. 21: 1813-1819.
189. Woods S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical - antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*. 2003. 64:663-667.
190. Baldesarini R.J. and Tarazi F.K. Drugs and the treatment of Psychiatric Disorders: Psychosis and Mania. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Goodman Gilman A. 2001 Eds. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 10th edition. McGraw-Hill. New York. pp 485-521.
191. Lindpaintner K., Pfeffer M.A., Kreutz R., Stampfer M.J., Grodstein F., LaMotte F., Buring J., Hennekens C.H. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med*. 1995. 332: 706-711.
192. Lavigne J.A., Helzlsouer K.J., Huang H.Y., Strickland P.T., Bell D.A., Selmin O., Watson M.A., Hoffman S., Comstock G.W., Yager J.D. An association between the allele coding for a low activity variant of

- catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. *Cancer Res.* 1997. 57: 5493-5497.
- 193.** Gassó P. Polimorfismos en los enzimas COMT, MAOA y MAOB y en los citocromos CYP1A2 y CYP2D6, y su relación con el riesgo de síntomas extrapiramidales por antipsicóticos y con el riesgo de esquizofrenia. Tesis doctoral (en realización).
- 194.** Hersberger M., Marti-Jaun J., Rentsch K., Hänseler E. Rapid detection of the CYP2D6*3, CYP2D6*4, and CYP2D6*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6*5 allele by multiplex long PCR. *Clin. Chem.* 2000. 46: 1072-1077.
- 195.** Sistonen J., Fuselli S., Levo A., Sajantila A. CYP2D6 genotyping by multiplex primer extension reaction. *Clin. Chem.* 2005. 51: 1291-1295.
- 196.** Stüven T., Griese E.U., Kromer H.K., Eichelbaum M., Zanger U.M. Rapid detection of CYP2D6 null alleles by long distance-and multiplex-polymerase chain reaction. *Pharmacogenetics.* 1996. 6: 417-421.
- 197.** Menoyo A., del Rio E., Baiget M. Characterization of variant alleles of cytochrome CYP2D6 in a Spanish population. *Cell Biochem. Funct.* 2006. 24: 381-385.
- 198.** Zackrisson A.L., Lindblom B. Identification of CYP2D6 alleles by single nucleotide polymorphisms analysis using pyrosequencing. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003. 59: 521-526.
- 199.** Chou W.H., Yan F.X., Weilert D.K.R., Ryder T.B., Liu W.W., Perbost C., Fairchild M., de Leon J., Koch W.H., Wedlund P.J. Comparison of two CYP2D6 genotyping methods and assessment of genotype-phenotype relationships. *Clin. Chem.* 2003. 49: 542-551.
- 200.** Marez D., Legrand M., Sabbagh N., Guidice J.M., Spire C., Lafitte J.J., Meyer U.A., Broly F. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics.* 1997.7: 193-202.
- 201.** Marshall R.P., Webb S., Bellingan G.J., Montgomery H.E., Chaudhari B., McAnulty R.J., Humphries S.E., Hill M.R., Laurent G.J. Angiotensin converting enzyme Insertion/Deletion polymorphism is associated with

- susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. 166: 646-650.
- 202.** Pauls J., Bandelow B., R  ther E., Kornhuber J. Polymorphism of the gene of angiotensin converting enzyme: lack of association with mood disorder. *J. neural. Transm.* 2000. 107: 1.361-1.366.
- 203.** Álvarez R., Reguero J.R., Batalla A., Iglesias-Cubero G., Cortiba A., Álvarez V., Coto E. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Circovasc. Res.* 1998. 40: 375-379.
- 204.** Álvarez R., González P., Batalla A., Reguero J.R., Iglesias-Cubero G., Hevia S., Cortina A., Mereiro E., González I., Álvarez V., Coto E. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. *Nitric Oxide.* 2001. 5: 343-348.
- 205.** Rodríguez-Pérez J.C., Rodríguez-Esparrag  n F., Hernández O., Anabitarte A., Losada A., Medina A., Hernandez E., Fiuza D., Avalos O., Yunis C., Ferrario C.M. Association of Angiotensinogen M235T and A (-6)G Gene Polymorphism with Coronary Herat disease with independende of essential hipertensi  n: the PROCAGENE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. 37: 1536-1542.
- 206.** Mata-Balaguer T.M., Herr  n R., Ruiz-Rej  n C., Ruiz-Rej  n M., Garrido-Ramos M.A., Ruiz-Raj  n F. Angiotensin-converting enzyme and p22^{phox} polymorphisms and the risk of coronary herat disease in a low-risk spanish population. *Int. J. Cardiol.* 2004. 95: 145-151.
- 207.** Panza F., Solfrizz V., D'Introno A., Colacicco A.M., Capurso C., Kehoe P.G., Capurso A. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism in centenarians: different allele frequencies between the north and south of europe. *Exp. Gerontol.* 2003. 38: 1015-1020.
- 208.** Palmatier M.A., Kang M., Kidd K.K. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol. Psychiatry.* 1999. 46: 557-567.
- 209.** Fan J.B., Zhang C.S., Gu N.F., Li X.W., Sun W.W., Wang H.Y., Fang G.Y., St Clair D., He L. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met

- functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol. Psychiatry*. 2005. 57: 139-144.
- 210.** Dauvilliers Y., Neidhart E., Lecendreux M., Billiard M., Tafti M. MAO-A and COMT polymorphisms and gene effects in narcolepsy. *Mol. Psychiatry*. 2001. 6: 637-372.
- 211.** Laforest L., Wikman H., Benhamou S., Saarikoski S.T., Bouchardy C., Hirvonen A., Dayer P., Husgafrel-Pursiainen K. CYP2D6 gene polymorphism in caucasian smokers: lung cancer susceptibility and phenotype-genotype relationships. *Eur. J. Cancer*. 2000. 36: 1825-1832.
- 212.** Tamminga W.J., Wemer J., Oosterhuis B., de Zeeuw R.A., Leij L.F., Jonkman J.H.. The prevalence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in a population of healthy Dutch samples. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2001. 57: 717-722.
- 213.** Gawronska-Szklarz R, Wójcicki M, Kuprianowicz A, Kedzierska K, Kedzierski M, Górnik K, Pawlik A. CYP2D6 and GSTm1 genotypes in a Polish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1999. 55: 389-392.
- 214.** Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmöller J., Frötschl R., Köpke K., Gerloff T., Chermov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and p-glycoprotein in a Russian population. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2003. 59: 303-312.
- 215.** Zackrisson A.L., Holmegren P., Gladh A.B., Ahlmer J., Lindblom B. Fatal intoxication cases; cytochrome P450 2D6 and 2C19 genotypes distributions. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2004. 60: 547-552.
- 216.** Scordo M.G., Caputi A.P., D'Arrigo C., Favaa G., Spina E. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol. Res*. 2004. 50: 195-200.
- 217.** Bozina N., Granic P., Lalic Z., Tramisak I., Lovric M., Stavljenic-Rukavina A. Genetic polymorphisms of cytochrome P450; CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in a Croatian population. *Crot. Med. J*. 2003. 44: 425-428.
- 218.** Sabbagh N., Brice A., Marez D., Dürr A., Legand M., Guidice J.M., Destée A., Agid Y., Broly F. CYP2D6 polymorphism and Parkinson's disease susceptibility. *Mov. Disorder*. 1999. 14: 230-236.

- 219.** Aynacioglu A.S., Sachse C., Bozkurt A., Kortunay S., Nacak M., Schroder T., Kayaalp S.O., Roots I., Brockmoller J. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. 66: 185-192.
- 220.** García-Martín E., Martínez C., Ladero J.M., Agúndez J.A. Interethnic and intraethnic variability of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in healthy individuals. *Mol. Diagn. Ther.* 2006.10: 29-40.
- 221.** Agúndez J.A., Gallardo L., Ledesma M.C., Lozano L., Rodríguez-Lescure A., Pontes J.C., Iglesias-Moreno M.C., Poch J., Ladero J.M., Benitez J. Functionally active duplications of the CYP2D6 gene are more prevalent among larynx and lung cancer patients. *Oncology.* 2001. 6: 59-63.
- 222.** Bernal M.L., Sinues B., Johansson L., McLellan R.A., Wennerholm A., Dahl M.L., Ingelman-Sundberg M., Bertilsson L. Ten percent of North Spanish individuals carry duplicated or triplicated CYP2D6 genes associated with ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Pharmacogenetics.* 1999. 9: 657-660.
- 223.** Schächter F., Faure-Delanef L., Guénot F., Rouger H., Froguel P., Lesueur-Ginot L., Cohen D. Genetic associations with human longevity at the APO E and ACE loci. *Nature Gen.* 1994. 6: 29-32.
- 224.** Blanché H., Cabanne L., Sahbatou M., Thomas G. A study of french centenarians : are ACE and APO E associated with longevity ?. *Life Sci.* 2001. 324: 129-135.
- 225.** Hessner M.J., Dinauer D.M., Kwiatkowski R., Neri B., Raife T. Age-dependent prevalence of vascular disease-associated polymorphism among 2.689 volunteer blood donors. *Clin. Chem.* 2001. 47: 1879-1884.
- 226.** Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Steffensen R., Sorensen T.I., Jensen G., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism: ischemic heart disease and longevity in 10.150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart study. *Circulation.* 1997. 5: 2.358-2.367.
- 227.** Galinsky D., Tysoe C., Brayne C.E., Easton D.F., Huppert F.A., Dening T.R., Paykel E.S., Rubinsztein D.C. Analysis of apo E/apo C-I, angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase

- genes as candidates affecting human longevity. *Atherosclerosis*. 1997. 129: 177-183.
- 228.** Bray N.J. and Owen M.J. Searching for schizophrenia genes. *Trends Mol. Med.* 2001. 7: 169-174.
- 229.** Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. Association between a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am. J. Psychiatry*. 2003. 160: 469-476.
- 230.** Baldomero E.B and Bennasar M.R. Sistemas dopaminérgicos y trastornos por dependencia de sustancias psicoactivas. En: *Dopamina y esquizofrenia*. Ed Mayo. Barcelona. 2004. pp 121-139.
- 231.** Wahlbeck K., Heikki N., Rimón R., Ahokas A. Current antipsychotics dose correlates to mononuclear cell counts in the cerebrospinal fluid of psychotic patients. *Psychiatry Res.* 2000. 93: 13-19.
- 232.** Tsutsumi K. and Saavedra J.M. Differential development of angiotensin II receptor subtypes in the rat brain. *Endocrinology*. 1991. 128: 630-632.
- 233.** Jenkins T.A., Chai S.Y., Howells D.W., Mendelsohn F.A.O. Intrastratial angiotensin II induces turning in 6-hydroxy dopamine lesioned rats. *Brain Res.* 1995. 691: 213-216.
- 234.** Allen A.M., MacGregor D.P., Chai S.Y., Donnan G.A., Kaczmarczyk S., Richardson K., Kalnins R., Ireton R., Mendelsohn F.A. Angiotensin II receptor binding associated with nigrostriatal dopaminergic neurons in human basal ganglia. *Ann. Neurol.* 1992. 32: 339-344.
- 235.** Chai S.Y., Mendelsohn F.A.O., Paxinos G. Angiotensin converting enzyme in rat brain visualised by quantitative in vitro autoradiography. *Neuroscience*. 1987. 20: 615-627.
- 236.** Herpfer I. and Lieb K. Substance P and substance P receptor antagonists in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *World J. Biol. Psychiatry*. 2003. 4: 56-63.
- 237.** Lieb K., Treffurth Y., Berger M., Fiebich B.L. Substance P and affective disorders: new treatment opportunities by neurokinin 1 receptor antagonists ?. *Neuropsychobiology*. 2002. 45 (suppl. 1): 2-6.
- 238.** Zhu X., McKenzie C.A., Forresler T., Nickerson D.A., Broeckel U., Schinkert H., Doering A., Jacob H.J., Coper R.S., Rieder M.J.

- Localization of a small genomic region associated with elevated ACE. *Am. J. Hum. Genet.* 2000. 67: 1144-1153.
- 239.** Scambler P.J., Kelly D., Lindsay E., Willianson R., Goldberg R., Shprintzen R., Wilson D.I., Goodship J.A., Cross I.E., Burn J. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet.* 1992. 339: 1138-1139.
- 240.** Murphy K.C. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet.* 2002. 359: 426-430.
- 241.** Karayiorgou M., Morris M.A., Gos A., Nestadt G., Wolyniec P.S., Lassetter V.K., Eisen H., Childs B., Kazazian H.K., Kucherlapate R., et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. 92: 7612-7616.
- 242.** Vallada H., Gill M., Shan P., Lin L.C.C., Nanko S., Asheron P., Murria R.M., McGuffen P., Owen M., Collier D. Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 1995. 60 : 139-146.
- 243.** De Chaldee M., Laurent C., Thibout F., Martinez M., Samolyk D., Petit M., Campion D., Mallet J. Linkage disequilibrium on the COMT gene in French schizophrenics and controls. *Am. J. Med. Genet.* 1999. 88B: 452-457.
- 244.** Liou Y.J., Tsai S.J., Hong C.J., Wang Y.C., Lai I.C. Association analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenics patients in Taiwan. *Neuropsychobiology.* 2001. 43: 11-14.
- 245.** Handoko H.Y., Nyholt D.R., Hayward N.K., Nertney D.A., Hannah D.E., Windus L.C., McCormack C.M., Smith H.J., Filippich C., James M.R., Mowry B.J. Separate and interacting effects within the catechol-O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2005. 10: 589-597.
- 246.** Park T.W., Yoon K.S., Kin J.H., Park W.Y., Hirvonen A., Kang D. Functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002. 12: 299-303.
- 247.** Männistö P.T. and Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol. Rev.* 1999. 51: 593-628.

- 248.** Kremer I., Pinto M., Murad I., Muhaheed M., Bannoura I., Muller D.J., Schulze T.G., Reshef A., Blanaru M., Gathas S., et al. Family-based and case-control study of catechol-O-methyltransferase in schizophrenia among Palestinian Arabs. *Am. J. Med. Genet.* 2003. 119B: 35-39.
- 249.** Cogos J.A., Morgan M., Luine V., Santha M., Ogawa S., Pfaff D.W., Karayiorgou M. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behaviour. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. 95: 9991-9996.
- 250.** De Mille M.M.C., Kidd J.R., Ruggeri V., Palmatier M.A., Goldman D., Odunsi A., Okonofua F., Grigorenko E., Schulz L.O., Bonne-Tamir B., et al. Population variation in linkage disequilibrium across the COMT gene considering promoter region and coding region variation. *Hum. Genet.* 2002. 111: 521-537.
- 251.** Xie T., Ho S.L., Rasusden D.B. Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol. Pharmacol.* 1999. 56: 31-38.
- 252.** Bray N.J., Buckland P.R., Williams N.M., Williams H.J., Norton N., Owen M.J., O'Donovan M.C. A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain. *Am. J. Hum. Genet.* 2003. 73: 152-161.
- 253.** Strous R.D., Bark N., Parsia S.S., Volavka J., Lachman H. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatr. Res.* 1997. 69: 71-77.
- 254.** Fonne-Pfister R., Bargetzi M.J., Meyer U.A. MPTP, the neurotoxin inducing Parkinson's disease, is a potent competitive inhibitor of human and rat cytochrome P450 isozymes (P450buf1, P450db1) catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987. 148: 1144-1150.
- 255.** Gilham D.E., Cairins W., Paine M.J., Modi S., Paulson R., Roberts G.C., Wolf C.R. Metabolism of MPTP by cytochrome P4502D6 and the demonstration of 2D6 mRNA in human fetal and adult brain by in situ hybridization. *Xenobiotica.* 1997. 27: 111-125.

- 256.** Chinta S.J., Pai H.V., Upadhy S.C., Boyd M.R., Ravindranath V. Constitutive expression and localization of the major drug metabolizing enzyme cytochrome P4502D in human brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2002. 103: 49-61.
- 257.** Hiroi T., Kishimoto W., Chow T., Imaoka S., Igarashi T., Funai Y. Progesterone oxidation by cytochrome P4502D isoforms in the brain. *Endocrinology.* 2001. 142: 3901-3908.
- 258.** Yu A.M., Idler J.R., Byrd L.G., Krausz K.W., Kupfer A., Gonzalez F.J. Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6. *Pharmacogenetics.* 2003. 13: 173-181.
- 259.** Philips S.E., Rozdilsky B., Boulton A.A. Evidence for the presence of m-tyramine, tryptamine, and phenylethylamine in the rat brain and several areas of the human brain. *Biol. Psychiatry.* 1978. 13: 51-57.
- 260.** Lemberger L., Kuntzman R., Conney A.H., Burns J.J. Metabolism of tyramine to dopamine by liver microsomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1965. 150: 292-297.
- 261.** Niwa T., Hiroi T., Tsuzuki D., Yamamoto S., Narimatsu S., Fukuda T., Azuma J., Funar Y. Effect of genetic polymorphism on the metabolism of endogenous neuroactive substances, progesterona and p-tyramine, catalyzed by CYP2D6. *Mol. Brain Res.* 2004. 129: 117-123.
- 262.** Smith I. and Kellow A.H. Aromatic amines and Parkinson's disease. *Nature.* 1969. 221: 1261.
- 263.** Juorio A.V. A possible role for tyramines in brain function and some mental disorders. *Gen. Pharmacol.* 1982. 13: 181-183.
- 264.** Roberts R.L., Luty S.E., Mulder R.T., Joyce P.R., Kennedy M.A. Association between cytochrome P4502D6 genotype and harm avoidance. *Am. J. Med. Gen.* 2004. 127B: 90-93.
- 265.** Sindrup S.H., Poulsen L., Broesen K., Arendt-Nielsen L., Gram L.F. Are poor metabolizers of spartine/debrisoquine less pain tolerant than extensive metabolizers?. *Pain.* 1993. 53: 335-339.
- 266.** Joost O., Taylor C.A., Thomas C.A., Cupples A., Saint-Hilaire M.H., Feldman R.G., Baldwin C.T., Myers R.H. Absence of effects of seven functional mutations in the CYP2D6 gene in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1000. 14: 590-595.

267. Chen C.H., Hung C.C., Wei F.C., Koong F.J. Debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genetic polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in Chinese patients from Taiwan. *Psychiatr. Genet.* 2001. 11: 153-155.
268. Casey D.E. Pathophysiology of antipsychotics drug-induced movement disorders. *J. Clin. Psychiatry.* 2004. 65: 25-28.
269. McConville B.J. and Sorler M.T. Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses. *J. Clin. Psychiatry.* 2004. 65: 20-29.
270. Lewis R. Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms. 1998. *Can. J. Psychiatry.* 43: 596-604.
271. Labelle A., Light M., Dunbar F. Risperidone treatment of out patients with schizophrenia: no evidence of sex differences in treatment response. *Can. J. Psychiatry.* 2001. 46: 534-541.
272. Nasrallah H.A., Churchill C.M., Hamdan-Allan G.A. Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1988. 145: 1455-1456.
273. Cavazzoni P.A., Berg D.H., Kryzhanovskaya L.A., Briggs S.D., Roddy T.E., Tohen M., Kane J.M. Comparison of treatment-emergent extrapyramidal symptoms in patients with bipolar mania or schizophrenia during olanzapine clinical trials. *J. Clin. Psychiatry.* 2006. 67: 107-113.
274. Hamra B.J., Nasrallah H.A., Clancy J., Finn R. Psychiatric diagnosis and risk for tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1983. 40: 346-347.
275. Khanna R., Das A., Damodaran S.S. Prospective study of neuroleptic-induced dystonia in mania and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1992. 149: 511-513.
276. Simpson G.M. and Singh H. Neuroleptic-induced dystonia. *Am. J. Psychiatry.* 1989. 146 (7): 945.
277. Rieder A.J., Taylor S.L., Clark A.G., Nickerson D.A. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat. Genet.* 1999. 22: 59-62.
278. Giros B., Jber M. Jones S.R., Wightman R.M., Caron M.G. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature.* 1996. 379: 606-612.

- 279.** Sesack S.R., Hawrylak V.A., Matus C., Guido M.A., Levey A.I. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J. Neurosci.* 1998. 18: 2697-2708.
- 280.** Mazei M.S., Pluto C.P., Kirrbride B., Pehek E.A. Effects of catecholamine uptake blockers in the caudate-putamen and subregions of the medial prefrontal cortex of the rat. *Brain Res.* 2002. 936: 58-67.
- 281.** Karoum F., Chrapusta S.J., Egan M.F. 3-methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex; reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J. Neurochem.* 1994. 63: 972-979.
- 282.** Huotari M., Gogos J.A., Karayiorgou M., Koponen I., Forsberg M., Raasmaja A., Hyttinen J., Mannisto P.T. Brain catecholamine metabolism in catechol-O-methyltransferase (COMT)-deficient mice. *Eur. J. Neurosci.* 2002. 15: 246-256.
- 283.** Kastner A., Anglade P., Bounaix C., Daimer P., Javoy-Agid F., Bromet N., Agid Y., Hirsch E.C. Immunohistochemical study of catechol-O-methyltransferase in the human mesostriatal system. *Neuroscience.* 1994. 62: 449-457.
- 284.** Malhotra, A.K., Kestker, L.J., Mazzanti, C., Bates, J.A., Goldberg, T.E., Goldman, D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am. J. Psychiatry.* 2002. 159: 652-654.
- 285.** Akil M., Kolochana B.S., Rothmond D.A., Hyde T.M., Weinberger D.R., Kleinman J.E. Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *J. Neurosci.* 2003. 23: 2008-2013.
- 286.** McIntyre R.S. and Konarski J.Z. Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2005. 66: 28-36.
- 287.** Weinberg D. Dopamine, the prefrontal cortex, and a genetic mechanism of schizophrenia. In: *Dopamine in the pathophysiology and treatment of schizophrenia.* Ed. Kapur S. and Lecubrier Y. Martin Dunitz, Taylor and Francis Group. London. 2003. pp 129-154.

- 288.** Tenhunen J., Salminer M., Lunström K., Kiviluoto T., Savolainen R., Ulmaner I. Genomic organization of the human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur. J. Biochem.* 1994. 223: 1049-1059.
- 289.** Casey D.E. Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995. 10: 105-114.
- 290.** Eichelbaum M. and Gross A.S. The genetic polymorphism of debrisoquine/spartine metabolism- clinical aspects. *Pharmacol. Ther.* 1990. 43: 377-394.
- 291.** Jaanson P., Marandi T., Kiivet R.A., Vasar V., Vään S., Svensson J.O., Dahl M.L. Maintenance therapy with zuclopenthixol decaonate : associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology.* 2002. 162 : 67-73.
- 292.** Malhorta A.K. Pharmacogenomics and schizophrenia: clinical implications. *Pharmacogenomics J.* 2001. 1: 109-114.
- 293.** Basile V.S., Masellis M., Potkin S.G., Kennedy J.L. Pharmacogenomics in schizophrenia : the quest for individualized therapy. *Hum. Mol. Genet.* 2002. 11: 2517-2530.
- 294.** Malhorta A.K., Murphy G.M., Kennedy J.L. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am. J. Psychiatry.* 2004. 161: 780-796.
- 295.** Clark A.F. and Lewis S.W. Treatment of schizophrenia in childhood and adolescence. *J. Child. Psychol. Psychiatry.* 1998. 39: 1071-1081.

-ANEXO-

A. ARTÍCULOS QUE HAN SURGIDO DE ESTA TESIS

1. Crescenti A., Mas S., Gassó P., Baiget M., Bernardo M., Lafuente A. Simultaneous genotyping of CYP2D6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms in a spanish population through multiplex long-PCR and minisequencing single base extension (SBE) analysis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* (aceptado para su publicación).
2. Crescenti A., Lafuente A., Bernardo M., Mas S., Gassó P., Deulofeu R., Parellada E., Catalan R. Ins/Del polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme (ACE) gene is associated with schizophrenia in a spanish population. *Eur. Neuropsychopharm.* (pendiente de evaluación).
3. Mas S., Crescenti A., Gassó P., Parellada E., Bernardo M., Lafuente A. The effect of polymorphisms of Catechol-O-methyltransferase (COMT G158A and COMT -278A/G) on schizophrenia risk in a spanish population. *Neurosci. Lett.* (pendiente de evaluación).
4. Lafuente A., Bernardo M., Mas S., Crescenti A., Aparici A., Deulofeu R., Mane A., Catalan R., Carne X. Polymorphism of Dopamine D2 receptor (TaqIA, TaqIB, and -141C Ins/Del) and dopamine degradation enzyme (COMT) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Pharmacogenomis J.* (pendiente de evaluación).
5. Crescenti A., Mas S., Gassó P., Parellada E., Bernardo M., Lafuente A. CYP2D6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving AP therapy. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* (pendiente de evaluación).

B. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

B.1. Tablas.

Tabla 1. Clasificación de los principales fármacos antipsicóticos. Pag. **50**.

Tabla 2. Eficacia de los APs típicos y atípicos. Pag. **53**.

Tabla 3. Efectos secundarios de los APs distintos a los EPS. Pag. **62**.

Tabla 4. Afinidades relativas para diferentes receptores de los APs a dosis terapéuticas. Pag. **64**.

Tabla 5. Enzimas CYPs y sus sustratos APs. Pag. **74**.

Tabla 6. Inhibidores del citocromo CYP2D6. Pag. **75**.

Tabla 7. Principales alelos del gen *CYP2D6* en Caucásicos. Pag. **90**.

Tabla 8. Secuencia de los oligonucleótidos utilizados en la detección de los cuatro polimorfismos en el gen *CYP2D6*. Pag. **110**.

Tabla 9. Muestras y métodos utilizados para la validación de la técnica de MS. Pag. **118**.

Tabla 10. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas para los polimorfismos ECA I/D, COMTVal158Met, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6 en la población general de referencia. Pag. **121**.

Tabla 11. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo ECA I/D en diferentes poblaciones. Pag. **122**.

Tabla 12. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo COMTVal158Met (G158A) en diferentes poblaciones. Pag. **123**.

Tabla 13. Frecuencias de los genotipos PM, IM, EM y UM del CYP2D6 en diferentes poblaciones. Pag. **124**.

Tabla 14. Frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 en diferentes poblaciones. Pag. **124**.

Tabla 15. Distribución de los genotipos y de las frecuencias alélicas de los diferentes polimorfismos según la categoría de edad en la población general de referencia. Pag. **126**.

Tabla 16. Características demográficas de la población general de referencia y del grupo de pacientes esquizofrénicos y con trastornos relacionados. Pag. **128**.

Tabla 17. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo ECA I/D en población general de referencia, en esquizofrénicos y trastornos relacionados y en esquizofrénicos. Pag. **131**.

Tabla 18. Análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados asociado al polimorfismo ECA I/D. Pag. **132**.

Tabla 19. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo COMTVal158Met en población general de referencia, en esquizofrénicos y trastornos relacionados y en esquizofrénicos. Pag. **137**.

Tabla 20. Análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados asociado al polimorfismo COMTVal158Met. Pag. **138**.

Tabla 21. Análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados asociado al polimorfismo COMTVal158Met, estratificado por el sexo. Pag. **139**.

Tabla 22. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo COMTA-278G en población general de referencia, en esquizofrénicos y trastornos relacionados y en esquizofrénicos. Pag. **140**.

Tabla 23. Distribución de los diferentes haplotipos en el gen de la COMT en población general de referencia, en esquizofrénicos y trastornos relacionados y en esquizofrénicos. Resultado del análisis multivariante en el riesgo de esquizofrenia. Pag. **141**.

Tabla 24. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 y de los genotipos PM, IM y EM, en población general de referencia, en esquizofrénicos y trastornos relacionados y en esquizofrénicos. Pag. **146**.

Tabla 25. Análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados asociado a los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6, y de los genotipos PM e IM. Pag. **147**.

Tabla 26. Análisis multivariante del riesgo de esquizofrenia asociado a los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6, y de los genotipos PM e IM. Pag. **148**.

Tabla 27. Características clínicas de los casos y controles tratados con fármacos APs en el estudio de riesgo de EPS. Pag. **152**.

Tabla 28. Diagnóstico psiquiátrico de los pacientes casos y controles tratados con fármacos APs en el estudio de riesgo de EPS. Pag. **152**.

Tabla 29. Distribución de los diferentes APs utilizados en casos y controles. Pag. **153**.

Tabla 30. Descriptiva respecto a la potencia de los APs para producir EPS categorizada en tres niveles (baja, media y alta), en casos y en controles. Pag. **154.**

Tabla 31. Descriptiva respecto a la potencia de los APs para producir EPS categorizada en tres niveles (baja, media y alta), en casos y en controles, subdividido por el diagnóstico psiquiátrico. Pag. **154.**

Tabla 32. Dosis de AP media y desviación estándar, calculada como CEDD (mg/día) en las tres categorías, en casos y en controles. Pag. **155.**

Tabla 33. Frecuencia de pacientes que se encuentra en las tres categorías de dosificación, en caso y en controles, y según el diagnóstico psiquiátrico. Pag. **156.**

Tabla 34. Análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la edad. Pag. **157.**

Tabla 35. Análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la potencia de AP. Pag. **157.**

Tabla 36. Análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la dosis de AP. Pag. **157.**

Tabla 37. Análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la potencia de AP, en los dos grupos diagnósticos. Pag. **158.**

Tabla 38. Análisis multivariante del riesgo de EPS dependiente de la dosis de AP, en los dos grupos diagnósticos. Pag. **159.**

Tabla 39. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo ECA I/D en casos y en controles. Pag. **163.**

Tabla 40. Análisis multivariante del riesgo de desarrollar EPS asociado a los genotipos ECA I/D. Pag. **164.**

Tabla 41. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo COMTVal158Met en casos y controles. Pag. **167.**

Tabla 42. Análisis multivariante del riesgo de desarrollar EPS asociado a los genotipos COMTVal158Met. Pag. **168.**

Tabla 43. Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo COMT A-278G del gen de la COMT en casos y en controles. Pag. **169.**

Tabla 44. Comparación de las frecuencias de los haplotipos en el gen de la COMT obtenidas en nuestro estudio con los de otra población. Pag. **170.**

Tabla 45. Distribución de los diferentes haplotipos en el gen de la COMT inferidos y el resultado del análisis multivariante en el riesgo de desarrollar EPS. Pag. **171**.

Tabla 46. Distribución de las variables de interacción de los polimorfismos ECA I/D y COMTVa158Met. Pag. **175**.

Tabla 47. Análisis del riesgo de desarrollar EPS asociado a la combinación de los genotipos ECA I/D y COMTVa158Met. Pag. **176**.

Tabla 48. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 y de los genotipos PM, IM y EM, en casos y en controles. Pag. **178**.

Tabla 49. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 y de los genotipos PM, IM y EM, en casos y en controles, en el subgrupo de pacientes esquizofrénicos. Pag. **179**.

Tabla 50. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5 y *6 y de los genotipos PM, IM y EM, en casos y en controles, en el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar. Pag. **180**.

Tabla 51. Análisis multivariante del riesgo de desarrollar EPS asociado a los genotipos CYP2D6*3, *4, *5 y *6, PM e IM. Pag. **181**.

Tabla 52. Análisis multivariante del riesgo de desarrollar EPS asociado a los genotipos CYP2D6*4, PM e IM, en el subgrupo de pacientes esquizofrénicos. Pag. **182**.

Tabla 53. Análisis multivariante del riesgo de desarrollar EPS asociado a los genotipos CYP2D6*4, PM e IM, en el subgrupo de pacientes con trastorno bipolar. Pag. **182**.

Tabla 54. Distribución de los APs metabolizados y no metabolizados por el CYP2D6 entre casos y controles. Pag. **183**.

Tabla 55. Distribución del genotipo homocigoto mutado CYP2D6*4 entre casos y controles, dependiendo de si el AP es metabolizado o no por el citocromo CYP2D6. Pag. **183**.

Tabla 56. Distribución de fármacos diferentes a los APs en el grupo de casos y controles. Pag. **187**.

B.2. Figuras.

Figura 1. Riesgo de desarrollar esquizofrenia en parientes de sujetos esquizofrénicos. Pag. **25**.

Figura 2. Un modelo general que integra los conceptos de la esquizofrenia. Pag. **31**.

Figura 3. Representación de un corte sagital del encéfalo humano mostrando los distintos grupos de células dopaminérgicas. Pag. **38**.

Figura 4. Vías dopaminérgicas implicadas con la patología de la esquizofrenia. Pag. **40**.

Figura 5. Localización de los receptores de la Dopamina. Pag. **42**.

Figura 6. Vía de síntesis de las catecolaminas. Pag. **44**.

Figura 7. Sistema renina-angiotensina. Pag. **45**.

Figura 8. Esquema de sinapsis dopaminérgica. Pag. **46**.

Figura 9. Metabolismo de la dopamina. Pag. **48**.

Figura 10. Ocupación de los receptores D₂ estriatales por diferentes APs típicos y atípicos. Pag. **65**.

Figura 11. Cantidad relativa de los citocromos CYP450 humanos hepáticos y su importancia relativa para el metabolismo de los fármacos utilizados clínicamente. Pag. **73**.

Figura 12. Componentes clave en los estudios de farmacogenética. Pag. **78**.

Figura 13. Esquema representando el gen de la COMT y sus polimorfismos. Pag. **85**.

Figura 14. Representación esquemática de algunas de las variantes alélicas del gen CYP2D6. Pag. **86**.

Figura 15. Representación esquemática de la relación del cociente metabólico de la debrisoquina (MR; debrisoquina/4-hidroxi-debrisoquina) y los principales genotipos del CYP2D6 que causan una actividad del enzima alterada. Pag. **88**.

Figura 16. Esquema de la relación genotipo-fenotipo del CYP2D6 y sus consecuencias farmacocinéticas y clínicas. Pag. **88**.

Figura 17. Factores implicados en la aparición de EPS dependientes del tratamiento con APs. Pag. **95**.

Figura 18. Esquema de la estructura del estudio, con el objetivo principal (estudio de riesgo de EPS) y los objetivos secundarios (estudio descriptivo y estudio de riesgo de esquizofrenia). Pag. **102**.

Figura 19. Representación esquemática del método de MS para la detección de los polimorfismos CYP2D6*3, *4 y *6. Pag. **111**.

Figura 20. Ejemplos de resultados del análisis de los polimorfismos CYP2D6*3, *4 y *6. Pag. **117**.

Figura 21. Ejemplos de los resultados de los análisis por Taqman del polimorfismo CYP2D6*4 (figura A) y CYP2D6*6 (Figura B). Pag. **119**.

Figura 22. Diagnóstico psiquiátrico del grupo de pacientes según el criterio DSM-IV. Pag. **129**.

Figura 23. Representación esquemática de los resultados esperados y obtenidos en el estudio de riesgo de esquizofrenia con el polimorfismo ECA I/D. Pag. **134**.

Figura 24. EPS inducidos por el tratamiento con APs en el grupo de los casos. Pag. **151**.

Figura 25. Representación esquemática de los resultados esperados y obtenidos en el estudio de riesgo de EPS con el polimorfismo ECA I/D. Pag. **166**.

Figura 26. Potencial clínico de la farmacogenética. Pag. **188**.

C. CRITERIOS DSM-IV Y ESCALA SIMPSON-AGNUS.

C.1. Criterios DSM-IV para la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

En las siguientes tablas A y B se presentan los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para la esquizofrenia y el trastorno bipolar, respectivamente. En el caso de la esquizofrenia, sus particularidades básicas consisten en signos y síntomas característicos que han estado presentes durante un tiempo considerable en un período de un mes (o durante menos tiempo si se ha tratado satisfactoriamente), y con algunos signos del trastorno que han persistido durante por lo menos seis meses. Para el trastorno bipolar también se basan en la presencia de síntomas característicos de episodios maníacos, hipomaníacos, depresivos o mixtos durante como mínimo un período específico para cada uno de ellos (en el DSM-IV-TR se especifican criterios para diagnosticar cada uno de los episodios).

Tabla A. Criterios DSM-IV-TR para el diagnóstico de esquizofrenia (2).

-
- A. *Síntomas característicos*: dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte importante de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):
- (1) ideas delirantes
 - (2) alucinaciones
 - (3) lenguaje desorganizado
 - (4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
 - (5) síntomas negativos como aplanamiento afectivo, alogia o abulia
- Nota:** Sólo se requiere un síntoma del criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si estas consisten en una voz que comenta los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.
- B. *Disfunción social/laboral*: durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, por ejemplo el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).
- C. *Duración*: persisten signos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodómicos y residuales. Durante estos períodos prodómicos o residuales los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del criterio A, presentes de forma atenuada.
- D. *Exclusión de los trastornos esquizoafectivos y del estado del ánimo*, que se habrán descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa, o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.
- E. *Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica*: el trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (como una droga de abuso o un medicamento) o de una enfermedad médica.
- F. *Relación con un trastorno generalizado del desarrollo*: si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se ha tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal (menos de 1 año) desde el inicio de los primeros síntomas de la fase activa:

Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): especificar también si **con síntomas negativos acusados**.

Episódico sin síntomas residuales interepisódicos

Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación); especificar también si **con síntomas negativos acusados**

Episodio único en remisión parcial; especificar también si **con síntomas negativos acusados**

Episodio único en remisión total

Otro patrón o no especificado

Tabla B. Resumen de los criterios para los síntomas maníacos y depresivos según el DSM-IV-TR (23).

Transtorno	Criterio para síntomas maníacos	Criterio para síntomas depresivos
Depresión mayor	No historia de manía o hipomanía	Historia de episodios de depresión mayor (únicos o recurrentes)
Trastorno distímico	No historia de manía o hipomanía	Depresión durante dos o más años (sin episodios de depresión mayor)
Trastorno bipolar I	Historia de manía o episodios mixtos	Episodios de depresión mayor, aunque no requeridos para el diagnóstico
Trastorno bipolar II	Uno o más episodios de hipomanía; sin episodios maníacos o mixtos	Historia de episodios de depresión mayor
Trastorno ciclotímico	Numerosos períodos con síntomas hipomaníacos durante al menos dos años	Numerosos períodos con síntomas depresivos que no cumplen criterio de depresión mayor
Trastorno bipolar no especificado de otra manera	Síntomas maníacos que no cumplen los criterios para el trastorno bipolar I, II o ciclotímico	No requerido para el diagnóstico

Tabla B.1. Criterios DSM-IV-TR para un episodio mayor (23).

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe de ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer

Nota: no incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo

(1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros.

Nota: en los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable

(2) Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).

(3) Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito casi cada día

Nota: en niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables

(4) Insomnio o hipersomnia casi cada día

(5) Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)

(6) Fatiga o pérdida de energía casi cada día

(7) Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).

(8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)

(9) Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin plan específico o una alternativa de suicidio o un plan específico para suicidarse

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (como droga de abuso o medicamento) o una enfermedad médica

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo, los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor

Tabla B.2. Criterios DSM-IV-TR para el episodio maníaco (23)

A. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización)

B. Durante el período de alteración del estado del ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado del ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

- (1) Autoestima exagerada o grandiosidad
- (2) Disminución de la necesidad de dormir
- (3) Más hablador de los habitual o verborreico
- (4) Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
- (5) Distraibilidad
- (6) Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora
- (7) Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves

C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto

D. La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos

E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a una enfermedad médica

Nota: los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por tratamiento somático antidepresivo no deben diagnosticarse como trastorno bipolar I

Tabla B.3. Criterio DSM-IV-TR para el episodio hipomaniaco (23).

A. Un período diferenciado durante el cual el estado del ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual

B. Durante el período de alteración de estado del ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

- (1) Autoestima exagerada o grandiosidad
- (2) Disminución de la necesidad de dormir
- (3) Más hablador de los habitual o verborreico
- (4) Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
- (5) Distraibilidad
- (6) Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora
- (7) Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves

C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático

D. La alteración del estado de ánimo y el cambio de actividad son observables por los demás

E. El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalizaciones, ni hay síntomas psicóticos

F. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a una enfermedad médica

Nota: Los episodios parecidos a los hipomaniacos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo no deben diagnosticarse como trastorno bipolar II

Tabla B.4. Criterio diagnóstico para el episodio mixto¹ (23)

A. Reúne los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante un período como mínimo de una semana

B. La perturbación del estado de ánimo

(1) es suficientemente severa para causar daños marcados en el funcionamiento ocupacional y en las actividades sociales o en las relaciones con los otros

(2) necesita de hospitalización para prevenir el daños a si mismo o a otros

(3) tiene características psicóticas

C. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o a una enfermedad médica

¹ Adaptado del DSM-IV-TR

C.2. Escala Simpson-Angus (*Simpson-Angus Scale, SAS*)

Esta escala consiste en una lista de diez síntomas, cada uno de los cuales debe ser clasificado en una escala de cinco grados de gravedad.

1. Forma de andar. Se examina al paciente mientras camina en la habitación: su paso, el braceo, su postura general, todo ello constituye la base para una puntuación global en este parámetro

0. Normal

1. Leve disminución en el braceo mientras el paciente camina

2. Obvia disminución en el braceo que sugiere rigidez de los hombros

3. Paso rígido con braceo escaso o inexistente

4. Paso rígido con los brazos ligeramente pronados; o bien paso con actitud encorvada arrastrando los pies, con propulsión y retropulsión

5. No clasificable

2. Caída de los brazos. El paciente y el examinador suben los brazos hasta la altura del hombro y los dejan caer a los lados. En un sujeto normal, se escucha un fuerte palmetazo al golpear los brazos los lados del tronco. En el paciente con síndrome de Parkinson severo, los brazos caen muy lentamente

0. Caída libre normal con palmetazo audible y rebote

1. Caída enlentecida ligeramente con contacto menos audible y poco rebote

2. Caída enlentecida, sin rebote

3. Enlentecimiento marcado, sin ningún palmetazo

4. Los brazos caen como contra resistencia; como a través de pegamento

5. No clasificable

3. Movimiento de los hombros. Se flexionan los brazos del sujeto en ángulo recto a nivel del codo y son agarrados sucesivamente por el examinador que agarra una mano y aprieta con la otra el codo del paciente. Se empuja la parte superior del brazo del paciente de un lado para el otro rotando externamente el húmero. Se estima y se valora el grado de resistencia desde la normalidad a la rigidez extrema. Se repite el procedimiento con una mano, palpando la cápsula articular mientras tiene lugar la rotación

0. Normal

1. Ligera rigidez y resistencia

2. Rigidez y resistencia moderadas

3. Rigidez marcada con dificultad para el movimiento pasivo

4. Rigidez extrema casi con la articulación congelada

5. No clasificable

4. Rigidez de los codos. Se flexionan las articulaciones de los codos en ángulo recto pero separado, flexionándolas y extendiéndolas pasivamente, observando el bíceps del sujeto y palpándolo simultáneamente. Se clasifica la resistencia al procedimiento

0. Normal

1. Ligera rigidez y resistencia

2. Rigidez y resistencia moderadas

3. Rigidez marcada con dificultad para el movimiento pasivo

4. Rigidez extrema casi con la articulación congelada

5. No clasificable

5. Rigidez de la muñeca. El examinador sostiene la muñeca con una mano y los dedos con la otra mano, extendiendo y flexionando la muñeca, y moviéndola en dirección cubital y radial o dejando que caiga la muñeca extendida por su propio peso, o bien agarrando el brazo por encima de la muñeca moviéndola de un lado a otro. Una escala de "1" sería una mano que se extiende fácilmente, cae suelta, o se mueve arriba y abajo fácilmente

0. Normal

1. Ligera rigidez y resistencia

2. Rigidez y resistencia moderadas

3. Rigidez marcada con dificultad para el movimiento pasivo

4. Rigidez extrema casi con una muñeca congelada

5. No clasificable

<p>6. Rotación de la cabeza. El paciente se sienta o se sitúa de pie, y se le dice que se le va a mover su cabeza de un lado a otro, que no dolerá y que debe colaborar y relajarse. Coger la cabeza del paciente entre ambas manos, con los dedos en la parte posterior del cuello. Rotar suavemente la cabeza circularmente 3 veces y evaluar la resistencia muscular a este movimiento</p> <p>0. Floja y suelta, sin resistencia</p> <p>1. Ligera resistencia al movimiento aunque el ángulo de rotación puede ser normal</p> <p>2. La resistencia es patente y el ángulo de rotación puede ser normal</p> <p>3. La resistencia es obvia y la rotación está enlentecida</p> <p>4. La cabeza se presenta rígida y es difícil llevar a cabo la rotación</p> <p>5. No clasificable</p>
<p>7. Golpeo de la glabella. Se le dice al sujeto que mantenga sus ojos abiertos y no parpadee. Se golpea con un dedo la región de la glabella a una velocidad constante y rápida. Observe el número de veces que el sujeto parpadea sucesivamente.</p> <p>0. De 0 a 5 parpadeos</p> <p>1. De 6 a 10 parpadeos</p> <p>2. De 11 a 15 parpadeos</p> <p>3. De 16 a 20 parpadeos</p> <p>4. 21 o más parpadeos</p> <p>5. No clasificable</p>
<p>8. Temblor. Se observa al paciente al entrar a la habitación y después es examinado de nuevo respecto a este parámetro, con los brazos extendidos en ángulo recto al cuerpo y los dedos separados tanto como sea posible</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Temblor ligero de los dedos, obvio a la vista y al tacto</p> <p>2. Temblor de la mano o del brazo que ocurre espasmódicamente</p> <p>3. Temblor persistente en uno o más miembros</p> <p>4. Temblor en todo el cuerpo</p> <p>5. No clasificable</p>
<p>9. Salivación. Se observa al paciente mientras habla y entonces se le pide que abra la boca y suba la lengua</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Salivación excesiva, de forma que se produce babeo si el sujeto abre la boca y se le pide que suba la lengua</p> <p>2. Existe salivación excesiva que puede producir ocasionalmente dificultad para hablar</p> <p>3. Le resulta difícil hablar debido al exceso de salivación</p> <p>4. Babeo marcado</p> <p>5. No clasificable</p>
<p>10. Acatisia. Se observa al paciente respecto a la inquietud. Si se observa inquietud se pregunta al paciente si se siente inquieto o nervioso por dentro.</p> <p>0. No refiere ni se observa inquietud</p> <p>1. Se observa inquietud leve, por ejemplo, se produce movimiento ocasional del pie mientras el paciente está sentado</p> <p>2. Se observa una moderada inquietud, por ejemplo, en varias ocasiones mueve el pie, cruza y descruza las piernas o gira una parte del cuerpo</p> <p>3. Se observa inquietud frecuentemente, por ejemplo, el pie o las piernas se mueven todo el tiempo</p> <p>4. Se observa inquietud persistentemente, por ejemplo, el paciente no puede quedarse quieto, se levanta, camina</p> <p>5. No clasificable</p>

