

GENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA: Serotonina, dopamina e interleukinas

Carlos Oliván Roldán

Medicina

 **3ciencias**

GENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA: *serotonina, dopamina e interleukinas*

AUTOR

Carlos Oliván Roldán

*Psiquiatra, Responsable Clínico del Equipo de Tratamiento Asertivo Comunitario
Área III, Servicio Murciano de Salud*



Editorial Área de Innovación y Desarrollo, S.L

Quedan todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, distribuida, comunicada públicamente o utilizada, total o parcialmente, sin previa autorización.

© del texto: **el autor**

ÁREA DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO, S.L.
C/ Els Alzamora, 17 - 03802 - ALCOY (ALICANTE) info@3ciencias.com

Primera edición: **Julio 2016**

ISBN: **978-84-945785-7-1**

Registro: <http://dx.doi.org/10.17993/Med.2016.23>

“En este gran dormitorio, como llama un texto taoísta al universo, la pesadilla es la única forma de lucidez”

Emil Cioran

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. ESQUIZOFRENIA	9
1.1.1. Introducción	9
1.1.2. Epidemiología.....	9
1.1.3. Etiopatogenia	10
1.1.4. Factores de riesgo	12
1.2. BASES GENÉTICAS DE LA ESQUIZOFRENIA.....	14
1.2.1. Introducción	14
1.2.2. Estudios familiares	14
1.2.3. Estudios en gemelos.....	15
1.2.4. Estudios de adopción	16
1.2.5. Genética molecular: genes y esquizofrenia	17
2. HIPOTESIS	21
3. OBJETIVOS	23
4. MATERIAL Y MÉTODOS	25
4.1. MATERIAL.....	25
4.1.1. Población a estudio	25
4.1.2. Instrumentos de evaluación.....	25
4.1.3. Determinación de los polimorfismos genéticos.....	26
4.1.4. Procedimiento	30
4.1.5. Procesamiento estadístico	31
4.2. MÉTODO.....	31
5. RESULTADOS	33
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	33
5.1.1. Grupo Caso	33
5.1.2. Grupo Control.....	43
5.1.3. Comparación sociodemográfica Caso-Control.....	44
5.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE GRUPO CASO	44
5.3. ASOCIACIÓN CASO-CONTROL: POLIMORFISMOS GENÉTICOS.....	50
5.3.1. Polimorfismos serotoninérgicos.....	50
5.3.2. Polimorfismos dopaminérgicos	60
5.3.3. Polimorfismos del complejo de genes de la IL-1.....	69
6. DISCUSIÓN	81
7. CONCLUSIONES.....	91

8. BIBLIOGRAFÍA..... 93

1. INTRODUCCION

1.1. ESQUIZOFRENIA

1.1.1. Introducción

La esquizofrenia, según los conocimientos actuales, puede considerarse un grupo heterogéneo de síndromes de etiología desconocida, que difieren en sintomatología, curso y resultado final, y cuyo diagnóstico descansa fundamentalmente en criterios clínicos (Pull, 1999). La gravedad de las consecuencias para quienes la padecen, así como para su entorno, hace que la investigación de su etiopatogenia, prevención, tratamiento y rehabilitación sea una prioridad en psiquiatría. Pasados los devaneos de la analítica existencial, el psicoanálisis o la antipsiquiatría, el estudio de este paradigma de la locura se centra en la actualidad en los aspectos neurobiológicos. Existe un cúmulo creciente de datos descriptivos clásicos, aún imprescindibles para delimitar este trastorno; sin embargo, el futuro se encamina de manera decidida al estudio de la combinación de la interacción genes-ambiente a través de diseños cada vez más complejos. El modelo actual causal de la esquizofrenia mantiene que tanto los factores de riesgo genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad, aunque el progreso detectado en los últimos años sugiere que estamos más cerca de entender las influencias genéticas que de caracterizar las influencias ambientales específicas (Riley et al, 2005).

En todo el mundo están emergiendo estudios que intentan esclarecer el componente genético para otros muchos trastornos complejos, como la diabetes mellitus, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal o el asma. Las dificultades a la hora de replicar de manera sólida los resultados en estos estudios sugieren que la genética es un campo apasionante pero complejo, y que estas características no son exclusivas de los trastornos psiquiátricos.

1.1.2. Epidemiología

Jablensky (1986) revisando una serie de estudios europeos, encuentra unas tasas de incidencia anual de 0.2-0.6‰, una prevalencia-punto de 2.5-3‰ y una prevalencia-vida (equivalente al riesgo individual de padecer el trastorno) de 0,36-1,87%, aunque de manera habitual se considera un valor medio del 1%. La incidencia de la esquizofrenia es sorprendentemente uniforme a lo largo de una gran variedad de poblaciones con distintas culturas (Owen et al, 2002).

Considerando globalmente los datos publicados hasta la fecha, parece existir una base para defender que la incidencia de la esquizofrenia está descendiendo en los países desarrollados, aunque las pruebas son aún poco concluyentes. El descenso parece ir ligado en parte a cambios en factores ambientales (efecto período) y en parte a factores que actúan en edades tempranas en la vida (efecto cohorte): menor concentración de los genes de riesgo al aumentar la movilidad a la hora de formar pareja, mejora en la asistencia maternoinfantil que reduciría las complicaciones obstétricas, descenso en las infecciones víricas durante el embarazo y la reducción de otros posibles factores de riesgo estacional (Suvisaari et al, 1999).

La distribución por sexos no presenta diferencias significativas en cuanto a los valores totales acumulados a lo largo de la vida; sin embargo, desde la época de Kraepelin, ya se refería un perfil diferencial en cuanto a que el inicio de la enfermedad es más temprano en los hombres que en las mujeres.

La mayoría de los individuos con esquizofrenia inician la enfermedad siendo adultos jóvenes, pasan grandes periodos de tiempo enfermos, son incapaces de trabajar y tienen grandes dificultades en sus relaciones interpersonales. La esquizofrenia tiene un enorme impacto sobre la familia y sobre la economía del país. Además del grave deterioro de las funciones cognitivas superiores y de discapacidades importantes en todas las áreas (laboral, social, familiar, afectiva, etc.), está demostrada una mortalidad que duplica a la de la población general, vinculada a altas tasas de suicidio (10%).

1.1.3. Etiopatogenia

Neuropatología

Los estudios histológicos han evidenciado anomalías sutiles en la citoarquitectura de los lóbulos frontales (disminución de la conectividad sináptica en la corteza prefrontal dorsolateral) y en estructuras temporolímbicas (especialmente el hipocampo). La ausencia de gliosis apoya la visión de la esquizofrenia como una enfermedad del neurodesarrollo, no existiendo, en líneas generales, evidencias relacionadas con procesos neurodegenerativos (Murray et al, 1987).

Neuroquímica

La hipótesis dopaminérgica ha sido la que ha tenido mayor impacto, postulando que la esquizofrenia podría estar causada por una disfunción del sistema dopaminérgico. Esta hipótesis no ha podido ser demostrada y se basa en evidencias farmacológicas indirectas. Desde el descubrimiento de los neurolépticos, la acción de bloqueo de la dopamina sugirió la idea de un aumento en este neurotransmisor, hipótesis reforzada al observar que se podían producir síntomas psicóticos con agonistas dopaminérgicos.

Aún hoy no se conoce ningún fármaco eficaz en el tratamiento de los síntomas psicóticos que no tenga afinidad por los receptores D2. Sin embargo, los intentos por demostrar una hiperactividad dopaminérgica, una alteración primaria en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos o una pérdida neuronal de dichas neuronas, ha dado resultados contradictorios e inconsistentes (Crow, 2000).

Esta hipótesis se mantiene viva en la actualidad bajo la reformulación de Weinberger y de Davis (Hirsch et al, 2003), en la que se propone que existiría una hiperactividad dopaminérgica, sobre todo D2, a nivel límbico (*vía mesolímbica*), lo que explicaría los síntomas positivos; existiría además una hipoactividad D1 prefrontal (*vía mesocortical*), que sería la causa de los síntomas negativos. La hipoactividad mesocortical se produciría por una lesión en la región prefrontal dorsolateral, que a su vez generaría una falta de inhibición cortical sobre la vía mesolímbica, quedando hiperactivada.

En los últimos años, los antipsicóticos atípicos han forzado a plantear las hipótesis neuroquímicas como un desequilibrio entre los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos.

De hecho, ya en la década de 1950 se propuso que la serotonina (5-HT) podía desempeñar un papel en la esquizofrenia en base a los efectos del LSD (5-HT agonista y antagonista), postulándose que existiría un trastorno en su producción, que por momentos aumentaría y en otros disminuiría coincidiendo con un patrón cíclico de la psicosis. Los estudios post mortem han mostrado resultados divergentes.

De manera análoga al LSD y la serotonina, los efectos del PCP o fenciclidina (antagonista del receptor NMDA) sugirieron el papel del glutamato en la esquizofrenia. También se ha postulado la posibilidad de una alteración gabaérgica e incluso noradrenérgica, en especial por la posibilidad de que la noradrenalina regule a su vez la función dopaminérgica/serotoninérgica.

Neuroimagen

El aumento de tamaño de los ventrículos laterales y tercer ventrículo es el hallazgo morfológico que más se ha reproducido en los pacientes con esquizofrenia. Estos datos parecen estar presentes ya al inicio de la sintomatología (Degreef et al, 1992) y en adolescentes asintomáticos pero con alto riesgo genético para esquizofrenia. Los estudios volumétricos han demostrado una reducción pequeña pero significativa en la materia gris y en el volumen cerebral total, en especial en los lóbulos temporales; por otra parte, también se ha encontrado ensanchamiento de los surcos corticales y aumento del LCR periférico. Otras alteraciones incluyen reducción en las circunvoluciones frontales, temporoparietales, hipocampo, alteraciones en estructuras cerebrales de la línea media, inversión o ausencia de la asimetría hemisférica fisiológica. Por otra parte, las técnicas de neuroimagen funcional han aportado datos acerca de un patrón de hipofrontalidad (Catafau et al, 1994).

Neurofisiología

Los procesos de codificación, procesamiento y transferencia de la información cerebral están dañados en la esquizofrenia, datos objetivables a través de anomalías en los potenciales evocados, concretamente disminución de la onda P₃₀₀, alteraciones en la P₅₀ y en los movimientos oculares lentos. Estos datos sugieren un enlentecimiento de los tiempos de reacción y deterioro de la transmisión neurosensorial, así como una alteración general de la regulación sensorial. La alteración del filtrado auditivo se considera hoy en día un marcador genéticamente asociado a la enfermedad.

Factores psicosociales

Las condiciones socialmente negativas se consideran hoy en día consecuencia y no causa de la enfermedad. Dentro del modelo de diátesis-estrés, la vulnerabilidad biológica específica es desencadenada por estrés hasta aparecer la sintomatología; sin embargo, no se conoce con precisión el tipo de estrés psicoambiental que tiene más probabilidad de provocar la descompensación psicótica. Si parece consolidado que las familias con alto nivel de hostilidad e incompreensión hacia la enfermedad se relacionan con un peor pronóstico con recaídas más frecuentes.

1.1.4. Factores de riesgo

Factores de riesgo durante el embarazo, parto y puerperio.

La existencia de alteraciones en el desarrollo temprano del cerebro, postulada como una de las posibles causas de la esquizofrenia hace ya más de un siglo (Cannon et al, 2003) y que se vio reforzada a partir de la década de 1980 con el creciente peso de la hipótesis del neurodesarrollo anormal, hizo que se prestara especial atención a los posibles factores de riesgo en el período de desarrollo más temprano del SNC.

Los datos acumulados sobre acontecimientos de ese período ligados a un mayor riesgo de presentación de la esquizofrenia son, posiblemente, los más abundantes después de los estudios genético-familiares (Cañas, 2005), e incluyen, básicamente, complicaciones del embarazo, del parto y del puerperio (Tabla 1). La mayoría de estos factores suponen un incremento significativo del riesgo de presentar esquizofrenia, pero modesto, del orden de 2 a 5 veces.

Tabla 1. Factores de riesgo perinatales para la esquizofrenia.

Complicaciones del embarazo	Complicaciones del parto	Complicaciones del puerperio
Infecciones víricas maternas	Parto prolongado	Test de Apgar bajo
Malnutrición severa	Cesárea urgente	Convulsiones neonatales
Preeclampsia	Extracción instrumental	Signos neurológicos anormales
Hemorragias	Prolapso de cordón	Infecciones del SNC
Incompatibilidad Rh		
Estrés materno grave		
Retraso del desarrollo fetal		

Otros factores de riesgo (Tabla 2)

Respecto a la fecha y el lugar de nacimiento, existen datos publicados sobre la existencia de una asociación significativa entre la esquizofrenia y nacimiento a finales del invierno-inicio de la primavera (riesgo relativo 1.11) y en el medio urbano comparado con rural (riesgo relativo 2.4). Ambas asociaciones se consideran indicativas de factores sujetos a cambios estacionales (vg. aumento de las infecciones víricas) o a circunstancias ambientales propias del medio urbano en oposición al rural.

La asociación entre emigración e incremento del riesgo de padecer esquizofrenia ya fue referido en el primer tercio del siglo XX, siendo las hipótesis propuestas las de la migración selectiva de individuos de riesgo o el estrés asociado a la migración.

Las anomalías en la infancia y adolescencia abren el debate de si esas alteraciones corresponden en realidad a etapas muy precoces de un trastorno esquizofrénico ya en evolución.

La asociación entre cannabis y esquizofrenia tiene una larga tradición, desde los datos iniciales de Andreasson (1987) que encontraron que el consumo frecuente de cannabis a los 18 años multiplicaba por 6 el riesgo de aparición posterior de esquizofrenia, a los del estudio multidisciplinario Dunedin que describe un riesgo incrementado de psicosis sin significación estadística.

Los acontecimientos vitales estresantes se encuadran en el interés general del modelo vulnerabilidad-estrés como marco global, con un hipotético papel “formativo” o estructurador más que precipitante.

Tabla 2. Otros factores de riesgo.

<i>Fecha de nacimiento</i> (estacionalidad)	<i>Lugar de nacimiento</i> (urbano/rural)	<i>Inmigración</i>
<i>Anomalías en el desarrollo infantil</i>	<i>Problemas de lenguaje</i>	<i>Alteraciones morfológicas del SNC</i> (neuroimagen)
<i>Consumo de cannabis</i>	<i>Acontecimientos vitales estresantes</i>	

Los datos conseguidos hasta ahora son abundantes pero su fiabilidad e importancia no están libres de polémica y quedan muchas áreas por aclarar. Aunque algunos autores ponen en duda el papel significativo de los factores ambientales en la etiología de la esquizofrenia, no parece que ésa sea la postura mayoritaria.

Cabría hacer algunas consideraciones respecto a los factores ambientales involucrados en el incremento del riesgo de esquizofrenia. Todos esos factores de riesgo, son completamente inespecíficos y pueden estar relacionados con cualquier trastorno neuropsiquiátrico. Además, estos estudios presentan en general un posible sesgo al basarse en información retrospectiva que aporta la madre del paciente sobre los posibles daños perinatales que sufrió su hijo.

Por último, explican un porcentaje muy pequeño del total de la varianza del fenotipo, variando según la fuente entre un 11% de los estudios de gemelos y un 20-30% en los modelos aditivos simples.

1.2. BASES GENÉTICAS DE LA ESQUIZOFRENIA

1.2.1. Introducción

El interés por conocer el componente genético de la esquizofrenia ha ido en paralelo al desarrollo de la genética como ciencia. En sus inicios, a principios del siglo XX, las investigaciones se centraron en determinar el papel que desempeñaba la herencia frente al ambiente en el desarrollo de la esquizofrenia, utilizando métodos propios de la genética mendeliana y cuantitativa. Estas investigaciones han dado lugar a resultados muy consistentes, que permiten afirmar con seguridad que la esquizofrenia tiene una base genética (De Frutos et al, 2005).

Sin embargo, la identificación de los genes implicados ha demostrado ser una tarea difícil, y los resultados más significativos no han sido, generalmente, replicados. No tenemos en estos momentos pruebas concluyentes de cuál es el gen o genes cuya alteración conduce al desarrollo de la esquizofrenia, pero empiezan a acumularse evidencias sobre la implicación de algunos de ellos, que quizá no tienen por qué estar presentes todos ellos en cada paciente esquizofrénico.

Podríamos asumir que quizá un gen o grupo de genes determinan inequívocamente la esquizofrenia; sin embargo, esta postura parece improbable ante los datos que sugieren la intervención de ambos componentes, genético y ambiental. Una segunda hipótesis postularía que un determinado acervo genético confiere una predisposición o susceptibilidad a padecer esquizofrenia. Por último, algunos autores proponen que los genes confieren más bien una vulnerabilidad inespecífica, general, a los trastornos psíquicos.

Teorías más recientes, como la de la “inestabilidad del desarrollo”, mantiene que la esquizofrenia aparece cuando el individuo no es capaz de tamponar los efectos deletéreos de las mutaciones y los agentes ambientales durante el desarrollo. El modelo “ecogenético”, sugiere en cambio, que lo que se hereda sería una mayor predisposición a realizar conductas de riesgo que serían a su vez factores desencadenantes de la esquizofrenia.

En el ámbito de la genética clásica, los estudios sobre la esquizofrenia se han dirigido principalmente a tres áreas: la prevalencia en familiares, los estudios en gemelos y los estudios de adopción.

1.2.2. Estudios familiares

¿Aumenta el riesgo de desarrollar esquizofrenia entre los familiares de un paciente afectado? Si se compara la agregación familiar entre distintas enfermedades médicas de origen multifactorial (hipertensión, psoriasis, diabetes, epilepsia, enfermedad celíaca, artritis reumatoide...), la esquizofrenia es la que presenta el mayor riesgo en familiares de primer grado.

Efectivamente, la importancia de la herencia en la esquizofrenia viene de un dato bastante sencillo de comprobar: la alta agregación familiar. Si bien la prevalencia general de la esquizofrenia es de alrededor del 1% en la población general, aumenta considerablemente entre los miembros de determinadas familias.

Gottesman (1991), tomando más de 40 estudios en poblaciones europeas entre 1920 y 1987, hizo evidente que a medida que aumenta el grado de relación familiar respecto a un

individuo esquizofrénico, y por tanto el número de genes compartidos, el riesgo de padecer la enfermedad es mayor.

Los hermanos de un esquizofrénico presentan un riesgo promedio del 9%; los hermanos con un padre esquizofrénico un 17%, y los hijos un 13%, porcentaje que aumenta fuertemente cuando los dos padres son esquizofrénicos (46%), resultando en un riesgo genético máximo para el trastorno (Figura 1).

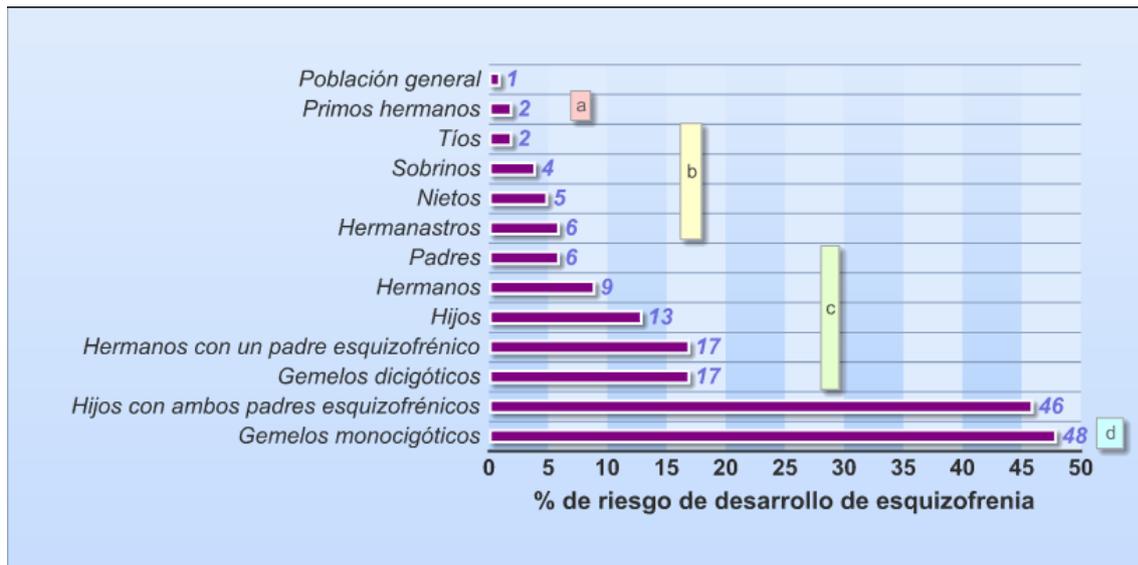


Figura 1. Prevalencia familiar de esquizofrenia. Modificado de Gottesman.

(*a*: familiares de 3º grado, 12,5% genes compartidos; *b*: familiares de 2º grado, 25% genes compartidos; *c*: familiares de 1º grado, 50% genes compartidos; *d*: 100% genes compartidos).

Las críticas ejercidas sobre los posibles errores metodológicos derivados de los primeros estudios familiares (grupo control inapropiado, muestreos no sistemáticos, criterios diagnósticos no estandarizados...) han tenido respuesta en estudios posteriores como el de Kendler (2000), donde realiza una revisión de 11 estudios controlando estos posibles sesgos, replicando que el riesgo para los familiares de primer grado de un paciente esquizofrénico sigue multiplicando por 10 el riesgo basal en población general.

Las altas frecuencias en familiares pueden ser consecuencia de experiencias compartidas más que de genes compartidos. Una forma de intentar distinguir los factores ambientales de los hereditarios es realizar estudios en gemelos y de adopción, que complementan y apoyan los datos de agregación familiar.

1.2.3. Estudios en gemelos

Dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, la concordancia para la esquizofrenia en gemelos monocigóticos varía entre el 15 y 58%, y la concordancia para dicigóticos entre el 4 y el 27%. Cardno y Gottesman (Owen et al, 2002), realizaron un estudio de concordancia gemelar en monocigóticos y dicigóticos de la serie de gemelos del Maudsley, utilizando

como criterios diagnósticos los del DSM-III y los RDC (Criterios Diagnósticos de Investigación). Encontraron una clara influencia de la herencia frente al ambiente: la varianza fenotípica atribuible a la herencia fue del 82% para el grupo diagnóstico de esquizofrenia, con valores similares para el trastorno esquizoafectivo y el bipolar/manía. Estos datos concuerdan con los del metaanálisis de Sullivan (2003) que encontraron evidencias de que sólo una pequeña proporción del riesgo de desarrollar esquizofrenia (\approx 11%) es resultado de factores de riesgo asociados al ambiente compartido.

La frecuencia con la que los gemelos monocigóticos pueden mostrarse discordantes para la esquizofrenia, sugiere que lo que se hereda no es la certeza de la enfermedad que acompaña a un genotipo determinado sino más bien una predisposición o vulnerabilidad a desarrollar el trastorno.

Los factores genéticos que confieren la susceptibilidad son sin duda transmitidos, pero no son necesariamente expresados. Es decir, el desarrollo de la esquizofrenia está ampliamente mediada por factores genéticos, pero no genéticamente determinada, y se trata por tanto de un cuadro complejo, en el que intervienen genes, ambiente y su interacción (Riley et al, 2005).

El principal problema de los estudios gemelares es el mismo que para los de prevalencia en familiares: los factores ambientales convergen con los genéticos y es imposible, únicamente con estos datos, diferenciar con seguridad unos de los otros. De aquí nace la importancia de los estudios de adopción.

1.2.4. Estudios de adopción

Todos los estudios de adopción han descrito un riesgo incrementado para la esquizofrenia entre los familiares biológicos de pacientes afectados por la enfermedad. Los estudios de adopción realizados en población americana y danesa son los más citados y los que ofrecen datos más seguros respecto al componente genético de la esquizofrenia. Kety (1980) analizó a 33 niños adoptados que habían desarrollado esquizofrenia frente a otros 33 que no la habían desarrollado. Analizaron a todos los familiares biológicos de ambos grupos, encontrando que en el grupo de familiares de esquizofrénicos la prevalencia del trastorno era del 21% frente al 11% en el grupo no esquizofrénico. En estos estudios, el factor hereditario era mayor cuando se utilizaban criterios diagnósticos más laxos, y disminuía si los criterios eran más restrictivos.

Este estudio, reanalizado posteriormente por Kendler (1994) aplicando criterios DSM-III, encontró que el 7.9% de los familiares de primer grado de los esquizofrénicos adoptados desarrollaron esquizofrenia, frente al 0.9% de los familiares de primer grado de los controles adoptados.

El estudio de adopción más amplio es el realizado por Tienari (1987), que recogió todos los niños adoptados de las madres esquizofrénicas ingresadas en hospitales mentales durante un período de 20 años. Utilizando criterios diagnósticos DSM-III-R, encontró que un 9.1% de los hijos de madres esquizofrénicas desarrollaban un trastorno del espectro esquizofrénico, y que un 4.9% tenían esquizofrenia, mientras que sólo un 1.1% de la descendencia de las madres control desarrollaba la enfermedad. Otras conclusiones interesantes de este estudio es que una buena comunicación entre los padres y los hijos adoptados era un claro factor de protección, incluso en el grupo de alto riesgo genético de desarrollar esquizofrenia.

Una ampliación de este trabajo con la misma muestra (Tienari et al, 2000), demostró posteriormente que en el grupo de hijos de madres esquizofrénicas aparecía una prevalencia significativamente superior de otros diagnósticos del espectro de la psicosis (trastorno paranoide, delirante, bipolar o unipolar), pero no de otros diagnósticos psiquiátricos menores (trastornos de ansiedad, distimia...), sugiriendo una vulnerabilidad común para diferentes tipos de psicosis y sería un argumento a favor de la psicosis única.

Los estudios de adopción sugieren por tanto que son los genes compartidos más que el ambiente compartido el factor que sustenta el incremento de riesgo para esquizofrenia que existe en los familiares, asumiendo en todo caso que la herencia únicamente no es suficiente para explicar el origen de este complejo trastorno.

La genética mendeliana ha permitido determinar el peso de la herencia en la esquizofrenia, pero no los genes particulares implicados, para lo cual ha sido preciso aplicar los métodos y conceptos propios de la genética molecular.

1.2.5. Genética molecular: genes y esquizofrenia

La mayoría de autores consideran que la esquizofrenia tiene una base poligénica. Aunque no se puede descartar que uno o unos pocos genes de efecto mayor puedan afectar directamente al desarrollo de la esquizofrenia, a día de hoy, se considera una patología genéticamente compleja. Sin embargo, no faltan autores que defiendan el origen monogénico del trastorno. J. Huxley y E. Mayr (1964) postulan que al menos en la gran mayoría de los casos de esquizofrenia, está basada en un solo gen parcialmente predominante con baja penetración, llamado gen Sc.

Actualmente, es T.J. Crow el autor más representativo del modelo monogénico, que defiende que existe un gen, responsable de la asimetría cerebral, localizado en el cromosoma X (1999). Aunque a priori insostenible, lo cierto es que el que un síndrome tan complejo como la esquizofrenia pueda depender de la acción de un único gen tiene sentido en el contexto del neurodesarrollo. Sin embargo, el modelo monogénico no explica cómo puede mantenerse la alta incidencia de la enfermedad en la población, ya que el alelo mutante que daría origen a la enfermedad en el modelo monogénico tendería a ser eliminado por selección, ya que los pacientes con esquizofrenia muestran una eficacia biológica menor (menor viabilidad y fertilidad).

La genética molecular ha permitido publicar miles de trabajos que buscan el gen o genes implicados en la esquizofrenia, y sin embargo, no hemos sido capaces de demostrar ningún gen mayor específico (Portin et al, 1997).

La realidad es que empiezan a vislumbrarse genes o regiones que parecen conferir a un individuo la propensión a padecer la enfermedad. Las herramientas con las que contamos a día de hoy son, básicamente, los estudios de ligamiento y los estudios de asociación a genes candidatos, además del análisis citogenético de anomalías cromosómicas. Nacen además nuevas herramientas prometedoras como los chips de ADN y los análisis de asociación de amplio rango.

Estudios citogenéticos

Los estudios citogenéticos han identificado distintas anomalías cromosómicas asociadas a la esquizofrenia (trisomías parciales, aneuploidías, inversiones, deleciones y translocaciones) (De Frutos et al, 2005). Destaca la translocación equilibrada (1;11) (q.42.1;q14.3), que interrumpe dos genes, denominados DISC1 y DISC2, siendo los dos primeros genes asociados directamente con el desarrollo de esquizofrenia, codificando proteínas implicadas en el neurodesarrollo.

Mención especial merecen las microdeleciones de la región 22q11, que dan lugar al síndrome de DiGeorge y velocardiofacial: entre el 20-30% de los individuos que portan deleciones en dicha región desarrollan esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos. Parece muy importante el papel de los genes COMT o PRODH2, ubicados en esa región.

Estudios de ligamiento

Estos estudios se basan en las genealogías familiares, analizando de forma conjunta la transmisión de la esquizofrenia y un determinado marcador molecular. Aunque en enfermedades complejas como la esquizofrenia es difícil encontrar resultados reproducibles, continúa siendo la vía más segura para detectar los genes de efecto mayor implicados en la enfermedad, permitiendo localizar regiones cromosómicas que albergan genes cuya mutación da lugar al desarrollo de la esquizofrenia. Sin duda, han demostrado ser una potente herramienta para identificar alelos raros de alto riesgo.

Se ha encontrado ligamiento con la esquizofrenia en numerosos *loci* cromosómicos, en muchos casos con valores significativos (puntajes de LOD superiores a 3) como ocurre en los cromosomas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 15, 17, 20 y 22, aunque se han encontrado posibles regiones candidatas en prácticamente todos los cromosomas. La región 1q21-22 es la que ofrece, a día de hoy, la mayor evidencia de ligamiento con la esquizofrenia, aunque fue la región 5q22-31 la primera que se asoció a la enfermedad. Posteriormente aparecieron otras regiones, como la 6q25, asociada tanto a la esquizofrenia como al autismo, que sugiere que esa región desempeña un importante papel en el desarrollo y funcionamiento cerebral normal.

Entre las regiones que arrojan resultados más prometedores destacan la 22q12-q13, 8p22-p21, 6p24-p22, 13q14-q32, 5q22-q31, 10p15-p11, 6q21-q22 y 15q13-q14.

Una vez determinada la región cromosómica en la que se ha detectado ligamiento a la esquizofrenia en una o varias familias, hay que averiguar cual de los genes que están situados en esa región está realmente condicionando la aparición del trastorno. El proyecto Genoma Humano ha facilitado en parte esta tarea, en la que hay que comprobar si alguno de los genes que pueblan esa región puede estar relacionado con la esquizofrenia (“gen candidato”).

Estudios de asociación: genes candidatos

Los estudios de asociación han empezado a dar resultados consistentes, aunque en la mayoría de casos los datos hayan sido contradictorios. Estos estudios parecen más indicados para detectar los alelos que tienen un efecto moderado sobre el fenotipo, y no para aquellos alelos raros pero de alto riesgo. Los métodos de asociación del tipo de casos y controles se

encuentran entre los más utilizados, basándose en la estimación de las frecuencias de distintos alelos de un determinado gen en pacientes esquizofrénicos y en controles. Si hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos puede establecerse que un determinado alelo o genotipo está asociado a una determinada enfermedad.

Las variantes alélicas que se analizan se eligen entre unos genes “candidatos”, que a priori son considerados como especialmente susceptibles de estar asociados a la esquizofrenia. Las hipótesis fisiopatológicas de la enfermedad son las que orientan la búsqueda de estos genes candidatos: genes que influyen en la síntesis, liberación, acción (receptores) o metabolización de los neurotransmisores; genes implicados en el neurodesarrollo precoz o tardío; genes que influyen en la conectividad neural o en los mecanismos de degeneración neural; finalmente, genes sugeridos por datos anatomopatológicos, aún anecdóticos en el caso de la esquizofrenia.

Los genes candidatos relaciones con los neurotransmisores han sido objeto de un mayor número de estudios de asociación, especialmente sobre la dopamina y la serotonina. Se han analizado los genes que codifican los cinco receptores de la dopamina (D1, D2, D3, D4 y D5); en cada uno de estos genes se han detectado numerosos polimorfismos. La mayoría de estos cambios dan lugar a variaciones en la señalización del receptor, ofreciendo en general resultados contradictorios en vistas a su posible relación con la esquizofrenia. Resultados similares se han encontrado también en los genes implicados en el transporte (DAT), el metabolismo (COMT) y la modulación (CCK) de la dopamina. Uno de los intereses del gen COMT es ser el primer gen que ha demostrado tener diferencias entre hombres y mujeres en cuanto al riesgo conferido de desarrollar la enfermedad, siendo más del doble para las mujeres.

El sistema serotoninérgico también ha sido ampliamente estudiado, incluyendo las tres principales familias de receptores (5-HT1, 5-HT2 y la familia que incluye 5-HT4, 5-HT5 y 5-HT6), el transportador de la serotonina (5-HTT), y su metabolismo (genes de la MAO-A y MAO-B).

Con respecto al glutamato, los estudios de asociación con sus distintos receptores (NMDA) ha sido infructuosa, pero los genes que más recientemente están teniendo apoyo como genes candidatos parecen relacionarse con la conectividad sináptica anormal a través de éstos receptores.

Respecto a los estudios de asociación en genes implicados en el neurodesarrollo y los procesos neurales, destacan el gen Notch4, el gen DRB1, genes de la interleukina IL-1 e IL-2 y otros genes del sistema inmunitario, todos ellos con resultados contradictorios. También han tenido especial atención genes como RELN, que codifica una proteína implicada en la neurogénesis, el gen SYN3, que codifica una proteína implicada en la sinaptogénesis así como otros factores neurotróficos.

Recientemente, los estudios de asociación sobre 7 genes han sido lo suficientemente consistentes como para que algunos autores los consideren “los genes de la esquizofrenia” (Harrison et al, 2003): NRG1, que codifica la neuregulina; DYSNBP1, que codifica la disbindina; G72, que codifica la proteína del mismo nombre; DAAO, que codifica la D-aminoacidooxidasa; RGS4, que codifica la proteína G4 de señalización; PRODH, que codifica la prolina deshidrogenada; y finalmente la COMT, que codifica la catecol-O-aminotransferasa. El interés de este conjunto de genes es que parecen conferir

susceptibilidad a la esquizofrenia a través de la transmisión glutamatérgica vía receptores NMDA.

Para una completa revisión de los genes potencialmente relacionados con la esquizofrenia, puede consultarse en Internet la página web de la OMIM (On line Mendelian Inheritance in Man):

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

Estudios de asociación de amplio rango

Estos estudios no se circunscriben al análisis de uno o varios polimorfismos de un determinado gen o región candidata, sino que analizan la asociación de una densa colección de polimorfismos correspondientes a un gen, región cromosómica e incluso genoma en su conjunto y la enfermedad objeto de estudio. Permiten correlacionar por tanto la existencia de determinadas combinaciones alélicas o haplotipos con la esquizofrenia. Ejemplos son los haplotipos de riesgo asociados a la disbindina, la neuroregulina y el gen COMT.

Chips de ADN

Los chips de ADN permiten analizar la expresión global de los genes pertenecientes a un tejido, órgano, etc., en lo que se ha venido a denominar el transcriptoma. Permiten detectar no sólo cientos o miles de genes simultáneamente, sino cuantificar la abundancia de ARNm. La casa Affymetrix construyó un chip con 6000 genes que potencialmente se expresan en el cerebro (neurotransmisores, desarrollo y plasticidad sináptica, transducción de señales, citoesqueleto, receptores, transportadores y canales iónicos), que utilizaron Hakak et al (2001) para demostrar una expresión diferencial entre esquizofrénicos y controles en 89 de esos genes. Incyte Genomics Inc construyó otro chip de 7800 genes, que ha permitido demostrar diferencias en la expresión de genes que regulan la función presináptica.

Se trata sin duda de una metodología muy eficaz para rastrear genes candidatos, como una primera selección para aplicar posteriormente, por ejemplo, análisis de asociación de casos y controles.

2. HIPOTESIS

- El sistema serotoninérgico ha sido implicado en la etiopatogenia de la esquizofrenia. Las variaciones genotípicas y alélicas de distintos polimorfismos relacionados con este neurotransmisor (T102C y A1438G en el gen 5-HT2A que codifica para el receptor 2A de la serotonina, 5HTTLPR y VNTR en el gen 5-HTT que codifica para el transportador de la serotonina) se encuentran asociadas a la esquizofrenia.
- El sistema dopaminérgico ha sido implicado en la etiopatogenia de la esquizofrenia. Las variaciones genotípicas y alélicas de distintos polimorfismos relacionados con este neurotransmisor (-141C Ins/Del del gen DRD₂ que codifica para el receptor dopaminérgico D2, Ser9Gly del gen DRD₃ que codifica para el receptor dopaminérgico D3, VNTR en el gen DAT que codifica para el transportador de la dopamina) se encuentran asociadas a la esquizofrenia.
- El complejo de genes de la interleukina-1 (IL-1) ha sido implicado en la respuesta inmune dentro de la patogénesis de la esquizofrenia. Las variaciones genotípicas y alélicas de distintos polimorfismos en este complejo (C-889T del gen IL-1 α que codifica para la interleukina 1 α , C+3953T del gen IL-1 β que codifica para la interleukina 1 β , y VNTR del gen IL-1RA que codifica para el antagonista del receptor de la IL-1) se encuentran asociadas a la esquizofrenia. Determinados haplotipos del complejo de genes de la IL-1 están asociados tanto con la esquizofrenia como con la edad de inicio de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

- Determinar la asociación entre esquizofrenia y las variaciones genotípicas y alélicas de los polimorfismos genéticos serotoninérgicos T102C y A1438G en el gen 5-HT2A, y 5HTTLPR y VNTR en el gen 5-HTT.
- Determinar la asociación entre esquizofrenia y las variaciones genotípicas y alélicas de los polimorfismos genéticos dopaminérgicos -141C Ins/Del en el gen DRD₂, Ser9Gly en el gen DRD3 y VNTR en el gen DAT.
- Determinar la asociación entre esquizofrenia y las variaciones genotípicas y alélicas de los polimorfismos del complejo de genes de la interleukina-1 C-889T en el gen IL-1 α , C+3953T en el gen IL-1 β y VNTR en el gen IL-1RA. Determinar la asociación entre ciertos haplotipos en este complejo genético y la esquizofrenia, así como con la edad de inicio de la enfermedad.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1. Población a estudio

El trabajo de investigación se realiza en una muestra de pacientes. Se trata de 150 pacientes que acuden a consulta ambulatoria psiquiátrica, tanto privada como pública.

Se trata de pacientes reclutados por distintas vías, siendo la principal los que deciden contactar a petición propia en una consulta psiquiátrica privada; el resto de pacientes fueron remitidos al Centro de Salud Mental, y lo hicieron bien a través de su Médico de Atención Primaria o médico de su Mutua, bien directamente desde el Servicio de Urgencias del Hospital de Referencia.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, cumpliendo los criterios diagnósticos de la CIE-10.
- Pacientes que otorgan su consentimiento informado y por escrito para el análisis de polimorfismos genéticos.
- Pacientes con capacidad de colaborar en la evaluación y que cumplimentaron los datos del protocolo “*ad hoc*”.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en lo que prevalece otro diagnóstico sobre el de esquizofrenia.
- Pacientes que no son capaces de comprender el consentimiento informado o la evaluación del estudio.
- Pacientes que no desean participar en el estudio o firmar el consentimiento informado tras la explicación de sus características.

4.1.2. Instrumentos de evaluación

Se creó un cuestionario “*ad hoc*” específico para este estudio, en donde se recogieron los siguientes parámetros:

- Sociodemográficos: género, edad, lugar de nacimiento y residencia, estado civil, convivencia, formación académica, situación laboral, número de hijos.
- Clínicos: antecedentes psiquiátricos familiares (padre, madre y hermanos), antecedentes personales (enfermedad somática, prescripción de tratamientos farmacológicos distintos a los psicofármacos, hábito tabáquico, número de cigarrillos consumidos al día, consumo de alcohol, cantidad de alcohol ingerido al día en UBEs, consumo de otros tóxicos) y enfermedad actual (edad de comienzo de la enfermedad, tratamiento psicofarmacológico prescrito).

4.1.3. Determinación de los polimorfismos genéticos

En la tabla 3 se presentan los polimorfismos genéticos que se van a estudiar, así como su localización cromosómica y significado funcional.

Tabla 3. Polimorfismos genéticos analizados.			
GEN	LOCALIZACION	POLIMORFISMOS	FUNCIONALIDAD
5-HT_{2A}¹	13q14.1-14.2	T102C	NO
		A1438G	NO
5-HTT²	17q11.1-12	5HTTLPR	SI
		VNTR	NO
DRD₂³	11q22-q23	-141C Ins/Del	SI
DRD₃⁴	3q13.3	Ser9Gly	NO
DAT⁵	5p15.3	VNTR	NO
IL-1α⁶	2q13-q21	C-889T	NO
IL-1β⁷	2q13-q21	C+3953T	SI
IL-1RA⁸	2q13-q21	VNTR	SI

¹5-HT_{2A}= receptor de serotonina 2^a; ²5-HTT= transportador de serotonina; ³DRD₂= receptor de dopamina 2; ⁴DRD₃= receptor de dopamina 3; ⁵DAT= transportador de dopamina; ⁶IL-1 α = interleukina 1 α ; ⁷IL-1 β = interleukina 1 β ; ⁸IL-1RA= antagonista del receptor de la interleukina 1.

Polimorfismos serotoninérgicos (5-HT): Polimorfismos del gen del receptor 5-HT_{2A}

El gen del receptor 5-HT_{2A} se localiza en el brazo largo del cromosoma 13. En la región promotora de dicho gen se han descrito dos polimorfismos silentes (T102C y A-1438G), que están en desequilibrio de ligamiento completo (Sáiz et al, 2001).

Se obtuvo ADN genómico de los sujetos estudiados, a partir de los leucocitos polinucleares de una muestra de sangre periférica, mediante un método de precipitación salina (*salting-out*). Tras aislar y purificar este ADN, se amplificaron, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aproximadamente 100 ng del mismo, utilizando cebadores específicos y 30 o 35 ciclos de PCR según los casos, con temperaturas de cebamiento de 62^o C.

Una vez obtenidos los productos por la PCR, se sometieron a digestión con el enzima de restricción MspI. Finalmente, los productos se sometieron a electroforesis en gel de agarosa al 3% con bromuro de etidio. Para el polimorfismo T102C del gen 5-HT_{2A} se obtuvo un alelo de 432 pb (T) y otro con dos fragmentos de 216 y 126 pb ©. Para el polimorfismo A-1438G se obtuvo un alelo de 200 pb (A) y otro de 2 fragmentos de 140 y 160 pb (G).

Polimorfismos serotoninérgicos (5-HT): Polimorfismos gen del transportador de 5-HT (5-HTT)

El gen del 5-HTT se localiza en el brazo largo del cromosoma 17. En el extremo 5' de la región promotora se localiza un polimorfismo funcional que consiste en la inserción/delección de 44 pb (5-HTTLPR). Los estudios *in vitro* con las tres variantes polimórficas (SS, SL, LL) ponen de manifiesto diferencias en los niveles de transcripción del gen del 5-HTT. La forma corta del *locus* 5-HTTLPR (genotipos SS y SL) se asocia con un 40% menos de lugares de unión con células linfoblásticas que la forma larga (genotipo LL).

Existe otro polimorfismo descrito en ese mismo gen situado en el intrón 2. Dicho polimorfismo (VNTR-5HTT) consiste en 9, 10 o 12 repeticiones de 17 pb, dando lugar a 3 alelos posibles. Los ensayos *in vitro* han demostrado que la variante corta de este polimorfismo disminuye la transcripción del gen 5-HTT y la concentración y funcionalidad de la proteína 5-HTT, aunque dichos hallazgos no han sido confirmados *in vivo* (Sáinz et al, 2001).

Tras la obtención del ADN genómico, aislarlo y purificarlo por el mismo procedimiento que para los polimorfismos del gen receptor 5-HT_{2A}, se procede al empleo de cebadores específicos y 30 o 35 ciclos de PCR, con temperaturas de cebamiento de 62º C para el polimorfismo VNTR y de 65º C para el polimorfismo de inserción/delección.

Una vez obtenidos los productos de la PCR, se someten a la digestión con el enzima de restricción TaqI. Tras electroforesis de los productos obtenidos en gel de agarosa al 3% con bromuro de etidio, dan lugar, en el caso del polimorfismo 5-HTTLPR a dos alelos (L y S), que se diferencian en 44 pb; en el caso del polimorfismo VNTR-5HTT da lugar a tres alelos de 9, 10 y 12 repeticiones de 17 pb.

Polimorfismos dopaminérgicos: Polimorfismos del gen del receptor D₂ (DRD₂)

El gen del receptor 2 de la dopamina (DRD₂) se localiza en el brazo largo del cromosoma 11. En la región promotora 5' del gen DRD₂ se localiza un polimorfismo que consiste en inserción/delección de una citosina (141C Ins/del), dando lugar a tres posibles genotipos (Del/Del, Del/Ins, Ins/Ins). Se considera un polimorfismo funcional que puede influir en la susceptibilidad a la esquizofrenia y en la densidad de receptores D₂ (Arinami et al, 1997). Tras la obtención del ADN genómico, aislarlo y purificarlo por el mismo procedimiento estándar, se procede al empleo de cebadores específicos y 40 ciclos de PCR a 95º C para los fragmentos 20s y a 72º C para los 90s, con una extensión final a 72º C. .

Una vez obtenidos los productos de la PCR, se someten a la digestión con el enzima de restricción Bst NI. Tras electroforesis de los productos obtenidos en gel de agarosa al 1% y tinción con bromuro de etidio, dan lugar a 2 productos de 160 y 144 pb cuando el alelo presente es el -141C *Ins*, frente a un fragmento único de 303 pb cuando el alelo presente es el -141C *Del*.

Polimorfismos dopaminérgicos: Polimorfismos del gen del receptor D₃ (DRD₃)

El gen del receptor de la dopamina 3 (DRD₃) se localiza en el brazo largo del cromosoma 3. Se ha localizado un polimorfismo en el exón 1 del gen DRD₃ consistente en Ser9Gly. Tras la obtención del ADN genómico, aislarlo y purificarlo por el mismo procedimiento estándar, se procede al empleo de cebadores específicos y 30 ciclos de PCR a 93 °C, con una extensión final a 72 °C.

Una vez obtenidos los productos de la PCR, se someten a la digestión con el enzima de restricción Msc I. Tras electroforesis de los productos obtenidos en gel de agarosa al 1% y tinción con bromuro de etidio, dan lugar a un par de fragmentos de 206 y 98 pb cuando el alelo presente es el Gly, frente a un fragmento único de 304 pb cuando el alelo presente es el Ser.

Polimorfismos dopaminérgicos: Polimorfismos del gen del transportador de dopamina (DAT)

El gen del transportador de la dopamina (DAT) se localiza en el brazo corto del cromosoma 5. En la región 3' no codificante se localiza un polimorfismo (VNTR) consistente en unidades de repetición de 40 pb, dando origen a diez alelos diferentes según la presencia de 3 a 13 copias, siendo las más frecuentes las de 9 o 10 repeticiones.

Varios grupos han estudiado el significado funcional del VNTR-DAT *in vitro*, aunque los resultados de estos estudios hasta la fecha no son concluyentes.

Tras la obtención del ADN genómico, aislarlo y purificarlo por el mismo procedimiento estándar, se procede al empleo de cebadores específicos y 35 ciclos de PCR a 93 °C, con una extensión final a 72 °C.

Una vez obtenidos los productos de la PCR, se someten a la digestión con el enzima de restricción suministrado. Tras electroforesis de los productos obtenidos en gel de agarosa al 3% y tinción con bromuro de etidio, dan lugar a distintos productos en función del número de repeticiones halladas (3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13 repeticiones) aunque en nuestra muestra sólo se encontraron representantes de los alelos 7rep, 9rep, 10rep y 11 rep.

Polimorfismos del complejo de la IL-1

El complejo de genes de la interleukina-1 (IL-1) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2. Esta región incluye 3 genes fuertemente asociados: IL-1 α , IL-1 β e IL1-RA, siendo polimórficos.

Polimorfismos del complejo de la IL-1: Polimorfismos del gen del antagonista del receptor de la IL-1 (IL1-RA)

En el intron 2 del gen IL1-RA se ha localizado un polimorfismo (VNTR) consistente en unidades de repetición de 86 pb. Este polimorfismo se asocia a diferencias en la concentración plasmática de IL-1 α .

Tras la obtención del ADN genómico, aislamiento y purificación, se procede al empleo de cebadores específicos y 32 ciclos de PCR, con temperaturas de cebamiento de 95 ° C durante 30 segundos, 56 ° C durante 40 segundos y finalmente 72 °C durante 1 minuto.

Una vez obtenidos los productos de la PCR, se someten a la digestión con el enzima de restricción TaqI. Tras electroforesis de los productos obtenidos en gel de agarosa al 3% con bromuro de etidio, dan lugar a fragmentos de 255 pb (IL1-RA*2, 2 repeticiones), 344 pb (IL1-RA*3, 5 repeticiones), 433 pb (IL1-RA*1, 4 repeticiones) y 522 pb (IL1-RA*4, 3 repeticiones) (Tarlow et al, 1993).

Polimorfismos del complejo de la IL-1: Polimorfismos del gen de la IL-1 α

Además del polimorfismo tipo VNTR del IL1-RA, se han descrito un polimorfismo de un único nucleótido en el gen IL-1 α (C-889T), consistente en el cambio C/T en el nucleótido -889.

Tras el empleo de cebadores específicos y la posterior digestión con la enzima NcoII y la electroforesis sobre gel de agarosa al 3%, los alelos se visualizan como fragmentos de 195 pb (-889T) o de 166 pb (-889C).

Polimorfismos del complejo de la IL-1 : Polimorfismos del gen de la IL-1 β

Así mismo, existe otro polimorfismo de un único nucleótido en el gen IL-1 β (C+3953T), consistente en el cambio C/T en el nucleotido +3953, localizado en el exon 5. Este polimorfismo se ha relacionado con los niveles plasmáticos de IL1-RA (Hurme et al, 1998).

Tras el empleo de cebadores específicos y la posterior digestión con la enzima Taq I y la electroforesis sobre gel de agarosa al 3%, se visualiza un fragmento de 190 pb (+3953T) o 11+80 pb (+3953C).

En la tabla siguiente se representan los cebadores específicos utilizados para amplificar las secuencias de los distintos genes.

Tabla 3. Cebadores específicos para cada polimorfismo.
T102C (5-HT _{2A})
5'-TCTGCTACAAGTTCTGGCTT-3'; 5'-CTGCAGCTTTTTCTCTAGGG-3'
A-1438G (5-HT _{2A})
5'-GTGCTAATAGTTTATCAGAGTTATCACCAC-3'; 5'-TGGTAATTTTTAGGCTGAAGGGT-3'
5-HTTLPR (5-HTT)
5'-TTCACCCCTCGCGGCAT-3'; 5'-GGGGATAATGGGGTTGCAGGG-3'
VNTR-5HTT (5-HTT)
5'-GTCAGTATTACAGGCTGCGAG-3'; 5'-TCATGTTCTAGTCTTACGCCAGTG-3'

-141C Ins/Del (DRD₂)
5'-ACTGGCGAGCAGACGGTGAGGACCC-3'; 5'-TGCGCGGTGAGGCTGCCGGTTCGG-3'
Ser9Gly (DRD₃)
5'-GCTCTATCTCCAACCTCACA-3'; 5'-AAGTCTACTCACCTCCAGGTA-3'
VNTR-DAT
5'-TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG-3'; 5'-CTTCTGGAGGTCACGGCTCAAGG-3'
IL-1α
5'-ATCACACCTAGTTCATTTCTCTATTTA-3'; 5'-GGATTTTTACATATGAGCCTTCCATG-3'
IL-1β
5'-CTCAGGTGTCTCCAAGAAATCAA-3'; 5'-GCTTTTTTGCTGTGAGTCCCG-3'
IL-1RA
5'-CTCAGCAACTCCTAT-3'; 5'-TCCTGGTCTGCAGGTAA-3'

4.1.4. Procedimiento

Se eligieron a todos los pacientes que acudieron a la consulta psiquiátrica privada o al Centro de Salud Mental con el diagnóstico de esquizofrenia según los criterios CIE-10 y que aceptaron participar libremente en el estudio. El grupo control del estudio está formado por voluntarios sanos (personal del hospital y donantes de sangre), compartiendo las mismas raíces étnicas que el grupo caso.

El estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y cumpliendo además la legislación vigente en España.

Una vez determinado el diagnóstico según criterios CIE-10, y tras la pertinente evaluación psicopatológica, se les explicaba los objetivos del estudio, se solicitaba su cooperación y se obtenía su consentimiento informado, verbal y escrito. Seguidamente se procedía a la extracción de 9cc de sangre venosa por venopunción cubital, u otra vena de antebrazo o dorso de la mano cuando la cubital no fuera posible. Seguidamente se cumplimentaban los datos reflejados en el protocolo "ad hoc" descrito previamente. El almacenaje de la muestra de sangre se realizó en tubos de ensayo cerrados Vacuette® esterilizados y heparinizados en cámara frigorífica a unos -15º C, hasta su posterior análisis en el Laboratorio de Genética Molecular del Hospital de Referencia.

Siguiendo este protocolo se reunieron para el estudio 154 pacientes con Esquizofrenia y 150 voluntarios sanos; 4 pacientes del grupo caso fueron desestimados por falta de muestras sanguíneas válidas o por falta de cumplimiento de algún dato del cuestionario. Se obtuvieron pues 300 individuos válidos con los que se realizó el análisis de la muestra.

4.1.5. Procesamiento estadístico

Para el procesamiento estadístico se utilizó un ordenador personal con el paquete estadístico de Ciencias Sociales SPSS/PC+ versión 11.0, con el que se creó la base de datos y con el que posteriormente se realizó el análisis de los datos.

La falsedad de la hipótesis nula, mediante comparación de los resultados de las diferentes variables estudiadas, fue contrastada a través de las siguientes pruebas estadísticas:

- Prueba t de Student para datos independientes (comparación de dos variables dicotómicas y cuantitativas). Se escogió el test de la U de Mann-Whitney (test no paramétrico) en aquellos casos en que alguno de los subgrupos tuvieran una $n < 30$.
- Prueba Chi-cuadrado para la comparación de dos variables cualitativas, utilizando la corrección de Yates, siempre que fuera posible (grados de libertad=1) (comparación de variables cualitativas). El test exacto de Fisher fue el preferido cuando fue posible su aplicación.
- Cálculo de "odds ratio" (OR) o razón de probabilidad, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Dicho parámetro se considera estadísticamente significativo cuando el intervalo de confianza no incluye el valor 1.

El nivel de significación fue del 5%, es decir, siempre que $p < 0,05$ se rechazó la hipótesis nula.

4.2. METODO

Se trata de un estudio de asociación del tipo de casos y controles. Los estudios de asociación constituyen en el momento actual una de las mejores estrategias para identificar genes de susceptibilidad a desarrollar trastornos mentales y del comportamiento.

Su objetivo es identificar los genes responsables del trastorno estudiado y para ello parten de la hipótesis de que si un determinado alelo del gen candidato (gen que codifica una proteína cuya función pueda relacionarse directa o indirectamente con la patofisiología del trastorno) es responsable de un trastorno específico, los sujetos con dicha trastorno presentarán ese alelo con mayor frecuencia que los sujetos que no padezcan el trastorno.

Para realizar este tipo de estudios se utiliza un diseño de tipo caso control (dos grupos de sujetos no emparentados, uno de los cuales -caso- presenta el trastorno que se pretende estudiar y el otro -control- está formado por sujetos sanos que no padecen el trastorno) y se compara la frecuencia con la que el marcador genético se encuentra en el grupo caso y en el grupo control. En este tipo de estudios es fundamental la correcta selección de la muestra control, siendo imprescindible un correcto apareamiento étnico y geográfico de casos y controles, ya que existe un patrón de variabilidad geográfica para los polimorfismos genéticos conocidos. De igual modo, es aconsejable la estratificación en función de la edad y sexo.

5. RESULTADOS

5.1. ANALISIS DESCRIPTIVO

5.1.1. Grupo Caso

Datos sociodemográficos

Género

El grupo caso está constituido por 150 pacientes, la mayoría hombres, representando un 58,7% de la muestra a estudio (n=88); las mujeres suponen el 41,3% restante (n=62).

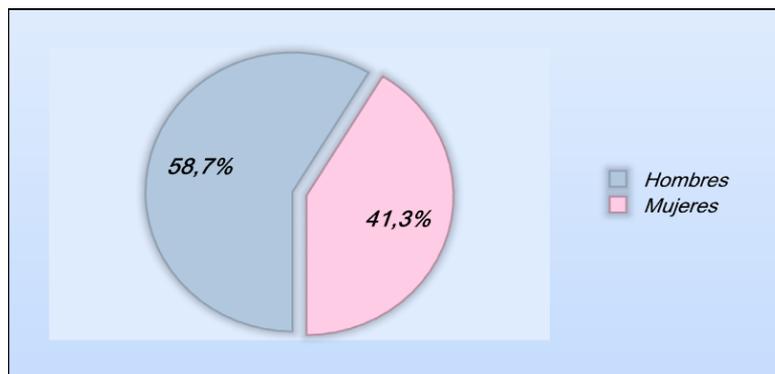


Figura 2. Grupo Caso: Distribución por género.

Edad

La edad media del grupo caso es de 36,34 (DE 11,89) años. La moda de la muestra es 24 años. La Tabla 4 representa la distribución por grupos de edades para el grupo caso:

Tabla 4. Grupo Caso: Distribución por grupos edades.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
≤20	3	2,00	2,00
21-30	54	36,00	38,00
31-40	41	27,33	65,33
41-50	34	22,67	88,00
41-60	12	8,00	96,00
> 60	6	4,00	100,00

Lugar de nacimiento y Residencia

La gran mayoría de los pacientes esquizofrénicos nacieron en Asturias (88%, n=132), perteneciendo el resto de la muestra a otras provincias dentro de nuestro país (12%, n=18). La población esquizofrénica estudiada reside predominantemente en núcleos urbanos (87,3%, n=131), de tal manera que sólo un 12,7% (n=19) viven en un entorno rural.

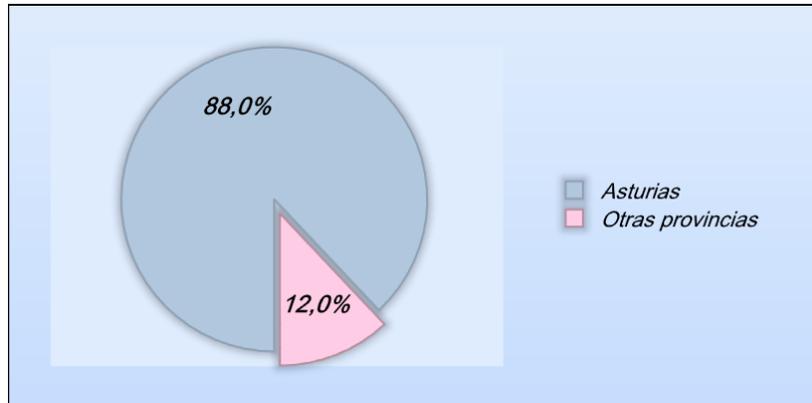


Figura 3. Grupo Caso: Distribución por lugar de nacimiento.

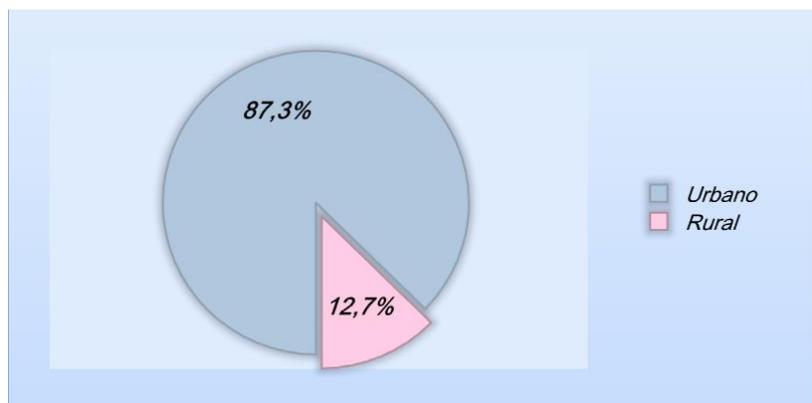


Figura 4. Grupo Caso: Distribución por residencia.

Estado civil

El análisis muestra una mayoría de pacientes solteros (70%, n=105), seguido de casados (22,7%, n=34), separados o divorciados (6%, n=9) y viudos (1,3%, n=2) (Figura 5).

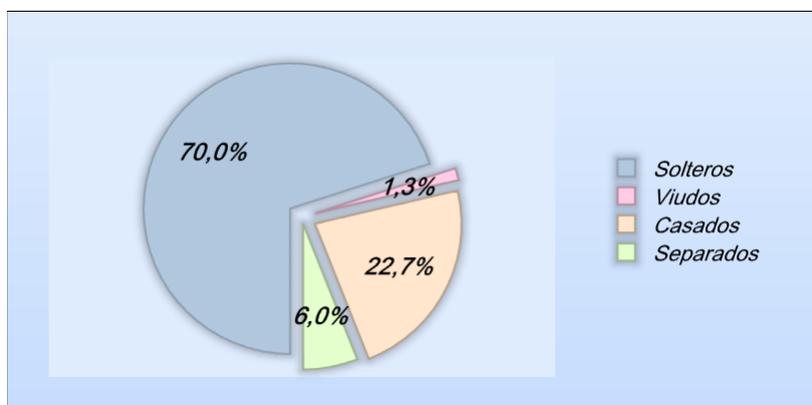


Figura 5. Grupo Caso: Distribución por estado civil.

Convivencia

El análisis realizado para conocer quiénes son las personas con las que conviven los pacientes del estudio, muestra los siguientes datos: la mayoría de los pacientes esquizofrénicos conviven con su familia de origen, en concreto un 38% (n=57) viven con sus padres y hermanos y un 22% (n=33) con sus padres; un 16,7% (n=25) conviven con su cónyuge e hijos mientras que un 6% (n=9) lo hacen con su cónyuge; un 12,7% (n=19) viven con otros familiares distintos a los mencionados previamente y únicamente un 1,3% (n=2) viven de manera independiente sin convivir con otra persona. Finalmente, un 2% (n=3) viven con otras personas que no son familia y un 1,3% (n=2) viven en algún tipo de institución.

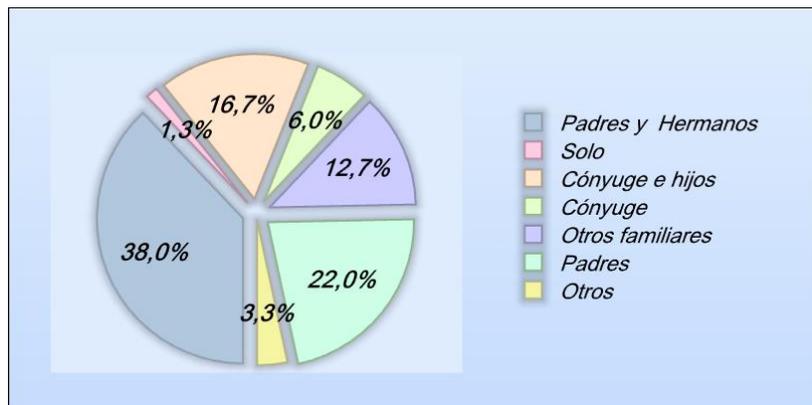


Figura 6. Grupo Caso: Distribución por convivencia.

Formación académica

En cuanto al nivel educativo alcanzado por los pacientes esquizofrénicos incluidos en nuestra muestra, se demuestra una amplia mayoría de individuos con estudios de enseñanza primaria o básica (51,3%, n=77), seguido por estudios secundarios o bachillerato (23,3% n=35). Un 11,3% (n=17) habían cursado algún módulo de formación profesional. Los estudios superiores únicamente representan un 10% (n=15) para las diplomaturas y un 2,7% (n=4) para las licenciaturas. Finalmente, un 1,3% (n=2) tenían ausencia de cualquier tipo de formación académica.

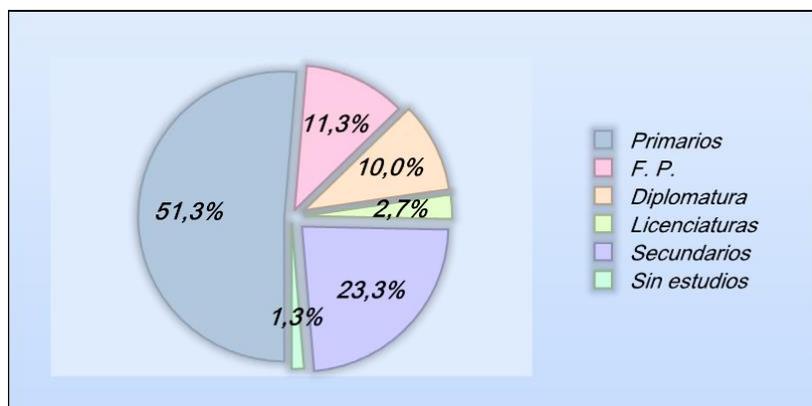


Figura 7. Grupo Caso: Distribución por formación académica.

Situación laboral

El grupo más frecuente, con un 26% de los individuos (n=39), corresponde a la situación de desempleo, sin realizar actividad laboral alguna; sólo un 1,3% (n=2) estaban cobrando el subsidio del paro. A este primer grupo debemos añadir el 11,3% de los pacientes (n=17) que se encontraban en situación de incapacidad laboral transitoria, y el 19,3% (n=29) que lo estaban de manera permanente. Un 20,7% de los individuos del grupo caso (n=31) realizaban activamente algún tipo de trabajo en el momento del estudio, a lo que se podría sumar el 12% (n=18) que son amas de casa y el 8% (n=12) que son estudiantes. Finalmente, sólo un 1,3% (n=2) estaban jubilados.

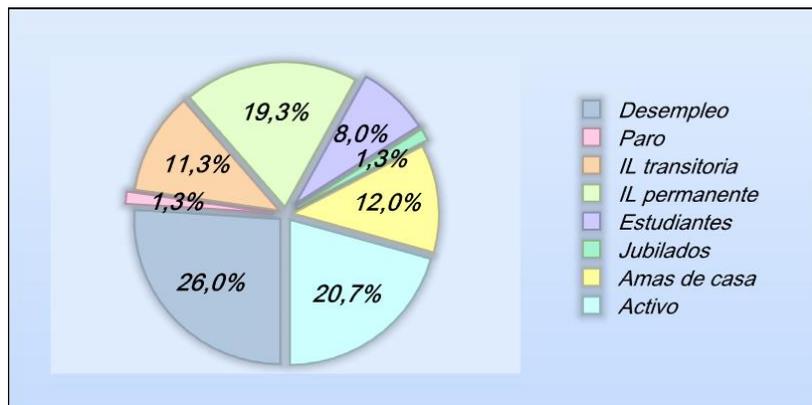


Figura 8. Grupo Caso: Distribución por situación laboral. (IL= incapacidad laboral).

Número de hijos

De los 150 individuos que componen el grupo caso, la mayoría (74%) no tienen ningún hijo, por lo que la media de hijos supone 0,42 (DE 0,81) y la moda es 0. Un 13,3% tienen un hijo único; un 10,7% tienen una pareja; un paciente de la muestra tiene 3 hijos y existen 2 casos en los que la familia estaba compuesta por 4 hijos.

La tabla 5 muestra la distribución del grupo caso por número de hijos:

Tabla 5. Grupo Caso: Distribución por número de hijos.		
NUMERO DE HIJOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	111	74,0
1	20	13,3
2	16	10,7
3	1	0,7
4	2	1,3

Datos clínicos

Antecedentes familiares

Padre

Se analiza la presencia o ausencia de antecedentes paternos de trastorno mental. El hallazgo más frecuente es que no existan antecedentes paternos (77,3%, n=116). Sólo un 22,7% (n=34) de los pacientes tenían un padre con algún tipo de trastorno mental.

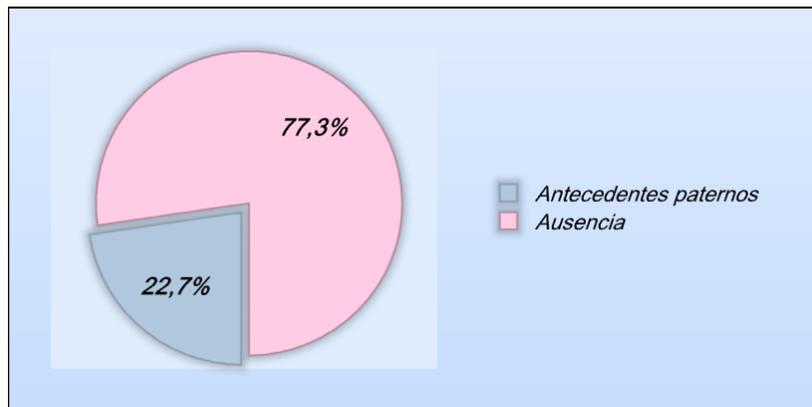


Figura 9. Grupo Caso: Distribución por antecedentes paternos.

Madre

Se analiza la presencia o ausencia de antecedentes maternos de trastorno mental. Sigue siendo más frecuente el no encontrar antecedentes maternos (68%, n=102), aunque encontramos un porcentaje mayor de madres afectas por algún tipo de trastorno mental (32%, n=48).

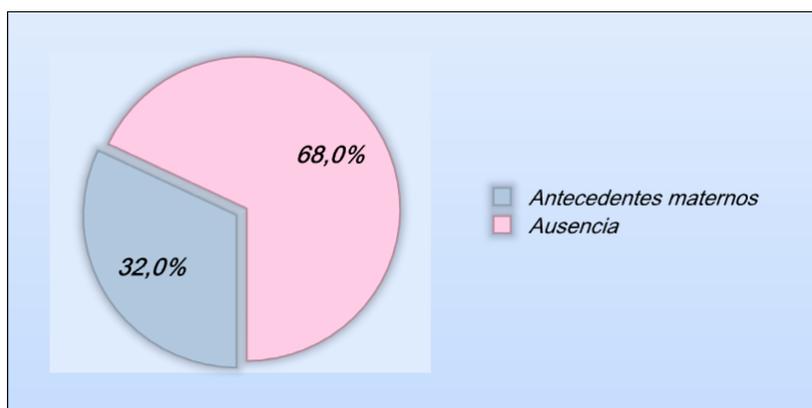


Figura 10. Grupo Caso: Distribución por antecedentes maternos.

En conjunto, 91 pacientes (60,7%) no tenían afectado a ningún progenitor, 11 tenían al padre (7,3%), 25 tenían a la madre (16,7%), y 23 tenían a ambos padres con algún tipo de trastorno mental (15,3%).

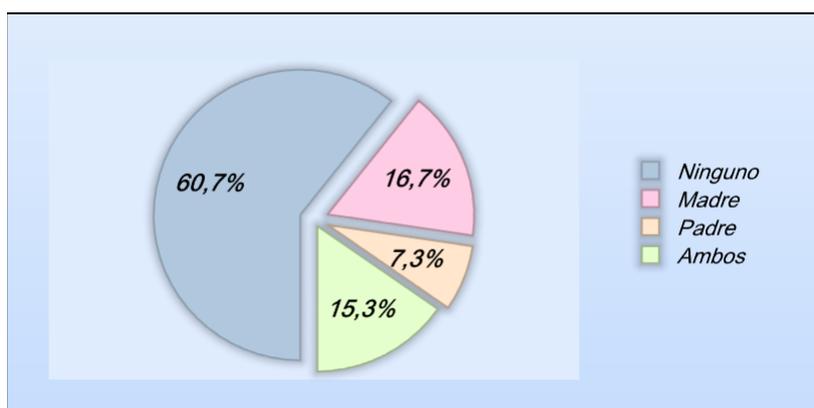


Figura 11. Grupo Caso: Distribución por antecedentes en progenitores.

Hermanos

Finalmente, se ha analizado la presencia o no de trastornos mentales en los hermanos del paciente. De los 150 individuos que componen el grupo caso, sólo 9 pacientes (6%) no tienen ningún hermano. La gran mayoría de los pacientes no tienen hermanos con trastornos mentales (70,9%, n=100), suponiendo el 29,1% (n=41) los pacientes que si tienen algún hermano afectado por un trastorno mental.

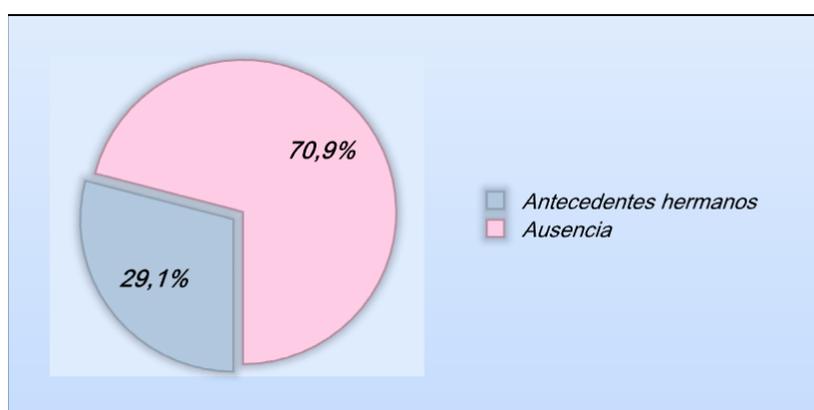


Figura 12. Grupo Caso: Distribución por antecedentes en los hermanos.

Antecedentes personales

Patología médica

Patología médica. Se estudia la presencia de enfermedades somáticas presentes en el momento de la evaluación de los individuos del grupo caso, diferenciando la ausencia o presencia de las mismas. El 76,7% (n=115) no presenta ningún antecedente somático de interés, mientras que el 23,3% (n=35) restante presenta al menos una enfermedad somática concomitante en el momento de la evaluación.

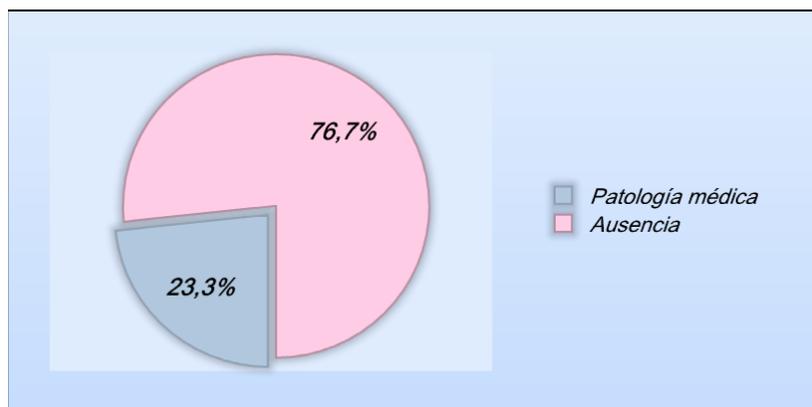


Figura 13. Grupo Caso: Distribución por patología médica.

Tratamiento médico. Se analiza también la presencia o ausencia de tratamiento farmacológico distinto al pautado para su trastorno mental en el momento de la evaluación del paciente. La mayoría de los pacientes (85,3%, n=128) no tomaban ningún tratamiento farmacológico para enfermedades somáticas, frente al 14,7% (n=22) que si mantenían algún tipo de tratamiento distinto al psicofarmacológico.

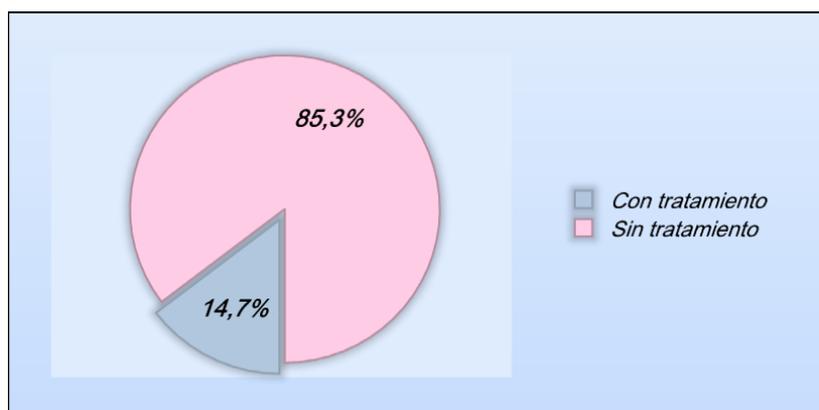


Figura 14. Grupo Caso: Distribución por tratamiento médico.

Hábitos tóxicos

Se analiza la presencia o ausencia de hábitos tóxicos, así como las posibles sustancias objeto de consumo.

Tabaco. Un 56% de los pacientes con esquizofrenia de nuestra muestra (n=84) se declaran no fumadores (Figura 15). Del 44% restante, correspondiente a 66 individuos consumidores de tabaco, la media de consumo diario es de 25,38 (DE 14,47) cigarrillos al día, variando entre un mínimo de 5 hasta un máximo de 100 cigarrillos al día. La cantidad de tabaco que se fuma con más frecuencia (moda) se sitúa en un paquete diario (20 cigarrillos).

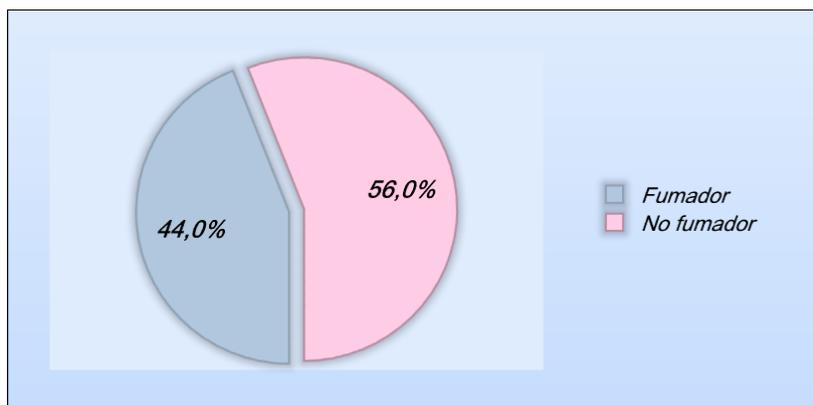


Figura 15. Grupo Caso: Distribución por consumo de tabaco.

Alcohol. Un 74% de los pacientes del grupo caso (n=111) niegan consumo de alcohol en el momento de la evaluación (Figura 16); el 26% restante (n=39) consumen una media de 2,32 (DE 2,51) UBEs al día, variando entre un consumo mínimo diario de 0,5 UBEs hasta un consumo máximo diario de 14 UBEs. La cantidad de alcohol que se consume con más frecuencia (moda) es 1 UBE diaria.

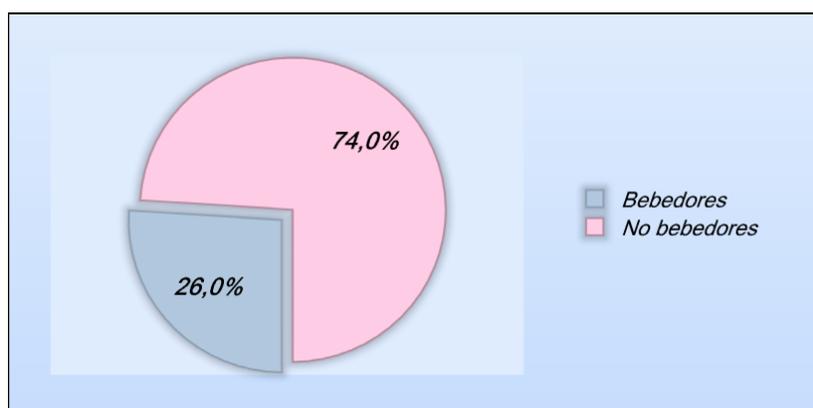


Figura 16. Grupo Caso: Distribución por consumo de alcohol.

Otros tóxicos. La gran mayoría de los pacientes (92%, n=138) niegan consumir otro tóxico distinto a tabaco o alcohol; el 8% restante (n=12) confirman consumir otros tóxicos.

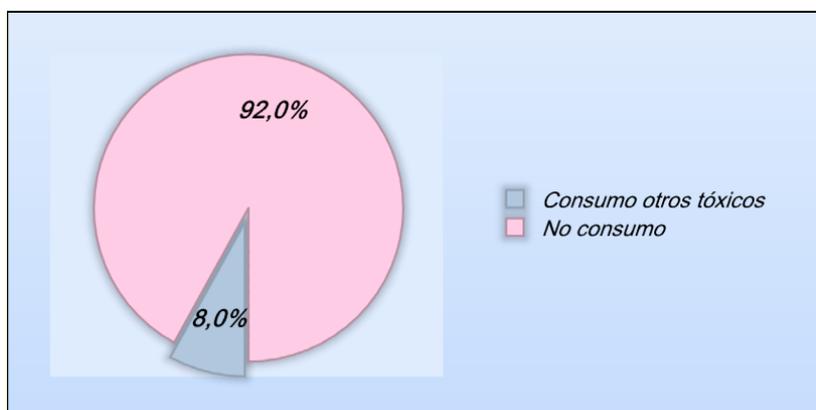


Figura 17. Grupo Caso: Distribución por consumo de otros tóxicos.

Total de Tóxicos. Tomando el consumo total de tóxicos de la muestra de pacientes esquizofrénicos, 75 pacientes niegan el consumo de todo tipo de tóxicos (50,0%), 33 pacientes se declaran exclusivamente bebedores de alcohol (22,0%), mientras que 25 se declaran fumadores y bebedores de alcohol (16,7%). El resto de patrones de consumo son mucho menos frecuentes: 6 pacientes reconocen fumar, beber alcohol y consumir además otros tóxicos (4,0%); únicamente existen 5 pacientes que sean exclusivamente fumadores (3,3%); 3 pacientes consumen tabaco más otros tóxicos (2,0%), y 2 pacientes consumen alcohol más otros tóxicos (1,3%). Un único paciente reconoce consumo de otros tóxicos sin tabaco ni alcohol asociados (0,7%).

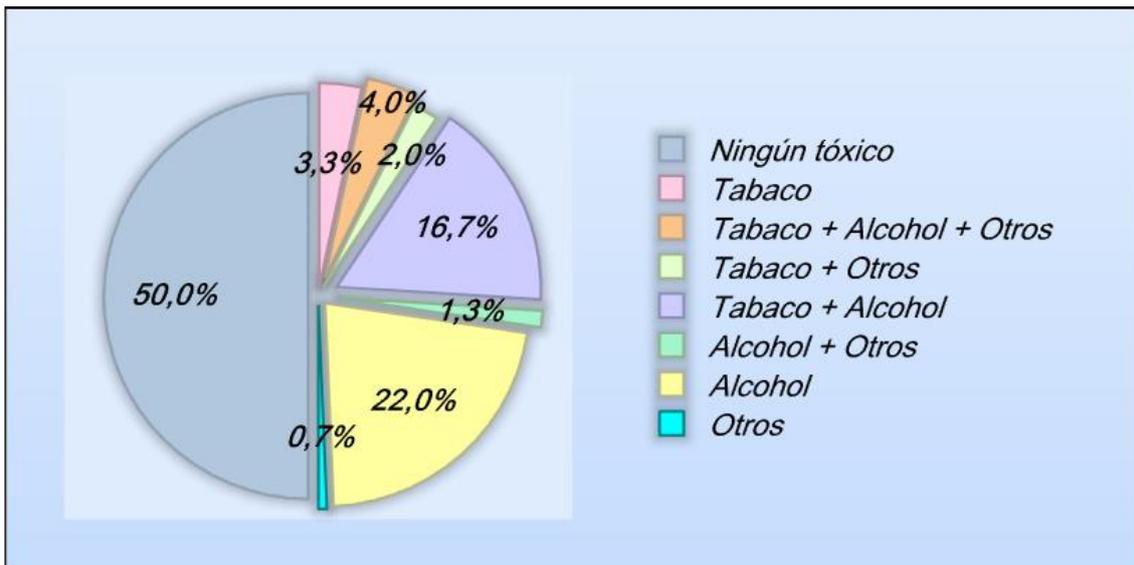


Figura 18. Grupo Caso: Distribución por consumo de todos los tóxicos.

Enfermedad actual

Edad de inicio de la esquizofrenia

La edad de inicio del trastorno se define como la edad a la que los síntomas fueron de entidad suficiente como para cumplir los criterios CIE-10 para Esquizofrenia. La edad media a la que se instaura la enfermedad en el grupo caso es de 27,01 (DE 10,02) años, siendo la edad más precoz de inicio 14 años y la edad máxima 65 años. La edad en la que con más frecuencia debuta la esquizofrenia (moda) es 21 años. La distribución de las edades de comienzo de la enfermedad muestra que el 25% de los pacientes esquizofrénicos ya habían iniciado el trastorno a los 20 años, el 50% a los 24 y el 75% a los 31 años.

Años de evolución

Se obtienen los años de evolución de la esquizofrenia en el grupo caso como la diferencia entre la edad del individuo en el momento de la evaluación y la edad de inicio del trastorno. La media de años de evolución del trastorno es de 9,33 (DE 8,54) años, variando desde un mínimo de 0 años cuando el inicio de la enfermedad coincide con el de la inclusión en el estudio hasta un máximo de 36 años. La moda de la muestra es de 1 año.

Se trata de una muestra de pacientes con una reciente instauración del cuadro: el 25% de los pacientes tienen ≤ 3 años de evolución, y el 50% de la muestra tiene ≤ 6 años de evolución.

Tratamiento farmacológico

Se estudia el tratamiento farmacológico antipsicótico de los pacientes con esquizofrenia en el momento de la evaluación. De los 150 individuos con esquizofrenia incluidos en el estudio, el 11,3% (n=17) se encontraban sin tratamiento antipsicótico en el momento de la evaluación. Un 2,7% (n=4) tenían prescrito algún antipsicótico pero fueron incapaces de precisar con exactitud cual.

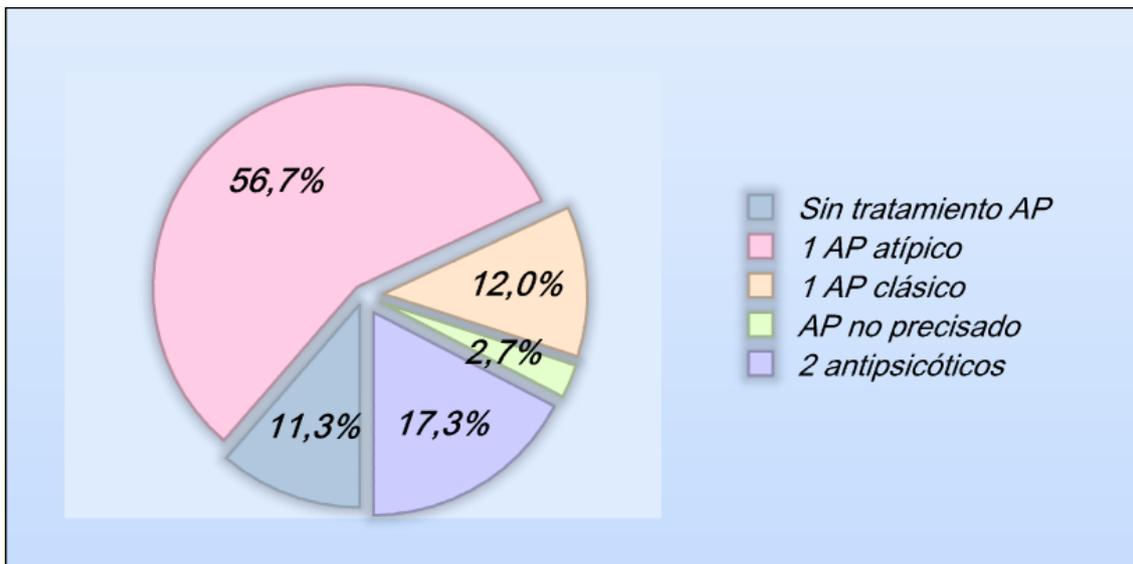


Figura 19. Grupo Caso: Distribución por tratamiento antipsicótico (AP).

La mayoría de pacientes (86%, n=129) tenían prescrito al menos un fármaco antipsicótico. Un 56,7% de los pacientes (n=85) recibían un único antipsicótico atípico, distribuyéndose entre olanzapina (49,4%), risperidona (35,3%), clozapina (8,2%) y otros atípicos (7,1%).

Un 12% de los pacientes tenían prescrito un único antipsicótico clásico (n=18), siendo haloperidol en el 22,2%, un antipsicótico depot en el 38,9% y otros antipsicóticos clásicos en el 38,9% restante.

El 17,3% restante de los pacientes tenían una combinación de dos antipsicóticos (n=26), siendo la más frecuente (65,4%) la asociación de un antipsicótico atípico más otro clásico, seguida de la combinación de dos clásicos (23,1%); la prescripción menos frecuente fue asociar dos antipsicóticos atípicos (11,5%).

5.1.2. Grupo Control

Datos sociodemográficos

Género

El grupo control está constituido por 150 pacientes, de los cuales una mayoría son hombres, representando un 58,7% de la muestra a estudio (n=88); las mujeres suponen el 41,3% restante (n=62).

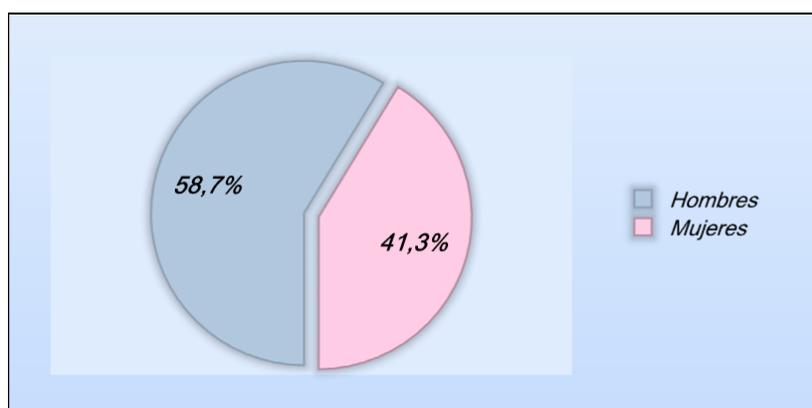


Figura 20. Grupo Control: Distribución por género.

Edad

La edad media del grupo control es de 36,37 (DE 11,04) años, con edades comprendidas entre los 20 y los 60 años. La moda de la muestra se sitúa en los 25 años. La tabla siguiente recoge la distribución por grupos de edad para el grupo caso:

Tabla 6. Grupo Control: Distribución por grupos edades.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
≤20	1	0,67	0,67
21-30	57	38,00	38,67
31-40	40	26,67	65,33
41-50	34	22,67	88,00
41-60	18	12,0	100,00

5.1.3. Comparación sociodemográfica Caso-Control

Género

La muestra total del estudio esta compuesta por 300 individuos, de los que el 58,7% (n=176) son hombres y mujeres el 41,3% (n=124) restante. Ambos grupos, caso y control, están compuestos por 88 hombres y 62 mujeres, siendo evidente que la diferencia en cuanto al género entre los grupos caso y control no es estadísticamente significativa (χ^2 con corrección de Yates=0,00; gl=1; p=1,00), indicando que el grupo control ha sido correctamente seleccionado en cuanto al género se refiere.

Edad

La edad media del total de la muestra es de 36,35 (DE 11,45) años. La edad media del grupo caso es de 36,34 (DE 11,89) años, mientras que la del grupo control es de 36,37 (DE 11,04) años. La diferencia no es estadísticamente significativa (t de Student=-0,20; diferencia de medias=-0,03; 95% IC=-2,63-2,58; p=0,984), indicando que el grupo control ha sido correctamente seleccionado en cuanto a la edad se refiere.

5.2. ANALISIS UNIVARIANTE GRUPO CASO

Edad

El grupo caso está constituido por 150 pacientes, de los cuales 88 son hombres (58,7%) y 62 son mujeres (41,3%). La edad media de los hombres con esquizofrenia es de 35,01 (DE 10,98) años, mientras que para las mujeres es de 38,23 (DE 12,94) años; sin embargo, estas diferencias de edad en función del género no alcanzan un valor estadísticamente significativo (t de Student=-1,64; diferencia de medias=-3,21; 95% IC=-7,09-0,66; p=0,103).

Lugar de nacimiento y residencia

De los 88 hombres que componen el grupo de pacientes con esquizofrenia, 82 (93,2%) nacieron en Asturias, frente a un 6,8% (n=6) que nacieron en otras provincias dentro de nuestro país. De las 62 mujeres que componen el grupo de pacientes con esquizofrenia, 50 (80,6%) nacieron en Asturias, frente a un 19,4% (n=12) que nacieron en otras provincias dentro de nuestro país.

El género se asocia significativamente con el lugar de nacimiento: existen más hombres que mujeres que hayan nacido en Asturias, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (test exacto de Fisher: p=0,024).

El lugar de residencia más habitual de los pacientes con esquizofrenia, tanto para hombres como para mujeres, fueron los núcleos urbanos (87,5% y 87,1% respectivamente). El género no se asocia significativamente con el lugar de residencia (test exacto de Fisher: p=1,000).

Estado civil

La tabla 7 muestra la distribución del estado civil en función del género:

Tabla 7. Grupo Caso: Estado civil en función del género.		
	HOMBRES (n=88)	MUJERES (n=62)
Solteros	68 (77,3%)	37 (59,7%)
Casados	16 (18,2%)	18 (29,0%)
Separados/divorciados	4 (4,5%)	5 (8,1%)
Viudos	0 (0,0%)	2 (3,2%)

Aunque se encuentra una mayor frecuencia de hombres solteros y una mayor frecuencia de mujeres casadas entre los pacientes con esquizofrenia, ninguna de estas diferencias alcanza valores estadísticamente significativos (χ^2 : $p=0,069$). El género no se asocia significativamente con el estado civil.

Convivencia

La tabla 8 muestra la distribución de la convivencia en función del género:

Tabla 8. Grupo Caso: Convivencia en función del género.		
	HOMBRES (n=88)	MUJERES (n=62)
Padres + Hermanos	33 (37,5%)	24 (38,7%)
Padres	26 (29,5%)	7 (11,3%)
Cónyuge + Hijos	11 (12,5%)	14 (22,6%)
Otros familiares	10 (11,4%)	9 (14,5%)
Cónyuge	4 (4,5%)	5 (8,1%)
Institución	2 (2,3%)	0 (0,0%)
Solo	1 (1,1%)	1 (1,6%)
Otras	1 (1,1%)	2 (3,2%)

En conjunto, las diferencias encontradas en la convivencia de los pacientes con esquizofrenia, no varía significativamente en función del género (χ^2 : $p=0,137$).

Sin embargo, si dividimos los pacientes en aquellos que aún conviven con su familia de origen, sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas (test exacto de Fisher: $p=0,043$): existe una mayor frecuencia de hombres (67,0%) que aún viven con su familia de origen que de mujeres (50%).

Formación académica

La tabla 9 muestra la distribución del nivel educativo en función del género:

Tabla 9. Grupo Caso: Formación académica en función del género.		
	HOMBRES (n=88)	MUJERES (n=62)
Primarios	45 (51,1%)	32 (51,6%)
Secundarios	22 (25,0%)	13 (21,6%)
Formación Profesional	13 (14,8%)	4 (6,5%)
Diplomatura	4 (4,5%)	11 (17,7%)
Licenciatura	3 (3,4%)	1 (1,6%)
Sin estudios	1 (1,1%)	1 (1,6%)

En conjunto, las diferencias encontradas en la formación académica de los pacientes con esquizofrenia, no varía significativamente en función del género (χ^2 : $p=0,097$). Sin embargo, si es estadísticamente significativa la mayor frecuencia de personas diplomadas que de diplomados que tienen esquizofrenia (test exacto de Fisher: $p=0,012$).

Situación laboral

La tabla 10 muestra la situación laboral en función del género:

Tabla 10. Grupo Caso: Situación laboral.		
	HOMBRES (n=88)	MUJERES (n=62)
Activo	23 (26,1%)	8 (12,9%)
Desempleado	22 (25,0%)	17 (27,4%)

Incapacidad laboral permanente	19 (21,6%)	10 (16,1%)
Incapacidad laboral transitoria	14 (15,9%)	3 (4,8%)
Estudiante	7 (8,0%)	5 (8,1%)
Paro	1 (1,1%)	1 (1,6%)
Jubilación	1 (1,1%)	1 (1,6%)
Ama de casa	1 (1,1%)	17 (27,4%)

En conjunto, las diferencias encontradas en la situación laboral de los pacientes con esquizofrenia, varía significativamente en función del género (χ^2 : $p=0,000$). La principal diferencia significativa se encuentra en la mayor frecuencia de mujeres que son amas de casa (test exacto de Fisher: $p=0,000$; OR=32,867, 95%IC: 4,24-254,96); también es significativa la mayor proporción de pacientes que están en incapacidad laboral transitoria que son hombres (test exacto de Fisher: $p=0,039$; OR=3,721, 95%IC: 1,02-13,56).

Las diferencias en cuanto a hombres y mujeres con esquizofrenia que están en activo (igual que para el resto de posibles situaciones laborales) no alcanzan diferencias estadísticamente significativas.

Número de hijos

El número medio de hijos que tienen los hombres con esquizofrenia es de 0,30 (DE 0,65), mientras que para las mujeres es de 0,60 (DE 0,98); estas diferencias en donde el número de hijos es mayor si el progenitor afectado es la madre alcanzan un valor estadísticamente significativo (t de Student=-2,27; diferencia de medias=-0,30; 95% IC=-0,56-0,05; $p=0,025$).

Antecedentes familiares

Padre

Un 19,3% de los hombres con esquizofrenia tienen un padre con antecedentes de trastorno mental, frente al 27,4% de las mujeres del grupo caso. El género no se asocia significativamente con la presencia de antecedentes familiares de trastorno mental en el padre (test exacto de Fisher: $p=0,322$).

Madre

Un 33,0% de los hombres con esquizofrenia tienen una madre con antecedentes de trastorno mental, frente al 30,6% de las mujeres del grupo caso. El género no se asocia significativamente con la presencia de antecedentes familiares de trastorno mental en la madre (test exacto de Fisher: $p=0,859$).

Hermanos

Un 29,6% de los hombres con esquizofrenia tienen algún hermano con antecedentes de trastorno mental, frente al 28,3% de las mujeres del grupo caso. El género no se asocia significativamente con la presencia de antecedentes familiares de trastorno mental en algún hermano (test exacto de Fisher: $p=1,000$).

Antecedentes personales

Patología médica y Tratamiento somático

Un 21,6% de los hombres con esquizofrenia tienen alguna enfermedad somática concomitante en el momento de la evaluación, frente al 25,8% de las mujeres del grupo caso. El género no se asocia significativamente con la presencia de enfermedad somática concomitante (test exacto de Fisher: $p=0,562$).

Un 9,1% de los hombres con esquizofrenia toman tratamiento farmacológico distinto al pautado para su trastorno mental en el momento de la evaluación, frente al 22,6% de las mujeres del grupo caso. Las mujeres con esquizofrenia toman tratamiento farmacológico distinto al pautado para su trastorno mental más frecuentemente que los hombres con esquizofrenia (test exacto de Fisher: $p=0,033$).

Hábitos tóxicos

Tabaco. Un 48,9% de los hombres con esquizofrenia son fumadores, frente al 37,1% de mujeres que lo son. El género no se asocia significativamente con el hábito tabáquico (test exacto de Fisher: $p=0,183$).

Dentro del subgrupo de fumadores ($n=66$), el 65,2% son hombres y tienen un consumo medio diario de 27,44 (DE 16,09) cigarrillos; el 34,8% de los fumadores son mujeres, con un consumo medio diario menor, 21,52 (DE 10,05) cigarrillos. Sin embargo, estas diferencias en la cantidad media de tabaco diario consumido en función del género no son significativas (U de Mann-Whitney = 382; $p=0,116$).

Alcohol. Un 30,7% de los hombres con esquizofrenia beben alcohol, frente al 19,4% de mujeres que también lo beben. Sin embargo, el género no se asocia significativamente con la presencia de consumo de alcohol (test exacto de Fisher: $p=0,134$).

Dentro del grupo de pacientes que consumen alcohol ($n=39$), el 69,2% son hombres y tienen un consumo medio diario de 2,63 (DE 2,85) UBEs; el 30,8% restante corresponde a mujeres, con un menor consumo medio diario de 1,62 (DE 1,35) UBEs. Sin embargo, estas diferencias en la cantidad media de UBEs de alcohol consumidas cada día en función del género no alcanza diferencias estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney = 113,50; $p=0,119$).

Otros tóxicos. Un 11,4% de los hombres con esquizofrenia consumen otros tóxicos, frente al 3,2% de mujeres que también los consumen. Sin embargo, el género no se asocia significativamente con el consumo de otros tóxicos (test exacto de Fisher: $p=0,124$). Dentro del grupo de pacientes que consumen otros tóxicos ($n=12$), el 83,3% son hombres, frente al 16,7% restante de mujeres.

Enfermedad actual

Edad de inicio de la esquizofrenia

La edad media de inicio de la esquizofrenia en los hombres de la muestra es más precoz que para las mujeres, siendo de 25,44 (DE 8,43) y 29,24 (DE 11,63) años respectivamente. Estas diferencias alcanzan significado estadístico ($t=-2,32$, $p=0,022$, diferencia de medias=-3,80).

Años de evolución

La media de años de evolución del trastorno para los hombres es de 9,57 (DE 8,83) años, y de 8,98 (DE 8,17) años para las mujeres; sin embargo, estas diferencias no alcanzan significado estadístico ($t=0,41$; $p=0,681$; diferencia de medias=0,58).

Tratamiento farmacológico.

De los 126 pacientes que tenían prescrito al menos un fármaco antipsicótico, el 59,7% eran hombres, frente al 40,3% que eran mujeres. De los pacientes que recibieron una combinación de dos antipsicóticos, el 69,2% eran hombres y el 30,8% restante mujeres. De los pacientes incluidos en el estudio que se encontraban sin tratamiento antipsicótico en el momento de la evaluación ($n=17$), el 52,9% eran hombres y el 47,1% restante mujeres. De los pacientes que tenían prescrito algún antipsicótico pero fueron incapaces de precisar con exactitud cual ($n=4$), el 75% correspondía a hombres y el 25% restante a mujeres.

Antipsicótico Atípico vs Clásico. En conjunto, un 71,6% de los hombres recibió un antipsicótico atípico, frente al 59,7% de las mujeres. Un 15,9% de los hombres recibió un antipsicótico clásico, frente al 24,2% de las mujeres. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (test exacto de Fisher: $p=0,148$).

Grupo de Antipsicóticos Atípicos: Un 6,8% de los hombres recibió olanzapina, frente al 6,5% de las mujeres. Un 22,7% de los hombres recibió risperidona, frente al 21,0% de las mujeres. Un 36,4% de los hombres recibió olanzapina, frente a un 29,0% de las mujeres. Un 5,7% de los hombres recibieron otro antipsicótico atípico, frente al 3,2% de las mujeres.

Grupo de Antipsicóticos clásicos: Un 3,4% de los hombres recibió haloperidol, frente al 6,5% de las mujeres. Un 9,1% de los hombres recibió un antipsicótico depot clásico, frente al 11,3% de las mujeres. Un 3,4% de los hombres recibió otro antipsicótico clásico, frente al 6,5% de las mujeres.

Analizando de manera individual la asignación de cada psicofármaco en función del género, no se observan diferencias estadísticamente significativas (χ^2 : $p=0,846$). Un 4,0% de los hombres recibió un segundo antipsicótico atípico, frente al 6,5% de las mujeres. Un 15,9% de los hombres recibió un segundo antipsicótico clásico, frente al 6,5% de las mujeres, diferencias significativas (test exacto de Fisher: $p=0,000$; OR=0,067; 95%IC: 0,16-0,29).

5.3. ASOCIACION CASO-CONTROL: POLIMORFISMOS GENETICOS

5.3.1. Polimorfismos serotoninérgicos

Polimorfismos del gen del receptor 5-HT_{2A}

Muestra total

En la Tabla 11 se muestra la distribución de los genotipos de los polimorfismos del gen del receptor 5-HT_{2A} para ambos grupos, caso y control. Se trata de dos polimorfismos (T102C y A-1438G) que se encuentran en desequilibrio de ligamiento completo en la población a estudio, es decir, los homocigotos 102TT son homocigotos -1438AA y los homocigotos 102CC son homocigotos -1438GG. Tanto en el grupo caso como en el control existe una distribución genotípica similar, predominando los individuos con formas heterocigotos para ambos polimorfismos. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,643$) en las frecuencias genotípicas entre el grupo caso y el grupo control de el presente estudio. Las frecuencias alélicas también muestran una distribución similar en ambos grupos para ambos polimorfismos, no alcanzando valores estadísticamente significativos ($p=0,414$).

En el grupo de pacientes con esquizofrenia se observa un incremento de la frecuencia del alelo T102 en el polimorfismo T102C y el alelo A-1438 en el polimorfismo A-1438G, que no resultan estadísticamente significativos ($p=0,414$; OR=1,16, 95%IC=0,84-1,60).

Tabla 11. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos T102C y A-1438G del gen 5-HT_{2A} en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo T102C¹		
TT	39 (26,0%)	35 (23,3%)
TC	74 (49,3%)	71 (47,3%)
CC	37 (24,7%)	44 (29,3%)
Total	150	150
T102C frecuencia alélica²		
T	152 (50,7%)	141 (47%)
C	148 (49,3%)	159 (53%)
Total	300	300

Genotipo A-1438G³		
AA	39 (26,0%)	35 (23,3%)
AG	74 (49,3%)	71 (47,3%)
GG	37 (24,7%)	44 (29,3%)
Total	150	150
A-1438G frecuencia alélica⁴		
A		
G	152 (50,7%)	141 (47%)
	148 (49,3%)	159 (53%)
Total	300	300

¹ χ^2 test: p=0,643. ² test exacto de Fisher (p=0,414); OR=1,16, 95%IC=0,84-1,60. ³ χ^2 test: p=0,643. ⁴ test exacto de Fisher (p=0,414); OR=1,16, 95%IC=0,84-1,60.

Género masculino

No hay diferencias significativas en las frecuencias de genotipos de polimorfismo T102C ni A-1438G entre hombres caso y control ($p=0,700$) (Tabla 12). En los hombres con esquizofrenia hay aumento en la frecuencia del alelo T102 en el polimorfismo T102C y el alelo A-1438 en el polimorfismo A-1438G sin significación ($p=0,594$; $OR=1,15$, $95\%IC=0,75-1,74$).

Tabla 12. Distribución en el género masculino de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos T102C y A-1438G del gen 5-HT_{2A} en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo T102C¹		
TT	23 (26,1%)	22 (25,0%)
TC	42 (47,7%)	38 (43,2%)
CC	23 (26,1%)	28 (31,8%)
Total	88	88
T102C frecuencia alélica²		
T	88 (50,0%)	82 (46,6%)
C	88 (50,0%)	94 (53,4%)
Total	176	176
Genotipo A-1438G³		
AA	23 (26,1%)	22 (25,0%)
AG	42 (47,7%)	38 (43,2%)
GG	23 (26,1%)	28 (31,8%)
Total	88	88
A-1438G frecuencia alélica⁴		
A	88 (50,0%)	82 (46,6%)
G	88 (50,0%)	94 (53,4%)
Total	176	176

¹ χ^2 test: $p=0,700$. ² test exacto de Fisher ($p=0,594$); $OR=1,15$, $95\%IC=0,75-1,74$. ³ χ^2 test: $p=0,700$. ⁴ test exacto de Fisher ($p=0,594$); $OR=1,15$, $95\%IC=0,75-1,74$.

Género femenino

No se observan diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de los genotipos del polimorfismo T102C ni A-1438G entre las mujeres del grupo caso y control ($p=0,795$) (Tabla 13). En el grupo de mujeres con esquizofrenia hay incremento de la frecuencia del alelo T102 en el polimorfismo T102C y el alelo A-1438 en el polimorfismo A-1438G, no significativos ($p=0,611$; $OR=1,17$, $95\%IC=0,71-1,93$).

Tabla 13. Distribución en el género femenino de los genotipos y frecuencias alélicas de los polimorfismos T102C y A-1438G del gen 5-HT_{2A} en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo T102C¹		
TT	16 (25,8%)	13 (21,0%)
TC	32 (51,6%)	33 (53,2%)
CC	14 (22,6%)	16 (25,8%)
Total	62	62
T102C frecuencia alélica²		
T	64 (51,6%)	59 (47,6%)
C	60 (48,4%)	65 (52,4%)
Total	124	124
Genotipo A-1438G³		
AA	16 (25,8%)	13 (21,0%)
AG	32 (51,6%)	33 (53,2%)
GG	14 (22,6%)	16 (25,8%)
Total	62	62
A-1438G frecuencia alélica⁴		
A	64 (51,6%)	59 (47,6%)
G	60 (48,4%)	65 (52,4%)
Total	124	124

¹ χ^2 test: $p=0,795$. ² test exacto de Fisher ($p=0,612$); $OR=1,17$, $95\%IC=0,71-1,93$. ³ χ^2 test: $p=0,795$. ⁴ test exacto de Fisher ($p=0,612$); $OR=1,17$, $95\%IC=0,71-1,93$.

Polimorfismos del gen del transportador de la serotonina (5-HTT):

Polimorfismo VNTR-5HTT

Muestra total

La frecuencia genotípica del VNTR-5HTT en los pacientes con esquizofrenia de el presente estudio no difiere significativamente respecto al de los controles sanos ($p=0,795$).

La frecuencia alélica tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas ($p=0,450$), siendo el alelo 12rep es el más frecuente en ambos grupos. (véase Tabla 14).

Tabla 14. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo VNTR-5HTT en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo VNTR-5HTT¹		
12rep 12rep	60 (40,0%)	64 (42,7%)
12rep 10rep	63 (42,0%)	62 (41,3%)
12rep 9rep	1 (0,7%)	4 (2,7%)
10rep 10rep	25 (16,7%)	20 (13,3%)
10rep 9rep	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Total	150	150
VNTR-5HTT frecuencia alélica²		
12rep	184 (61,3%)	194 (64,7%)
10rep	114 (38,0%)	102 (34,0%)
9rep	2 (0,7%)	4 (1,3%)
Total	300	300

¹ χ^2 test: $p=0,795$. ² χ^2 test: $p=0,450$.

Género masculino

El genotipo más frecuente entre los hombres con esquizofrenia es 12rep 10rep, seguido del 12rep12rep y un porcentaje considerable de 10rep10rep, estando ausente el 12rep9rep; por otra parte, en los hombres sanos control el genotipo más frecuente es el 12rep12rep, presentando un porcentaje mucho menor del 10rep10rep, destacando la aparición del genotipo 12rep9rep (Tabla 15). Estas diferencias genotípicas son estadísticamente significativas ($p=0,020$). Sin embargo, ningún genotipo específico es significativo entre grupos, observándose la tendencia más marcada en el genotipo 12rep12rep (tendencia a una menor representación en la muestra de hombres con esquizofrenia que en población control, de manera no significativa; test exacto de Fisher: $p=0,062$) y en el genotipo 10rep10rep (tendencia a una mayor representación en la muestra de hombres con esquizofrenia que en población control, de manera no significativa; test exacto de Fisher: $p=0,072$). Las frecuencias alélicas entre los dos grupos son también diferentes significativamente ($p=0,009$). El alelo 10rep se asocia de manera significativa con la muestra de hombres con esquizofrenia (test exacto de Fisher: $p=0,006$; OR=1,91, 95%IC: 1,23-2,96). El alelo 12 rep se encuentra significativamente menos representado en la muestra de hombres con esquizofrenia (test exacto de Fisher: $p=0,015$; OR=0,57, 95%IC: 0,37-0,88).

Tabla 15. Distribución en el género masculino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo VNTR-5HTT en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo VNTR-HTT¹		
12rep 12rep	27 (30,7%)	40 (45,5%)
12rep 10rep	44 (50,0%)	37 (42,0%)
12rep 9rep	0 (0,0%)	4 (4,5%)
10rep 10rep	16 (18,2%)	7 (8,0%)
10rep 9rep	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Total	88	88
VNTR-5HTT frecuencia alélica²		
12rep	98 (55,7%)	121 (68,7%)
10rep	77 (43,7%)	51 (29,0%)
9rep	1 (0,6%)	4 (2,3%)
Total	176	176

¹ χ^2 test: $p=0,020$. ² χ^2 test: $p=0,009$.

Género femenino

El genotipo más frecuente entre las pacientes mujeres con esquizofrenia es el 12rep12rep, mientras que es el 12rep10rep el más frecuente entre mujeres sanas control, no observándose entre ambos grupos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,265$). (Tabla 16). El alelo 12rep es el más frecuente en ambos grupos, no alcanzo valores estadísticamente significativos ($p=0,117$).

Tabla 16. Distribución en el género femenino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo VNTR-5HTT en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo VNTR-HTT¹		
12rep 12rep	33 (53,2%)	24 (38,7%)
12rep 10rep	19 (30,6%)	25 (40,3%)
12rep 9rep	1 (1,6%)	0 (0,0%)
10rep 10rep	9 (14,5%)	13 (21,0%)
10rep 9rep	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total	62	62
VNTR-5HTT frecuencia alélica²		
12rep	86 (69,4%)	73 (58,9%)
10rep	37 (29,8%)	51 (41,1%)
9rep	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Total	124	124

¹ χ^2 test: $p=0,265$. ² χ^2 test: $p=0,117$.

Polimorfismo 5-HTTLPR

Muestra total

El genotipo más frecuente en los grupos de pacientes con esquizofrenia y controles sanos es heretocigoto (LS), sin observarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,934$) entre ambos grupos (Tabla 17). El alelo L es más frecuente en ambos grupos, que comparten una distribución similar sin alcanzar diferencias significativas ($p=1,000$; $OR=1,01$; $95\%IC=0,74-1,40$).

Tabla 17. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo 5HTTLPR en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo 5HTTLPR¹		
LL	45 (30,0%)	46 (30,7%)
LS	74 (49,3%)	71 (47,3%)
SS	31 (20,7%)	33 (22,0%)
Total	150	150
5HTTLPR frecuencia alélica²		
L	164 (54,7%)	163 (54,3%)
S	136 (45,3%)	137 (45,7%)
Total	300	124

¹ χ^2 test: $p=0,934$. ² test exacto de Fisher: $p=1,000$; $OR=1,01$; $95\%IC=0,74-1,40$.

Género masculino

No se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,178$) en el genotipo entre los hombres afectados por esquizofrenia y los hombres sanos control, siendo en ambos grupos el heterocigoto (LS) el genotipo más frecuente (Tabla 18). En el grupo de hombres esquizofrénicos el alelo más frecuente es el L, mientras que en el grupo control es el S, aunque el exceso de riesgo encontrado a favor del alelo L en los hombres esquizofrénicos no alcanza valores estadísticamente significativos ($p=0,109$; OR=1,44; 95%IC=0,95-2,20).

Tabla 18. Distribución en el género masculino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo 5HTTLPR en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo 5HTTLPR¹		
LL	31 (35,2%)	20 (22,7%)
LS	41 (46,6%)	47 (53,4%)
SS	16 (18,2%)	21 (23,9%)
Total	88	88
5HTTLPR frecuencia alélica²		
L		
S	103 (58,5%)	87 (49,4%)
	73 (41,5%)	89 (50,6%)
Total	176	176

¹ χ^2 test: $p=0,178$. ² test exacto de Fisher: $p=0,109$; OR=1,44; 95%IC=0,95-2,20.

Género femenino

En el grupo de pacientes mujeres con esquizofrenia, el genotipo más frecuente es el heterocigoto LS, seguido del homocigoto SS y el homocigoto LL, que resulta ser el genotipo más frecuente en mujeres sanas control. La mayor representación de los genotipos LS y SS en la población de mujeres con esquizofrenia no alcanzan, sin embargo, valores estadísticamente significativos ($p=0,069$) (Tabla 19). El alelo más frecuente entre mujeres con esquizofrenia es el S, mostrando una frecuencia superior a la encontrada en el grupo de mujeres control; sin embargo, tampoco alcanzan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,074$; OR=0,61; 95%IC=0,37-1,01).

Tabla 19. Distribución en el género femenino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo 5HTTLPR en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo 5HTTLPR¹		
LL	14 (22,6%)	26 (41,9%)
LS	33 (53,2%)	24 (38,7%)
SS	15 (24,2%)	12 (19,4%)
Total	62	62
5HTTLPR frecuencia alélica²		
L		
S	61 (49,2%)	76 (61,3%)
	63 (50,8%)	48 (38,7%)
Total	124	124

¹ χ^2 test: $p=0,069$. ² test exacto de Fisher: $p=0,074$; OR=0,61; 95%IC=0,37-1,01.

5.3.2. Polimorfismos dopaminérgicos

Polimorfismos del gen del receptor 2 de dopamina (DRD₂)

Muestra total

El genotipo más frecuente para el polimorfismo -141 *Ins/Del* del gen DRD₂ es en ambos grupos el *Ins/Ins*, seguido del *Del/Ins* (Tabla 20). Las frecuencias genotípicas entre ambos grupos alcanza diferencias estadísticamente significativas ($p=0,022$). El genotipo *Del/Del* se asocia con la muestra de pacientes esquizofrénicos analizados ($p=0,019$; OR=9,51, 95%IC=1,19-76,04).

El alelo más frecuente para ambos grupos es el *Ins*, siendo la frecuencia alélica similar tanto para el grupo de esquizofrenia como para el control ($p=0,487$; OR=1,21; 95%IC=0,77-1,91).

Tabla 20. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo 141 *Ins/Del* (DRD₂) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo -141 <i>Ins/Del</i> (DRD₂)¹		
Del/Del	9 (6,0%)	1 (0,7%)
Del/Ins	29 (19,3%)	38 (25,3%)
Ins/Ins	112 (74,7%)	111 (74,0%)
Total	150	150
-141 <i>Ins/Del</i> (DRD₂) frecuencia alélica²		
Del	47 (15,7%)	40 (13,3%)
Ins	253 (84,3%)	260 (86,7%)
Total	300	300

¹ χ^2 test: $p=0,022$. ² test exacto de Fisher: $p=0,487$; OR=1,21; 95%IC=0,77-1,91.

Género masculino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo -141 *Ins/Del* del gen *DRD₂* es en ambos grupos el *Ins/Ins*, seguido del *Del/Ins*. El genotipo *Del/Del* presenta una frecuencia superior en el grupo de hombres esquizofrénicos respecto al grupo control; sin embargo, las diferencias genotípicas encontradas no son estadísticamente significativas ($p=0,067$) (Tabla 21). El alelo más frecuente para ambos grupos es el *Ins*, siendo la frecuencia alélica similar tanto para el grupo de esquizofrenia como para el control ($p=0,439$; $OR=1,10$; $95\%IC=0,60-2,00$).

Tabla 21. Distribución en el género masculino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo 141 *Ins/Del* (*DRD₂*) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo -141 <i>Ins/Del</i> (<i>DRD₂</i>)¹		
Del/Del	6 (6,8%)	1 (1,1%)
Del/Ins	14 (15,9%)	22 (25,0%)
Ins/Ins	68 (77,3%)	65 (73,9%)
Total	88	88
-141 <i>Ins/Del</i> (<i>DRD₂</i>) frecuencia alélica²		
Del	26 (14,8%)	24 (13,6%)
Ins	150 (85,2%)	152 (86,4%)
Total	176	176

¹ χ^2 test: $p=0,067$. ² test exacto de Fisher: $p=0,439$; $OR=1,10$; $95\%IC=0,60-2,00$.

Género femenino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo -141 *Ins/Del* del gen *DRD₂* es en ambos grupos el *Ins/Ins*, seguido del *Del/Ins* (Tabla 22). El genotipo *Del/Del* está únicamente presente en el grupo de mujeres esquizofrénicas; sin embargo, las diferencias genotípicas encontradas no son estadísticamente significativas ($p=0,215$). El alelo más frecuente para ambos grupos es el *Ins*, siendo la frecuencia alélica similar tanto para el grupo de esquizofrenia como para el control ($p=0,476$; $OR=1,38$; $95\%IC=0,68-2,78$).

Tabla 22. Distribución en el género femenino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo 141 *Ins/Del* (*DRD₂*) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo -141 <i>Ins/Del</i> (<i>DRD₂</i>)¹		
Del/Del	3 (4,8%)	0 (0,0%)
Del/Ins	15 (24,2%)	16 (25,8%)
Ins/Ins	44 (71,0%)	46 (74,2%)
Total	62	62
-141 <i>Ins/Del</i> (<i>DRD₂</i>) frecuencia alélica²		
Del	21 (16,9%)	16 (12,9%)
Ins	103 (83,1%)	108 (87,1%)
Total	124	124

¹ χ^2 test: $p=0,215$. ² test exacto de Fisher: $p=0,476$; $OR=1,38$; $95\%IC=0,68-2,78$

Polimorfismos del gen del receptor 3 de dopamina (DRD₃)

Muestra total

El genotipo más frecuente para el polimorfismo Ser9Gly del gen DRD₃ es el SerSer para ambos grupos. La distribución en las frecuencias genotípicas entre los grupos de esquizofrenia y control no demuestran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,211$) (Tabla 23). El alelo más frecuente en ambos grupos es el Ser; la distribución en las frecuencias alélicas entre los grupos de esquizofrenia y control no demuestran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,496$; OR=0,88; 95%IC=0,63-1,23).

Tabla 23. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo Ser9Gly (DRD₃) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo Ser9Gly (DRD₃)¹		
SerSer	67 (44,7%)	66 (44,0%)
SerGly	54 (36,0%)	65 (43,3%)
GlyGly	29 (19,3%)	19 (12,7%)
Total	150	150
Ser9Gly (DRD₃) frecuencia alélica²		
Ser	188 (62,7%)	197 (65,7%)
Gly	112 (37,3%)	103 (34,3%)
Total	300	300

¹ χ^2 test: $p=0,211$. ² test exacto de Fisher: $p=0,496$; OR=0,88; 95%IC=0,63-1,23

Género masculino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo Ser9Gly del gen DRD₃ es el SerSer para ambos grupos. La distribución en las frecuencias genotípicas entre los grupos de hombres con esquizofrenia y control no demuestran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,420$) (Tabla 24). El alelo más frecuente en ambos grupos es el Ser; la distribución en las frecuencias alélicas entre los grupos de hombres con esquizofrenia y control no demuestran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,371$; OR=0,80; 95%IC=0,52-1,24).

Tabla 24. Distribución en el género masculino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo Ser9Gly (DRD₃) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo Ser9Gly (DRD₃)¹		
SerSer	37 (42,0%)	40 (45,5%)
SerGly	36 (40,9%)	39 (44,3%)
GlyGly	15 (17,0%)	9 (10,2%)
Total	88	88
Ser9Gly (DRD₃) frecuencia alélica²		
Ser	110 (62,5%)	119 (67,6%)
Gly	66 (37,5%)	57 (32,4%)
Total	176	176

¹ χ^2 test: $p=0,420$. ² test exacto de Fisher: $p=0,371$; OR=0,80; 95%IC=0,52-1,24.

Género femenino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo Ser9Gly del gen DRD₃ en el grupo de mujeres con esquizofrenia es el SerSer, mientras que para el de mujeres control tanto el SerSer como el SerGly son los genotipos más frecuentes. La distribución en las frecuencias genotípicas entre los grupos de mujeres con esquizofrenia y control no demuestran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,300$) (Tabla 25). El alelo más frecuente en ambos grupos es el Ser; la distribución en las frecuencias alélicas entre los grupos de mujeres con esquizofrenia y control es idéntica ($p=1,000$; OR=1,00; 95%IC=0,60-1,67).

Tabla 25. Distribución en el género femenino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo Ser9Gly (DRD₃) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo Ser9Gly (DRD₃)¹		
SerSer	30 (48,4%)	26 (41,9%)
SerGly	18 (29,0%)	26 (41,9%)
GlyGly	14 (22,6%)	10 (16,1%)
Total	62	62
Ser9Gly (DRD₃) frecuencia alélica²		
Ser	78 (62,9%)	78 (62,9%)
Gly	46 (37,1%)	46 (37,1%)
Total	124	124

¹ χ^2 test: $p=0,300$. ² test exacto de Fisher: $p=1,000$; OR=1,00; 95%IC=0,60-1,67.

Polimorfismos del gen del transportador de dopamina (DAT)

Muestra total

El genotipo más frecuente para el polimorfismo VNTR-DAT entre los pacientes con esquizofrenia es el 9rep10rep, mientras que es el 10rep10rep para el control; sin embargo, la distribución en las frecuencias genotípicas entre ambos grupos no demuestra diferencias estadísticamente significativas ($p=0,839$) (Tabla 26). El alelo más frecuente en ambos grupos es 10rep; la distribución en las frecuencias alélicas entre los grupos de esquizofrenia y control no demuestran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,781$).

Tabla 26. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo VNTR-DAT en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo VNTR-DAT¹		
9rep10rep	69 (46,0%)	59 (39,3%)
10rep10rep	62 (41,3%)	71 (47,3%)
9rep9rep	15 (10,0%)	16 (10,7%)
Otros (7rep7rep, 7rep10rep, 9rep11rep, 10rep11rep)	4 (2,7%)	4 (2,7%)
Total	150	150
VNTR-DAT frecuencia alélica²		
9rep	100 (33,3%)	92 (30,7%)
10rep	195 (65,0%)	203 (67,7%)
Otros (7rep, 11rep)	5 (1,7%)	5 (1,7%)
Total	300	300

¹ χ^2 test: $p=0,839$. ² χ^2 test: $p=0,781$.

Género masculino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo VNTR-DAT es el 10rep10rep para ambos grupos. La distribución en las frecuencias genotípicas entre el grupo de hombres con esquizofrenia y el control no demuestra diferencias estadísticamente significativas ($p=0,760$) (Tabla 27). El alelo más frecuente en ambos grupos es 10rep; la distribución en las frecuencias alélicas entre los grupos de hombres con esquizofrenia y control no demuestran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,618$).

Tabla 27. Distribución en el género masculino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo VNTR-DAT en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo VNTR-DAT¹		
9rep10rep	38 (43,2%)	35 (39,8%)
10rep10rep	41 (46,6%)	47 (53,4%)
9rep9rep	7 (7,9%)	5 (5,7%)
Otros (7rep7rep, 10rep11rep)	2 (2,3%)	1 (1,1%)
Total	88	88
VNTR-DAT frecuencia alélica²		
9rep	52 (29,5%)	45 (25,6%)
10rep	121 (68,8%)	129 (73,3%)
Otros (7rep, 11rep)	3 (1,7%)	2 (1,1%)
Total	176	176

¹ χ^2 test: $p=0,760$. ² χ^2 test: $p=0,618$.

Género femenino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo VNTR-DAT en las mujeres con esquizofrenia es el 9rep10rep, mientras que en el grupo de mujeres control tanto el genotipo 9rep10rep como el 10rep10rep son los de mayor frecuencia. La distribución en las frecuencias genotípicas entre el grupo de mujeres con esquizofrenia y el control no demuestra diferencias estadísticamente significativas ($p=0,767$) (Tabla 28). El alelo más frecuente en ambos grupos es 10rep; la distribución en las frecuencias alélicas entre los grupos de mujeres con esquizofrenia y control no demuestran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,900$).

Tabla 28. Distribución en el género femenino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo VNTR-DAT en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo VNTR-DAT¹		
9rep10rep	31 (50,0%)	24 (38,7%)
10rep10rep	21 (33,9%)	24 (38,7%)
9rep9rep	8 (12,9%)	11 (17,8%)
Otros (7rep10rep, 9rep11rep, 10rep11rep)	2 (3,2%)	3 (4,8%)
Total	62	62
VNTR-DAT frecuencia alélica²		
9rep	48 (38,7%)	47 (37,9%)
10rep	74 (59,7%)	74 (59,7%)
Otros (7rep, 11rep)	2 (1,6%)	3 (2,4%)
Total	124	124

¹ χ^2 test: $p=0,767$. ² χ^2 test: $p=0,900$.

5.3.3. Polimorfismos del complejo de genes de la IL-1

Polimorfismos del gen del antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1RA)

Muestra total

El genotipo más frecuente para el polimorfismo IL-1RA (VNTR) es, en ambos grupos, el A1/A1, siendo las diferencias existentes entre las frecuencias genotípicas del grupo de pacientes esquizofrénicos y el control no significativas ($p=0,568$) (Tabla 29). El alelo A1 es el más frecuente en ambos grupos, siendo similar la distribución alélica para ambos grupos ($p=0,367$).

Tabla 29. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo IL-1RA (VNTR) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo IL-1RA (VNTR)¹		
A1/A1	74 (49,3%)	85 (56,7%)
A1/A2	57 (38,0%)	48 (32,0%)
A2/A2	17 (11,3%)	14 (9,3%)
A1/A5	2 (1,4%)	3 (2%)
Total	150	150
IL-1RA (VNTR) frecuencia alélica²		
A1	207 (69,0%)	221 (73,7%)
A2	91 (30,3%)	76 (25,3%)
A5	2 (0,7%)	3 (1,0%)
Total	300	300

¹ χ^2 test: $p=0,568$. ² χ^2 test: $p=0,367$.

Género masculino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo IL-1RA (VNTR) es, en ambos grupos, el A1/A1, siendo las diferencias existentes entre las frecuencias genotípicas del grupo de hombres esquizofrénicos y el de hombres control no significativas ($p=0,948$). (Tabla 30). El alelo A1 es el más frecuente en ambos grupos, siendo similar la distribución alélica para ambos grupos ($p=0,871$).

Tabla 30. Distribución en el género masculino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo IL-1RA (VNTR) en pacientes con esquizofrenia y controles.		
	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo IL-1RA (VNTR)¹		
A1/A1	46 (52,3%)	43 (48,9%)
A1/A2	31 (35,2%)	33 (37,5%)
A2/A2	9 (10,2%)	9 (10,2%)
A1/A5	2 (2,3%)	3 (3,4%)
Total	88	88
IL-1RA (VNTR) frecuencia alélica²		
A1	125 (71,0%)	122 (69,3%)
A2	49 (27,9%)	51 (29,0%)
A5	2 (1,1%)	3 (1,7%)
Total	176	300

¹ χ^2 test: $p=0,948$. ² χ^2 test: $p=0,871$.

Género femenino

Aunque el genotipo más frecuente para el polimorfismo IL-1RA (VNTR) es, en ambos grupos, el A1/A1, existe un porcentaje mucho menor en el grupo de mujeres con esquizofrenia, que a su vez presentan una frecuencia mucho mayor que el grupo control para el genotipo A1/A2. Es de destacar que ninguna mujer de nuestra muestra (ni paciente ni control) porta el genotipo A1/A5. Estas diferencias genotípicas entre las mujeres con esquizofrenia y las mujeres control alcanzan valores estadísticamente significativos ($p=0,040$). (Tabla 31). El genotipo A1/A1 tiene una representación en la muestra de mujeres con esquizofrenia significativamente menor que en la población control ($p=0,018$; $OR=0,39$; $95\%IC: 0,19-0,81$). El genotipo A1/A2 tiende a una mayor representación en la muestra de mujeres con esquizofrenia respecto a la control, pero sin alcanzar significado estadístico ($p=0,056$).

El alelo A1 es el más frecuente en ambos grupos; el alelo A2 muestra una tendencia incrementada a asociarse en mujeres con esquizofrenia respecto al grupo de mujeres control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,022$; $OR=2,03$; $95\%IC=1,14-3,61$).

Tabla 31. Distribución en el género femenino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo IL-1RA (VNTR) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo IL-1RA (VNTR)¹		
A1/A1	28 (45,2%)	42 (67,7%)
A1/A2	26 (41,9%)	15 (24,2%)
A2/A2	8 (12,9%)	5 (8,1%)
A1/A5	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total	62	62
IL-1RA (VNTR) frecuencia alélica²		
A1	82 (66,1%)	99 (79,8%)
A2	42 (33,9%)	25 (20,2%)
A5	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total	124	124

¹ χ^2 test: $p=0,040$. ² test exacto de Fisher: $p=0,022$; $OR=2,03$; $95\%IC=1,14-3,61$.

Polimorfismos del gen de la IL-1 α

Muestra total

El genotipo más frecuente para el polimorfismo IL-1 α (-889) es, en ambos grupos, el homocigoto CC, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos ($p=0,544$) (Tabla 32). El alelo C es el más frecuente en ambos grupos, sin mostrar diferencias significativas en cuanto a las frecuencias alélicas entre ambos grupos ($p=0,859$; OR=0,95; 95%IC=0,67-1,35).

Tabla 32. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo IL-1 α (-889) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo IL-1α (-889)¹		
CC	76 (50,7%)	70 (46,7%)
CT	59 (39,3%)	68 (45,3%)
TT	15 (10,0%)	12 (8,0%)
Total	150	150
IL-1α (-889) frecuencia alélica²		
C	211 (70,3%)	208 (69,3%)
T	89 (29,7%)	92 (30,7%)
Total	300	300

¹ χ^2 test: $p=0,544$. ² test exacto de Fisher: $p=0,859$; OR=0,95; 95%IC=0,67-1,35.

Género masculino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo IL-1 α (-889) es, en ambos grupos, el homocigoto CC, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los hombres con esquizofrenia y los hombres controles sanos ($p=0,447$) (Tabla 33). El alelo C es el más frecuente en ambos grupos, sin mostrar diferencias significativas en cuanto a las frecuencias alélicas entre ambos grupos ($p=0,405$; OR=0,80; 95%IC=0,50-1,27).

Tabla 33. Distribución en el género masculino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo IL-1 α (-889) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo IL-1α (-889)¹		
CC	50 (56,8%)	42 (47,7%)
CT	31 (35,2%)	39 (44,3%)
TT	7 (8,0%)	7 (8,0%)
Total	88	88
IL-1α (-889) frecuencia alélica²		
C	131 (74,4%)	123 (69,9%)
T	45 (25,6%)	53 (30,1%)
Total	176	176

¹ χ^2 test: $p=0,447$. ² test exacto de Fisher: $p=0,405$; OR=0,80; 95%IC=0,50-1,27.

Género femenino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo IL-1 α (-889) es, en ambos grupos, el homocigoto CC, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres con esquizofrenia y las mujeres controles sanas ($p=0,676$) (Tabla 34). El alelo C es el más frecuente en ambos grupos, sin mostrar diferencias significativas en cuanto a las frecuencias alélicas entre ambos grupos ($p=0,591$; OR=1,20; 95%IC=0,71-2,03).

Tabla 34. Distribución en el género femenino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo IL-1 α (-889) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo IL-1α (-889)¹		
CC	26 (41,9%)	28 (45,1%)
TC	28 (45,2%)	29 (46,8%)
TT	8 (12,9%)	5 (8,1%)
Total	62	62
IL-1α (-889) frecuencia alélica²		
C	80 (64,5%)	85 (68,5%)
T	44 (35,5%)	39 (31,5%)
Total	124	124

¹ χ^2 test: $p=0,676$. ² test exacto de Fisher: $p=0,591$; OR=1,20; 95%IC=0,71-2,03.

Polimorfismos del gen de la IL-1B

Muestra total

El genotipo más frecuente para el polimorfismo IL-1 β (+3953) es el homocigoto CC en ambos grupos. La distribución de frecuencias genotípicas entre la muestra de pacientes con esquizofrenia y la de controles sanos se encuentra muy próxima a alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,050$) (Tabla 35). Dada el valor de la p , se analizó cada genotipo específicamente, hallando que el genotipo TT tiene una representación en la muestra de pacientes con esquizofrenia significativamente menor que en la de pacientes control ($p=0,026$; OR=0,27; 95%IC=0,09-0,83).

El alelo C es el más frecuente entre los pacientes esquizofrénicos y la muestra control; las diferencias encontradas entre ambas frecuencias alélicas no alcanzan significado estadístico ($p=0,269$; OR=0,80; 95%IC=0,56-1,15).

Tabla 35. Distribución de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo IL-1B (+3953) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo IL-1β (+3853)¹		
TT	4 (2,7%)	14 (9,4%)
CT	66 (44,0%)	59 (39,3%)
CC	80 (53,3%)	77 (51,3%)
Total	150	150
IL-1β (+3853) frecuencia alélica²		
T	74 (24,7%)	87 (29,0%)
C	226 (75,3%)	213 (71,0%)
Total	300	300

¹ χ^2 test: $p=0,050$. ² test exacto de Fisher: $p=0,269$; OR=1,09; 95%IC=0,56-1,15.

Género masculino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo IL-1 β (+3953) es el homocigoto CC en ambos grupos. La distribución de frecuencias genotípicas entre el grupo de hombres con esquizofrenia y el de hombres controles sanos no demuestra diferencias estadísticamente significativas ($p=0,157$) (Tabla 36). El alelo C es el más frecuente entre ambos grupos, encontrando frecuencias mayores en el grupo de hombres esquizofrénicos que están próximas a alcanzar un valor estadísticamente significativo ($p=0,092$; OR=0,65; 95%IC=0,40-1,04).

Tabla 36. Distribución en el género masculino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo IL-1 β (+3953) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo IL-1β (+3953)¹		
TT	3 (3,4%)	8 (9,1%)
CT	34 (38,6%)	39 (44,3%)
CC	51 (58,0%)	41 (46,6%)
Total	88	88
IL-1β (+3953) frecuencia alélica²		
T	40 (22,7%)	55 (31,3%)
C	136 (77,3%)	121 (68,7%)
Total	176	176

¹ χ^2 test: $p=0,157$. ² test exacto de Fisher: $p=0,092$; OR=0,65; 95%IC=0,40-1,04.

Género femenino

El genotipo más frecuente para el polimorfismo IL-1 β (+3953) es el heterocigoto CT en el caso de mujeres esquizofrénicas, frente al homocigoto CC en mujeres del grupo control; estas diferencias en las frecuencias genotípicas de ambos grupos alcanzan significado estadístico ($p=0,029$) (Tabla 37). En particular, el genotipo CT se encuentra significativamente asociado a la muestra de mujeres con esquizofrenia ($p=0,0045$; OR=2,24; 95%IC=1,08-4,64).

El alelo C es el más frecuente entre ambos grupos, presentando una distribución de frecuencias alélicas similar ($p=0,886$; OR=0,65; 95%IC=0,62-1,91).

Tabla 37. Distribución en el género femenino de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo IL-1 β (+3953) en pacientes con esquizofrenia y controles.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Genotipo IL-1β (+3953)¹		
TT	1 (1,6%)	6 (9,7%)
CT	32 (51,6%)	20 (32,3%)
CC	29 (46,8%)	36 (58,1%)
Total	62	62
IL-1β (+3953) frecuencia alélica²		
T	34 (27,4%)	32 (25,8%)
C	90 (72,6%)	92 (74,2%)
Total	124	124

¹ χ^2 test: $p=0,029$. ² test exacto de Fisher: $p=0,886$; OR=0,65; 95%IC=0,62-1,91.

Haplotipo IL-1 α (-889) C, IL-1 β (+3953) T, IL-1RA (A1)

Un haplotipo corresponde a una combinación particular de sitios o *loci* dentro de una región específica de un cromosoma. Se analiza la posible asociación del haplotipo IL-1 α (-889) alelo T, IL-1 β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep) con la esquizofrenia. El número de portadores de este haplotipo es significativamente superior en la muestra de pacientes esquizofrénicos que en la muestra control. En la muestra a estudio, el haplotipo IL-1 α (-889) alelo T, IL-1 β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep) se asocia de manera estadísticamente significativa con la esquizofrenia ($p=0,014$; $OR=2,16$; $95\%IC=1,20-3,89$) (Tabla 38).

Tabla 38. Distribución del haplotipo IL-1 α (-889) alelo T, IL-1 β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep) entre los grupos Caso y Control.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Haplotipo IL-1α (-889) alelo T, IL-1β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep)¹		
Portadores del haplotipo	39 (26,9%)	21 (14,0%)
No portadores del haplotipo	111 (74,0%)	129 (86,0%)
Total	150	150

¹ test exacto de Fisher: $p=0,014$; $OR=2,16$; $95\%IC=1,20-3,89$.

Por otra parte, se analiza si ser portador de dicho haplotipo se asocia con diferencias en la edad de inicio de la esquizofrenia. La edad media de inicio de la enfermedad en los pacientes esquizofrénicos portadores de este haplotipo es 25,28 (DE 6,59), mientras que en los pacientes esquizofrénicos no portadores es 27,62 (DE 10,94). Estas diferencias en la edad de inicio de la esquizofrenia en función de ser portador o no del haplotipo descrito no alcanzan diferencias estadísticamente significativas ($t=-1,257$, $p=0,211$).

Género masculino

El número de portadores de este haplotipo entre los hombres con esquizofrenia no es significativamente superior al número de portadores entre hombres voluntarios sanos. En la muestra de hombres a estudio, el haplotipo IL-1 α (-889) alelo T, IL-1 β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep) no se asocia de manera estadísticamente significativa con la esquizofrenia ($p=0,160$; $OR=0,52$; $95\%IC=0,23-1,17$) (Tabla 39).

Tabla 39. Distribución en el género masculino del haplotipo IL-1 α (-889) alelo T, IL-1 β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep) entre los grupos Caso y Control.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Haplotipo IL-1α (-889) alelo T, IL-1β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep)¹		
Portadores del haplotipo	19 (21,6%)	11 (12,5%)
No portadores del haplotipo	69 (78,4%)	77 (87,5%)
Total	88	88

¹ test exacto de Fisher: $p=0,160$; $OR=0,52$; $95\%IC=0,23-1,17$.

La edad media de inicio de la enfermedad en los hombres esquizofrénicos portadores de este haplotipo es 24,47 (DE 4,75), mientras que en los hombres esquizofrénicos no portadores es 25,29 (DE 9,20). Estas diferencias en la edad de inicio de la esquizofrenia en función de ser hombre y portador o no del haplotipo descrito, no alcanzan diferencias estadísticamente significativas ($t=-0,372$, $p=0,711$).

Género femenino

El número de portadores de este haplotipo entre las mujeres con esquizofrenia no es significativamente superior al número de portadores entre hombres voluntarios sanos. En la muestra de mujeres a estudio, el haplotipo IL-1 α (-889) alelo T, IL-1 β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep) no se asocia de manera estadísticamente significativa con la esquizofrenia, aunque muestra tendencia a ello ($p=0,058$; OR=0,40; 95%IC=0,17-0,96) (tabla 40).

	ESQUIZOFRENIA	CONTROLES
Haplotipo IL-1α (-889) alelo T, IL-1β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep)¹		
Portadores del haplotipo	20 (32,3%)	10 (16,1%)
No portadores del haplotipo	42 (67,7%)	52 (83,9%)
Total	62	62

¹ test exacto de Fisher: $p=0,058$; OR=2,48; 95%IC=1,05-5,86.

La edad media de inicio de la enfermedad en las mujeres con esquizofrenia portadoras de este haplotipo es 26,05 (DE 8,00), mientras que en las no portadoras es 30,76 (DE 12,81). Estas diferencias en la edad de inicio de la esquizofrenia en función de ser mujer y portadora o no del haplotipo descrito, no alcanzan diferencias estadísticamente significativas ($t=-1,1507$, $p=0,137$).

6. DISCUSION

Los trastornos mentales, entre ellos la esquizofrenia, se piensa que se constituyen en base a un modelo poligénico multifactorial, en el que los trastornos surgen ante la combinación de varios genes, que otorgan susceptibilidad al individuo. En esta susceptibilidad actúan también los factores ambientales. El modelo de un umbral multifactorial para la enfermedad parece actualmente el más adecuado, asumiendo una postura genéticamente menos determinista, en un continuum de riesgo combinado entre factores genéticos y ambientales.

La identificación de los genes responsables es compleja, y los estudios de asociación son considerados como los más indicados para dicha identificación de genes en los pacientes con trastornos mentales.

Existe un número creciente de estudios acerca de la esquizofrenia y su relación con distintos polimorfismos genéticos. Es necesario tener en cuenta a lo largo de todo el análisis que en este tipo de estudios existe la posibilidad de resultados falsos positivos, y al final de este capítulo se expondrá una breve discusión sobre los factores que pueden justificar discrepancia de datos y falta de replicabilidad de estos estudios de asociación en la esquizofrenia.

Se analizan en el estudio presente los genotipos y frecuencias alélicas de diversos polimorfismos:

- Polimorfismos serotoninérgicos: del gen del receptor 5-HT_{2A} (T102C y A-1438G) y del gen del transportador de serotonina (5-VNTR-5HTT y 5-HTTLPR).
- Polimorfismos dopaminérgicos: del gen del receptor 2 de dopamina DRD₂ (-141C Ins/Del), del gen del receptor 3 de dopamina DRD₃ (Ser9Gly) y del gen del transportador de dopamina DAT (VNTR-DAT).
- Polimorfismos del complejo de genes de la IL-1: del gen del antagonista del receptor de la IL-1 (VNTR-IL-1RA), del gen de la IL-1 α (C-889T) y del gen de la IL-1 β (C+3953T); Análisis del haplotipo IL-1 α (-889) alelo T, IL-1 β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep).

Se realizan dichos análisis en el contexto de un estudio caso-control, tanto en la muestra total como por género.

La neurotransmisión serotoninérgica es un proceso complejo, en la que se involucran distintos mecanismos pre y postsinápticos, además de distintos subtipos de receptores. Alteraciones de dicha neurotransmisión han sido descritas en distintos fenotipos psiquiátricos. El receptor 5-HT_{2A} se cree que puede desempeñar un papel en el desarrollo y la diferenciación celular, a la vez que es el lugar de acción de determinadas drogas y fármacos (Morilak et al, 1994; Morales et al, 2000).

Los polimorfismos del gen del receptor 5-HT_{2A} estudiados son T102C y A-1438G, que están en la población estudiada en desequilibrio de ligamiento completo. No se encuentra, en el presente estudio, ninguna relación entre la esquizofrenia y los genotipos y frecuencias alélicas de los dos polimorfismos 5-HT_{2A} estudiados. El análisis en relación con el género no muestra tampoco asociación con la esquizofrenia.

La primera evidencia genética del posible papel del sistema serotoninérgico en la esquizofrenia fue un estudio que describía la asociación con un polimorfismo T>C en el nucleótido 102 del gen 5-HT_{2A}, que codifica para el receptor serotoninérgico 5HT_{2A} (Inayama et al, 1996), descrita en una pequeña muestra japonesa. Estudios multicéntricos europeos y metaanálisis (Williams et al, 1996 y 1997) aportaron evidencias más consistentes.

A pesar de que la asociación del alelo C se ha confirmado en muchos estudios, existe un debate constante por la posterior aparición de resultados en el sentido opuesto, siendo las variables étnicas las consideradas como factor de falta de replicación. El presente estudio ofrece datos en este mismo sentido de no replicación de la asociación. Abdolmaleky et al (2004) realizaron un metaanálisis sobre el polimorfismo T102C del receptor 5-HT_{2A} y la esquizofrenia, incluyendo 31 estudios de asociación del tipo caso-control, encontraron una asociación significativa para el alelo C y la esquizofrenia, más acentuada en pacientes europeos que en la muestra total que incluía también pacientes asiáticos. También hallaron diferencias significativas entre los genotipos CC y TT. Merece la pena resaltar que este metaanálisis analizó también la OR para el alelo C en 5 estudios de asociación basados en familiares, no consiguiendo demostrar valores estadísticamente significativos (OR=1,3; 95% CI=0.9-1.8, z=1.47, p=0.14).

Estos resultados son compatibles con los hallados en el estudio, no demostrando una OR significativa para ningún alelo.

Otros autores como Chen et al (2001) han intentado asociar este polimorfismo no sólo a la esquizofrenia sino a distintos fenotipos clínicos, no encontrando diferencias significativas en ninguno de ellos. Joober et al (1999) sugieren que variaciones en este polimorfismo tenderían a asociarse a un subtipo de esquizofrenia caracterizado por mala evolución y pobre respuestas a los neurolepticos.

En todo caso, no se ha detectado que ninguna de las variantes del gen altere claramente la función o la expresión del receptor, tratándose pues de un polimorfismo silente. Cabría asumir la existencia de un locus de susceptibilidad, aún no identificado, lo suficientemente próximo al polimorfismo T102C como para estar en desequilibrio de ligamiento con él.

El transportador de la serotonina, al igual que otros receptores, juega un papel también importante en la neurotransmisión, por la recaptación de serotonina por un proceso sodio dependiente. La delección de 5pb en la región promotora del gen del transportador de serotonina produce una reducción de la actividad de dicho receptor (Heils et al, 1996). La transcripción del transportador de la serotonina se ha demostrado que está modulada por el polimorfismo genético 5-HTTLPR.

En el presente estudio, no se encuentra asociación entre los genotipos y las frecuencias alélicas del polimorfismo genético 5-HTTLPR, ni en la muestra total ni en el análisis por género. Sin embargo, en las mujeres con esquizofrenia las diferencias genotípicas y alélicas muestran una tendencia que no alcanza valores significativos, en el sentido de mayor representación de los genotipos LS y SS y del alelo S.

Fan et al (2005) ofrecen el más reciente metaanálisis hasta la fecha, describiendo de nuevo la no asociación de este polimorfismo a partir de un total de 19 estudios de asociación que comprenden 2990 casos y 3875 controles. Pae et al (2005) en un estudio reciente también fallaron en el intento de asociar el polimorfismo 5-HTTLPR con la esquizofrenia. Sin embargo, existe abundante información que si relaciona este polimorfismo con el trastorno bipolar, la conducta suicida o el neuroticismo (Levinson, 2005).

El transportador de la serotonina tiene otro polimorfismo en su gen que no tiene un significado funcional, el polimorfismo situado en el intrón 2, llamado VNTR-5HTT.

En el presente estudio, no se encuentra asociación entre los genotipos y las frecuencias alélicas del polimorfismo genético VNTR-5HTT en cuanto a la muestra total; sin embargo, el análisis por géneros arroja distintos resultados. En los hombres con esquizofrenia analizados en el estudio, se observan diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias genotípicas ($p=0,020$), con una tendencia a la asociación con el genotipo 10rep10rep y una tendencia a la menor representación del genotipo 12rep12rep.

Por otra parte, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias alélicas ($p=0,009$). El alelo 10rep se asocia de manera significativa con la muestra de hombres con esquizofrenia ($p=0,006$; OR=1,91, 95%IC: 1,23-2,96); el alelo 12 rep se encuentra significativamente menos representado en la muestra de hombres con esquizofrenia ($p=0,015$; OR=0,57, 95%IC: 0,37-0,88). En las mujeres no se replicaron estos resultados.

Estos hallazgos difieren de los encontrados en el metaanálisis de Fan et al (2005), que encuentran una asociación significativa entre el alelo 12rep y la esquizofrenia (OR=1.24, 95% CI=1.11-1.38, Z=3.82, P=0.00014) a partir de 12 estudios de asociación constituidos por 2177 casos y 2369 controles. Según estos autores, el alelo 12 rep del polimorfismo VNTR-5HTT es probable que sea un factor de riesgo para la susceptibilidad a la esquizofrenia.

A pesar de los claros hallazgos del papel del sistema dopaminérgico en la esquizofrenia, los estudios de asociación del receptor dopaminérgico D2 han sido contradictorios.

El polimorfismo funcional en la región promotora del gen del receptor dopaminérgico D2 (-141C Ins/Del) se considera como asociado al riesgo de padecer esquizofrenia.

En el presente estudio, se encuentra unas diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias genotípicas de pacientes esquizofrénicos y control. En concreto, en la muestra a estudio, el genotipo *Del/Del* se asocia a la esquizofrenia ($p=0,019$; OR=9,51, 95%IC=1,19-76,04). No se observan diferencias significativas en las frecuencias alélicas para este polimorfismo. El análisis por género no arroja resultados significativos que asocien este polimorfismo a la esquizofrenia.

Revisando la literatura también encontramos resultados contradictorios. Arinami et al (1997), Ohara et al (1998) y Jonsson et al (1999) sentaron las bases de la existencia de un polimorfismo en el promotor que se asocia a la esquizofrenia.

Desafortunadamente, la norma son resultados contradictorios: mientras Arinami observó una clara asociación con el alelo -141C Ins en población japonesa, Breen et al (1999) la encontró con el otro alelo, -141C Del en población escocesa-británica. Otros muchos estudios no encontraron evidencias de asociación: Tallerico et al (1999) en población norteamericana, Stöber et al (1998) en población europea o el más reciente meta-análisis (Glatt et al, 2004), que analizando 10 estudios de asociación encontró que una OR para el alelo -141C Ins de 1.1 ($p=0.580$).

Se ha sugerido además que el polimorfismo -141 C Del/Ins del gen DRD_2 sea en realidad un simple marcador de la verdadera variante que confiera susceptibilidad, y que esta asociación se debe a un fenómeno de desequilibrio de ligamiento completo.

La hipótesis dopaminérgica también se ha visto reforzada por los estudios en el gen DRD_3 . Desde la primera asociación descrita entre el polimorfismo Ser9Gly en el codón 9 del gen DRD_3 , se ha publicado una gran cantidad de estudios intentando esclarecer su significado.

En el presente estudio, no se encuentra asociación entre los genotipos y las frecuencias alélicas del polimorfismo genético Ser9Gly (DRD_3), ni para la muestra total ni para el análisis por géneros.

Revisando la literatura, se ha descrito asociación entre la esquizofrenia y la homocigosidad para el polimorfismo Ser9Gly (Crocq et al, 1992), aunque como era de esperar, desde entonces se han publicado estudios tanto a favor como en contra de este hallazgo. Williams et al (1998), publicaron un meta-análisis con 5000 pacientes que concluía una asociación significativa ($p=0.0002$) aunque con un efecto pequeño ($OR=1.23$). Spurlock et al (1998) en un estudio europeo multicéntrico encontró asociación con el genotipo Ser/Ser y con la homocigosidad. Jonsson et al (2004), analizando 8761 sujetos, mantiene la asociación entre la homocigosidad para el polimorfismo y la esquizofrenia ($p < 0.05$, odds ratio=1.10, 95% confidence interval=1.01-1.20), pero no ratifica la asociación propuesta entre el genotipo Ser/Ser y la esquizofrenia.

Sin embargo, también se ha postulado que los hallazgos en este polimorfismo pueden deberse a una asociación espúrea y no real, pues existen estudios que no encuentran ningún tipo de asociación, ni siquiera una tendencia a la homocigosidad (Chen et al, 1997). La investigación aquí presentada tampoco apoya la teoría de la homocigosidad ($p=0,238$).

El transportador de la dopamina (DAT) es un componente crucial de la neurotransmisión dopaminérgica. Se ha postulado que polimorfismos en este gen se asocian a la elevada concentración de dopamina sináptica observada en pacientes esquizofrénicos. La mayoría de estudios que han analizado la asociación entre el polimorfismo VNTR del gen DAT han arrojado datos negativos (Joober et al, 2000).

En el presente estudio, no se encuentra asociación entre los genotipos y las frecuencias alélicas del polimorfismo genético VNTR-DAT, ni para la muestra total ni para el análisis por géneros.

Jeong et al (2004) están investigando nuevos marcadores en este polimorfismo para valorar la no asociación entre este polimorfismo y la esquizofrenia, y por el momento los resultados han seguido siendo negativos. En realidad, este polimorfismo se ha intentado asociar con varios trastornos psiquiátricos mayores, sin resultados positivos para ninguno de ellos (Georgieva et al, 2002).

La activación de la respuesta inflamatoria se ha relacionado con la patofisiología de la esquizofrenia. Los pacientes con esquizofrenia tienen distintos niveles de citocinas proinflamatorias en sangre periférica o LCR. La IL-1 se ha asociado en procesos de neurodegeneración (Rothwell et al, 1995) e incluso hay hipótesis sobre una interacción gen-virus, donde una infección viral, por ejemplo en la madre, podría desencadenar un proceso inmunológico que afectara al desarrollo del cerebro fetal. Dado que las alteraciones descritas en estas citocinas pueden estar, al menos en parte, determinadas genéticamente, el complejo de genes de la IL-1 es motivo de distintos análisis.

Los 3 genes del complejo genético de la IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA) se encuentran en la misma región, 2q13-q21. Polimorfismos en estos 3 genes se han asociado con distintas enfermedades inflamatorias. El polimorfismo VNTR del gen IL-1RA y el polimorfismo IL-1 β (+3953) se han asociado a distintos niveles plasmáticos de la proteína IL-1RA (Danis et al, 1995; Hurme et al, 1998).

En el presente estudio, no se encuentra asociación entre los genotipos y las frecuencias alélicas del polimorfismo genético IL1RA-VNTR para la muestra total. El género masculino no presenta diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, el análisis por género arroja resultados positivos en el caso de las mujeres. Existen diferencias genotípicas significativas entre las mujeres con esquizofrenia y las mujeres control ($p=0,040$). En concreto, el genotipo A1/A1 tiene una frecuencia menor entre las mujeres con esquizofrenia, alcanzando valores significativos ($p=0,018$; OR=0,39; 95%IC: 0,19-0,81).

El genotipo A1/A2 tiende a una mayor representación en la muestra de mujeres con esquizofrenia, pero sin alcanzar significado estadístico ($p=0,056$). En cuanto a la frecuencia alélica, también aparecen diferencias significativas: en concreto, el alelo A2 muestra una tendencia incrementada a asociarse en mujeres con esquizofrenia, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,022$; OR=2,03; 95%IC=1,14-3,61).

Este resultado concuerda con los de Katila et al (1999), que tampoco encuentran diferencias significativas entre las frecuencias genotípicas o alélicas del polimorfismo IL1-RA-VNTR; sin embargo si describen una tendencia del alelo A1 a asociarse a la esquizofrenia de manera no significativa. El hallazgo encontrado en la muestra de mujeres con esquizofrenia concuerda parcialmente con el de Kim et al (2004), que describen un incremento de riesgo para la esquizofrenia si se es portador del alelo A2 (OR=2.24).

En el presente estudio, no se encuentra asociación entre los genotipos y las frecuencias alélicas del polimorfismo genético IL1 α (-889), ni para la muestra total ni para el análisis por género.

Katila et al (1999) obtiene los mismos resultados para este polimorfismo.

En el presente estudio, no se encuentra asociación entre los genotipos y las frecuencias alélicas del polimorfismo genético IL-1 β (+3953). Sin embargo, la distribución de frecuencias genotípicas entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos se encuentra muy próxima a alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,050$).

En concreto, el genotipo TT tiene una representación en la muestra de pacientes con esquizofrenia significativamente menor que en la de pacientes control ($p=0,026$; $OR=0,27$; $95\%IC=0,09-0,83$). Las frecuencias alélicas no presentan diferencias significativas.

En cuanto al análisis por género, se encuentra que en los hombres con esquizofrenia, el alelo C tiende a asociarse aunque sin alcanzar valores estadísticamente significativos ($p=0,092$). En las mujeres con esquizofrenia, la distribución genotípica es significativamente diferente a la control ($p=0,029$); en concreto, el genotipo CT se asocia significativamente a las mujeres con esquizofrenia ($p=0,0045$; $OR=2,24$; $95\%IC=1,08-4,64$). No hay diferencias en las frecuencias alélicas.

No se han encontrado estudios que analicen el polimorfismo IL-1 β (+3953) con la esquizofrenia. Tatsumi et al (1997) analizaron el polimorfismo IL-1 β (-514) sin encontrar asociación. Katila et al (1999) analizaron el polimorfismo IL-1 β (-511), encontrando una asociación entre su alelo 1 y la esquizofrenia.

Dada la conexión íntima que existe entre estos 3 genes y sus polimorfismos, y la tendencia a que algunos de esos alelos se asocien en mayor o menor grado a la esquizofrenia, ha llevado a distintos autores al análisis de distintos haplotipos.

En el presente estudio, el haplotipo IL-1 α (-889) alelo T, IL-1 β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep) se asocia de manera estadísticamente significativa con la esquizofrenia ($p=0,014$; $OR=2,16$; $95\%IC=1,20-3,89$); al analizarlo en función del género se encuentra que no existe asociación para los hombres, mientras que las mujeres muestran una tendencia a portar dicho haplotipo ($p=0,058$).

Katila et al (1999) ya encontraron previamente asociación entre haplotipos del complejo de genes de la IL-1 y la esquizofrenia: el haplotipo IL-1 α (-889) alelo T, IL-1 β (-511) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2 (2rep) se encuentra asociado a la esquizofrenia con valores estadísticamente significativos.

Finalmente, el presente estudio no aporta datos a favor de la posible relación de este haplotipo con la edad de inicio del trastorno, ya que aunque los portadores del haplotipo parecen iniciar antes la esquizofrenia, las diferencias en la edad media de inicio no alcanzan significado estadístico, ni en la muestra total ni en el análisis en función del género.

Se analizan a continuación de manera somera aquellas variables que pueden justificar la dificultad para replicar los hallazgos en los estudios de asociación y la heterogeneidad en los resultados.

En muchos casos, la transmisión de un determinado síndrome o enfermedad no se ajusta a los modelos de simple herencia monogénica mendeliana. Existen distintos factores que pueden determinar la transmisión no mendeliana que presentan las enfermedades genéticamente complejas, entre ellas la esquizofrenia.

Heterogeneidad genética. Cuando son muchos los genes que intervienen en el mecanismo de acción de una determinada afección, mutaciones en cualquiera de ellos dan lugar a un mismo fenotipo. Al analizar cómo se hereda la esquizofrenia en diferentes familias, puede ocurrir que cada una de ellas porte mutaciones en diferentes genes y con distintos tipos de herencia, detectándose ligamiento en una determinada región cromosómica en unas familias pero no en otras. Lo más plausible es que la heterogeneidad genética sea uno de los factores más importantes que explican la falta de reproducibilidad y que dificultan la identificación de los genes implicados. Aún en el supuesto de que el fenotipo quedara inequívocamente establecido y que hubiera un solo fenotipo esquizofrénico, si existe heterogeneidad genética es posible que las distintas familias lleven mutaciones en distintos genes. Datos perfectamente consistentes de ligamiento a un locus determinado en una familia pueden no apreciarse en otra, y al reunir familias se obtienen muestras heterogéneas, con resultados inconsistentes.

Heterogeneidad clínica. Mutaciones en el mismo gen dan lugar a distintos fenotipos clínicos, lo cual podría explicar la gran variabilidad del fenotipo esquizofrénico. La falta de definición del fenotipo abre la puerta a que se estén mezclando datos procedentes de distintas enfermedades. Los fenotipos que son útiles en la clínica no son buenos fenotipos biológicos: hay poca capacidad predictiva del fenotipo desde el genotipo, lo cual ha llevado a muchos investigadores a replantearse la utilización de fenotipos alternativos al diagnóstico de esquizofrenia, por ejemplo, subtipos clínicos (positiva, negativa, desorganizada; categorial o dimensional), dimensiones de la personalidad (esquizotipia, esquizoataxia), alteraciones neurofisiológicas (onda P50, movimientos oculares, asimetrías hemisféricas), déficit cognitivo (déficits globales, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, dismetría cognitiva), fenotipos extremos (historia familiar, inicio precoz, formas catatónicas, alucinadores crónicos) o respuesta a la medicación. La heterogeneidad clínica debe suscitar en el investigador nuevos caminos en la definición del fenotipo y mejorar nuestra capacidad de observación clínica.

Origen poligénico de la esquizofrenia. Supone que son muchos los genes implicados pero que, a diferencia de la heterogeneidad genética, se requiere la presencia de mutaciones en todos ellos para que aparezca la enfermedad. No sólo puede tratarse de numerosos genes de pequeño efecto que suman su acción en el desarrollo de un fenotipo concreto, sino que algunos de ellos podrían tener un papel mucho más importantes que otros y dar lugar a alteraciones multifactoriales discontinuas más que alteraciones cuantitativas en los distintos caracteres.

Cambios epigenéticos. Se ha propuesto que el desarrollo de la esquizofrenia se deba a la interacción entre una serie de genes de pequeño efecto, procesos epigenéticos y factores ambientales. Estas epimutaciones hacen referencia a cambios heredables en la expresión de los genes que no están codificados en sí mismos en la secuencia del ADN. Estos sistemas dinámicos podrían explicar, por ejemplo, que dos genotipos idénticos en contenido se asocien a fenotipos diferentes por las alteraciones en la expresión del gen en uno de los individuos (vg. gemelos monocigóticos con un alto porcentaje de discordancia para la esquizofrenia).

Genes epistáticos. Es más que probable el papel de múltiples genes epistáticos en la esquizofrenia, donde el riesgo que aportan un conjunto de genes es superior a la mera suma de sus riesgos individuales, lo cual se une además al papel de las interacciones gen-gen y genes-ambiente.

Penetración incompleta. La probabilidad de que un individuo con un determinado genotipo manifieste un carácter, tiene sin duda un importante papel en la herencia de la esquizofrenia. Tener un alelo que predisponga a una enfermedad no significa que necesariamente éste se manifieste en un determinado individuo, influyendo a este nivel factores ambientales, edad, sexo y, fundamentalmente, la acción de otros genes. Haplotipos compartidos por todos los miembros afectados por esquizofrenia de una determinada familiar pueden aparecer también en individuos no afectados.

Fenocopias. Cuando un individuo presenta una determinada afección sin portar el alelo que determina la susceptibilidad a padecerla, lo cual sucede normalmente como resultado de la interacción ambiental o del azar. En la esquizofrenia, ciertos fármacos (vg. el abuso crónico de anfetaminas) o enfermedades (vg. epilepsia del lóbulo temporal) pueden mimetizar algunos de sus síntomas.

Tanto la penetración incompleta como la existencia de fenocopias dificultan enormemente el análisis genético de la enfermedad, puesto que pueden tomarse como normales individuos afectados, y afectados como normales.

Variaciones estocásticas de las muestras. Tanto los modelos poligénicos como epistáticos sugieren que un problema adicional es la variación aleatoria que pueden sufrir los genes candidatos que estudiamos en las muestras familiares o de caso-control.

Papel del ambiente. El desarrollo de la esquizofrenia no es independiente del ambiente, al contrario que ocurre con casi todos los trastornos mendelianos.

Otros. Alta frecuencia en la población de los alelos causantes de la enfermedad, la herencia mitocondrial...

Tabla 41. Enfermedad mendeliana clásica VS Esquizofrenia.

Características	Enfermedad mendeliana	Esquizofrenia
Penetrancia	<i>Completa</i>	<i>Incompleta</i>
Fenocopias	<i>Ausentes</i>	<i>Presentes</i>
Límites diagnósticos	<i>Claros</i>	<i>Inciertos</i>
Heterogeneidad genética intra-familiar	<i>Nunca</i>	<i>Posible</i>
Heterogeneidad genética inter-familiar	<i>Frecuentemente ausente</i>	<i>Posible</i>
Desarrollo del trastorno respecto del ambiente	<i>Independiente</i>	<i>Dependiente</i>

Además, podríamos explicitar específicamente que en los estudios de casos y controles, existen dos razones principales para explicar la falta de consistencia de los resultados de estos estudios.

Los errores en los resultados positivos, falsos hallazgos de asociación entre un determinado genotipo y la esquizofrenia debidos a un error en el diseño del estudio, por una mala selección de la población control cuando en ésta hay estratificación. Así, las diferencias en las frecuencias alélicas entre esquizofrénicos y controles sanos podrían deberse a que simplemente proceden de distintas etnias o poblaciones, y éstas sean portadoras de distintas frecuencias en los alelos en estudio. El problema de estratificación puede ser fácilmente soslayado con una cuidada selección de la población control.

Una segunda razón es que el método utilizado no tenga suficiente potencia para detectar diferencias significativas. Siendo la esquizofrenia una enfermedad genéticamente compleja y heterogénea, si analizamos un solo cambio en un solo gen, es posible que aun cuando esté realmente implicado en la esquizofrenia, su efecto sea tan pequeño que no sea posible discriminarlo por una sencilla prueba de asociación. Para ello se hace necesario el análisis conjunto de los polimorfismos.

En la medida en que podamos analizar en cada individuo afectado cuál es el conjunto de cambios que lleva cada uno de los genes candidatos, podremos avanzar en esta maraña de resultados sobre las bases genéticas de la esquizofrenia.

La identificación de los genes implicados en la esquizofrenia es por sí misma un gran avance, pero representa además el inicio de una nuevas líneas de investigación, como son el diseño racional de fármacos basado en el conocimiento de la patofisiología, la caracterización de las relaciones entre genotipo-fenotipo basadas en el conocimiento de mutaciones específicas, la identificación de factores de riesgo ambientales que interaccionan con los genes específicos y la investigación en prevención al poder detectar individuos con un alto riesgo de desarrollar el trastorno (Sáiz et al, 2002).

Aun siendo insuficientes, los factores genéticos son, hoy por hoy, los más importantes en la etiología de la esquizofrenia. El riesgo relativo asociado al componente genético es considerablemente mayor que el conferido por el resto de factores de riesgo ambiental conocidos.

Por tanto, para entender la esquizofrenia debemos también entender su genética.

7. CONCLUSIONES

- No se ha encontrado asociación entre la esquizofrenia y las variaciones genotípicas y alélicas de los polimorfismos genéticos serotoninérgicos T102C y A1438G en el gen 5-HT2A, ni en el polimorfismo 5HTTLPR del gen 5-HTT. Se ha encontrado asociación entre la esquizofrenia y las variaciones genotípicas y alélicas del polimorfismo VNTR en el gen 5-HTT para el género masculino.
- Se ha encontrado asociación entre la esquizofrenia y las variaciones genotípicas del polimorfismo -141C Ins/Del en el gen DRD₂, pero no se encontró asociación con las variaciones alélicas de dicho polimorfismo. No se ha encontrado asociación entre la esquizofrenia y las variaciones genotípicas y alélicas de los polimorfismos genéticos dopaminérgicos Ser9Gly en el gen DRD₃ y VNTR en el gen DAT.
- No se ha encontrado asociación entre la esquizofrenia y las variaciones genotípicas y alélicas de los polimorfismos del complejo de genes de la IL-1 C-889T en el gen IL-1 α . Se ha encontrado asociación entre la esquizofrenia y las variaciones genotípicas para el polimorfismo C+3953T en el gen IL-1 β en el género femenino. Se ha encontrado asociación entre la esquizofrenia y las variaciones genotípicas y alélicas del polimorfismo VNTR en el gen IL-1RA para el género femenino. Se ha encontrado asociación entre la esquizofrenia y el haplotipo IL-1 α (-889) alelo T, IL-1 β (+3953) alelo C e IL-1RA (VNTR) alelo A2; dicho haplotipo no se asocia con la edad de inicio del trastorno.

8. BIBLIOGRAFIA

- Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004 Mar 1;67(1):53-62.
- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet.* 1987 Dec 26;2(8574):1483-6.
- Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 1997 Apr;6(4):577-82.
- Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 1997 Apr;6(4):577-82.
- Breen G, Brown J, Maude S, Fox H et al. -141 C del/ins polymorphism of the dopamine receptor 2 gene is associated with schizophrenia in a British population. *Am J Med Genet.* 1999 Aug 20;88(4):407-10.
- Cañas F. Epidemiología en la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba, J, Leal Cercos, C (eds). *Tratado de Psiquiatría.* Barcelona: Ars Medica, 2005; 903-916.
- Cannon M, Kendell R, Susser E, Jones P. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia. En: Murray RM, Jones PB, Susser E, Van Os J, Cannon M (eds.). *The epidemiology of schizophrenia.* Cambridge: Cambridge University Press, 2003; 74-99.
- Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D, Setoain J, Gonzalez-Monclus E. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med.* 1994 Jun;35(6):935-41.
- Chen CH, Liu MY, Wei FC, Koong FJ et al. Further evidence of no association between Ser9Gly polymorphism of dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet.* 1997 Feb 21;74(1):40-3.
- Chen RY, Sham P, Chen EY, Li T et al. No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2001 Dec 31;105(3):175-85.
- Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet.* 1992 Dec;29(12):858-60.
- Crow TJ. El fracaso de la hipótesis dopaminérgica y sus consecuencias sobre la futura dirección a seguir en la investigación de la psicosis. En: Palomo T, Beninger RJ, Jiménez Arriero MA, Archer T (eds.). *Trastornos esquizo-psicóticos.* Madrid: Síntesis, 2000; 299-311.
- Crow TJ. Twin studies of psychosis and the genetics of cerebral asymmetry. *Br J Psychiatry.* 1999 Nov;175:399-401.

- Danis VA, Millington M, Hyland VJ, Grennan D. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin Exp Immunol*. 1995 Feb;99(2):303-10.
- De Frutos R, Sanjuán J. Bases genéticas de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba, J, Leal Cercos, C (eds). *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona: Ars Medica, 2005; 917-938.
- Degreef G, Ashtari M, Bogerts B, Bilder RM, Jody DN, Alvir JM, Lieberman JA. Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Jul;49(7):531-7.
- Fan JB, Sklar P. Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2005 May 17.
- Georgieva L, Dimitrova A, Nikolov I, Koleva S et al. Dopamine transporter gene (DAT1) VNTR polymorphism in major psychiatric disorders: family-based association study in the Bulgarian population. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 May;105(5):396-9.
- Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. DRD2 -141C insertion/deletion polymorphism is not associated with schizophrenia: results of a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 Jul 1;128(1):21-3.
- Gottesman I. *Schizophrenia genesis. The origin of madness*. Nueva York: W. H. Freeman and Company, 1991.
- Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Apr 10;98(8):4746-51.
- Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*. 2003 Feb 1;361(9355):417-9.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996 Jun;66(6):2621-4.
- Hirsch SR, Weinberger D. *Schizophrenia*, 2^a ed. Massachusetts: Blackwell Science, 2003.
- Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. *Eur J Immunol*. 1998 Aug;28(8):2598-602.
- Huxley J, Mayr E, Osmond H, Hoffer A. Schizophrenia as a genetic morphism. *Nature*. 1964 Oct 17;204:220-1.
- Inayama Y, Yoneda H, Sakai T, Ishida T et al. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet*. 1996 Feb 16;67(1):103-5.
- Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: a European perspective. *Schizophr Bull*. 1986;12(1):52-73.
- Jeong SH, Joo EJ, Ahn YM, Kim YS. Association study of dopamine transporter gene and schizophrenia in Korean population using multiple single nucleotide polymorphism markers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Sep;28(6):975-83.

- Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 1998 Mar;21(1):1-25.
- Jonsson EG, Flyckt L, Burgert E, Crocq MA et al. Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. *Psychiatr Genet.* 2003 Mar;13(1):1-12.
- Jonsson EG, Nothen MM, Neidt H, Forslund K et al. Association between a promoter polymorphism in the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999 Nov 9;40(1):31-6.
- Joober R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A et al. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci.* 1999 Mar;24(2):141-6.
- Joober R, Toulouse A, Benkelfat C, Lal S et al. DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study. *J Psychiatr Res.* 2000 Jul-Oct;34(4-5):285-91.
- Katila H, Hanninen K, Hurme M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 1999 Mar;4(2):179-81.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Jun;51(6):456-68.
- Kendler, KS. Schizophrenia genetics. En: Sadock, BJ and Sadock VA (eds.). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Philadelphia: Lippincott and Wilkins, 2000.
- Kety SS. The syndrome of schizophrenia: unresolved questions and opportunities for research. *Br J Psychiatry.* 1980 May;136:421-36.
- Kim SJ, Lee HJ, Koo HG, Kim JW et al. Impact of IL-1 receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Genet.* 2004 Sep;14(3):165-7.
- Levinson DF. Meta-analysis in Psychiatric Genetics. *Curr Psychiatry Rep.* 2005 Apr;7(2):143-51.
- Morales B, Sáiz PA, Álvarez V, Coto E et al. Variación de los genes 5-HT_{2A} y enzima convertidora de angiotensina en pacientes esquizofrénicos. *Psiquiatría Biológica* 2000: 7(1):1-7.
- Morilak DA, Somogyi P, Lujan-Miras R, Ciaranello RD. Neurons expressing 5-HT₂ receptors in the rat brain: neurochemical identification of cell types by immunocytochemistry. *Neuropsychopharmacology.* 1994 Nov;11(3):157-66.
- Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988 Jan 2;296(6614):63.
- Ohara K, Nagai M, Tani K, Nakamura Y et al. Functional polymorphism of -141C Ins/Del in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1998 Nov 16;81(2):117-23.
- Owen MJ, O'Donovan MC, Gottesman II. Schizophrenia. En: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II (eds.). *Psychiatric Genetics & Genomics.* Oxford: Oxford University Press, 2002.

- Pae CU, Artioli P, Serretti A, Kim TS et al. No evidence for interaction between 5-HT2A receptor and serotonin transporter genes in schizophrenia. *Neurosci Res.* 2005 Jun;52(2):195-9. Epub 2005 Apr 7.
- Portin P, Alanen YO. A critical review of genetic studies of schizophrenia. II. Molecular genetic studies. *Acta Psychiatr Scand.* 1997 Feb;95(2):73-80.
- Pull CB. Diagnosis of schizophrenia: a review. En: Maj M, Sartorius N (eds). *Schizophrenia.* Chichester: Wiley, 1999.
- Riley B, Kendler KS. Genetics of schizophrenia. En: Kendler KS, Eaves L (eds). *Psychiatric Genetics.* Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2005.
- Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci.* 1995 Mar;18(3):130-6.
- Sáiz PA, Álvarez V, Coto E, Morales B. Actualización en aspectos genéticos de la psiquiatría. En: Bobes J (ed.). *Barcelona: SCM, 2002.*
- Spurlock G, Williams J, McGuffin P, Aschauer HN et al. European Multicentre Association Study of Schizophrenia: a study of the DRD2 Ser311Cys and DRD3 Ser9Gly polymorphisms. *Am J Med Genet.* 1998 Feb 7;81(1):24-8.
- Stober G, Jatzke S, Heils A, Jungkunz G et al. Insertion/deletion variant (-141C Ins/Del) in the 5' regulatory region of the dopamine D2 receptor gene: lack of association with schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neural Transm.* 1998;105(1):101-9.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Dec;60(12):1187-92.
- Suvisaari JM, Haukka JK, Tanskanen AJ, Lonnqvist JK. Decline in the incidence of schizophrenia in Finnish cohorts born from 1954 to 1965. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Aug;56(8):733-40.
- Tallerico T, Ulpian C, Liu IS. Dopamine D2 receptor promoter polymorphism: no association with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1999 Feb 22;85(2):215-9.
- Tarlow JK, Blakemore AI, Lennard A, Solari R et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet.* 1993 May;91(4):403-4.
- Tatsumi M, Sasaki T, Sakai T, Kamijima K et al. Genes for interleukin-2 receptor beta chain, interleukin-1 beta, and schizophrenia: no evidence for the association or linkage. *Am J Med Genet.* 1997 May 31;74(3):338-41.
- Tienari P, Lahti I, Sorri A, Naarala M, Moring J, Wahlberg KE, Wynne LC. The Finnish adoptive family study of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1987;21(4):437-45.
- Tienari P, Wynne LC, Moring J, Laksy K et al. Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 Jun;101(6):433-43.
- Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet.* 1995 Aug 26;346(8974):552-7.

- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jul;44(7):660-9.
- Williams J, McGuffin P, Nothen M, Owen MJ. Meta-analysis of association between the 5-HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMASS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia. *Lancet*. 1997 Apr 26;349(9060):1221.
- Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R et al. A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 1998 Mar;3(2):141-9. Erratum in: *Mol Psychiatry* 1998 Sep;3(5):458.
- Williams J, Spurlock G, McGuffin P, Mallet J et al. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet*. 1996 May 11;347(9011):1294-6.

Medicina

