



FACULTAD DE INGENIERÍA Y CIENCIAS AGROPECUARIAS

EVALUACIÓN DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES *TH*, *DNTBP1* Y *DRD2*
EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos
establecidos para optar por el título de Ingeniera en Biotecnología

Profesora guía

Ms. Jennyfer Marybel García Cárdenas

Autor

Andrea Samantha Vargas Luna

Año

2016

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

“Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con la estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”

Jennyfer Marybel García Cárdenas

Máster en Genética y Diagnóstico

CI: 1716947815

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes”.

Andrea Samantha Vargas Luna

C.I. 1726154345

AGRADECIMIENTO

Al Instituto de Investigaciones biomédicas por darme la oportunidad de realizar este, proyecto. A mi tutora Jennyfer García por su guía durante todo este tiempo.

Gracias a mis padres y hermanas por permanecer a mi lado en todo momento y darme su apoyo incondicional.

DEDICATORIA

A mis padres por ser un pilar fundamental de mí vida, por apoyarme a alcanzar mis metas y sueños.

A mis hermanas Carlita y Gaby por ser el motor que impulsa mi vida para cada día ser una mejor persona, por ser mi fortaleza en los momentos difíciles.

Gracias a ti por ser mi guía y motivación.

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta al 1% de la población mundial, el desarrollo de la enfermedad está relacionado tanto factores genéticos como ambientales. A través de varios estudios de ligamiento y asociación se han determinado múltiples genes que generan susceptibilidad al padecimiento de la esquizofrenia, como es el caso del *DRD2*, *TH* y *DNTBP1*, los cuales están implicados en el desarrollo de alteraciones de las vías de neurotransmisión principalmente la de dopamina. Estos genes codifican para las proteínas como el receptor D2, tirosina hidroxilasa y disbindina-1 respectivamente, por lo que la posible presencia de un polimorfismo puede cambiar los niveles de expresión alterando la migración, señalización, diferenciación neuronal. Es por ello que se determinó la presencia de los polimorfismos S311, Pro3129Pro, Taq1-B, CT, V81M, P1320, P1325 y P1763 en pacientes esquizofrénicos del Hospital Psiquiátrico Sagrado Corazón de Quito. Inicialmente, el Equilibrio de Hardy-Weinberg demostró que solamente rs1079597 no se encuentra en equilibrio dentro de la población. Posteriormente, se demostró que los polimorfismos estaban presentes tanto en los pacientes como en la población control, aunque en algunos casos mostraron diferente distribución genotípica, no se puede atribuir a los polimorfismos el desarrollo clínico de esquizofrenia. Adicionalmente, se determinó la presencia de 4 polimorfismos, dos correspondían a rs6277 y rs1079597, y dos que no estaban reportados en la base de datos NCBI-SNP ubicados en la posición 113.425.553 y 2.165.110. Mediante análisis estadístico de Fisher se evidenció que únicamente el polimorfismo en la posición 2.165.110 tiene significancia en la asociación de la enfermedad ($p = 0.000334$). En cuanto a la relación con el historial clínico se obtuvo relación significativa ($p=0,044$) entre el polimorfismo de la posición 113.425.553 y la edad actual de los pacientes. Adicionalmente, mediante la prueba de Odds ratio se estableció que ninguno de los polimorfismos representa un riesgo para el desarrollo de esquizofrenia en la población ecuatoriana. El presente estudio proporciona las bases para futuras investigaciones sobre el desarrollo de esquizofrenia en Ecuador.

Palabras claves: *DRD2*, *TH*, *DNTBP1*, esquizofrenia, población ecuatoriana

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe mental disorder that affects 1% of the world population, the development of the disease is related to both genetic and environmental factors. Through various linkage and association studies multiple schizophrenia susceptibility genes have been determined, such as the *DRD2*, *TH* and *DNTBP1*, which code for proteins such as D2 receptor, tyrosine hydroxylase and dysbindin-1 respectively. Mutations in these genes disrupt some neurotransmission pathways mainly the dopamine one and altering migration, signaling and neuronal differentiation. In this study we focused in S311, Pro3129Pro, Taq1-B, CT, V81M, P1320, P1325 and P1763 polymorphisms in schizophrenic patients of Hospital Psiquiátrico Sagrado Corazón in Quito. Initially, only rs1079597 was not in Hardy Weinberg equilibrium within the population. Subsequently, polymorphisms frequencies were present in both patients and control populations, although in some cases they had different genotypic distribution, no association can be attributed between clinical development of schizophrenia and the polymorphisms presence. Additionally, four polymorphisms were found in the amplified fragments, two corresponded to rs1079597 and rs6277, and two that were not reported in the NCBI-SNP located at position 113425553 and 2165110. Besides, only the polymorphism at position 2,165,110 has significance in the association of the disease ($p= 0,000334$). As well as the association found between the polymorphism 113.425.553 position and the current age of the patients ($p=0.044$). Additionally, none of the polymorphisms represents a risk for developing schizophrenia in the Ecuadorian population. The present study provides the groundwork for future research on the development of schizophrenia in Ecuador.

Keywords: *DRD2*, *TH*, *DNTBP1*, schizophrenia, Ecuadorian population

Índice

1. Antecedentes.....	1
2. Planteamiento del Problema.....	3
3. Justificación.....	5
4. Objetivo General.....	6
5. Objetivos Específicos.....	6
6. Revisión Bibliográfica.....	7
6.1. Definición y descripción de la esquizofrenia.....	7
6.2. Origen de la esquizofrenia.....	7
6.3. Etiología de la esquizofrenia.....	8
6.3.1. Factores ambientales.....	9
6.3.2. Factores genéticos.....	13
6.4. Sintomatología.....	15
6.4.1. Sintomatología positiva.....	15
6.4.2. Sintomatología negativa.....	16
6.4.3. Sintomatología cognitiva.....	17
6.5. Tipos de esquizofrenia.....	18
6.6. Fases de la esquizofrenia.....	19
6.7. Fisiología de la esquizofrenia.....	20
6.7.1. Neurodesarrollo.....	20
6.7.2. Neurodegeneración.....	22
6.7.3. Neurotransmisión.....	23
6.7.3.1. Hipótesis dopaminérgica.....	23
6.7.3.2. Hipótesis Glutamatérgica.....	25
6.7.3.3. Hipótesis Serotoninérgica.....	26
6.7.3.4. Otras hipótesis.....	26
6.8. Tratamiento de la esquizofrenia.....	27
6.9. Descripción de los genes y polimorfismos.....	28
6.9.1. Gen <i>DRD2</i>	28
6.9.2. Gen <i>TH</i>	31
6.9.3. Gen <i>DNTBP1</i>	32

7. Diseño Experimental.....	34
8. Procedimiento	34
8.1. Determinación de la población y muestra.....	34
8.2. Selección de instrumento.....	35
8.3. Procedimientos para la obtención de datos	35
8.3.1. Extracción de ADN.....	35
8.3.2. Cuantificación de ADN.....	36
8.3.3. Reacción en Cadena Polimerasa (PCR) convencional.....	36
8.3.4. Amplificación de los polimorfismos	37
8.3.5. Electroforesis horizontal.....	39
8.3.6. Secuenciación mediante método de Sanger.	39
8.3.7. Tabulación e interpretación de datos	43
8.4. Pruebas de confiabilidad	43
9. Resultados y Discusión.....	45
9.1. Análisis de Historias Clínicas de los pacientes.....	45
9.1.1. Datos del género y edad en pacientes y controles	45
9.1.2. Datos de la edad actual en pacientes y controles.....	46
9.1.3. Datos de la edad de inicio de psicosis.....	47
9.1.4. Antecedentes familiares en relación a enfermedades mentales en pacientes.	48
9.1.5. Tipos de esquizofrenia.....	48
9.1.6. Estado civil.....	49
9.1.7. Situación laboral	50
9.2. Extracción de ADN.....	51
9.3. Amplificación de los polimorfismos	51
9.4. Identificación de los genotipos.....	51
9.4.1. Genotipos de los pacientes.....	51
9.4.2. Genotipos de la población control.....	55
9.5. Pruebas de confiabilidad.....	58
9.5.1. Equilibrio de Hardy-Weinberg	58
9.5.2. Prueba de Fisher	59
9.5.3. Prueba de Odds-ratio entre población afectada y control.....	65

10. Conclusiones.....	68
11. Recomendaciones	69
Referencias.....	70
Anexos.....	93

1. ANTECEDENTES

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que se caracteriza por la alteración de las funciones cerebrales como el deterioro de la conducta, la capacidad cognitiva, las emociones, la motivación, la percepción y del funcionamiento socio-laboral (Li et al., 2005; Owen, 2012). Varios estudios estiman que la esquizofrenia tiene una heredabilidad entre el 65% al 85%, y que su transmisión a la descendencia es compleja (Yasuno et al., 2004). Mediante estudios de asociación se ha encontrado algunos genes candidatos que están relacionados con la esquizofrenia como son *DNTBP1*, *DISC1*, *COMT*, *DRD2*, *NRG1*, *TH* entre otros (Díez et al., 2007; Jiménez, Gobernado, Sánchez, 2012).

El gen *TH* es transcendental por su participación en la vía dopaminérgica, ya que codifica para la enzima tirosina hidroxilasa la cual es la limitante de la reacción de síntesis de dopamina (Sánchez, Corredor, Forero, 2010). Igualmente, se han realizado estudios moleculares en 104 pacientes con esquizofrenia donde se ha encontrado asociación alélica y genotípica del polimorfismo rs4320932 en poblaciones caucásicas y croatas (Pal et al., 2009). Además, se ha demostrado que los SNPs funcionales como rs2070762 (CT; variante de intrón) y rs6356 (variación del aminoácido, Valina 81 Metionina) generan cambios en el andamiaje de la enzima por lo que disminuye la funcionalidad de la misma aumentando los niveles de producción de dopamina en el cerebro generando la sintomatología propia de la enfermedad (Breen et al., 1998; Iwata et al., 2003; Yi, Li, Fang, Yu, 2012).

De modo similar, se ha establecido que los síntomas de la esquizofrenia se presentan por el aumento de la actividad dopaminérgica en el cerebro y esto se produce a causa de una hiperactividad de los receptores D2, los cuales son codificados por el gen *DRD2* (Bertolino et al., 2009; Escalona, Álvarez, Reyes, 2013). Las variantes reportadas del gen con más prevalencia son rs1801028 (cambio de aminoácido Serina 311 Cisteína), rs6277 (cambio de codón homólogo Prolina 319 Prolina) y rs1079597 (Taq1-B; variante de intrón upstream) (Mi et al., 2011). El polimorfismo rs6277 ha sido estudiado en

pacientes búlgaros, españoles, chinos y finlandeses mostrando una asociación significativa con la esquizofrenia (Betcheva et al., 2009). Así mismo, mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS según sus siglas en inglés) el SNP rs1801028 parece predisponer al padecimiento de la enfermedad en poblaciones de India, China y Japón (Yao, Pan, Ding, Pang, Wang, 2015). También, mediante un análisis empleado en Suecia con 173 pacientes y 236 controles, ha establecido que existe mayor frecuencia del alelo Cys311 en los casos siendo una variante patogénica para este desorden en hombres ($P=0.002$) (Jonsson et al., 2003). Por otra parte, la investigación que se ha realizado de rs1079597 en 103 esquizofrénicos y 83 controles en Francia, ha demostrado que la distribución alélica no difiere entre los dos grupos, de mismo modo el riesgo para el desarrollo de la enfermedad era similar ($OR=1.71$ afectos; $OR=1.81$ controles respectivamente) (Dubertret et al., 2004).

La asociación de la esquizofrenia con el gen *DNTBP1* (proteína de unión distrobrevina-1) se fundamenta por los hallazgos en los estudios de neuroimagen, donde se ha identificado una baja concentración de glutamato en el cerebro, proporcionando evidencia de la importancia de la proteína en la regulación del sistema de neurotransmisión del mismo, por lo que ha sido implicado en la aparición de los síntomas positivos la enfermedad (Straub et al., 2002; Funke et al., 2004; Mutsuddi et al., 2006). La variaciones de la proteína afecta el funcionamiento cognitivo (Trost et al., 2013; Kang et al., 2015). Por lo que se han analizado diferentes polimorfismos como rs1011313 en 280 pacientes con esquizofrenia y se ha logrado asociar con la patología (Réthelyi et al., 2010). Así mismo, en Korea se ha determinado una diferente distribución de los genotipos entre pacientes y controles de los polimorfismos rs760761 (C/T) y rs2619522 (A/C), y una asociación significativa ($P < 0.0001$) (Funke et al., 2004; Pae et al., 2009;). Los dos polimorfismos han mostrado asociación con la baja capacidad de atención y con una disminución en la psicosis positiva y paranoide (Stefanis et al., 2007).

Aún no se ha podido determinar puntualmente los genes que influyen sobre la evolución sintomatológica, puesto que faltan las correspondientes replicaciones y validaciones (Aberg et al., 2010). Todos los estudios moleculares de asociación

mencionados anteriormente respaldarían el carácter genético de esta enfermedad.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esquizofrenia afecta a 21 millones de personas alrededor del mundo, el estimado de la prevalencia de esquizofrenia está establecido entre el 0.7% y 1.5 % de la población mundial (Vázquez, 2004), según los datos presentados hasta el año 2006 por World Health Organization (WHO) el 1% de la población atendida en hospitales públicos corresponde a pacientes con esquizofrenia, mientras que las patologías ligadas con la paranoia representan el 24% (World Health Organization, 2008). Mediante investigaciones de epidemiología de la enfermedad, se ha podido contemplar los datos de prevalencia de estudios realizados en América, Europa, Oceanía, África y Asia. Para ello se ha contemplado la prevalencia anual, puntual y de vida, la misma que varía según el país de estudio, el cual será descrito posteriormente. Del mismo modo se ha determinado que la prevalencia en hombres es del 0,57% y en mujeres del 0.36% (Mari & Leitão et al., 2000).

Los estudios en Latinoamérica en el año 2005 describen que la prevalencia de la esquizofrenia es alta con un 3%, para España es 1.4%, Argentina es del 2.9%, en Perú 0.6%, Puerto Rico con 1.8% y en Colombia es el 1.4%. Además, se ha evaluado que entre las 20 principales enfermedades que causan pérdida de años de vida sana por discapacidad (APD), la esquizofrenia se encuentra en el séptimo lugar (Vicente, Rioseco, Saldivia, Kon, Torres, 2006). En el Ecuador el Sistema de Salud Mental del Ecuador (IESM) en el 2006 se reportó que el 38% de ingresados en hospitales psiquiátricos correspondían a pacientes con esquizofrenia, trastornos esquizofrénicos y delirantes. Mientras que las personas atendidas por consulta externa con el diagnóstico de esquizofrenia prevalece en un 21.7% con relación a otras afecciones psicológicas (Rodríguez, Kohn, Aguilar-Gaxiola, 2009).

Existen registros de que los trastornos mentales contribuyen a la tasa de mortalidad, esto se debe a que las personas con esquizofrenia tienen una tasa

de mortalidad cuatro veces mayor en relación a la población general, siendo el suicidio una de las principales causas de muerte, seguido del cáncer (Barrios, 2004). El riesgo de sufrir cáncer de mama en mujeres esquizofrénicas es el doble que la población en general y la muerte por esta enfermedad es más alta de la esperada (Sotolongo, Oscar, Valdés, Campos, Turró, 2004; Rodríguez, Castro, Sanhueza, del Valle, Martínez, 2011). En los hombres esquizofrénicos con cáncer de pulmón la tasa de mortalidad se duplica. Los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta el 2005 contemplan que a causa de esta enfermedad mueren 1.2 millones al año, incluso se considera que es una de los trastornos que generan mayores costos hospitalarios y peor calidad de vida (Vélez, 2010).

*Deseando mejorar la calidad de vida, desarrollo social, desarrollo educativo y laboral tanto de los pacientes como de sus familiares se emplean diversos tipos de tratamientos con antipsicóticos, sin embargo solo el 30% de las personas muestran mejoras y el 70% presenta efectos extrapiramidales, lo que dificulta que los pacientes lleven una vida normal (Rowland & Pedley, 2011; Vallejo-Ruiloba & Leal-Cercós, 2012). Por esta razón, se han realizado estudios moleculares que asocian a diversos polimorfismos en los genes *DRD2* (Lane et al., 2004; Voisey et al., 2010), *TH* (Ankenman & Salvatore, 2006; Cho et al., 2009) y *DTNBP1* como responsables de la sintomatología y de la respuesta a los antipsicóticos, y existe evidencia científica de una fuerte influencia genética en la respuesta a fármacos (Zuo et al., 2009)*

Hasta el momento el diagnóstico únicamente contempla las escalas de valoración psiquiátrica como PANSS (escala de síndrome positivo y negativo), BPRS (escala breve de evaluación psiquiátrica) y UKU (escala de efectos secundarios), la primera evalúa el tipo de sintomatología, la segunda determina los cambios sintomatológicos y la última valora la reacción al uso de antipsicóticos. Al ser escalas de valoración pueden ser empleadas una vez que los síntomas sean evidentes por lo que el diagnóstico se establece en etapas avanzadas de la enfermedad (Fuentes, Romero, Dasí, Ruiz, 2010; García-Portilla et al., 2014).

3. JUSTIFICACIÓN

La determinación de los polimorfismos en los genes *DRD2*, *TH* y *DNTBP1* permitirá identificar su asociación con la esquizofrenia en la población ecuatoriana estudiada y será el primer ensayo para iniciar la caracterización en su totalidad a nivel genético para esta enfermedad. Considerando que el número de ingresos de personas con esquizofrenia en los centros psiquiátricos es elevado con relación a otras enfermedades mentales, ya que se trata de una enfermedad altamente incapacitante y con una alta tasa de mortalidad, se debería implementar medidas en el sistema de salud pública que permitan brindar una atención oportuna y de calidad para los pacientes; además, de ayudar a mantener datos actualizados de la prevalencia de la enfermedad en la población ecuatoriana.

Para ello es necesaria la realización de investigaciones que permitan caracterizar a este desorden según la ancestría y estudios poblacionales. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que los tratamientos hasta el momento no son completamente eficaces para todos los pacientes ni todas las etnias, ya que únicamente actúan como antagonistas de los receptores D2 pero en muchos de los casos pueden estar involucrados otros sistemas de neurotransmisión; por lo que es relevante la realización de estudios moleculares que permitan caracterizar a cada uno de los pacientes, dando paso al desarrollo de un tratamiento específico en función de las necesidades de cada individuo, siendo así beneficioso para elevar la calidad de vida del paciente y de sus familiares (Vibhuti-Srivastava, Deshpande, Thelma, 2010).

Aunque existen importantes avances terapéuticos, el diagnóstico de la enfermedad sigue siendo deficiente, debido a que está basado únicamente en estudios de neuroimagen y escalas de evaluación como PANSS, UKU y BPRS (Pérez-Álvarez, 2012). Es por esta razón que es relevante la implementación de un diagnóstico molecular que permita la ofrecer un diagnóstico temprano y medicina personalizada, tomando en cuenta que en Ecuador no existen estudios de esta índole. También la socialización de los resultados servirá como base para futuras investigaciones dirigidas específicamente a farmacogenómica.

4. OBJETIVO GENERAL

- Correlacionar la presencia de polimorfismos en los genes *DRD2*, *TH* y *DNTBP1* con el desarrollo clínico de la esquizofrenia en pacientes ecuatorianos.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la distribución de los polimorfismos en los genes *DRD2*, *TH* y *DNTBP1* en pacientes esquizofrénicos.
- Identificar la presencia de nuevos polimorfismos en las secuencias de los genes *DRD2*, *TH* y *DNTBP1*.
- Asociar los polimorfismos con los historiales clínicos de los pacientes.

6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

6.1. Definición y descripción de la esquizofrenia

La esquizofrenia se define como una enfermedad mental grave y crónica que puede llegar a ser incapacitante. Se presenta como una disociación mental, en donde las percepciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta se encuentran alterados.

Esta enfermedad afecta en la misma proporción a mujeres y hombres, se contempla que la esquizofrenia se presenta en la adolescencia hasta etapas tempranas de la adultez. En las mujeres tiende a presentarse generalmente entre los 20-30 años, mientras que en los hombres entre los 16-25 años. Las personas con esquizofrenia a menudo sufren síntomas aterradores tales como escuchar voces, estar convencidos que otras personas pueden leer su mente, controlar sus pensamientos o están conspirando en contra de ellos. Estos síntomas causan temor y retraimiento. El habla y el comportamiento son afectados y pueden tornarse hasta incomprensibles (Fuentealba, 2011).

La esquizofrenia presenta diferentes fases, una aguda que es el inicio de la psicosis, es decir la aparición de síntomas psicóticos. Esta se centra en el estadio de deterioro mental como alucinaciones, cambio en la percepción, aislamiento social, distorsión de los pensamientos y delirios. La fase crónica corresponde a la manifestación continua, por lo que requiere tratamientos a largo plazo. Cada persona puede presentar diferentes estadios de la enfermedad, sólo 1 de cada 5 personas se recuperaran completamente de este desorden. Además, existen ciertos síntomas clínicos como las alteraciones de la lógica, discordancia motriz, distorsión afectiva, trastornos del lenguaje, problemas semánticos y fonéticos (Araujo & Estrella, 2010).

6.2. Origen de la esquizofrenia

Los primeros registros se generaron a partir del año de 1750 con la transformación de la sociedad por la industrialización y urbanización (Bentell,

2004, p10-15). El término esquizofrenia fue acuñado por primera vez por el psiquiatra suizo Eugene Bleuler en 1908, el mismo que caracterizó el enfoque psicológico de la enfermedad, no obstante este tipo de trastorno fue descrito por el psiquiatra alemán Emil Kraepelin en 1896 bajo el nombre de "demencia precoz" dando lugar al enfoque neurobiológico, refiriéndose a las personas afectadas a nivel cognitivo y comportamental, similares a las demencias experimentadas por personas de edad avanzada, pero en este caso se presenta en edad juvenil (Pérez, 2012).

Bleuler determinó que no se mostraban los mismos patrones en todos los casos por lo que consideró más apropiado dar el nombre de esquizofrenia como una ruptura en la asociación de ideas o como una pérdida de la realidad y la vida social. Los dos enfoques han sido sustentados por investigaciones en paralelo durante los últimos treinta años, proporcionando mayor importancia al enfoque neurobiológico (Martínez, 2015).

Así mismo, Bleuler planteó las nociones de los síntomas esquizofrénicos primarios y secundarios, considerando que los primarios eran asociaciones anormales, comportamiento autista, afectividad y ambivalencia. Para ello consideró que las sintomatologías dependían de la capacidad de adaptación del individuo y de factores ambientales, este proceso fundamental podría dar lugar a manifestaciones secundarias como alucinaciones, delirios y retraimiento social (Hulegar, Baugh, Yeragani, 2012).

6.3. Etiología de la esquizofrenia

En la etiología de las enfermedades mentales intervienen dos componentes asociados fuertemente a la complejidad de estas, estos son los factores ambientales y genéticos. Mediante un meta-análisis se ha identificado el porcentaje de intervención de los dos factores en el desarrollo de la esquizofrenia, siendo el componente genético el predominante en un 80-85% y el ambiental en un 15-20% (Almaguer, 2013).

6.3.1. Factores ambientales

Entre los factores ambientales a considerar se encuentran las complicaciones obstétricas tanto pre y peri natales, bajo peso de nacimiento, desnutrición durante el embarazo, consumo de drogas, cambios hormonales, exposición a enfermedades virales, lugar de residencia, infecciones, inmigración, estrés, estaciones del año e incompatibilidad Rh (Tabla1) (Pacheco & Raventós, 2004).

Se ha planteado que la exposición en el segundo trimestre de embarazo al virus de la influenza crea mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia, esto se debe a que los anticuerpos de la madre atraviesan las barreras de la placenta reaccionando contra las proteínas neuronales del feto (Núñez, Frómeta, Hachavarria, 2013)

Fundamentándose en la incidencia de casos de niños provenientes de madres esquizofrénicas, se conoce que las dificultades intrauterinas y perinatales causan desórdenes neuronales. Del mismo modo, existen factores prenatales que podrían conferir mayor vulnerabilidad, como preclamsia, hemorragias durante la gestación, cesáreas, atonía uterina, entre otras. La predisposición a padecer esquizofrenia también ha sido asociada con el número de controles prenatales durante el periodo de gestación. Según estudios se reduce en 12% el riesgo cuando se mantienen más observaciones durante el embarazo. Existen factores como el estrés, malestar, consumo de tabaco y alcohol que juegan un papel importante en la presencia de síntomas psicóticos en la adolescencia (De la Fuente, 2014).

Tabla 1. Factores ambientales que influyen en el desarrollo de la esquizofrenia.

Categoría	Factor de riesgo
Prenatales y	Pre-eclampsia
Perinatales	Traumatismo cerebral perinatal
	Incompatibilidad Rh

	Embarazado no deseado
	Desnutrición severa 1er trimestre del embarazo
	Infección gripal de la madre en el 2do trimestre de embarazo
	Deficiencia materna de hierro
	Estrés
	Edad paterna de concepción
	Muerte de familiar cercano durante 1er trimestre de embarazo
	Infección infantil del sistema nervioso central
Posnatal	Niveles de vitamina D
	Estrés
	Migración
	Rubéola
	Epilepsia y convulsiones febriles en la niñez
Estación y lugar de nacimiento	Nacimiento en invierno
	Nacimiento en el inicio de la primavera
	Nacimiento en área urbana
Consumo de tóxicos	Drogas (Cannabis) en la adolescencia
	Alcohol

Modificado de Gejman & Sanders, 2012.

La investigación epidemiológica es importante, según el estudio de (Moreno et al., 2014) a través de la recolección de datos sobre la prevalencia de esquizofrenia en 23 países, se ha determinado que variaciones entre metodologías pueden influir en la medición de la prevalencia de esta enfermedad. Para ello se ha tomado en cuenta 6 diferentes herramientas: 1) la prevalencia en el tiempo (etapa de estudio), 2) el rango de edad superior e inferior, 3) detección de casos con mayor frecuencia, 4) categorización de las enfermedades, 5) grupos de diagnóstico y 6) la valoración diagnóstica. En la tabla 2 se detalla cada una de las metodologías empleadas para los 23 países, los datos se han obtenido a través de artículos realizados por 11 estudios en América, 28 en Europa, 5 en Oceanía, 2 en África y 7 en Asia (Tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia de vida, anual y puntual de la esquizofrenia en 23 países.

Autor y año	Lugar	Prevalencia
Arajarvi et al., 2005	Finlandia	Vida 15
Almeida et al., 1997	Brasil	Vida:12
		Puntual: 9,3
Andrade et al., 2002	Brasil	Vida: 19
		Puntual: 7
		Anual: 8
Andrews et al., 2001	Australia	Puntual: 4
		Anual: 4
Awas et al., 1999	Etiopía	Puntual 8
Bamrah et al., 1991	UK	Puntual: 6,3
		Anual: 7
Bijil et al., 1998	Holanda	Vida: 4
		Puntual: 2
		Anual: 2
Bourdon et al., 1992	EEUU	Vida: 15
		Puntual: 7
		Anual: 10
Chen et al., 1993	Hong-Kong	Vida: 1,3
Chien et al., 2004	Taiwán	Anual: 4,4
Cho et al., 2007	Corea	Vida: 12
		Anual: 5
Cohidon et al., 2009	Francia	Vida: 27
Días-Martínez et al., 2003	México	Puntual 20
Harvey et al., 1996	UK	Puntual : 5,3
Herrera et al., 2007	España	Puntual: 10,7
Hosain et al., 2007	Bangladesh	Puntual: 11,7
Hovatta et al., 1997	Finlandia b	Vida: 12,1
Hovatta et al., 1997	Finlandia a	Vida: 22,1
Jablensky et al., 2000	Australia	puntual: 4.7
Jacobi et al., 2004	Alemania	Vida: 45
		Puntual: 4,7

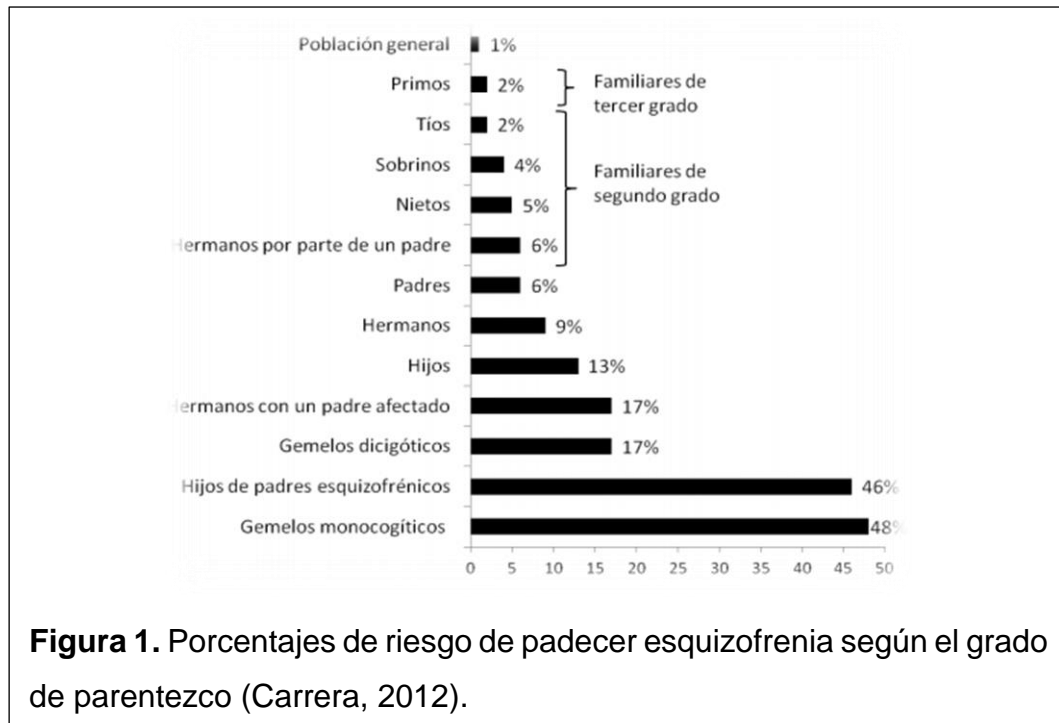
		Anual: 26
Joy et al., 1997	Francia	Anual: 14,9
Jeffreys et al., 1997	Uk	Puntual 5,1
Jenkins et al., 1997	Uk	Anual: 4
Jorgensen et al., 2013	Suecia	Anual: 6,7
Kebede et al., 1999	Etiopía	Vida: 9
		Puntual: 3
Kendeler et al., 1996	EEUU	Vida: 13
Kessler et al., 1994	EEUU	Vida: 7
		Anual: 5
Kessler et al., 2005	EEUU	Anual: 3
Krinfnglen et al., 2001	Noruega	Vida: 4
		Anual: 2
Lehtinen et al., 1990	Finlandia	Puntual: 13
Lora et al., 2007	Italia	Puntual: 2,4
Mcconnell et al., 2002	Irlanda	Anual: 4,3
Mccreadier et al., 1997	UK	Puntual: 2,4
Myles-Worsley., 1999	Micronesia	Vida: 19,9
Ortega et al., 1995	España	Puntual: 1,3
Perala et al., 2000	Finlandia	Vida: 8,7
Phillips et al., 2009	China	Puntual: 7,8
Ran et al., 2003	China	Puntual: 4,1
Regier et al., 1993	EEUU	Vida: 13
		Puntual: 6
		Anual: 8
Roca et al., 1999	España	Puntual: 5
Ruggieri et al., 2000	Italia	Anual: 3,4
Scully et al., 1996	Irlanda	Vida: 3,9
Seva et al., 1992	España	Puntual: 2,5
Shrout et al., 1992	Puerto rico	Vida: 21
Thorniicroft et al., 1998	UK	Anual: 5,2
Tizón et al., 2006	España	Anual: 5,5
Van et al., 2001	Holanda	Vida: 3,7
Vicente et al., 2004	Chile	Puntual: 1
Villaverde et al., 1993	España	Puntual: 6,5

Waldo et al., 1999	Micronesia	Puntual: 6,8
Widerlov et al., 1997	Suecia	Anual: 4,2
Wittchen et al., 1992	Alemania	Vida: 7,2
Xiang et al., 2008	China	Vida: 4,9
Youssef et al., 1991	Irlanda	Anual: 3,3

Modificado de Moreno, Martín, Almenara, 2014.

6.3.2. Factores genéticos

La esquizofrenia es un desorden altamente hereditario, el riesgo genético está dado por múltiples alelos que han sido identificados por estudios de asociación (Zipursky, Reilly, Murray, 2013). Se ha planteado que tiene una heredabilidad del 80 al 85%. Los familiares en primer grado de una persona afectada tienen 10 veces más probabilidad de presentar la enfermedad y por lo tanto tienen un riesgo del 9 al 17% de desarrollarla. En cuanto a hijos de padres esquizofrénicos estos pueden representar un 46% de riesgo (Figura 1) (Reventós, 2003; Carrera, 2012).



La intervención de varios elementos como la probabilidad de la heterogeneidad genética, el ambiente, genes con efecto mayor y menor

dificultan el análisis de ligamiento genético sobre el origen y las causas de la esquizofrenia, no obstante se han logrado identificar que los cromosomas 1, 10, 8, 13, 6, 7 y 22 están asociados significativamente con la enfermedad (Miranda et al., 2005). En los últimos años se han realizado investigaciones partiendo de la hipótesis de la importancia del neurodesarrollo, la cual establece que los polimorfismos en los genes involucrados en las etapas pre y posnatal de formación del cerebro generan una estructura cerebral anormal generando susceptibilidad a la esquizofrenia. Dicha susceptibilidad se presenta como alteraciones bioquímicas, neuroanatómicas, neurofisiológicas y del comportamiento. Se han identificado 23 genes candidatos que participan directamente en el neurodesarrollo con gran relevancia en la esquizofrenia tales como *NRG-1*, *DAAO*, *TH*, Disbindina (*DNTBP1*), *G72*, *COMT*, *VCF*, *DRD2*, *RELN*, *NOTCH4*, *GRIN2B*, *APOE*, *CHRNA7*, *AKT1*, *BDNF*, *DRD4*, *GRIN1*, *NOS1*, *PPP3CC*, entre otros (Sánchez, Corredor, Forero, 2010). Asimismo, se ha determinado que dichos genes están situados en regiones como 8p21-22, 1q21-22, 10p14, 1q32 43, 18p11, 6p24-22, 22q11-13, y 13q32 donde existen numerosas anomalías cromosómicas. Además, se han establecido receptores disfuncionales que pueden ser los causantes del desarrollo de la esquizofrenia, los mismos que están involucrados en la neurotransmisión como es el sistema dopaminérgico, serotoninérgico y glutaminérgico (Ripke & O'Donovan, 2014).

Mediante estudios de asociación se han relacionado genes candidatos según su posición cromosómica o genes funcionales por su implicación fisiológica, los cuales pueden estar implicados en el desarrollo de la esquizofrenia. Además, complementados con los resultados del GWAS, ha permitido determinar las variaciones entre controles y casos. Como resultado se ha obtenido la relación entre los genes con mayor evidencia y su relación con una etnia determinada (Saiz, Vega, Sánchez, 2010) (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación entre las etnias y los diferentes genes involucrados en la esquizofrenia.

Gen	Etnia
<i>PGBD1</i>	Todas*
<i>NOTCH4</i>	Todas*
<i>NRGN</i>	Todas*
<i>DRD2</i>	Caucásicos
<i>PDE4B</i>	Todas*
<i>TCF4</i>	Todas*
<i>DAOA</i>	Asiática
<i>TPH1</i>	Todas*
<i>HTR2A</i>	Caucásicos
<i>RELN</i>	Caucásicos
<i>MDGA1</i>	Todas*
<i>CCKAR</i>	Todas*
<i>DRD4</i>	Asiática
<i>APOE</i>	Caucásicos
<i>DNTBP1</i>	Caucásicos
<i>TH</i>	Caucásicos
<i>DRD1</i>	Todas*

Modificado de Saiz, 2010.

Nota. * (Caucásicos, Asiáticos y Afroamericanos)

6.4. Sintomatología

Crow en 1985 propuso la diferenciación de la sintomatología de la enfermedad, en donde se contemplaba la existencia de signos positivos, negativos y cognitivos (Castillo, 2001).

6.4.1. Sintomatología positiva: está enfocada a las acciones o manifestaciones que experimenta la persona esquizofrénica a diferencia de una persona que en condiciones sanas no realiza.

Dentro de los síntomas positivos se contemplan.

Alucinaciones: son una perturbación en la percepción de los sentidos, es decir que el estímulo está dado por una percepción interior sin que exista incitación externa, sin embargo la persona la siente real.

- Delirios: es la pérdida de la realidad, generando una distorsión de ideas creadas por una falsa ilusión o imaginación. Los delirios pueden ser de referencia (escuchan o ven), grandeza, somático, persecución, erotomaníaco, culpa, control e invasión de pensamientos.
- Conducta alterada: cuando se producen cambios en su forma de vestir, mantiene conversaciones a solas en lugares públicos, usa palabras insultantes sin control y puede burlarse en situaciones tristes.

(Guízar, Saracco, Fresán, 2012)

Esta puede estar acompañada de signos motores o vegetativos (Espinoza, Derito, Martínez, 2006). Los trastornos vegetativos son: palpitaciones, sudoración, mareos, trastornos respiratorios y gastrointestinales. Los trastornos motrices son: comportamiento, agresividad, excitabilidad, movimientos sin sentido, conducta repetitiva y ansiedad.

6.4.2. Sintomatología negativa: se refiere a las actividades que las personas esquizofrénicas son incapaces de realizar. Se presentan signos como pereza, pérdida de energía, cambio de comportamiento, apatía y falta de placer. Estos aparecen posterior al desencadenamiento de los síntomas positivos (Masa, 2012).

Dentro de los síntomas negativos se contempla.

- Aplanamiento afectivo: se presenta una baja expresión emocional y sentimental, por lo que disminuye su capacidad de manifestar sensibilidad hacia las demás personas y hacia sí mismo. Su expresión corporal cambia por ende sus rasgos faciales no muestran ninguna emoción, disminuye la espontaneidad, menor movimiento de manos y el paciente puede permanecer inmóvil. Se pierde el contacto visual por lo tanto desvían la mirada y la mantienen perdida.

- Indiferencia y apatía: generalmente se presenta como falta de interés y energía, esto a causa de la depresión. Por otra parte, presentan problemas de falta de aseo e higiene y cansancio.
- Insociabilidad y anhedonia: la insociabilidad se debe a la dificultad de la persona para entablar relaciones interpersonales, por lo que pierde el interés en desarrollar relaciones. La anhedonia está enfocada a la falta de interés o placer por las actividades que normalmente disfrutaba realizar antes de presentar la enfermedad.

(Navarro, 2012)

6.4.3. Sintomatología cognitiva: incluye alteraciones en la expresión verbal, atención, pensamientos desorganizados, y comportamiento inadecuado. Además, el paciente no posee inflexiones vocales por lo que no emplean acentos ni cambios en el tono de la voz. La grave afectación cognitiva es el principal problema de los esquizofrénicos, lo que puede producir aislamiento social, deterioro en la relación familiar y mala calidad de vida (Ojeda et al., 2007).

- Trastornos del pensamiento: la forma en la que se expresan tienden a ser carente de sentido, reluce la pérdida de control de sus pensamientos. No pueden mantener una conversación coherente ni fluida. Suelen desviarse de la conversación, se distraen con facilidad y sienten presión al hablar.
- Alteración de la atención: se presenta debido a que no pueden concentrarse, se distraen con facilidad por objetos o situaciones del medio.
- Pérdida de cognición: el lenguaje y el contenido empleado es pobre, con poca información adicional y respuestas cortas. Por lo que suelen mantener lenguaje repetitivo e interrupciones al hablar. Pueden mostrar una respuesta tardía cuando se establece una conversación.

(Cavieres & Valdebenito, 2005)

6.5. Tipos de esquizofrenia

A pesar de las características semejantes entre los pacientes con esquizofrenia, existen síntomas predominantes que interfieren en el diagnóstico de la enfermedad, por lo que según el Manual de diagnóstico y estadística de desórdenes mentales (DSM-IV-TR) se ha clasificado a la esquizofrenia en 5 tipos que son (Abeleira, 2009):

Esquizofrenia paranoide: el paciente tiene alucinaciones auditivas y delirios. La persona no posee alteraciones afectivas ni desorganización, por lo que sólo existe la presencia de síntomas positivos y su inicio es de los 20 a 30 años.

- Las alucinaciones auditivas contemplan voces, silbidos, murmullos, risas entre otras.
- Los delirios manifiestan ideas de persecución, celos, transformación corporal y genealógicas.
- Mantienen alucinaciones gustativas, olfatorias, sexuales y otras sensaciones, en algunos casos pueden llegar a ser visuales, pero no es tan común.

Esquizofrenia catatónica: se caracteriza por alteraciones psicomotoras, se producen problemas de movimiento o a su vez completa inmovilidad. Los movimientos pueden ser poco normales, estereotipados o repetitivos. A causa de la sintomatología negativa en ocasiones el paciente puede permanecer un largo periodo sin movilidad, sin hablar, sin comer y no reaccionan a estímulos como el dolor.

Esquizofrenia desorganizada: una particularidad es el comportamiento y lenguaje inapropiado como conductas infantiles, trastorno del pensamiento, falta de interés, conducta inmadura y humor inadecuado. Además, se genera el aplanamiento afectivo.

Esquizofrenia indiferenciada: no presenta síntomas concretos para el diagnóstico, sin embargo se establece para los pacientes que no tienen signos característicos o tienen diferentes rasgos de esquizofrenia catatónica, desorganizada o paranoide.

Esquizofrenia residual: caracterizada por disminución de la psicosis, por consiguiente se produce una atenuación de síntomas positivos o negativos.

(Díaz, 2014)

6.6. Fases de la esquizofrenia

Existen periodos por las que los esquizofrénicos atraviesan a lo largo de padecimiento de este desorden que ayudan a determinar el curso de la enfermedad.

Primer episodio: es temporal y de corta duración, pero vuelve a aparecer posteriormente y se establece definitivamente.

Fase prodrómica: se evidencia un cambio emocional, conductual, social o cognitivo como síntomas iniciales. Se muestran los síntomas y signos clínicos como retraimiento, suspicacia, irritabilidad, desorganización entre otros. Esto ocurre previamente a la aparición de la propia enfermedad (Skokou, Katrivanou, Andriopoulos, Gourzis, 2012).

Periodo activo: se expresan los episodios psicóticos que pueden mostrarse paulatinamente por un largo o corto tiempo. El lapso de la crisis suele ser igual en la mayoría de los pacientes. Al producirse los episodios positivos en esta fase se requiere de hospitalización y administración de tratamiento farmacológico.

Período esquizofrénico: está conformado por tres fases en las que los límites para cada una de ellas no están definidos o pueden estar fusionados entre sí.

(López et al., 2013)

Fase de crisis: demuestra una psicosis grave como delirios, alucinaciones y desorganización, por lo cual la sintomatología negativa es más intensa y por ende los episodios psicóticos son agudos.

Fase de postcrisis: disminuye la intensidad de la psicosis y tiene corta duración de aproximadamente 6 meses.

Fase estable: la sintomatología se mantiene constante siendo menos intensa. Los pacientes no presentan psicosis y en el caso de que persistan los síntomas positivos o/y síntomas negativos son más tenues.

(Barbero, 2015)

6.7. Fisiología de la esquizofrenia

La fisiología que involucra el desarrollo de la esquizofrenia está conformada por las hipótesis de alteración que se produce en el neurodesarrollo y la neurotransmisión, además de la neurodegeneración.

6.7.1. Neurodesarrollo

La hipótesis del neurodesarrollo está basada en la alteración en las conexiones neuronales que daría como resultado un cambio en la funcionalidad neuronal, lo que implica que varios procesos se vean perjudicados como la proliferación, extensión axonal, migración celular, mielinización, apoptosis y sinaptogénesis. Dichos procesos se ven afectados durante el periodo de neurodesarrollo por interacción de varios genes con múltiples factores ambientales. Además, la afección neuronal estaría mediada por procesos excitotóxicos que han sido programados genéticamente o ambientalmente. Cuando los procesos neuronales se ven afectados en etapas de desarrollo o formación de las conexiones sinápticas, se produce un estado de no conectividad en el córtex cerebral, dando como resultado la sintomatología característica de la esquizofrenia (Gaviria, 2006).

Varios estudios se han realizado en los últimos años con el fin de identificar qué alteraciones se generan en la esquizofrenia a nivel anatómico y fisiológico. Mediante estudios *post-mortem* e *in vivo* de neuroimagen se ha concluido que existe una reducción del volumen cerebral en ciertas regiones, menor densidad en varias zonas, pérdida neuronal, menor complejidad de los árboles dendríticos, se reduce la corteza cerebral en áreas temporal, cerebelar y corteza prefrontal. Además, se ha contemplado un aumento de volumen en los ventrículos, con alteraciones semejantes en el bulbo olfativo,

hipocampo, regiones a nivel del tálamo y parahipocampo. Todas las observaciones apuntan a que la esquizofrenia es un trastorno en la conectividad neuronal, en la cual están involucradas alteraciones de la neuroplasticidad, viéndose afectados los diferentes circuitos neuronales mencionados anteriormente (Dávila, 2014).

Mediante las características fisiológicas que se presentan en los esquizofrénicos, se pretende explicar la intervención de varios factores en lo que se refiere a la organización estructural del sistema nervioso e histopatológica. Además, se debe contemplar la posibilidad de que algunos individuos tienen predisposición genética que sumado a un factor ambiental producen un anormal desarrollo cerebral determinando el desencadenamiento de la enfermedad. Por lo tanto, se ha planteado que existe una acción de doble impacto; es decir, que la intervención de un primer factor (temprano) afecta en cierto grado el neurodesarrollo produciendo un estado de vulnerabilidad a la acción de un segundo factor (tardío), el cual va a producir un cuadro psicótico y por consiguiente el desarrollo de la enfermedad (Selma, 2008). Es necesaria la intervención de ambos factores, ya que en ningún caso es suficiente solamente la acción temprana o tardía. Las características y las alteraciones que presenta la esquizofrenia se encuentran presentes en los individuos antes de que se exhiba la patología, la cual no se manifiesta hasta que se encuentre en un específico grado de desarrollo o hasta que no haya la interacción con ciertos factores ambientales (Pino et al., 2014).

Los hallazgos que tiene en cuenta en la hipótesis del neurodesarrollo son:

1. Aparición de signos en cuanto al funcionamiento socio-laboral, rendimiento cognitivo y académico previo.
2. Se presenta una elevada exposición en el desarrollo embrionario y de complicaciones perinatales (hipoxia y complicaciones en el parto).
3. Cambios anatómicos estructurales y funcionales en el momento de diagnóstico de la enfermedad.
4. La genética de la esquizofrenia influye en el neurodesarrollo.

5. Desencadenamiento de signos neurobiológicos y físicos menores.

6.7.2. Neurodegeneración

Se basa en que la esquizofrenia es un trastorno progresivo y crónico del sistema nervioso, por lo cual existen cambios bioquímicos y anomalías patogénicas que son las causantes de la progresión sintomática, afectando así la función neurobiológica y el comportamiento. Esta hipótesis se sustenta en varios hallazgos:

- Periodo entre los primeros síntomas psicóticos y el desarrollo embrionario.
- El grado de deterioro en los primeros años de la enfermedad.
- Los cambios observados a través de neuroimagen.
- La disponibilidad de un tratamiento farmacológico para asistir la enfermedad.

Por lo general, la esquizofrenia se presenta entre los 18 hasta 25 años, es decir la adolescencia tardía o la adultez temprana. El curso de la enfermedad varía entre pacientes, en algunos casos tiende a ser crónico o degenerativo dependiendo de la etapa del paciente y de los síntomas presentados. A menudo no muestra un curso estable impidiendo mejorías en los pacientes, la recuperación se presenta en los primeros 5 años en un 14% (Riaza et al., 2004).

Los individuos que padecen esquizofrenia no logran alcanzar un adecuado funcionamiento en varios aspectos como el cognitivo, motor y social, en ninguna de las fases de la enfermedad. En los primeros años de este trastorno los pacientes presentan deterioro hasta los siguientes 5 años, el desgaste se da como consecuencia de la sintomatología negativa, positiva y la disfunción de la cognición (Segarra & Bernardo, 2006).

6.7.3. Neurotransmisión

La neuroquímica de la esquizofrenia hasta el momento no ha sido explicada en su totalidad, sin embargo la hipótesis dopaminérgica es la más aceptada en la actualidad, pero no esclarece todos los procesos presentes en la enfermedad es por eso que se ha asociado en las investigaciones a otros sistemas de neurotransmisión (Saiz et al., 2010).

En relación con la neurotransmisión dopaminérgica los estudios de neuroimagen no muestran una diferencia a nivel de receptores de dopamina en diferentes pacientes en tratamiento con antipsicóticos. Es por ello que se genera mayor interés en otras vías de neurotransmisión que pueden jugar un rol importante en la afección de la enfermedad. Las rutas de neurotransmisión que pueden tener una evidente participación son la glutamérgica y serotoninérgica (Ramos & Espino, 2015).

6.7.3.1. Hipótesis dopaminérgica

La dopamina es un neurotransmisor catecolaminérgico que está formado por un anillo bencénico, dos hidroxilos y una cadena de etilamina o sus derivados. Al igual que la adrenalina y noradrenalina cumple con la regulación de varias funciones en el sistema nervioso. Por lo tanto, está encargada de la regulación y modulación del estado de ánimo, las emociones y la cognición, teniendo acción directa sobre la memoria, los sistemas endócrinos, la atención y las funciones motoras (Howes & Kapur, 2009).

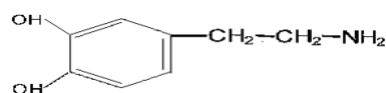
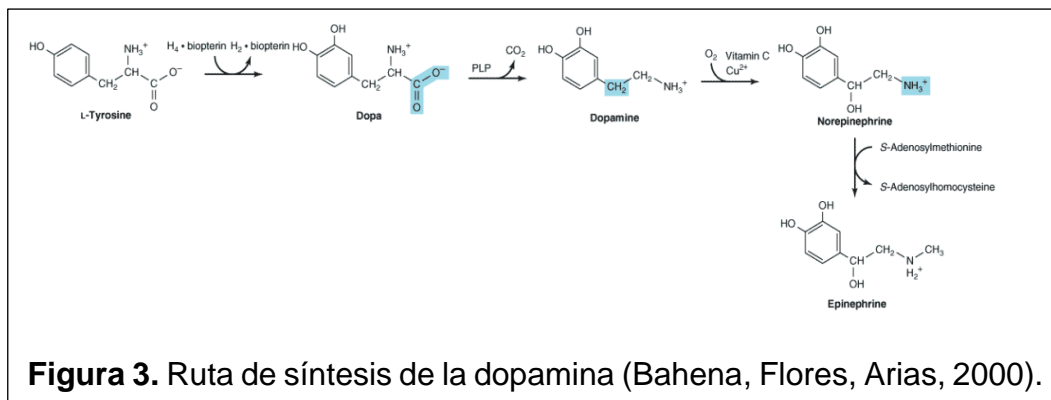


Figura 2. Estructura química de la dopamina (Behena et al, 2000).

La síntesis de la dopamina inicia con la acción de la enzima tirosina hidroxilasa (TH) en la hidroxilación de la L-Tirosina para obtener L-DOPA a

través de la acción enzimática de DOPA-descarboxilasa. La L-Tirosina es el punto de regulación de síntesis de catecolaminas en el Sistema Nervioso, por lo tanto la enzima TH es la limitante en la reacción de síntesis de dopamina, noradrenalina y adrenalina (Figura 3) (Behena et al., 2000).



Esta hipótesis ha sido planteada a partir del tratamiento con antipsicóticos empleado en pacientes esquizofrénicos y al hallazgo de Carlsson y Lindqvist, 2006, en el cual se observó que los fármacos aumentaban el metabolismo de la dopamina en ensayos con animales. En 1970 se cristalizó la hipótesis de dopamina debido a su eficacia clínica por su afinidad a los receptores. En estudios realizados *in vivo* sugieren que existe mayor número de receptores de dopamina presentes en pacientes no tratados (Bressan, Bigliani, Pilowsky, 2001).

Los receptores de dopamina se encuentran agrupados en dos familias D1 y D2. En la primera se encuentran los receptores D1 y D5. La familia D2 está conformada por los receptores D2, D3 y D4. La capacidad para bloquear a los receptores y por ende la relación de eficacia de los antipsicóticos está dada por la familia D2, lo que sugiere que la hiperactividad de los receptores tiene relación directa con la esquizofrenia, especialmente con la sintomatología positiva (Sadde, 2009). La inactivación de la dopamina se produce al ser captada en la membrana pre-sináptica o por la metabolización mediada por la enzima COMT (catecol-o-metil transferasa). Por lo tanto, cabe mencionar que una variación en la actividad de COMT generaría un desorden neurobiológico en la corteza prefrontal siendo relevante para la enfermedad (Pacheco et al., 2004).

Teniendo en cuenta los sistemas de transmisión dopaminérgica, se podría asociar la esquizofrenia con una desregulación en la neurotransmisión, no obstante se ha observado que la hiperactividad dopaminérgica en la zona mesolímbica produciría una sobre estimulación de los receptores de dopamina D2 dando paso a la aparición de los síntomas positivos. Asimismo, una hipoactividad en la zona mesocortical desencadena una hipoestimulación en los receptores D1 generando la sintomatología negativa, cognitiva y afectiva (Yanguas, 2012).

6.7.3.2. Hipótesis Glutamatérgica

En la actualidad se propone que el sistema glutamatérgico tiene participación en la patogénesis de la esquizofrenia, ya que un funcionamiento no adecuado del sistema puede causar un descenso en la actividad dopaminérgica a nivel mesocortical y un incremento de la misma a nivel mesolímbico. Dichos mecanismos pueden explicar los niveles bajos de glutamato en la esquizofrenia que están implicados en la neurotoxicidad (Villasantes, 2015).

La hipótesis se basa en la existencia de hipofunción del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), comprobado mediante estudios que revelaron una neurodegeneración en regiones del cerebro después de la aplicación de dosis elevadas de antagonistas hacia el receptor NMDA (Rodríguez, 2012).

Se sustenta la hipótesis con el hallazgo de varios genes implicados en la susceptibilidad a la enfermedad, ya que están relacionados con las vías de glutamato, estos son: *NRG1*, *G72*, *GRM8*, *GRIA4*, *GRM3*, *GRIN2A* y *GRIN2D* (Giménez, 2012). La interacción entre el gen *G72* con *DAAO* permite la regulación de la señalización glutaminérgica a través del receptor NMDA y susceptibilidad a la esquizofrenia, igualmente varias combinaciones de los alelos de *G71* y *DAAO* incrementan el riesgo a esta enfermedad (Gilbert et al., 2014).

A partir del análisis de la alteración de la neurotransmisión de glutamato en la corteza prefrontal, orbital, hipocampo y corteza entorrinal ha determinado que tiene un rol importante en procesos de memorización y aprendizaje. Cabe recalcar que la sintomatología positiva se presenta cuando bajan los niveles de glutamato por lo que se ve afectada la vía inhibitoria córtico-estriatal, la cual es antagónica de los receptores NMDA, que producen la psicosis y agravan la enfermedad. La sintomatología negativa y los procesos cognitivos se presentan cuando se ve afectada la vía excitadora (Sánchez, 2014).

6.7.3.3. Hipótesis Serotoninérgica

Los receptores 5-HT₂ se encuentran asociados a la patología de la esquizofrenia, ya que tienen gran afinidad a los fármacos alucinógenos en dichos receptores. La hipótesis implica a la serotonina por su interacción con el sistema dopaminérgico produciendo efectos en la corteza prefrontal mediante los receptores 5HT₂-A. Se demostró en estudios *post-mortem* una disminución en la densidad de los receptores de serotonina en la corteza prefrontal (Tsutsumi et al., 2009).

Varias investigaciones sugieren que la sintomatología negativa de la esquizofrenia está dada por la hipofunción de los receptores de dopamina en la corteza prefrontal, esto puede ser a causa de un efecto inhibitorio que produce la serotonina. Teniendo en cuenta este efecto se desarrollaron fármacos inhibidores para serotonina y estimuladores para dopamina dirigidos a la corteza prefrontal, mejorando de esta manera la eficacia en el tratamiento de la enfermedad y las manifestaciones negativas (Sepehry, Potvin, Elie, 2008).

6.7.3.4. Otras hipótesis

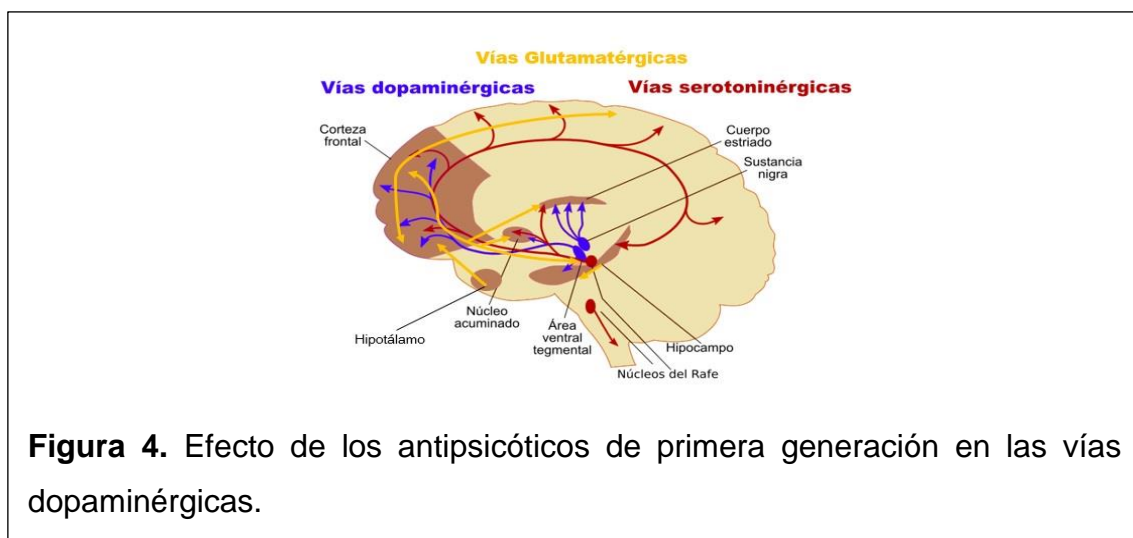
La disbindina participa en el mantenimiento y la formación de la sinapsis y traducción de las señales neuronales, esto se debe a su expresión en las terminales presinápticas. Se ha relacionado también por su acción en los

receptores NMDA disminuyendo la señalización de glutamato, lo que estaría asociado al riesgo de padecer esquizofrenia (Sawa & Snyder, 2003).

6.8. Tratamiento de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad que hasta la actualidad no tiene cura, sin embargo se emplean diferentes tratamientos farmacológicos para atenuar los síntomas. El primer antipsicótico denominado de primera generación fue la clorpromazina en 1960, la misma que actuaba directamente sobre el receptor de dopamina D2, sin embargo se producían efectos secundarios o extrapiramidales como contracción muscular, rigidez, temblor, aumento de peso, movimientos lentos, depresión, agitación, entre otras (Hartling et al., 2012).

El descenso de transmisión de las principales vías dopaminérgicas como la mesolímbica, nigroestriada, mesocortical y tuberoinfundibular. En la vía mesolímbica se reducen los síntomas positivos. Sin embargo, el bloqueo de los receptores D2 generan deficiencia de dopamina produciendo el efecto neuroléptico en la vía nigroestriada produciendo disminución en los movimientos. Mientras que, en la vía tuberohipofisaria (conexión del hipotálamo con la hipófisis mediada por las neuronas dopaminérgicas) se produce un incremento de prolactina y en la vía mesocortical da paso a la aparición de síntomas negativos (Figura 4) (Ocete & Zarzuelo, 2014).



A causa de los efectos extrapiramidales se propuso la creación de nuevos antipsicóticos a los que se denominó de segunda generación que actúan sobre diferentes receptores de las vías de neurotransmisión. Los medicamentos que se desarrollaron se presentan en la Tabla 4, por lo general actúan sobre los receptores de dopamina (D1, D2) y serotonina (5-HT), tratando diferentes sintomatologías de la enfermedad (Heimann, 2015; Opolka, Rascati, Brown, Gibson, 2014).

Tabla 4. Antipsicóticos de segunda generación con su acción sobre el receptor y la sintomatología tratada.

Fármacos de Segunda generación		
Fármaco	Receptores	Tratamiento
Clozapina	D1, D2, 5-HT	Síntomas positivos
Risperidona	D2, 5-HT ₂	Síntomas positivos, negativos y afectivos
Olanzapina	D2	Síntomas positivos
Quetiapina	D, 5-HT	Síntomas positivos, afectivos y cognitivos
Ziprasidona	5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}	Síntomas positivos y negativos
Aripiprazol	D2, 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A}	Síntomas negativos, positivos y afectivos
Haloperidol	D2	Síntomas positivos

Modificado de: Ocete & Zarzuelo, 2014.

6.9. Descripción de los genes y polimorfismos

6.9.1. Gen *DRD2*

Codifica para los subtipos de receptores de dopamina D2 y se encuentra ubicado en el cromosoma 11q23 (Figura 5) (Sánchez et al., 2010), contiene 6 exones y tiene un tamaño de 65,685pb (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, 2016). Mediante splicing alternativo se obtienen dos variantes de transcritos de diferentes isoformas a) una corta denominada D2L, su acción es pre-sináptica como autorreceptor y b) una larga llamada D2S, su acción es post-sináptica (Sambataro et al., 2011; Hyun, 2013). La familia de receptores D2 (D2, D3yD4) están acoplados a proteínas G la cuales inhiben la formación de AMPc por lo

que se activan canales de K^+ y reducen la entrada de iones de Ca^{2+} (Bahena et al., 2000).

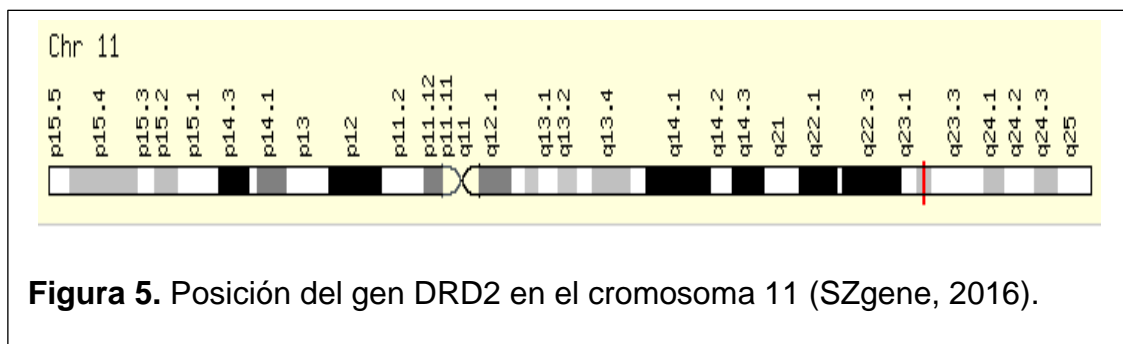
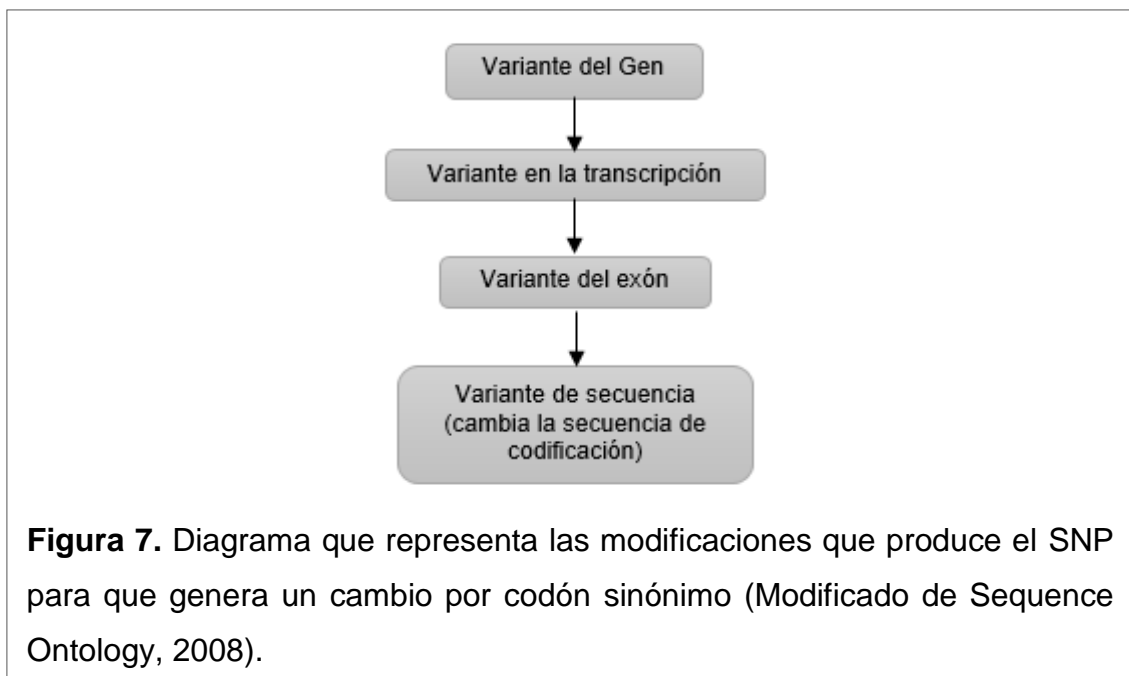
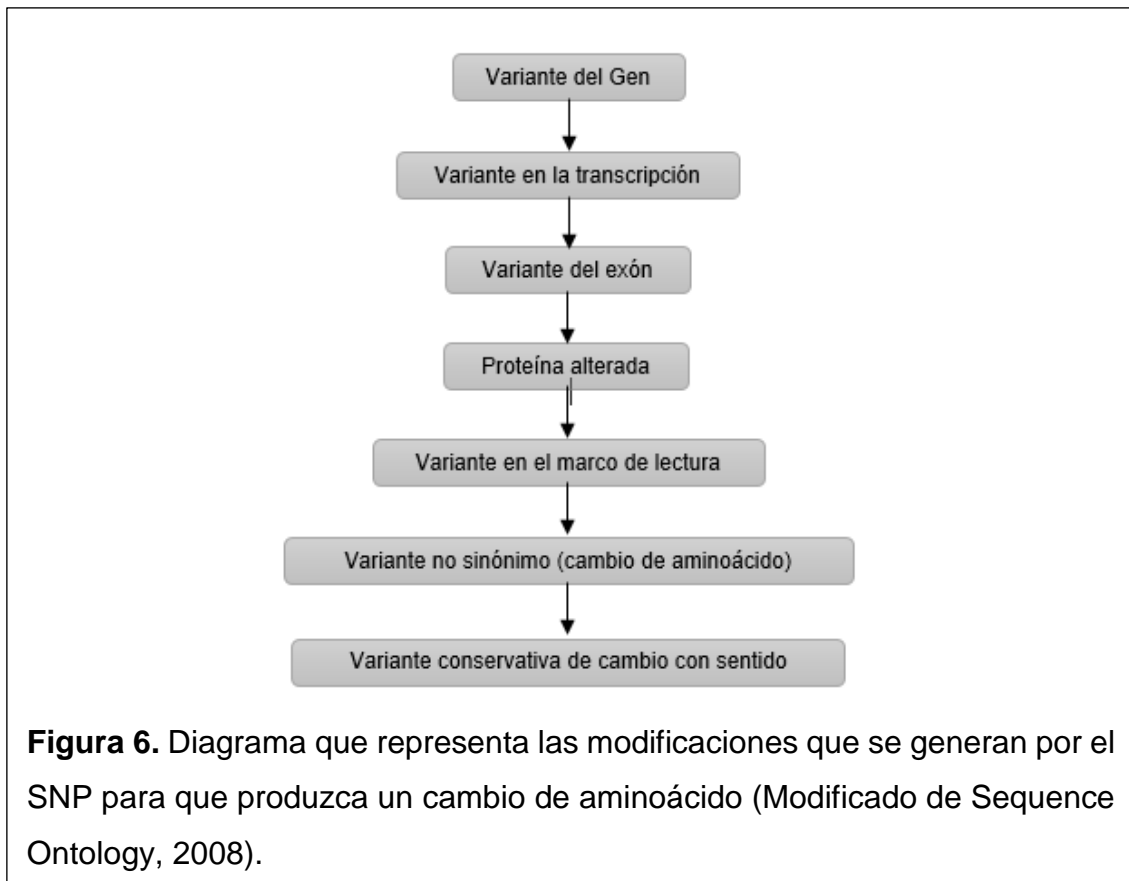


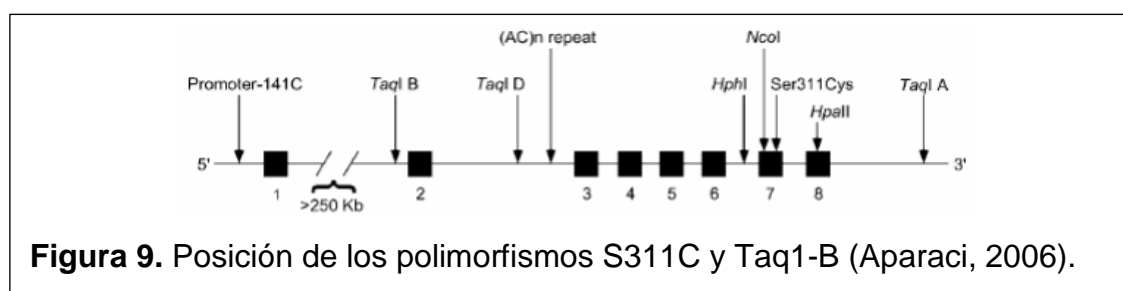
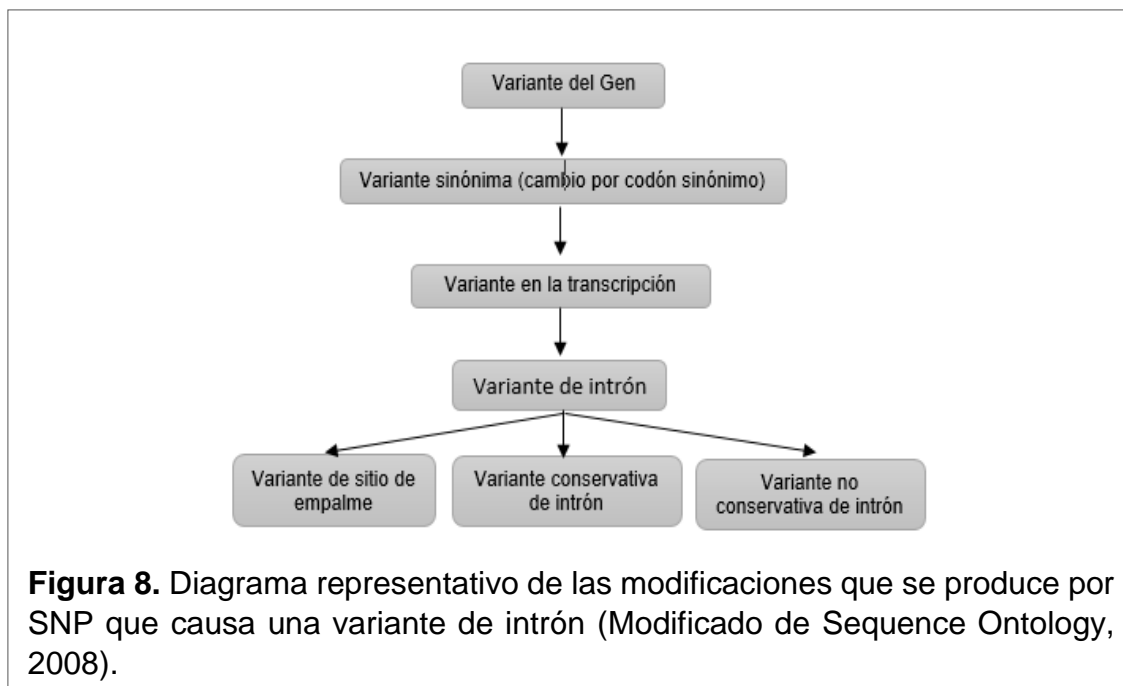
Figura 5. Posición del gen DRD2 en el cromosoma 11 (SZgene, 2016).

Los estudios genéticos revelan que la presencia de un polimorfismo en el receptor D2 puede estar asociado a enfermedades como el alcoholismo, Parkinson, distonía mioclónica, esquizofrenia y síndrome de Tourette. Se han reportado 3,477 polimorfismos de simple nucleótido en el gen *DRD2*, sin embargo, los que han sido más estudiados y asociadas con esquizofrenia son: Serina-311-Cisteína (S311C), está ubicado en el exón 5 y genera un cambio de aminoácido (Figura 6), Prolina319Prolina (Pro319Pro) está ubicado en el exón 5 y produce un cambio de aminoácido sinónimo (Figura 7) y Taq1-B que genera una variante del intrón 1 (Figura 8) (<http://www.genecards.org/>, 2016).

Tabla 5. Polimorfismos relevantes del gen DRD2 con su secuencia de referencia (rs) y el cambio de base.

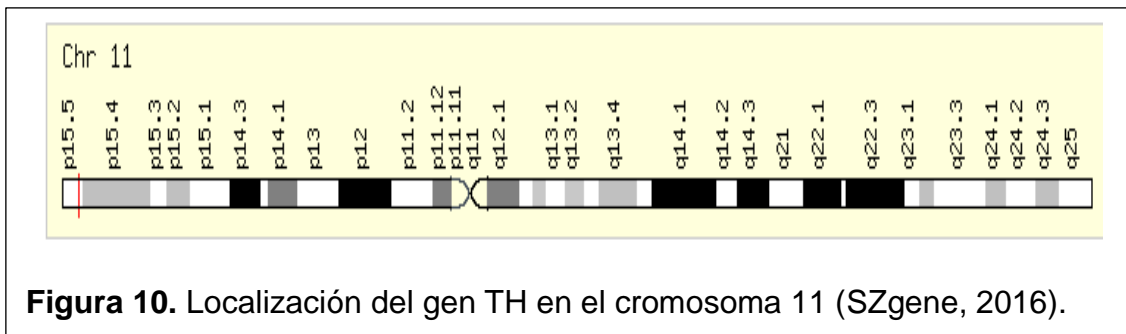
Polimorfismo	rs	Cambio de base
S311C	rs1801028	C/G
Pro319Pro	rs6277	C/T
TAQ1-B	rs1079597	G/A





6.9.2. Gen *TH*

Codifica para la enzima tirosina hidroxilasa (EC 1.14.16.2), está ubicado en el cromosoma 11p15.5 (Figura 10), tiene un tamaño de 7,877pb y posee 14 exones (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, 2016). La enzima tirosina hidroxilasa es limitante en la síntesis de catecolaminas como la dopamina, adrenalina y noradrenalina (Pérez, Melendez, Rice, Conley, Roberts, 2012). Una anomalía en los niveles de dopamina en el sistema nervioso causa la patogenicidad de la esquizofrenia, además ha sido asociada con enfermedades como Parkinson, hipertensión, deficiencia de tirosina hidroxilasa y otros desórdenes mentales. Estudios recientes han sugerido que está ligada con la presencia de la sintomatología negativa y déficit cognitivo (Kurumaji, Kuruda, Yamada, Yoshikawa, Turo, 2001)



Se ha reportado que el gen *TH* tiene 930 SNPs, sin embargo los que poseen mayor relevancia en la esquizofrenia son: a) Valina 81 Metionina (Val81Met) que es el SNP en el exón 2 que da como resultado un cambio de aminoácido (Figura 6) y b) CT el cual representa un SNP en el intrón 13 que genera una variante alélica (Figura 8) (<http://www.genecards.org/>, 2016; Genetic Home Reference, 2016; Siegel, Agranoff, Albers, 1999).

Tabla 6. Polimorfismos del gen *TH* con el cambio de base y la secuencia de referencia (rs).

Polimorfismo	rs	Cambio de Base
Val81Met	rs6356	G/A
CT	rs2070762	T/C

6.9.3. Gen *DNTBP1*

Codifica para la proteína Disbindina o denominada también proteína de unión dystrobrevin-1, por consiguiente tiene 3 isoformas designadas disbindina 1^a, 1B y 1C (Tang et al., 2009). El gen está ubicado en el cromosoma 6p24-22 (Figura 11), tiene un tamaño de 140,258 pb y está conformado por 10 exones (Harrison & Weinberger, 2005). La sobre expresión del gen induce la expresión de las proteínas sinápticas Sinapsina y SNAP25 las cuales aumentan los niveles y la liberación de glutamato. Del mismo modo, el descenso en la expresión genera una reducción de la expresión de las proteínas sinápticas inhibiendo la liberación de glutamato, es por ello que el gen está implicado en la esquizofrenia (Weickert et al., 2004; Bray et al., 2005).

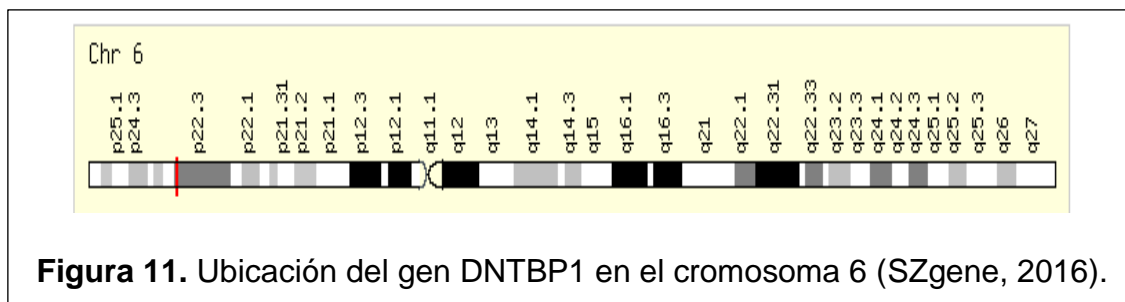


Figura 11. Ubicación del gen DNTBP1 en el cromosoma 6 (SZgene, 2016).

En la actualidad se han reportado 4,924 (<http://omim.org/>, 2015) polimorfismos de simple nucleótido, sin embargo entre los más estudiados con relación a la esquizofrenia son: P1763, P1320 y P1325 donde el SNP corresponde a una variante de intrón 2, 4 y 5 respectivamente (Figura 8) (Straub et al., 2002; Burdick et al., 2006).

Tabla 7. SNPs del gen *DNTBP1*, secuencia de referencia (rs) y el cambio de base generado.

Polimorfismo	rs	Cambio de base
P1763	rs2619522	T/G
P1320	rs760761	C/T
P1325	rs1011313	A/G

7. DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño experimental empleado para la obtención de las muestras de los pacientes fue por conveniencia, es decir, en función de la disponibilidad de pacientes en el momento de la recolección en el Hospital Psiquiátrico “Sagrado Corazón” de Quito. En lo que se refiere a la población control se utilizó un muestreo aleatorio entre el personal de la Universidad de las Américas.

8. PROCEDIMIENTO

8.1. Determinación de la población y muestra

Para la determinación del tamaño de muestras se empleó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N\sigma^2 Z\alpha^2}{E^2(N-1) + \sigma^2 Z\alpha^2} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde:

n: representa el número de muestras (pacientes/controles)

N: tamaño de la población (pacientes: 30; controles: 70)

Z α : constante del nivel de confiabilidad (95%: 1,96)

σ : desviación estándar de la población (0.5)

E: límite aceptable de error muestral (0,001 -0,009)

Obteniendo así, que el número de muestras necesarias para la investigación era de 29 pacientes y 65 controles, sin embargo al ser esta una investigación inicial se emplearon 20 muestras de pacientes del Hospital Psiquiátrico “Sagrado Corazón”, para ello previamente el representante legal firmó el consentimiento informado en donde se detalló el objetivo y la información pertinente a la investigación.

En lo que se refiere a la población control se obtuvo 36 muestras del personal de la Universidad de las Américas dispuesto a colaborar en la investigación, igualmente se firmó un consentimiento informado.

8.2. Selección de instrumento

NOMBRE	PROVEEDOR	LÍNEA
3130 GENETIC ANALYZER	Thermo Scientific	NanoDrop 2000/2000c
NANODROP 2000 UV-VIS	Applied Biosystems	3000 Genetic Analyzer
MINIBIS SYSTEM	Bio-imaging Systems	Fluorescence & Colorimetric
MULTIGENE™ OPTIMAX THERMAL CYCLER	Labnet	MultiGene™ OptiMax Thermal Cycler
IMAGEQUANT LAS 4000	GE Healthcare	ImageQuant™ LAS 4000

8.3. Procedimientos para la obtención de datos

8.3.1. Extracción de ADN

La extracción de ADN (ácido desoxirribonucleico) se realizó a través del kit de extracción del material genético PureLink Genomic DNA (Invitrogen-Life Technologies, USA).

Procedimiento según el protocolo del fabricante:

Se agregaron 200 µl de sangre en un tubo eppendorf estéril de 1.5 ml, se adicionaron 20 µl de proteinasa K y 20 µl de ARNasa, se mezcló mediante vórtex por 1 minuto, seguidamente se incubó por 2 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 200 µl de Genomic Lysis buffer y se mezcló mediante vórtex hasta obtener una muestra homogénea, se incubó por 10 min en el termo bloque (Accublock™ Digital Dry Bath) a 55°C promoviendo la digestión enzimática de las proteínas. Por último, se adicionaron 200 µl de etanol al 95% y se mezcló bien hasta homogenizar la solución.

Posteriormente, se colocó la columna sobre el tubo de recolección y se añadió la solución homogénea (aproximadamente 640µl) en la columna, se centrifugó a 10,000 g por 1 minuto. Se descartó el tubo de colección y se colocó la columna en un nuevo tubo de colección.

Para la fase de lavado se añadieron 500 µl de Wash Buffer 1 en la columna y se centrifugó a 10,000 g/min a temperatura ambiente. Se descartó el tubo de colección y se colocó la columna en un nuevo tubo de colección.

Seguidamente, se añadieron 500 µl de Wash Buffer 2 y se centrifugó a máxima velocidad por 3 minutos a temperatura ambiente.

En la fase de elución se colocó la columna sobre un tubo eppendorf estéril y se agregaron de 25-200 µl de Genomic Elution Buffer, se incubó por 1 minuto a temperatura ambiente y se centrifugó por 2 minutos a velocidad máxima. Finalmente, se descartó la columna obteniendo en el tubo eppendorf el ADN genómico purificado.

8.3.2. Cuantificación de ADN

En la determinación de la concentración de la muestra de ADN se empleó el equipo Nanodrop™ 200 (Thermo Scientific) y se midió la concentración de ADN a una absorbancia de 260nm, a 280nm para determinar la pureza. Este proceso se llevó a cabo según el protocolo del fabricante.

8.3.3. Reacción en Cadena Polimerasa (PCR) convencional

El ADN obtenido previamente fue amplificado mediante PCR, teniendo en cuenta que se tenían 7 cebadores diferentes que correspondían a los polimorfismos S311C, TAQ1-B, V81M, CT, P1320, P1325 y P1763. El cebador empleado para amplificar S311C abarcaba la secuencia del polimorfismo Pro319Pro por lo que no fue necesario utilizar otro.

El diseño de los cebadores y la estandarización de las condiciones de PCR fueron llevadas a cabo por un estudio previo de Porras, 2015 Tabla 8.

Tabla 8. Secuencias de cebadores empleados para la amplificación de los polimorfismos de los genes *DRD2*, *TH* y *DNTBP1* (Porras, 2015).

SNPS	Cebadores forward y reverse	T° de hibridación
S311C Y	Fw: CTGATGCCTGGGAACCTTGTC	61°C
PRO319PRO	Rv: AATGGGACCTTTCACAGACC	59°C
TAQ1-B	Fw: CCTGCCAAACCTCATCATCT	60°C

V81M	Rv:	60°C
	GGAGGTTGCAATAGGCAAGA	
	Fw:	69°C
	ATCCCCTGCCTCTGTGTGCCAT	
CT	Rv:	67°C
	TCAGGAACTCAGCCCACACAGC	
	Fw:	61°C
	AGAGCTTCAGTGACGCCAAG	
P1763	Rv: ACGTCCTCACAAAGCTCAGG	60°C
	Fw:	59°C
	TGCAGCTCTAGCCCATTATC	
	Rv:	60°C
P1325	TTGCAGCAAACAGTACTCTCC	
	Fw:	58°C
	TGCTCAGATCAATTGAAGGAA	
	Rv: TGGCTTATATGTGTCCAGCA	58°C
P1320	Fw:	59°C
	TCTGGATTTGAGTCCCAATA	
	Rv:	60°C
	GATGGTGTCTCTGACACACAAA	

8.3.4. Amplificación de los polimorfismos

Se tomó en cuenta la concentración de los reactivos empleados en la Master Mix, la misma que contenía 8 reactivos a diferentes concentraciones considerando que el volumen final de cada reacción era de 25 µl; los reactivos se detallan a continuación en la Tabla 9.

Tabla 9. Componentes de la Master Mix de la PCR.

Reactivos	Concentración Stock	Volumen (µl) 1x
Agua Mili-Q	-	15.5µl
Green Go Taq Flexi Buffer (Promega)	5X	5µl

MgCl ₂ (Invitrogen)	50mM	0.8µl
dNTPs (Invitrogen)	10mM	0.5µl
Cebador Forward	10 mM	1µl
Cebador Reverse	10 mM	1µl
Platinum® Taq Polimerasa	5U/µl	0.2µl
ADN	13ng/µl	1µl
	Total	25 µl

En cuanto al polimorfismo V81M se adicionó a la reacción el adyuvante DMSO al 99% para favorecer la hibridación, por lo que la Master Mix se modificó como se muestra a continuación en la Tabla 10.

Tabla 10: Master Mix modificada del polimorfismo V81M.

Reactivos	Concentración Stock	Volumen (µl) x1
Agua Mili-Q	-	15.5µl
Green Go Taq Flexi Buffer (Promega)	5X	5µl
MgCl ₂ (Invitrogen)	50mM	0.8µl
dNTPs (Invitrogen)	10mM	0.5µl
Cebador Forward	10mM	1µl
Cebador Reverse	10Mm	1µl
DMSO	99%	1.2µl
Platinum® Taq Polimerasa	5U/µl	0.2µl
ADN	13ng/µl	1µl
	Total	25µl

El programa que se empleó en el Termociclador Multigene OPTIMAX (Labnet) varió para cada polimorfismo, según la temperatura de melting de cada pareja de cebadores: 56°C para S311C y Pro319Pro, 58°C para Taq1-B, 61,9°C para V81M, a 63,1°C en CT, 60,5°C para P1763, 57,4°C para P1325 y 60,5°C para P1320. Las condiciones de desnaturalización inicial, desnaturalización, elongación y elongación final se mantuvieron para todos los polimorfismos como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Condiciones empleadas en la PCR de los siete polimorfismos.

Paso	Temperatura (°C)	Tiempo (Min)	Ciclos
Desnaturalización inicial	94	5	1
Desnaturalización	94	0.45	35
Hibridación	$\Delta^{\circ}T$	0.45	
Elongación	72	1	
Elongación final	72	3	

8.3.5. Electroforesis horizontal

Mediante electroforesis horizontal convencional se visualizaron los productos de la PCR para comprobar que se amplificó el fragmento de interés. Se realizó un gel de agarosa al 2%, para lo cual se empleó agarosa liofilizada a la que se le adicionó TBE (Tris-Borato-EDTA) al 1X. Posteriormente, se calentó la solución en el microondas hasta que la agarosa estuvo completamente diluida y se adicionó bromuro de etidio en una proporción de 1 μ l por cada 20 mL de la solución. Finalmente, se colocó la solución bien mezclada en un molde y se posicionó las peinetas para la formación de los pocillos.

Una vez que se formó el gel, se procedió a cargar 1 μ l de marcador de peso molecular de 100 pb seguidamente se cargaron 5 μ l del producto de PCR directamente en cada pocillo, teniendo en cuenta que al emplearse el buffer Green Go Taq® Flexi la muestra incrementa su densidad permitiendo que la misma vaya hacia el fondo. El gel se corrió a 100 V por 30 minutos permitiendo que las bandas se separen según su peso molecular. Al final, se observó el gel en el transiluminador UV (GE Healthcare).

8.3.6. Secuenciación mediante método de Sanger.

La secuencia de ADN se obtuvo a través de secuenciación tipo Sanger (electroforesis capilar) en el equipo Genetic Analyzer 3130 (Applied

Byosystems), para ello fue necesario el uso de diferentes procedimientos detallados a continuación. El fragmento obtenido permitió conocer los genotipos teniendo en cuenta que un pico representa al genotipo homocigoto dominante y recesivo, y dos picos para heterocigoto.

8.3.6.1. Purificación de los productos de PCR convencional

1. Una vez que se comprobó la presencia del fragmento de interés, se procedió a purificar el mismo mediante el kit comercial Agencourt AMPure XP, el cual contiene perlas magnéticas que tienen afinidad por el ADN lo que permite eliminar los componentes de la PCR convencional y contaminantes que no han sido procesados como cebadores y dNTPs (Beckman Coulter, 2015). El protocolo estándar a seguir fue establecido por el Instituto de Investigaciones Biomédicas que consistió en:
2. Se equilibró a temperatura ambiente y se homogeneizó el AMPure XP mediante vórtex.
3. Se colocaron 15 μ l de AMPure XP por cada 10 μ l de producto de PCR en tubos strips de 0,2 ml.
4. Se mezcló bien mediante vórtex e incubó por 5 minutos a temperatura ambiente.
5. Se colocaron los tubos strips en la placa magnética por 5 minutos hasta se dé la formación del anillo alrededor de las paredes del tubo.
6. Sin retirar el tubo de la placa magnética se eliminó con micropipeta el líquido sin tocar el anillo.
7. Se adicionaron 200 μ l de etanol al 70% recién preparado y se incubó por 30 segundos.
8. Se eliminó el etanol mediante inversión de la placa sobre papel absorbente sin retirar el tubo de la misma.
9. Se realizó un segundo lavado con etanol al 70%, se incubó por 30 segundos y se descartó el etanol.
10. Se eliminaron los remanentes de etanol del fondo del tubo con micropipeta y se secó en la incubadora a 37°C por 15 minutos.

11. Se separaron los tubos de la placa magnética y se agregaron 30 μl de agua Mili-Q.
12. Se mezcló bien hasta que el líquido se tornó café y se colocó nuevamente en la placa magnética.
13. Se extrajo el líquido en tubos strips nuevos sin tocar el anillo formado obteniendo los amplificadores de ADN puros.

Para comprobar que el proceso se llevó a cabo con éxito se realizó una electroforesis horizontal convencional especificada anteriormente, para lo cual se mezcló 1 μl de buffer de carga con 4 μl de ADN purificado. Se corrió el gel a 100 V por 25 minutos y se visualizó en el transiluminador (GE Healthcare).

8.3.6.2. Reacción en cadena polimerasa de secuencia de ADN amplificado puro.

La PCR de secuencia estuvo compuesta por 4 reactivos cebadores forward y reverse de los siete polimorfismos (S311C, Pro319Pro, Taq1-B, V81M, CT, P1763, P1325 y P1320), BigDye Terminator Mix v3.1, BigDye Terminator Sequencing Buffer 5X y ADN puro (Tabla 12).

Tabla 12. Componentes de la Master Mix de PCR de secuencia.

Reactivo	Concentración	Volumen (μl) x1
BigDye Terminator Sequencing Buffer 5X	0.75 x	0.9 μl
BigDye Terminator Mix v3.1	0,75 x	0.5 μl
Cebador Forward o Reverse (1 μM)	0.27 μM	1.6 μl
ADN		3 μl
	Total	6 μl

La preparación del Master Mix se llevó a cabo en ausencia de luz para evitar la degradación de los fluoróforos. Posteriormente, se realizó la PCR en el

termociclador Multigene OPTIMAX (Labnet) con el programa que se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13. Programa de amplificación PCR de secuencia para todos los polimorfismos.

Paso	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Ciclos
Desnaturalización inicial	96	3	1
Desnaturalización	96	0.1	25
Hibridación	50.5	0.05	
Elongación	60	4	

8.3.6.3. Purificación de los productos de PCR de secuenciación

Se llevó a cabo con el kit Agencourt CleanSeq® el cual mantiene el principio de purificación para PCR convencional mencionado previamente (Beckman Coulter, 2015). Se siguió el protocolo establecido por el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) que consiste en:

1. Se estabilizó a temperatura ambiente y homogeneizó el CleanSeq.
2. Se adicionaron 2 µl de CleanSeq y 16,2 µl de etanol al 85% recientemente preparado por cada 6 µl de PCR de secuenciación.
3. Se mezcló bien mediante vórtex, se colocó los tubos en la placa magnética y se incubó por 3 minutos hasta que se forme el anillo en las paredes del tubo.
4. Se eliminó el líquido sin tocar el anillo y sin separar de la placa los tubos.
5. Se adicionaron 100 µl de etanol al 85% y se incubó por 30 segundos
6. Se eliminó por inversión de la placa magnética el etanol en papel absorbente.
7. Se agregó 100 µl de etanol al 85%, se incubó por 30 segundos y se eliminó por inversión en papel absorbente.

8. Se aspiró los remanentes de etanol con la micropipeta.
9. Se dejó secar el etanol de los tubos strips sin retirar de la placa magnética a 37°C por 15 minutos.
10. Se resuspendió en 20 µl de agua Mili-Q y se mezcló bien mediante vórtex hasta que el líquido se tornó café y se incubó por 30 segundos.
11. Se tomaron 20 µl del producto amplificado de ADN puro con la micropipeta.
12. Se cargó directamente en la placa de secuenciación para su análisis a través del equipo Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems), que nos permite conocerla secuencia y a su vez identificar la presencia de polimorfismos.

8.3.7. Tabulación e interpretación de datos

La interpretación de los datos obtenidos a través de las secuencias de los siete polimorfismos tanto en la población control como pacientes se realizó a través del software Genious 9.1.4, el cual permitió realizar el alineamiento de las secuencias y así mismo identificar las variantes existentes, y comparar con la secuencia consenso del NCBI (NCBI, 2016)

8.4. Pruebas de confiabilidad

Una vez que se obtuvieron los genotipos mediante secuenciación, se procedió a realizar el análisis estadístico en el programa SPSS statistics 20, para ello se realizó la prueba no paramétrica de Fisher, Equilibrio de Hardy-Weinberg y Odds ratio.

Para determinar el valor de Hardy-Weinberg se utilizó ecuación determinada por el mismo:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde p^2 y q^2 representan la frecuencia del genotipo homocigoto recesivo o dominante, y $2pq$ la frecuencia del genotipo heterocigoto (Iniesta, Guinó, Moreno, 2005).

La prueba de Fisher nos permitió realizar un análisis a partir de datos obtenidos experimentalmente, calculando el valor de p. Cuando este valor fue $< 0,05$ se determinó que existía asociación significativa entre la población control y pacientes con relación a cada uno de los polimorfismos estudiados (Arcilla, García, Gómez, Montenegro, Silva, 2015). Así mismo, se relacionaron variables como edad, género, edad de inicio de la enfermedad, antecedentes y tipo de esquizofrenia con cada uno de los SNP.

La prueba de Odds ratios se empleó para determinar el riesgo relativo que tiene un individuo a desarrollar la enfermedad según su perfil genético con un intervalo de confianza del 95% (Cerdeira, Vera, Rada, 2013).

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

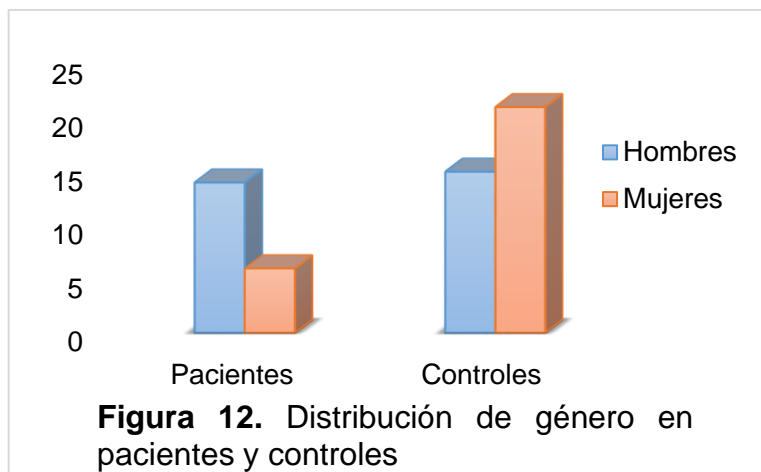
9.1. Análisis de Historias Clínicas de los pacientes

La población estuvo conformada por 20 pacientes del Hospital Psiquiátrico “Sagrado Corazón” y 36 controles de la Universidad de las Américas. Dentro de los datos de los pacientes se consideraron el género, edad, edad de inicio de psicosis, tipo de esquizofrenia, y antecedentes familiares relacionados a enfermedades mentales. En los controles se consideró el género y la edad. Cabe mencionar que no se contó con la información completa para algunos pacientes Anexo 1.

Según los datos que maneja la Organización Mundial de la Salud existe un difícil acceso a los servicios de salud mental del al menos el 50% de los pacientes con esquizofrenia, y el 90% no ha sido adecuadamente tratado en los países de segundo y tercer mundo (OMS, 2016). El Ecuador al ser un país en vías de desarrollo tiene deficiencias en los sistemas de salud, lo que dificulta el adecuado manejo de los pacientes en los hospitales psiquiátricos, y esto sumado a la limitada apertura por parte de otras instituciones, da como resultado un reducido número de muestras para la investigación (n=20).

9.1.1. Datos del género y edad en pacientes y controles

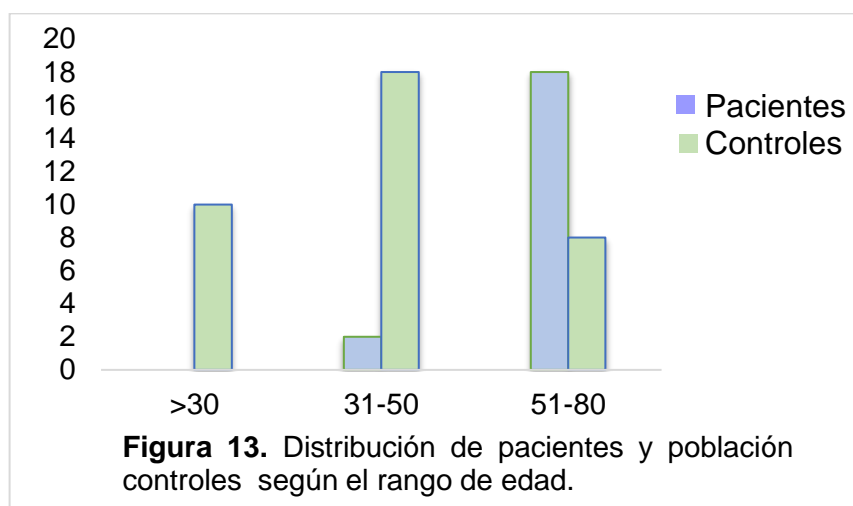
En cuanto al género se obtuvo en pacientes 6 mujeres y 14 hombres, que representaban el 30 % y 70 %, respectivamente. En la población control, a su vez fueron 21 mujeres y 15 hombres, que representaron el 58,33 % y 41,67 % respectivamente (Figura 12).



9.1.2. Datos de la edad actual en pacientes y controles

La edad media fue 40 años. Asimismo, se definieron los rangos de edades de los pacientes esquizofrénicos y población control con la que se realizó el estudio. En el caso de los pacientes con esquizofrenia se obtuvo en el rango de 31- 50 al 10% y el 90 % en el rango de edad de 51-80 años (Figura 13).

En el caso de la población control se obtuvo que el 28,78 % estaban en el rango de <30, el 50% dentro de los 31-50 años y el 22,22 % se encuentra en el rango de 51-80 años (Figura 13).

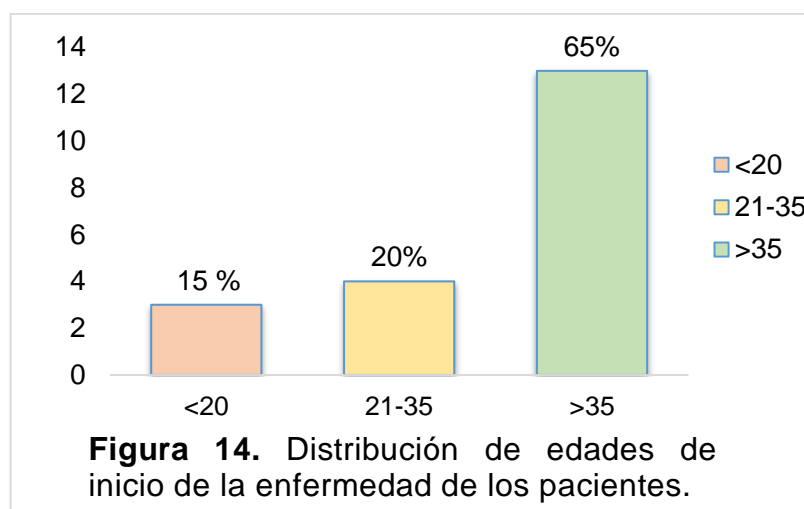


La esquizofrenia afecta a 21 millones de personas en todo el mundo. La frecuencia en hombres es de 12 millones y en mujeres de 9 millones (Molina, González, Cuartero, Lerma, Andrade, 2008; Jiménez & Vázquez, 2012), por ello se considera que la incidencia es mayor en hombres lo que coincidió con

este estudio debido a que el 70% de las muestras de la población afectada pertenecían a hombres y el 30% a mujeres. El análisis estadístico del género con relación a los SNPs estudiados no presentó asociación alguna ($p > 0,05$). En otras palabras, aunque existe mayor incidencia de esquizofrenia en hombres, ninguno de los polimorfismos aquí analizados se encuentra más frecuentemente en varones. Entonces, la causa estaría en otros polimorfismos o en factores ambientales endógenos y/o exógenos que se presentan más en hombres que en mujeres (Navarro, Calero, Calero., 2014).

9.1.3. Datos de la edad de inicio de psicosis en pacientes

Se determinó los rangos de inicio de la psicosis teniendo así <20 años representando el 15% de la población, el 20 % se encontraba en el rango de edad de entre 21 a 35 años y el 65% correspondían a una edad entre >36 (Figura 14). Además, el promedio de las edades en relación al género para las mujeres fue de 38,43 años y de hombres de 38,54 años.



Por otro lado, otros estudios hacen énfasis en las diferencias entre género en lo que se refiere al inicio de la enfermedad, ya que se ha establecido que en hombres se desarrolla entre los 15 a 25 años, sin embargo en las mujeres se presentan dos picos que corresponde entre los 15 a 30 y 45 a 50 años (Cernovsky, Landmark, O`Reilly, 2002; Usall & Coromina, 2011). En esta investigación no se logró evidenciar esta relación debido a que los datos obtenidos en algunos casos correspondían a la edad a la que el paciente

ingreso al hospital psiquiátrico, sin embargo se obtuvo la edad media de las mujeres fue de 38,4 años y de hombres de 38,5 años lo cual no está relacionado con lo que se describe en la literatura. Mientras que estadísticamente no existió significancia ($p > 0,05$) en ninguno los siete polimorfismos.

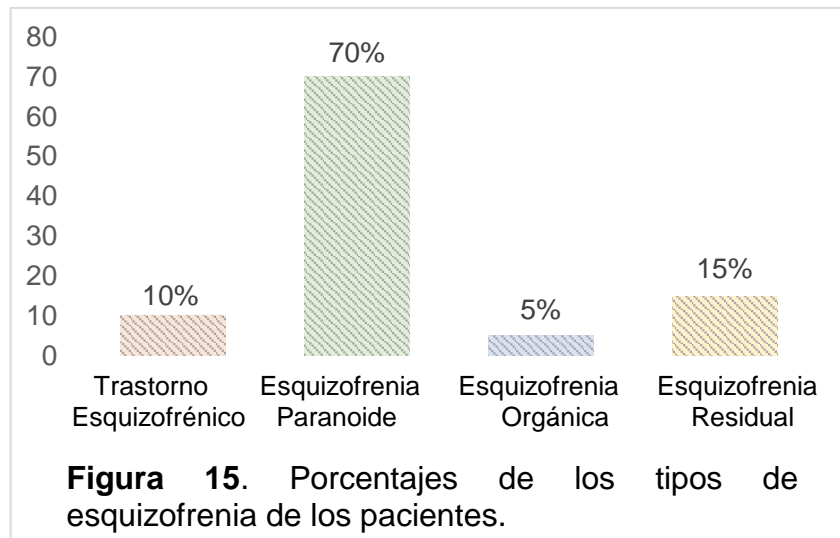
9.1.4. Antecedentes familiares en relación a enfermedades mentales en pacientes.

Los datos de presencia antecedentes de familiares cercanos relacionados a enfermedades mentales como: Alzheimer, esquizofrenia, y patologías mentales no específicas, representaron el 80% y el 20 % a la ausencia de los mismos. En algunos no se contaba con la información necesaria, en dichos casos se estableció la ausencia de antecedentes familiares.

En relación a los antecedentes familiares de enfermedades mentales, se ha descrito que el componente genético juega un papel crucial, debido a que una persona que tiene antecedentes familiares en primer grado de consanguinidad tiene 4 veces más probabilidad de padecimiento de esquizofrenia o algún tipo de enfermedad mental, puesto que la heredabilidad de la enfermedad es alta de entre un 80 a 85% (Núñez et al., 2013; Bergen et al., 2014). Al ser un factor que representa riesgo ha sido analizado en los pacientes de estudio, demostrando que el 80% no tenía antecedentes familiares mientras que el 20% sí. Estos datos notablemente no tienen concordancia con lo mencionado, a causa de que en los hospitales psiquiátricos no consideran importante el rol de la genética en las enfermedades mentales, como es el caso. No obstante, tampoco se logró demostrar asociación significativa ($p > 0,05$) en relación a los polimorfismos, lo que pudo deberse a causa del número reducido de muestras.

9.1.5. Tipos de esquizofrenia

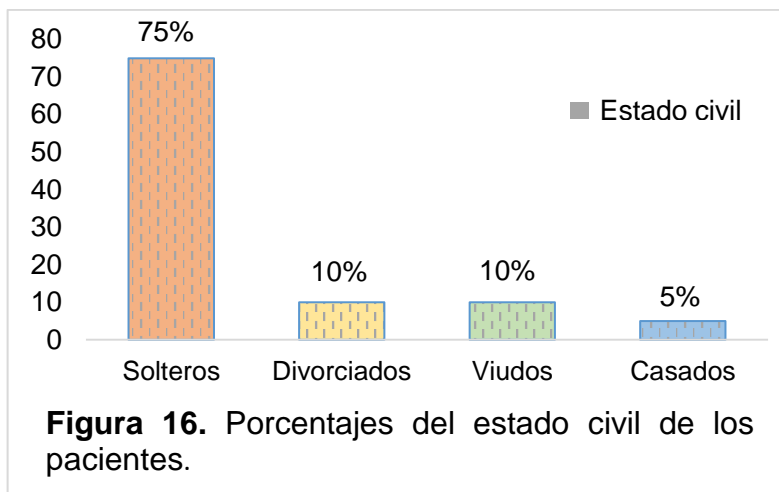
Los tipos de esquizofrenia diagnosticados en el presente estudio son trastorno esquizofrénico en un 10%, esquizofrenia paranoide 70%, esquizofrenia orgánica 5% y esquizofrenia residual 15% (Figura 15).



En lo que se refiere a los tipos de esquizofrenia, estos son evaluados de acuerdo a la sintomatología que presentan los pacientes al momento del diagnóstico, lo cual puede variar en el tiempo. Sin embargo, se ha determinado que el tipo más recurrente es la esquizofrenia paranoide, sin que existan diferencias entre género (Montero et al., 2002; Avilés, 2014). En la población estudiada, al igual que en la bibliografía, la esquizofrenia paranoide representa el 70%, esquizofrenia residual el 15%, esquizofrenia orgánica 5% y trastorno esquizofrénico 10%. Por otro lado, se ha determinado que la funcionalidad de los componentes implicados en la neurotransmisión (receptores, enzimas y canales) puede verse afectada por la presencia de polimorfismos, por lo que están implicados en el tipo de sintomatología presentada en el individuo por ende el tipo de esquizofrenia (Olivan, 2016). No obstante, en la investigación no se obtuvo significancia alguna asociación entre el tipo de esquizofrenia y los polimorfismos ($p > 0,05$).

9.1.6. Estado civil

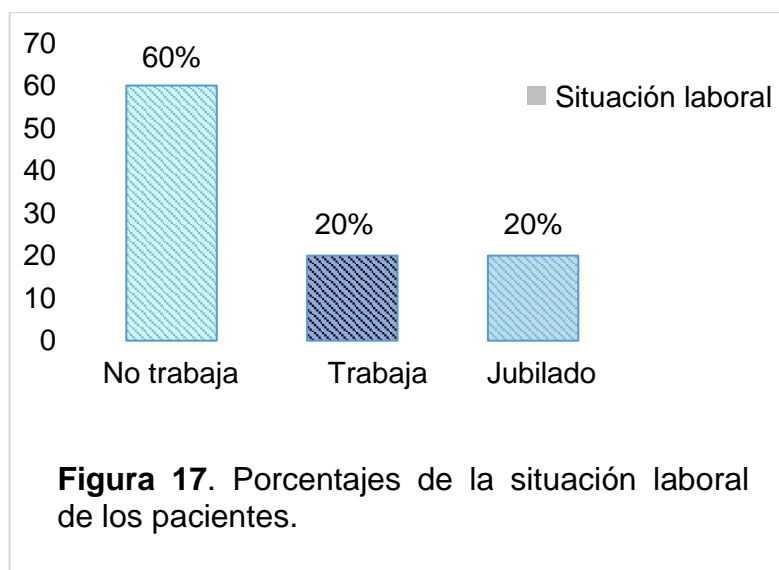
El estado civil de los pacientes con esquizofrenia, se estableció que en su mayoría eran solteros representando el 75%, viudos 10%, divorciados 10% y casados 5% (Figura 16).



Hay que mencionar, que dentro de los factores sociodemográficos que se han estudiado se encuentra el estado civil, ya que se considera como una característica importante dentro del cuadro clínico. Nuestros datos señalan que existe en mayor número de personas solteras, a lo que se le ha relacionado con el deterioro cognitivo impidiendo el desarrollo social del individuo (Fresán et al., 2005; Gonzales, Felipe, Llanes, Olivia, Moreno, 2015). Seguidos por divorciados que son el 10%, viudo el 10% y casados el 5%.

9.1.7. Situación laboral

Los datos de la situación laboral mostraron que los pacientes no trabajan en un 60%, trabajan 20% y jubilados 20%.



Del mismo modo se analizó la situación laboral de los pacientes, ya que es considerada la principal causante de discapacidad a nivel mundial por que perturba el desempeño educativo y laboral (Chuaqui, 2006). Esto está influenciado directamente por los inconvenientes que produce esta enfermedad como el déficit de atención, delirios, alucinaciones, disfuncionalidad motriz, entre otras, además del estigma y discriminación que se ha generado en torno a la misma. Es por ello que la empleabilidad para personas en esta condición es baja, por lo general más del 50% se encuentra desempleado (Rodríguez et al., 2013). Lo que ha sido ratificado con la situación laboral obtenida en este estudio, 60% no tiene empleo, el 20% jubilado y el 20% trabaja en empresas de familiares.

9.2. Extracción de ADN

Cada una de las muestras de DNA presentaron diferentes concentraciones, por lo que igualaron las mismas a 13 ng/μl tanto de las 20 muestras de pacientes y de los 36 controles. Anexo 2 y 3.

9.3. Amplificación de los polimorfismos

La técnica de PCR convencional amplificó los fragmentos de los polimorfismos S3111C (433pb), Pro319Pro (433), Taq1-B (218), V81M (404), CT (286), P1763 (266), P1325 (208) y P1320 (208). Los mismos que fueron visualizados en electroforesis convencional considerando el tamaño del fragmento (Anexo 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

9.4. Identificación de los genotipos

El alineamiento de secuencias mediante el programa Geneious, se identificaron los genotipos obtenidos a través de la interpretación de los electroferogramas de las secuencias de los pacientes con esquizofrenia de la población control de los siete polimorfismos.

9.4.1. Genotipos de los pacientes

9.4.1.1. Gen *DRD2*

Para el polimorfismo S311C (rs1801028) en pacientes con esquizofrenia se detectó la presencia de los genotipos homocigoto dominante en un 75% y heterocigoto en el 25% (Anexo 12 y Figura 18). Con respecto al polimorfismo Pro319Pro (rs6277) se identificaron los genotipos homocigoto dominante que representó el 70% y heterocigoto en un 30% de los pacientes (Anexo 13 y Figura 18). Adicionalmente, en el electroferograma de la secuencia obtenida a partir de la amplificación del polimorfismo S311C y Pro319Pro, se observó la presencia de otro polimorfismo que no estaba incluido en nuestro estudio que ha sido reportado en la base de datos NCBI-SNP. Corresponde al rs6275 ubicado en la posición 113.412.737 genera un codón sinónimo Histidina-Histidina, para el mismo se observaron los genotipos homocigoto dominante en un 20%, homocigoto recesivo en un 30% y heterocigoto en un 50% en los pacientes con esquizofrenia (Anexo 14 y Figura 18).

Para el polimorfismo Taq1-B (rs1079597) se establecieron los genotipos homocigoto dominante en un 50%, homocigoto recesivo en un 10% y heterocigoto en un 40% en la población afectada (Anexo 15 y Figura 18). En la secuencia obtenida del polimorfismo Taq1-B se presentó otro polimorfismo que no ha sido reportado en la base de datos de NCBI-SNP, está ubicado en la posición 113.425.553. En este polimorfismo se pudo apreciar los genotipos homocigoto dominante en un 25%, homocigoto recesivo en un 16.6% y heterocigoto en un 58,33% (Anexo 16 y Figura 18).

9.4.1.2. Gen *TH*

Para el polimorfismo CT (rs2070762) se observó la presencia de los genotipos homocigoto dominante en un 10%, homocigoto recesivo en un 35% y heterocigoto en un 55% (Anexo 17 y Figura 18). Así mismo, en la secuencia obtenida del polimorfismo CT se evidenció la presencia de otro polimorfismo que no ha sido reportado, se encuentra en la posición 2.165.110. Esta variación presentó los genotipos homocigoto dominante en un 65% y heterocigoto en un 35% (Anexo 18 y Figura 18).

Para el polimorfismo V81M (rs6356) se obtuvo el genotipo homocigoto dominante en un 25%, homocigoto recesivo en un 15% y heterocigoto en un 60% (Anexo 19 y Figura 18). Y a su vez el polimorfismo Arginina-Arginina (rs76240471) presentó en un 100% el genotipo dominante [G/G] en la población afectada.

9.4.1.3. Gen *DNTBP1*

En el polimorfismo P1320 (rs760761) se identificaron los genotipos homocigoto dominante en un 80% y heterocigoto en un 20% (Anexo 20 y Figura 18).

El polimorfismo P1325 (rs1011313) obtuvo la presencia de los genotipos homocigoto dominante en un 5%, homocigoto recesivo en un 80% y heterocigoto en un 15% (Anexo 21 y Figura 18).

En el SNP P1763 (rs2619522) se determinaron de los genotipos homocigoto dominante en un 80% y heterocigoto en un 20% (Anexo 22 y Figura 18).

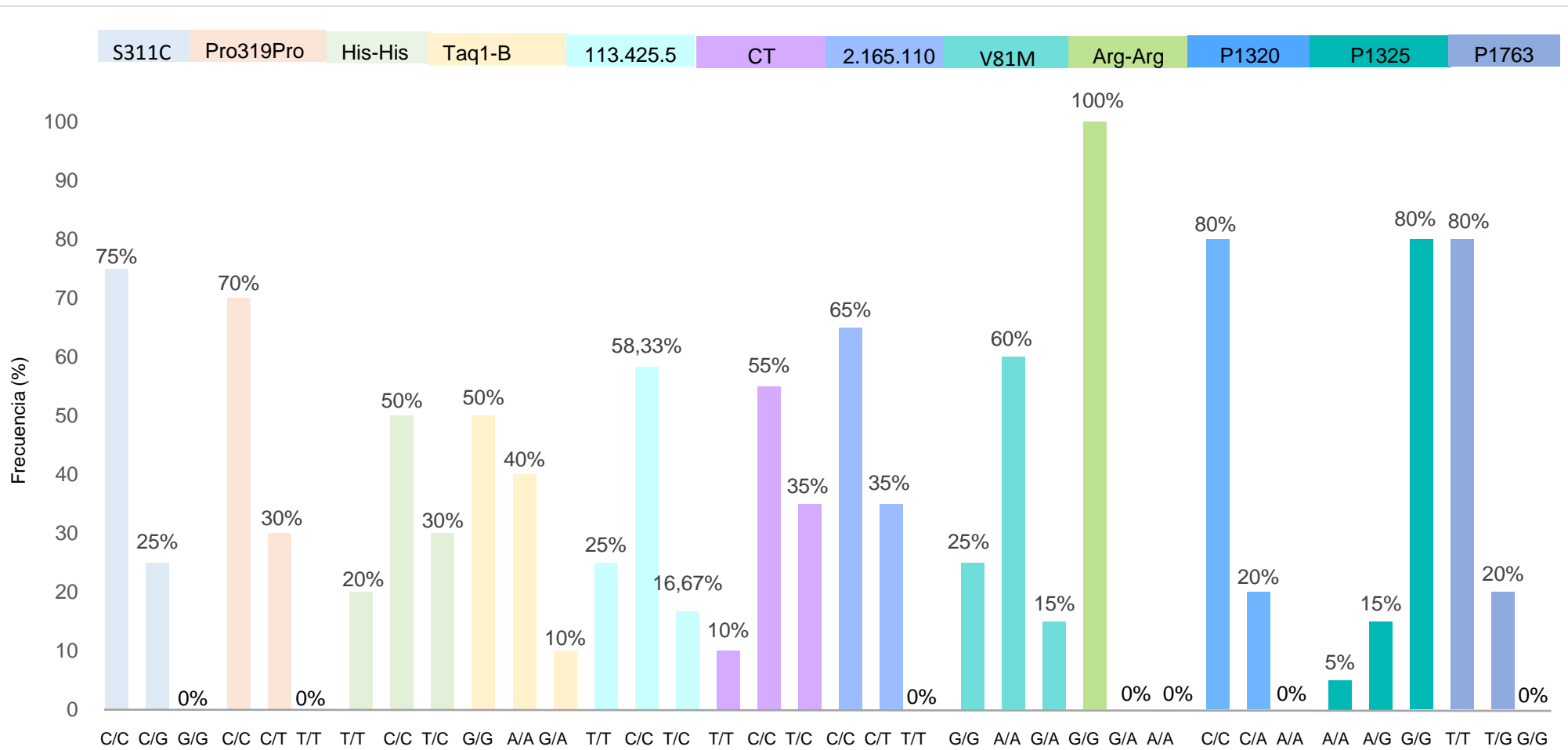


Figura 18. Distribución de los genotipos en porcentajes para cada uno de los polimorfismos en pacientes esquizofrenicos.

9.4.2. Genotipos de la población control

9.4.2.1. Gen *DRD2*

En cuanto a lo que se refiere a la población control para el polimorfismo S311C (rs1801028) se obtuvieron los genotipos homocigoto dominante en un 86,11 %, homocigoto recesivo 2,78% y heterocigoto 11,11% (Anexo 23 y Figura 19). Para el polimorfismo Pro319Pro (rs6277) se estableció la presencia de los genotipos homocigoto dominante en un 75%, homocigoto recesivo en un 5,56% y heterocigoto en un 19,44% (Anexo 24 y Figura 19). Además, en la población control se identificó el mismo polimorfismo His-His (rs6275) situado entre el polimorfismo S311C y Pro319Pro, el mismo que presentó los genotipos homocigoto dominante en un 11,11%, homocigoto recesivo 30,56% y heterocigoto en un 58,33% (Anexo 25 y Figura 19).

Para el SNP Taq1-B (rs1079597) se determinó la presencia de los genotipos homocigoto dominante en un 22,22%, homocigoto recesivo 16,67% y heterocigoto en un 61,11% (Anexo 26 y Figura 19). Del mismo modo, se evidenció la presencia del polimorfismo que se encuentra en la posición 113.425.553 en la secuencia Taq1-B de la población control, en donde se evidenció la presencia de los genotipos homocigoto dominante en un 25%, homocigoto recesivo en un 16,67% y heterocigoto en un 58,33% (Anexo 27 y Figura 19).

9.4.2.2. Gen *TH*

En el polimorfismo CT (2070762) se observaron los genotipos homocigoto dominante en un 8,33%, homocigoto recesivo en un 55,56% y heterocigoto en un 36, 11% (Anexo 28 y Figura 19). También, se identificó el polimorfismo 2.165.110 que se encuentra en estado homocigoto dominante [C/C] en el 100% de la población control.

En el SNP V81M (rs6356) se obtuvieron los genotipos homocigoto dominante en un 11,11%, homocigoto recesivo en un 44.44% y heterocigoto en un 44,44% (Anexo 29 y Figura 19). Igualmente, se presencié otro polimorfismo

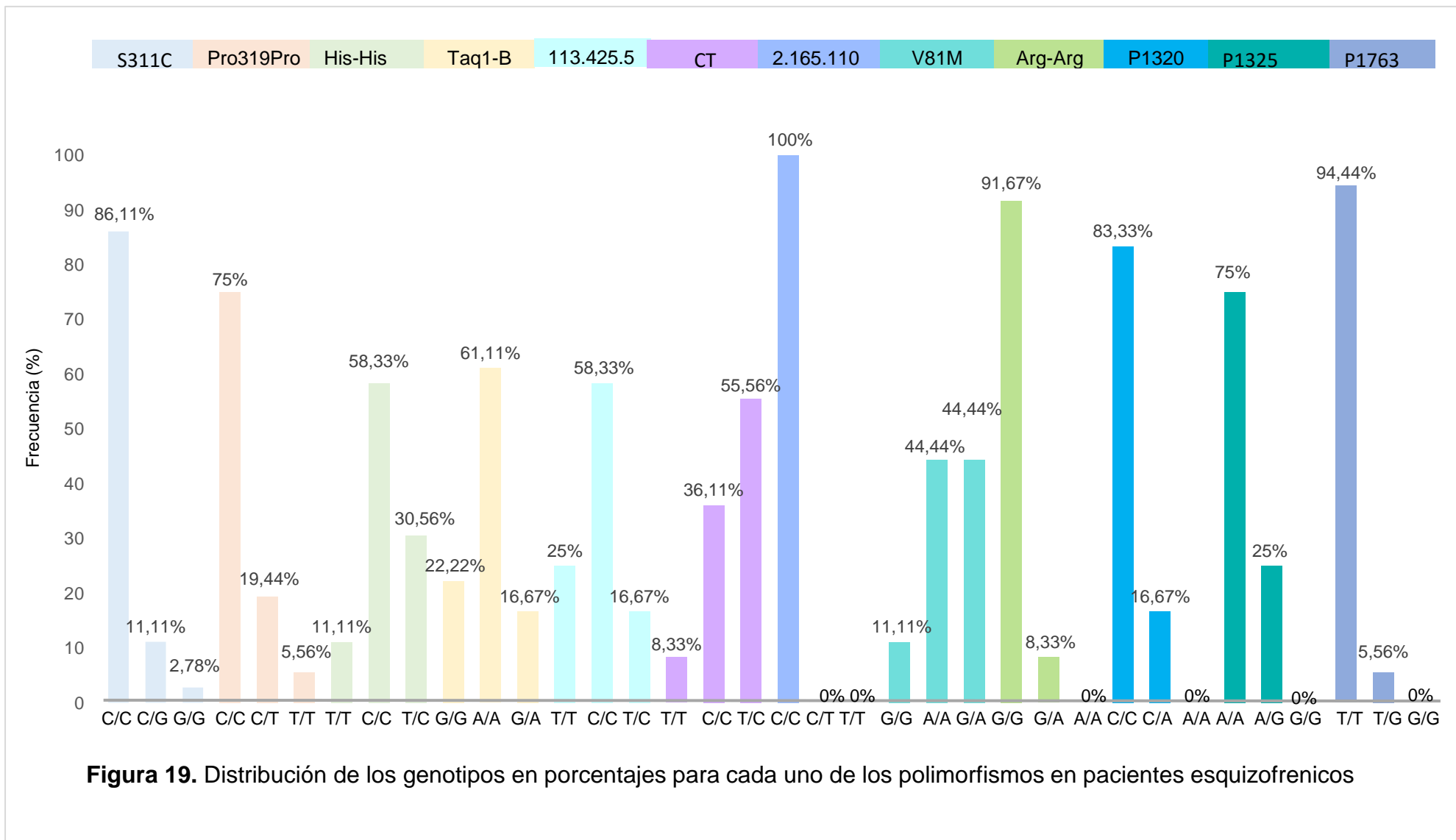
que ha sido reportado en la base de datos NCBI-SNP, el polimorfismo rs76240471 ubicado en la posición 2.169.695 genera un codón sinónimo de Arginina-Arginina. Se identificaron los genotipos homocigoto dominante en un 91,67% y heterocigoto en un 8,33% (Anexo 30 y Figura 19).

9.4.2.3. Gen *DNTBP1*

La variante P1320 (rs760761) mostró los genotipos homocigoto dominante en un 83,33% y heterocigoto en un 16,67% (Anexo 31 y Figura 19). En lo que se refiere al polimorfismo P1325 (rs1011313) se obtuvieron los genotipos homocigoto recesivo en un 75% y heterocigoto en un 25% (Anexo 22 y Figura 19). Por último, en el polimorfismo P1763 (rs2619522) se estableció la presencia de los genotipos homocigoto dominante en un 94,44% y heterocigoto en un 5,56% (Anexo 33 y Figura 19).

Discusión de todos los genotipos presentado en pacientes y controles

En total se registró la presencia de 12 polimorfismos, de los cuales cinco se encuentran en el gen *DRD2*, de ellos tres fueron el objetivo del estudio (S311C, Pro319Pro y Taq1-B), y dos fueron identificados en la secuencia; uno de estos ya ha sido reportado en la base de datos NCBI-SNP (His-His) y otro totalmente nuevo en la posición 113.425.553, lo que le da realce a este estudio. Del mismo modo, en el gen *TH* se amplificaron cuatro SNPs, de los cuales dos pertenecían al estudio (CT y V81M), y los otros dos fueron determinados en la secuencia, uno está reportado en la base de datos denominado Arg-Arg y el otro que hasta el momento había sido desconocido, este está ubicado en la posición 2.165.110.



9.5. Pruebas de confiabilidad

9.5.1. Equilibrio de Hardy-Weinberg

En el equilibrio de Hardy-Weinberg se estableció que casi todos los polimorfismos se encuentran en equilibrio ya que el valor de p es mayor a 0,05, a excepción del polimorfismo Arg-Arg que adquirió un valor de p igual a 0 (Tabla 14).

Tabla 14. Valores de las frecuencias genotípicas, alélicas y equilibrio de Hardy-Weinberg de los polimorfismos.

SNPs	Genotipo	Frecuencias Genotípicas			Frecuencias Alélicas			Hardy-Weinberg
		Casos (n=20)	Controles (n=36)	Total	Casos (n=20)	Controles (n=36)	Total	Valor p
S311C	C-C	75	86,1	82,1	87,5	91,7	90,2	0,363
	C-G	25	11,1	16,1				
	G-G	0	2,8	1,8	12,5	8,3	9,8	
PRO319	C-C	70	75	73,2	85	84,7	84,8	0,4613
	C-T	30	19,4	23,2				
	T-T	0	5,6	3,6	15	15,3	15,2	
HIS	T-T	20	11,1	14,3	45	40,3	42	0,307
	T-C	50	44,4	55,4				
	C-C	30	30,6	30,4	55	59,7	58	
TAQ1-B	G-G	50	22,2	32,1	70	52,8	58,9	0,307
	G-A	40	61,1	53,6				
	A-A	10	16,7	14,3	30	47,2	41,1	
NR_A	T-T	50	25,0	33,9	70	54,2	59,8	0,5631
	T-C	40	58,3	51,8				
	C-C	10	16,7	14,3	30	45,8	40,2	
CT	T-T	10	8,3	8,9	37,5	26,4	30,4	0,9191
	T-C	55	36,1	42,9				
	C-C	35	55,6	48,2	62,5	73,6	69,6	
NR_B	C-C	65	100	87,5	82,5	100	93,8	0,6179
	C-T	35	0	12,5				

V81M	T-T	0	0	0	17,5	0	6,3	
	A-A	25	11,1	16,1	52,5	33,3	42	0,8053
	G-A	55	4,4,44	48,2				
ARG	G-G	15	44,4	33,9	42,5	66,7	58	
	G-G	100	91,7	94,6	100	95,8	97,3	0
	G-A	0	8,3	5,4				
P1320	A-A	0	0,0	0	0	4,2	2,7	
	C-C	80	83,3	82,1	90	91,7	91,1	0,4632
	C-T	20	16,7	17,9				
P1763	T-T	0	0	0,0	10	8,3	8,9	
	T-T	80	94,4	89,3	90	97,2	94,6	0,6719
	T-G	20	5,6	10,7				
P1325	G-G	0	0	0	10	2,8	5,4	
	A-A	5	75,0	50	12,5	87,5	60,7	0,8786
	A-G	15	25,0	21,4				
	G-G	80	0	28,6	87,5	12,5	39,3	

Mediante el equilibrio de Hardy-Weinberg se determinó que la población mantiene el equilibrio con relación a todos los polimorfismos. Habiendo una excepción con el polimorfismo Arg-Arg ($p < 0,05$), esto puede ser a causa de que sus frecuencias alélicas y genotípicas no se mantuvieron constantes como establece la ley de Hardy-Weingber, las mismas pueden cambiar debido a factores como la evolución, migración, entre otras (Andrews, 2010). En este caso la presencia del genotipo heterocigoto en la población control podría sugerir el tamaño de la muestra es insuficiente.

9.5.2. Prueba de Fisher

A través de esta prueba se determinó que no existe asociación significativa en casi ninguno de los polimorfismos, ya que los valores de p fueron $> 0,05$, a excepción de la variante 2.165.110 en la cual se obtuvo un valor de $p = 0,000334$ (Tabla 15).

Además, se relacionaron los datos clínicos de los pacientes como edad, género, edad de inicio de la enfermedad, antecedentes y tipo de esquizofrenia con los polimorfismos. No se encontró asociación significativa de las mismas debido a que los valores de p fueron $> 0,05$, a excepción del polimorfismo 113.425.553 que está asociado estadísticamente con la edad actual ($p = 0,044$). Además, como el polimorfismo Arg-Arg sólo cuenta con el genotipo dominante [G/G], es decir una variable no se obtuvo ningún valor de p en la edad de inicio de la enfermedad, antecedentes ni tipo de esquizofrenia (Tabla 15).

Tabla 15. Valores de p en relación a la población y los datos obtenidos en los historiales clínicos con cada uno de los limorfismos.

Variables		Valor de p											
		Polimorfismos											
		S311C	Por319Pro	His-His	Taq1-B	113.425.553	CT	2.165.110	V81M	Arg-Arg	P1320	P1325	P1763
Población	Afectada	0,165	0,571	0,681	0,232	0,171	0,319	0,000334	0,058	0,258	0,511	0,17	0,296
	Control												
Edad	Casos	0,956	0,944	0,066	0,323	0,044	0,55	0,842	0,114	0,665	0,489	0,07	0,733
	Controles												
Género	Femenino	0,705	1	0,214	0,759	0,67	0,273	0,5	0,063	0,118	0,364	0,205	0,665
	Masculino												
Edad de inicio	Afectados	0,408	0,337	0,789	0,858	0,86	0,865	0,282	0,842	—	0,495	0,958	0,495
Antecedentes	Si tiene	0,751	0,343	0,777	0,42	1	0,269	0,439	0,773	—	0,624	1	0,624
	No tiene												
Tipo de esquizofrenia	Orgánica												
	Residual												
	Trastorno esquizofrénico	0,33	0,136	0,516	0,2	0,387	0,186	0,123	0,308	—	0,58	1	0,58
	Paranoide												

El SNP S311C está presente en la población control y en pacientes, sin embargo la distribución genotípica varió entre los mismos. Debido a que en los pacientes sólo se hallaron los genotipos homocigoto dominante y heterocigoto, mientras que en los controles hubieron de los genotipos homocigoto dominante, homocigoto recesivo (2,78%) y heterocigoto. Este polimorfismo ha sido asociado al cambio en la conformación 3D, disminución de la afinidad del receptor por la dopamina y al acoplamiento de la proteínas G (Podder, Pandey, Latha, 2015). No obstante, diferentes estudios de asociación del genoma completo (GWAS) no han demostrado la asociación de la mutación con el desarrollo esquizofrenia en poblaciones como India, China, Japón (Yao et al., 2015). En el caso de la población ecuatoriana en estudio no se puede confirmar ninguna asociación ($p > 0,05$), ya que el número de muestras es reducido.

Así mismo, el polimorfismo Pro319Pro mostró diferente distribución genotípica entre los pacientes y controles, ya que el primer grupo sólo presentó los genotipos homocigoto dominante y heterocigoto, y en los controles homocigoto dominante, homocigoto recesivo (5,56%) y heterocigoto. En el estudio de asociación de Betcheva et al, (2009, p.105) en poblaciones caucásicas de USA no se ha encontrado asociación significativa del polimorfismo, sin embargo enfatizan que diferentes investigaciones en las poblaciones caucásicas de norte de Europa, Australia, España, China, Finlandia, Bulgaria y Rusia si existió asociación (Göllner & Fieder, 2015). Con este trabajo se determinó que en la población de estudio de Ecuador no existe asociación con la esquizofrenia, esto puede ser a causa del número de muestras empleado.

Así mismo, el SNP rs6275 (His-His) presentó todas las variaciones genotípica tanto los controles como los pacientes, aunque en diferentes proporciones para cada uno. Hasta el momento, los análisis de significancia del polimorfismo no ha mostrado relación con esquizofrenia en poblaciones caucásicas, China, Brasil y ecuatoriana (Zai et al., 2008; Lan et al., 2009; Kang et al., 2011).

En el polimorfismo Taq1-B se determinó que tuvo la misma distribución genotípica en pacientes y en controles, con diferente proporción de cada genotipo. Además, se demostró que no tiene asociación significativa alguna en

la población de estudio ($p > 0,05$), ni tampoco en 5 diferentes etnias del sur, oeste y norte de la India y en España, sólo en una población del sur de India se obtuvo una asociación con la esquizofrenia o la hipoactividad dopaminérgica (Vijayan et al., 2007; Lafuente et al., 2008; Singh et al., 2016). Cabe mencionar que existen varios estudios en los que este polimorfismo está mayormente asociado a enfermedades como cardiopatías, alcoholismo, adicción a las drogas y otras enfermedades mentales (Salcedo, 2007; Lu et al., 2013).

En lo que se refiere al polimorfismo ubicado en la posición 113.425.553 se encontró que los genotipos mantenían el mismo comportamiento en pacientes que en controles, debido a que se obtuvo los genotipos homocigoto dominante, homocigoto recesivo y heterocigoto, lo que varió fue la frecuencia en la que se encontraban ($p > 0,05$). Del mismo modo, el polimorfismo no reportado que está en la posición 2.165.110 mostró distribución diferente en los controles y en casos (Tabla 15), dado que los genotipos presentados en paciente fueron homocigoto dominante y heterocigoto, pero en los controles únicamente se identificaron homocigotos dominantes, dándonos diferencias significativas ($p = 0,000334$). Considerando que no están reportados en la base de datos NCBI-SNP se debería ampliar este estudio para corroborar su asociación con la esquizofrenia, o la presencia en la población ecuatoriana, representando así un factor de riesgo único para nosotros.

De la misma manera, se encontró en el polimorfismo CT la presencia de los genotipos homocigoto dominante, homocigoto recesivo y heterocigoto en casos y controles, aunque las proporciones eran diferentes para cada uno de los genotipos. En el análisis estadístico no se encontró significancia en la asociación del polimorfismo con la esquizofrenia ($p \leq 0,05$), lo cual concuerda con los estudios realizados en China (Yi et al., 2012). No obstante, se ha encontrado asociación significativa del polimorfismo en un estudio de adicción a Cannabis y pre-eclampsia (Fernández et al. 2013; Chen, Tong, Zhang, et al., 2015).

En el polimorfismo V81M se obtuvo la misma distribución genotípica en pacientes y en controles, aunque se determinaron diferentes porcentajes para cada uno de los genotipos en ambas poblaciones, esto no fue estadísticamente significativo

($p > 0,05$), así mismo, investigaciones señalaron que el SNP no incide significativamente en la función de la enzima tirosina hidroxilasa, por lo que la síntesis de las catecolaminas como la dopamina no se ve afectada (Rao et al., 2007; Srivastava et al., 2010). Este polimorfismo ha sido mayoritariamente asociado con enfermedades como Parkinson (Tekin et al., 2015).

Con respecto al polimorfismo rs76240471 (Arg-Arg) se identificó la presencia del genotipo homocigoto dominante en pacientes y en controles el genotipo homocigoto dominante y heterocigoto. A pesar de que el polimorfismo se encuentra registrado en la base de datos NCBI-SNP, no se han realizado estudios de asociación a enfermedades, sin embargo se podría realizar una investigación más amplia en esquizofrenia.

Para el polimorfismo P1320 se evidenció tanto en los pacientes como en la población control el genotipo homocigoto dominante y heterocigoto, pero variaron en su frecuencia en cada uno de los genotipos en las dos poblaciones. En el análisis estadístico no obtuvo significancia ($p > 0,05$), no obstante en estudios de asociación en Korea e Irlanda, se ha demostrado que este polimorfismo si tiene asociación con la esquizofrenia (Riley et al., 2009; Hyun et al., 2012).

Así mismo, la variante 1325 mostró una distribución distinta de los genotipos, en pacientes se encontraron todos los genotipos y en los controles se identificaron únicamente homocigotos recesivos y heterocigotos, pero diferentes frecuencias. Las investigaciones demuestran que en poblaciones como Hungría existe asociación con la esquizofrenia (Réthelyi et al., 2009), sin embargo en poblaciones como Irlanda, Malasia y en este caso en la población estudiada de Ecuador no (Schwab et al., 2003; Ning, Foon, Yee, 2015).

En cuanto al polimorfismo P1763 la distribución genotípica fue semejante en los casos y controles, y se encontraron todos los genotipos. Los estudios de asociación del polimorfismo en Korea mostraron que no existe asociación con esquizofrenia en esta población. Además, han realizado análisis en diferentes grupos de personas clasificados por etnias como: blancos, afroamericanos e hispanos, en los cuales sólo existió significancia en blancos (Trost et al., 2013).

9.5.3. Prueba de Odds-ratio entre población afectada y control.

La prueba de Odds-ratio se realizó para cada uno de los polimorfismos en relación a los genotipos obtenidos, se determinó que ninguno de los polimorfismos representa un riesgo en el desarrollo de la enfermedad ($p > 0,05$). En algunos casos no se pudo determinar debido a la presencia de valores de 0 como se detalla en la Tabla 16.

Tabla 16. Valores de Odds ratio de cada polimorfismo en relación a los genotipos obtenidos.

SNPs	Genotipo	Casos (n=20)	Control (n=36)	Odds-ratio	Valor de p	Intervalo de confianza 95%	
						Inferior	Superior
S311C	C-C	15	31	1	-	-	-
	C-G	5	4	2,583	0,352	0,605	11,036
	G-G	0	1	-	-	-	-
	C/C+C/G	20	35	1,181	0,853	0,517	2,697
PRO319PRO	C-C	14	27	1	-	-	-
	C-T	6	7	1,653	0,652	0,466	5,87
	T-T	0	2	-	-	-	-
	C/C+C/T	20	34	1,1134	0,94	0,485	2,653
HIS-HIS	T-T	4	4	1	-	-	-
	T-C	10	21	0,476	0,604	0,098	2,306
	C-C	6	11	0,545	0,793	0,099	3,0004
	T/T+T/C	14	25	0,56	0,728	0,121	2,593
TAQ1-B	G-G	10	8	1	-	-	-
	G-A	8	22	0,291	0,09	0,085	0,998
	A-A	2	6	0,267	0,309	0,042	1,697
	G/G+G/A	18	30	0,48	0,297	0,16	1,439
113.4250.553	T-T	10	9	1	-	-	-
	T-C	8	21	0,343	0,148	0,102	1,155
	C-C	2	6	0,3	0,371	0,048	1,882
	T/T+T/C	18	30	0,54	0,391	0,185	1,58
CT	T-T	2	3	1	-	-	-
	T-C	11	13	1,269	1	0,179	9,021
	C-C	7	20	0,525	0,919	0,072	3,823
	T/T+T/C	13	16	1,219	1	0,176	8,423

2.165.110	C-C	13	36	1	-	-	-
	C-T	7	0	-	-	-	-
	T-T	0	0	-	-	-	-
V81M	C/C+C/T	20	36	1,538	0,423	0,666	3,554
	A-A	5	4	1			
	G-A	11	16	0,55	0,699	0,12	2,521
	G-G	3	16	0,15	0,084	0,025	0,91
ARG	A/A+G/A	16	20	0,64	0,823	0,147	2,783
	G-G	20	33	1	-	-	-
	G-A	0	3	-	-	-	-
	A-A	0	0	-	-	-	-
P1320	G/G+G/A	20	36	0,917	0,984	0,421	1,998
	C-C	16	30	1			
	C-T	4	6	1,25	1	0,307	5,085
P1763	T-T	0	0	-	-	-	-
	C/C+CT	20	36	1,042	1	0,46	2,357
	T-T	16	34	1	-	-	-
	T-G	4	2	4,25	0,221	0,704	25,669
P1325	G-G	0	0	-	-	-	-
	T/T+T/G	20	36	1,181	0,843	0,527	2,647
	A-A	1	27	1	-	-	-
	A-G	3	9	9	0,135	0,828	97,789
	G-G	16	0	-	-	-	-
	A/A+A/G	4	36	3	0,598	0,317	28,389

La prueba de Odds ratio nos permitió determinar el riesgo que representaba la presencia de cada uno de los SNPs en la población con el desarrollo de la enfermedad, sin embargo no se obtuvo relación alguna ya que todos los casos los valores obtenidos de p fueron mayores a 0,05. De acuerdo al meta análisis de Glatt et al. (2015), S311C si representa riesgo en la esquizofrenia en poblaciones de China. Por otro lado, Pro319Pro se ha estudiado su intervención con el tipo de psicosis que se genera, demostrando que representan un riesgo para los individuos con esquizofrenia (Ramsay et al., 2015). Mientras que el polimorfismo CT ha sido relacionado con el riesgo de que confiere para padecer hipertensión en la población del norte de China (Wang et al., 2008). Así mismo

el SNP V81M, se ha relacionado con el padecimiento y su interacción con la enzima COMT en Parkinson (Bademci, Vance, Wang, 2012).

En definitiva, esta investigación nos permitió determinar el comportamiento de los polimorfismos en los genes *DRD2*, *TH* y *DNTBP1* en la población ecuatoriana. Así mismo, se realizó el análisis de los historiales clínicos donde no se obtuvo relación alguna con los polimorfismos, a excepción de 113.425.553 en el que se encontró relación con la edad actual de pacientes. Posteriormente, el equilibrio de Hardy-Weinberg demostró que únicamente el polimorfismo rs760761 no está en equilibrio ($p > 0,05$). Adicionalmente, la prueba de Fisher demostró que ninguno de los polimorfismos planteados inicialmente están relacionados directamente con el padecimiento de esquizofrenia, debido a que están presentes tanto en casos como en controles. También, se hallaron 4 variantes genéticas no esperadas dentro de las secuencias de los polimorfismos: rs6277, rs760761, 113.425.553 y 2.165.110. Sin embargo, sólo 2.165.110 mostró significancia en la población. Finalmente, se estableció mediante la prueba de Odds ratio que ninguna de las variantes genéticas representan un riesgo para el desarrollo de esquizofrenia en los ecuatorianos. Nuestros resultados concuerdan y a la vez no con varios estudios en diferentes países, evidenciado que son importantes los estudios poblacionales, ya que la estructura genética varía de acuerdo a factores como el mestizaje, aislamiento geográfico, factores ambientales, etc. Si en futuro estamos apuntando hacia farmacogenómica es bastante importante tener las poblaciones caracterizadas genéticamente, ya que tendremos identificados grupos étnicos con polimorfismos de riesgo, otros protectores y velocidad de metabolizadores.

10. CONCLUSIONES

Los polimorfismos S311C, Pro319Pro, Taq1-B, V81M, P1320, P1325, P1763, His-His y 113.425.553 están presentes tanto en pacientes como en controles, lo que evidencia la ausencia de implicación en el desarrollo clínico de esquizofrenia en la población estudiada.

El SNP en la posición 2.165.110 presenta diferencias en la distribución de los genotipos en casos y en controles, lo cual denota su asociación significativa $p = 0,000334$ con la enfermedad.

El polimorfismo Arg-Arg tiene distinta distribución en pacientes y en la población control, lo cual denota una ausencia de relación con la esquizofrenia.

El estudio reportar por primera vez la presencia de dos polimorfismos que están en la posición 113.425.553 y 2.165.110, y dos polimorfismo reportados Arg-Arg e His-His.

Existe relación entre el polimorfismo en la posición 113.425.553 y la edad actual de los pacientes. Sin embargo, ninguno de los datos adicionales de las historias clínicas de los pacientes con esquizofrenia mostró relación con los polimorfismos.

Los polimorfismos His-His, Taq1-B, 113.425.110, CT, P1320 y P1763 obtuvieron semejante distribución en pacientes y en controles, a pesar de que el porcentaje en el que se presentan los genotipos varía.

Los polimorfismos S311C, Pro319Pro, Taq1-B, V81M, P1320, P1325, His-His, 113.425.553 y 2.165.110 se encuentran en equilibrio de Hardy-Weingber, con excepción del SNP Arg-Arg no se encuentra en equilibrio, debido a mutaciones generadas por fuerzas evolutivas o por el tamaño reducido de la muestra.

11. RECOMENDACIONES

Se debe contemplar la posibilidad de manejar un número mayor de muestras de los casos, mediante la búsqueda de acuerdos con hospitales psiquiátricos tanto públicos como privados que cuenten con pacientes con la enfermedad.

Se recomienda que la información del hospital sea más detallada, actualizada y completa para cada uno de los pacientes, para asegurar que el análisis de resultados sea más preciso

Realizar alícuotas de los reactivos para evitar contaminación durante la manipulación, del mismo modo se debe hacer alícuotas de las muestras madre de ADN.

Comprobar la presencia de los polimorfismos 2.165.110 y 113.425.553 a través de nuevas investigaciones, empleando los mismos cebadores.

De ser factible realizar un análisis del polimorfismo en función de etnias, ya que en el análisis en general no se observó significancia estadística en mestizos.

Considerar la obtención de muestras control de forma aleatoria de tal manera que abarquen todas las etnias presentes en el Ecuador, para que evitar el sesgo dentro de la investigación.

12. REFERENCIAS

- Aberg, K., Adkins, D., Bukszár, J., Webb, B., Caroff, S., Miller, D., & van den Oord, E. (2010). Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects. Recuperado el 16 de mayo del 2016 de: [http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(09\)01091-9/abstract](http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(09)01091-9/abstract).
- Albeleira, G. (2012). Esquizofrenia. Recuperado el 16 de mayo de 2016 de: <file:///C:/Users/mega/Downloads/Dialnet-Esquizofrenia-4018442.pdf>.
- Almaguer, L. (2013). Esquizofrenia: genética, ambiente social y complejidad. Recuperado el 30 de mayo del 2016 de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000200009.
- Alonso, J. (2013). Primeros pasos para el análisis de las lesiones en secuencias específicas del ADN de ciervo: secuenciación del ADN. Recuperado el 25 de mayo de 2016 de: http://mobile.buleria.unileon.es/bitstream/handle/10612/3503/06.AC_C.No11siguiendo%20la%20pista2.pdf?sequence=1.
- Andrews, C. (2010). The Hardy-Weinberg Principle. Recuperado el 16 de mayo del 2016 de: <http://www.nature.com/scitable/knowledge/library/the-hardy-weinberg-principle-13235724>.
- Ankenman, R., & Salvatore, M. F. (2006). Low dose alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) in the treatment of dystonia and dyskinesia. Recuperado el 16 de mayo del 2016 de: <http://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/jnp.2007.19.1.65>.
- Aparaci, M. (2006). Polimorfismos en los receptores dopaminérgicos d2 y d3, y en el transportador de dopamina dat, y su relación con el riesgo de síntomas extrapiramidales por antipsicóticos y con el riesgo de esquizofrenia. Recuperado el 22 de mayo de 2016 de: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/34808/1/MAV_TESIS.pdf.

- Araujo, R & Estrella, W (2010). Tres miradas, una apuesta: aproximaciones teóricas a la esquizofrenia. Recuperado el 20 de mayo del 2016 de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=27117252002>.
- Arcilla, V., García, E., Gómez, N., Montenegro, G & Silva, L. (2015). Herramientas estadísticas en los artículos publicados en una revista de salud pública durante el periodo 2013-2014: estudio bibliométrico transversal. Recuperado el 08 de junio de 2016 de: http://lcsilva.sbhac.net/Articulos/68.Herramientas_estadisticas_en_revista_de_SP.pdf.
- Avilés, G. (2014). Caracterización de pacientes con esquizofrenia. Recuperado el 13 de junio de 2016 de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000500002.
- Bademci, G., Vance, J & Wang, L. (2012). Tyrosine Hydroxylase Gene: Another Piece of the Genetic Puzzle of Parkinson's Disease. Recuperado el 15 de junio del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973181/#!po=20.5882>.
- Bahena, R., Flores, G & Arias, J. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. Recuperado el 17 de mayo del 2016 de: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb001116.pdf>.
- Barbero, A. (2015). Esquizofrenia y tratamiento farmacológico. Recuperado el 17 de mayo del 2016 de: <http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2015/11/26/1448545704465act3.pdf>.
- Barrio, E. (2004). La mortalidad en la esquizofrenia. Recuperado el 9 de Agosto de 2016 de: <http://www.revistahph.sld.cu/hph0104/hph07104.htm>.
- Belfort, E. (2004). Consenso Esquizofrenia. Recuperado el 06 de Diciembre del 2015 de: <http://apalweb.org/docs/consenso.pdf>.

- Bentall, R. (2004). *Reconstructing Schizophrenia*. (1^a. Ed). New York, USA, p 10-15.
- Bergen, S., O'Dushlaine, C., Lee, P., Fanous, A., Ruderfer, D & Ripke, S. (2014). Genetic modifiers and subtypes in schizophrenia: Investigations of age at onset, severity, sex and family history. Recuperado el 30 de marzo del 2016 de: [http://www.schres-journal.com/article/S0920-9964\(14\)00053-X/abstract](http://www.schres-journal.com/article/S0920-9964(14)00053-X/abstract).
- Bertolino, A., Fazio, L., Caforio, G., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., Giorgio, Taurisano, P., Papp, A., Pinsonneault, J., Wang, D., Nardini, M., Popolizio, T & Sadee, W. (2009). Functional variants of the dopamine receptor D2 gene modulate prefronto-striatal phenotypes in schizophrenia. Recuperado el 10 de junio del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2640212/>.
- Betcheva, E., Mushiroda, T., Takahashi, A., Kubo, M., Karachanak, S., Zaharieva, I., Vazharova, R., Dimova, I., Milanova, V., Tolev, T., Kirov, G., Owen, M., O'Donovan, M., Kamatani, N., Nakamura, Y & Toncheva, D. (2009). Case-control association study of 59 candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <http://www.nature.com/jhg/journal/v54/n2/full/jhg200814a.html>.
- Bray, N., Preece, A., Williams, N., Moskvina, V., Buckland, P., Owen, M & O'Donovan, M. (2005). Haplotypes at the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene locus mediate risk for schizophrenia through reduced DTNBP1 expression. Recuperado el 22 de mayo del 2016 de: <http://hmg.oxfordjournals.org/content/14/14/1947.full>.
- Breen, G., Brown, J., Maude, S., Fox, H., Collier, T., Arranz, M., Shaw, D., & Clair, D. (1998). -141 C Del/Ins Polymorphism of the Dopamine Receptor 2 Gene is Associated With Schizophrenia in a British Population. Recuperado el 12 de diciembre del 2016 de: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990820\)88:4%3C407::AID-AJMG19%3E3.0.CO;2-3/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(19990820)88:4%3C407::AID-AJMG19%3E3.0.CO;2-3/abstract).

- Bressan, R., Bigliani, V & Pilowsky, L. (2001). Neuroimagen de receptores D2 de dopamina na esquizofrenia. Recuperado el 6 de diciembre del 2016 de: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462001000500014&script=sci_arttext&lng=es
- Burdick, K., Goldberg, T., Funke, B., Bates, J., Lencz, T., Kucherlapati, R & Malhotra, A. (2006). DTNBP1 genotype influences cognitive decline in schizophrenia. Recuperado el 17 de mayo del 2016 de: [http://www.schres-journal.com/article/S0920-9964\(06\)00396-3/abstract](http://www.schres-journal.com/article/S0920-9964(06)00396-3/abstract).
- Carrera, N. (2012). Estudio genético en esquizofrenia análisis de variantes funcionales para la identificación de factores de predisposición. Recuperado el 18 de mayo de 2016 de: https://dspace.usc.es/bitstream/10347/5130/1/REP_215.pdf.
- Carlsson, A & Carlsson, M. L. (2006). A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. Recuperado el 18 de mayo del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181749/>.
- Castillo, I. (2001). Sintomatología positiva y negativa en trastornos psicóticos inducidos por sustancias. Norte, 15 de Abril del 2016 de. <http://documentacion.aen.es/pdf/revista-norte/volumen-iv/revista-11/011-sintomatologia-positiva-y-negativa-en-trastornos-psicoticos-inducidos-por-sustancias.pdf>.
- Cavieres, A & Valdebenito, M. (2005). Funcionamiento cognitivo y calidad de vida en la esquizofrenia. Recuperado el 17 de mayo de 2016 de: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272005000200003.
- Cerda, J., Vera, C & Rada, G. (2013). Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. Recuperado el 08 de junio de 2016 de: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013001000014.
- Cernovsky, Z., Landmark, J & O'Reilly, R. (2002). Edad de inicio y modelos clínicos en la Esquizofrenia. Recuperado el 13 de junio de 2016 de:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1579-699X2002000300006.

- Chen, Y., Tong, X & Zhang, W. (2015). Study of follicle-stimulating hormone receptor and tyrosine hydroxylase polymorphisms and pre-eclampsia in Chinese Han population. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <http://europepmc.org/abstract/med/20646572>.
- Cho, H., Kang, G., Choi, E., Park, M., Lee, J., & Kim, L. (2009). Association between antipsychotics-induced restless legs syndrome and tyrosine hydroxylase gene polymorphism. 10 de junio del 2016 de: <http://synapse.koreamed.org/search.php?where=aview&id=10.4306/pi.2009.6.3.211&code=0162PI&vmode=FULL>.
- Chuaqui, J. (2006). Esquizofrenia, género, deberes sociales y participación en la familia. Recuperado el 13 de junio del 2016 de: http://www.uvm.cl/csonline/2006_2/pdf/chuaqui.pdf.
- Dávila, R. (2014). Estudio genético de asociación de polimorfismos de riesgo en dos patologías psiquiátricas: esquizofrenia y trastorno bipolar. Recuperado el 09 de mayo de 2016 de: <http://eprints.ucm.es/27784/1/T35577.pdf>.
- De la Fuente, R. (2014). Etiología y Fisiopatogenia. *Salud Mental*, 37(1), s1- s38.
- Díaz, J. (2014). Optimización del uso de antipsicóticos en esquizofrenia. Recuperado el 16 de mayo de 2016 de: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/RUIZ%20DIAZ,%20JENNIFER.pdf>.
- Díez, J., Hoenicka, J., Martínez, I., Aragüés, M., Rodríguez, R., Jiménez, A., Ponce, G., Rubio, G., & Palomo, T. (2007). Polimorfismo Val 158Met de COMT y esquizofrenia: estudio de asociación en una muestra de pacientes españoles. Recuperado el 16 de marzo del 2016 de: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-polimorfismo-val-158met-comt-esquizofrenia-13097467>
- Dubertret, C., Gouya, L., Hanoun, N., Deybach, J., Adés, J., Hamon, M., Gorwood, P. (2004). The 3Vregion of the DRD2 gene is involved in genetic

susceptibility to schizophrenia. Recuperado el 16 de mayo del 2016 de: [http://www.schres-journal.com/article/S0920-9964\(03\)00220-2/abstract](http://www.schres-journal.com/article/S0920-9964(03)00220-2/abstract).

Escalona, M., Álvarez, O., & Reyes, J. (2013). Genetic and Nongenetic Risk Factors Associated with Schizophrenia. Recuperado el 25 de marzo del 2016 de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000200003.

Espinoza, A., Derito, N & Martínez, G. (2006). Inicio y curso del proceso Esquizofrénico. Recuperado el 16 de mayo de 2016 de: <http://alcmeon.com.ar/13/51/moncha1.htm>.

Fernández, N., Roncero, C., Grau, L., Barral, C., Prat, G., Rodriguez, L., Sánchez, C., Gratacós, M., Ramos, J., Casas, M., Ribasés, M & Cormand, B. Association study of 37 genes related to serotonin and dopamine neurotransmission and neurotrophic factors in cocaine dependence. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/gbb.12013/full>.

Fresán, A., de la Fuente Sandoval, C., Juárez, F., Loyzaga, C., Meyenberg, N., García, M., Nicolini, H & Apiquian, R. (2005). Características sociodemográficas asociadas a la conducta violenta en la esquizofrenia. Recuperado el 14 de junio de 2016 de: http://sid.usal.es/idocs/F8/ART13434/caracteristicas_sociodemograficas_asociadas.pdf.

Fuentealba, R (2011). Esquizofrenia y Tiroiditis de Hashimoto. Descripción de un Caso Clínico. Recuperado el 16 de mayo del 2016 de: <http://www.sopnia.com/boletines/Revista%20SOPNIA%202011-2.pdf>.

Fuentes, I., Romero, M., Dasí, C & Ruiz, J. (2010). Versión abreviada del WAIS-III para su uso en la evaluación de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Recuperado el 9 de Agosto de 2016 de: <http://www.psicothema.com/pdf/3716.pdf>.

Funke, B., Finn, T, Plocik, M, Lago, S., DeRosse, P., Kane, M & Malhotra, A. (2004). Asociación de la DTNBP1 Locus con esquizofrenia en una población

de Estados Unidos. Recuperado el 18 de mayo del 2016 de: <http://www.revistahph.sld.cu/Revista%202-2012/hphrev2-12-1.html>.

García, J., Miranda, M., López, C., Palacio, C., Gómez, J & Ospina, J. (2005). Esquizofrenia y neurodesarrollo. *Scielo*, 34(1), 84-87.

García-Portilla, M., Gomar, J., Bobes-Bascaran, M., Menendez, I., Saiza, P., Muñiz, J., Arango, C., Patterson, T., Harvey, P., Bobes, J & Goldberg, T. (2014). Desarrollo de la versión española de la Escala Breve para la Evaluación de la Capacidad Funcional [Sp-UPSA-Brief] para pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar. Recuperado el 9 de Agosto de 2016 de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888989114000597>.

Gaviria, S. (2006). Estrés prenatal, neurodesarrollo y psicopatología. Recuperado el 27 de abril del 2016 de: <http://bdigital.ces.edu.co:8080/repositorio/bitstream/10946/3858/1/2.pdf>.

Gejman, P & Sanders, A. (2012). La etiología de la esquizofrenia. Recuperado el 30 de marzo del 2016 de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000300007

Gilbert, J & Villena, A. (2014). Fármacos glutamatérgicos en tratamiento de la esquizofrenia. Recuperado el 20 de junio del 2016 de: <http://actaspsiquiatria.es/repositorio/16/91/ESP/16-91-ESP-234-241-505102.pdf>.

Giménez, C (2012). Bases moleculares de la esquizofrenia. Recuperado el 23 de mayo del 2016 de: http://digital.csic.es/bitstream/10261/111513/1/C_Gimenez_Bases_moleculares.pdf

Glatt, J., Faraone, V., Lasky, A., Kanazawa, T., Hwu, H., Tsuang, M. (2008). Family-based association testing strongly implicates DRD2 as a risk gene for schizophrenia in Han Chinese from Taiwan. Recuperado el 15 de junio del 2016 de: <http://www.nature.com/mp/journal/v14/n9/full/mp200830a.html>.

Göllner, T & Fieder, M. (2015). Selection in the dopamine receptor 2 gene: New candidate SNPs for disease-related studies. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <https://peerj.com/preprints/1083.pdf>.

- González, S., Felipe, M., Llanes, Y., Olivia, I., Moreno, R. (2015). Factores de riesgo del deterioro cognitivo en esquizofrénicos y en pacientes epilépticos. Recuperado el 14 de junio de 2016 de: [http://www.revistahph.sld.cu/2015/Nro%202/factores %2 0de%20riesgo.html](http://www.revistahph.sld.cu/2015/Nro%202/factores%20de%20riesgo.html).
- Guízar, D., Saracco, R & Fresán, A. (2012). Rasgos de personalidad en pacientes con esquizofrenia. *Salud Menta*, 35(4), 339-344.
- Harrison, P & Weinberger, D. (2005). Genes de la esquizofrenia, la expresión génica, y neuropatología: en la cuestión de su convergencia. Recuperado el 22 de mayo de 2016 de: <http://www.nature.com/mp/journal/v10/n1/full/4001558a.html#bib365>.
- Hartling, L., Setta, A., Dursun, S., Mousavi, S., Pasichnyk, D & Newton, A. (2012). Antipsychotics in adults with Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation Medications: A Systematic Review and Meta-analysis. Recuperado el 17 de mayo de 2016 de: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1363530>.
- Heimann, C. (2012). Antipsicóticos en esquizofrenia. Revisión de guías internacionales actuales. Recuperado el 17 de mayo de 2016 de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-57352015000100006&script=sci_arttext.
- Howes, O & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Oxford Journals*, 33(3), 549-562.
- Hulegar, A., Baugh, J & Yeragani, V. (2012) .Paul Eugen Bleuler y el Origen del término esquizofrenia. Recuperado el 17 de mayo del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339235/>.
- Hyun, J. (2013). Dopamine Signaling in reward-related behaviors. Recuperado el 19 de mayo del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3795306/#!po=18.7500>.
- Hyun, J., Sun, J., Ryu, S., Oh, S., Noh, J., Kyeong, W., Park, T., Sang, Y., Lee, D., Soo, J & Sue, K. (2012). Association of genetic variations in DNTBP1 with

cognitive function in schizophrenia patients and healthy subjects. Recuperado el 15 de junio del 2016 de: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.32091/epdf?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=scholar.google.com.ec&purchase_site_license=LICENSE_DENIED.

IESM. (2006). Sistema de Salud Mental del Ecuador. Recuperado el 12 de mayo de 2016 de: http://www.who.int/mental_health/ecuador_who_aims_report.pdf.

Iniesta, R., Guinó, E & Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. Recuperado el 08 de junio de 2016 de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000400011.

Iwata, Y., Matsumoto, H., Minabe, Y., Osada, N., Nakamura, K., Sekizawa, T., Suzuki, K., Sekine, Y., Takei, N., & Mori, N. (2003). Early-Onset Schizophrenia and Dopamine-Related Gene Polymorphism. Recuperado el 25 de mayo del 2016 de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.10759/full?wol1URL=/doi/10.1002/ajmg.b.10759/full®ionCode=EC&identityKey=84117192-8b53-4185-9a52-737be64eac96>

Jiménez, A., Gobernado, I & Sánchez, A. (2012). Secuenciación de genoma completo: un salto cualitativo en los estudios genéticos. Recuperado el 25 de mayo de 2016 de: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/5411/bh110692.pdf>.

Jiménez, R & Vázquez, A. (2012). Esquizofrenia y género. Recuperado el 13 de junio de 2016 de: <http://www.apuntesdepsicologia.es/index.php/revista/article/viewFile/423/343>.

Jönsson, G., Sillén, A., Vares, M., Ekholm, B., Terenius, L & Sedvall, G. (2003). Dopamine D2 receptor gene Ser311Cys variant and schizophrenia:

association study and meta-analysis. Recuperado el 13 de junio del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707934>.

Kang, C., Domingues, S., Sainz, E., Domingues, F., Drayna, D & Moretti-Ferreira, D. (2011). Evaluation of the association between polymorphisms at the DRD2 locus and stuttering. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474249/#!po=25.0000>.

Kang, G., Foon, S & Yee, P. (2015). Genetic association of single nucleotide polymorphisms in dystrobrevin binding protein 1 gene with schizophrenia in a Malaysian population. Recuperado el 18 de mayo del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530642/>.

Kurumaji, A., Kuruda, T., Yamada, K., Yoshikawa, T & Turo, M. (2001). An association of the polymorphic repeat of tetranucleotide (TCAT) in the first intron of the human tyrosine hydroxylase gene with schizophrenia in a Japanese sample. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs007020170069>.

Lafuente, A., Bernardo, M., Mas, S., Crescenti, A., Aparici, M., Gasso, P., Gotib, J., Sánchez, V., Catalan, R & Carne, X. (2008). 141C Ins/Del polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in a Spanish population. *Psychiatric Genetics*, 18(1), 122-127.

Lan, J., Song, M., Pan, C., Zhuang, G., Wang, Y., Ma, W., Chu, Q., Lai, Q., Xu, F., Li, Y., Liu, L & Wang, W. (2011). Association between dopaminergic genes (SLC6A3 and DRD2) and stuttering among Han Chinese. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: http://www.nature.com/jhg/journal/v54/n8/full/jhg2009_60a.html.

Lane, Y., Lee, C., Chang, C., Lu, T., Huang, H., & Chang, H. (2004). Effects of dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(04), 461-470.

Li, T., Zhang, F., Liu, X., Sun, X., Sham, P., Crombie, C., Ma, X., Wang, Q., Meng, H., Deng, W., Yates, P., Hu, X., Walker, N., Murray, R., Clair, S & Collier, D.

- (2005). Identifying potential risk haplotypes for schizophrenia at the DTNBP1 locus in Han Chinese and Scottish populations. Recuperado el 18 de mayo del 2016 de: <http://www.nature.com/mp/journal/v10/n11/abs/4001718a.html>.
- López, B & Ibarra, M. (2013). Esquizofrenia. Recuperado el 17 de mayo de 2016 de: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682013000800004&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
- Lu, Y., Tayebi, N., Li, H., Saha, N., Yang, H & Heng, C. (2012). Association of CETP Taq1B and -629C > A polymorphisms with coronary artery disease and lipid levels in the multi-ethnic Singaporean population. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <http://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-12-85>.
- Mari, J & Leitão, R. (2000). A epidemiologia da esquizofrenia. Recuperado el 9 de Agosto de 2016 de: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462000000500006&script=sci_arttext.
- Martínez, G. (2015). Alteraciones pragmáticas de la comunicación verbal en pacientes con esquizofrenia. Recuperado el 11 de mayo de 2016 de: <file:///C:/Users/mega/Downloads/504-1333-1-SM.pdf>.
- Masa, S. (2012). Esquizofrenia y Teoría de la Mente. Recuperado el 13 de mayo de 2016 de: http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/315/TDUEX_2012_Masa_Moreno.pdf?sequence=1.
- Miranda, A., Bedoya, G., Campo, O., García, J., Palacio, C., López, C., Calle, J., López, M., Ruiz, A & Ospina, J. (2005). Análisis de ligamiento de esquizofrenia con genes del neurodesarrollo mediante cinco marcadores Microsatélites. Recuperado el 08 de junio del 2016 de: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RNP/article/view/1579>.
- Molina, J., González, H., Cuartero, M., Lerma, I & Andrade, C. (2008). Esquizofrenia: una revisión de las diferencias de género desde la perspectiva hormonal. Recuperado el 13 de junio de 2016 de:

<http://documentacion.aen.es/pdf/revista-norte/volumen-vii/revista-30/039-esquizofrenia-una-revision-de-las-diferencias-de-genero-desde-la-perspectiva-hormonal-esquizofren.pdf>.

Moreno, A., Baldes, T., Pereira, M., Lizano, A., Armas, R., Medina, R., Contreras, S., Dassari, A., Katz, I., Levinson, D., Jacques, J., Escamilla, M & Reventós, H. (2002). Resultados de la categorización de una muestra de pacientes con diagnóstico de egreso de esquizofrenia. Recuperado el 13 de junio de 2016 de: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022002000200006.

Moreno, B., Martín, C & Almenara, J. (2014). Revisión crítica de las fuentes de variabilidad en la medición de la prevalencia de esquizofrenia. Recuperado el 18 de mayo del 2016 de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v37n2/v37n2a6.pdf>.

Mutsuddi, M., Morris, W., Waggoner, G., Daly, J., Scolnick, M., & Sklar, P. (2006). Analysis of High-Resolution HapMap of DTNBP1 (Dysbindin) Suggests No Consistency between Reported Common Variant Associations and Schizophrenia. Recuperado el 17 de mayo del 2016 de: [http://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297\(07\)60833-7](http://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297(07)60833-7).

Navarro, E., Calero, M & Calero, M. (2014). Diferencias entre hombres y mujeres mayores en funcionamiento cognitivo y calidad de vida. Recuperado el 10 de Agosto del 2016 de: <http://www.formacionasunivep.com/ejhpe/index.php/journal/article/view/79/66>.

Navarro, N. (2012). Evaluación de la toma de perspectiva en esquizofrenia a través de la teoría de los marcos relacionales. Recuperado el 16 de mayo de 2016 de: <http://repositorio.ual.es:8080/jspui/bitstream/10835/2046/1/Noelia.pdf>.

Ning, G., Foon, S & Yee, P. (2015). Genetic association of single nucleotide polymorphisms in dystrobrevin binding protein 1 gene with schizophrenia in a Malaysian population. Recuperado el 15 de junio del 2016 de: <http://>

www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-47572015000200138&script=sci_arttext

Núñez, A., Frómeta, C & Hechavarria, D. (2013). Factores ambientales y genéticos asociados a la esquizofrenia paranoide en el área de salud. Recuperado el 13 de junio de 2016 de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000200005.

Núñez, C., Montoya, C & Hechavarria, D. (2013). Factores ambientales y genéticos asociados a la esquizofrenia paranoide en el área de salud. Recuperado el 11 de Agosto de 2016 de: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol29_2_13/mgi05213.htm.

Ocete, M & Zarzuelo, A. (2014). Tratamiento de la esquizofrenia. Recuperado el 17 de mayo de 2016 de: <http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2015/2/27/142503413691933-43%20ACTUALIZACIONES%202.qxd.pdf>.

Ojeda, N., Sánchez, P., Elizagárate, E., Yöller, A., Ezcurra, J., Ramírez, I & Ballesteros, J. (2007). Evolución de los síntomas cognitivos en la esquizofrenia: una revisión de la literatura. Recuperado el 17 de mayo de 2016 de: http://sid.usal.es/idocs/F8/ART12879/evolucion_sintomas_cognitivos.pdf.

Oliván, C. (2016). Genética de la esquizofrenia. Madrid, España. Editorial Área de Innovación y Desarrollo, Primera edición, pp 9-86.

Opolka, J., Rascati, K., Brown, C., & Gibson, J. (2014). Ethnicity and Prescription Patterns for Haloperidol, Risperidone, and Olanzapine. Recuperado el 05 de septiembre del 2016 de: http://ps.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.p.s.55.2.151?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed

Organización Mundial de la Salud. (2016). Esquizofrenia. Recuperado el 06 de Diciembre del 2015 de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>.

- Owen, M. (2012). Implications of Genetic Findings for Understanding Schizophrenia. Recuperado el 20 de mayo del 2016 de: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/38/5/904.short>.
- Pacheco, A & Reventós, H. (2004). Genética de la esquizofrenia: avances en el estudio de genes candidatos. Recuperado el 22 de mayo de 2016 de: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300007.
- Pae, C., Mandelli, L., De Ronchi, D., Kim, J., Jun, T., Patkar, A & Serretti, A. Dysbindin gene (DTNBP1) and schizophrenia in Korean population. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. Recuperado el 9 de Agosto del 2016 de: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00406-008-0830-y>.
- Pal, P., Mihanović, M., Molnar, S., Xi, H., Sun, G., Guha, S & Rudan, P. (2009). Association of Tagging Single Nucleotide Polymorphisms on 8 Candidate Genes in Dopaminergic Pathway with Schizophrenia in Croatian Population. Recuperado el 18 de mayo del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728391/>.
- Parellada, E. (2001). Neurodesarrollo frente a neurodegeneración: hipótesis neuroanatómicas de la esquizofrenia. Recuperado el 13 de junio del 2016 de: <http://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo-neurodesarrollo-frente-neurodegeneracion-hipotesis-neuroanatomicas-13024589>
- Pérez, E., Melendez, R., Rice, M., Conley, R & Roberts, R. (2012). Dopamine pathology in schizophrenia: analysis of total and phosphorylated tyrosine hydroxylase in the substantia nigra. Recuperado el 22 de mayo del 2016 de: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.270.4159&rep=rep1&type=pdf>.
- Pérez, M. (2012). Esquizofrenia y cultura moderna: razones de la locura. Recuperado el 5 de septiembre del 2016 de: <http://www.psicothema.com/pdf/3970.pdf>

- Pérez-Álvarez, M. (2012). Esquizofrenia y cultura moderna: razones de la locura. Recuperado el 15 de Agosto del 2016 de: <http://www.unioviedo.es/reunido/index.php/PST/article/view/9095/8959>.
- Pino, O., Guilera, G., Gómez, J., Najas, A., Rufián, S & Rojo, E. (2014). Neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión sobre las teorías de la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr*, 42(4), 185-195.
- Podder, A., Pandey, D & Latha, N. (2015). Investigating the structural impact of S311C mutation in DRD2 receptor by molecular dynamics & docking studies. Recuperado el 5 de septiembre del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26805384>.
- Porras-Borja, F. (2015). Gen DRD2, TH y DNTBP1 en la sintomatología de pacientes esquizofrénicos tratados con haloperidol en el Instituto Psiquiátrico "Sagrado Corazón" de la ciudad de Quito. Universidad Central del Ecuador.
- Ramos, R & Espino, I. (2015). Actualización en Esquizofrenia Ultrarresistente al Tratamiento. Recuperado el 10 de mayo de 2016 de: http://www.adamedfarma.es/wp-content/uploads/2015/05/Actualizaci%C3%B3n-en-esquizofrenia-ultrarresistente-al-tratamiento_opt.pdf#page=48.
- Ramsay, H., Barnett, J., Miettunen, J., Mukkala, S., Mäki, P., Liuhanen, J., Murray, G., Riitta, M., Orilla, H., Paunio, T & Veijola, J. (2015). Association between Dopamine Receptor D2 (DRD2) Variations rs6277 and rs1800497 and Cognitive Performance According to Risk Type for Psychosis: A Nested Case Control Study in a Finnish Population Sample. Recuperado el 15 de junio del 2016 de: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0127602>.
- Rao, F., Zhang, L., Wessel, J., Zhang, K., Wen, G., Kennedy, B., Rana, B., Das, M., Rodriguez, J., Smith, D., Cadman, P., Salem, R., Mahata, S., Schork, N., Taupenot, L., Ziegler, M & O'Connor, D. (2007). Tyrosine Hydroxylase, the Rate-Limiting Enzyme in Catecholamine Biosynthesis. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <http://circ.ahajournals.org/content/116/9/993.full>.

- Raventós, H. (2003). Bases genéticas de la esquizofrenia: “nurture vrs nature”. Recuperado el 18 de mayo del 2016 de: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0258-64442003000100007
- Réthelyi, J., Bakker, S., Polgár, P., Czobor, P., Strengman, E., Pásztor, P., Kahn, R & Bitter, S. (2009). Association study of NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, and PIP5K2A with Schizophrenia and symptom severity in a Hungarian sample. Recuperado el 15 de junio del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937977>.
- Riaza, S., García, R., Quintero, R., Chinchilla, A., Correas, J., Vega, M & Saiz, J. (2004). Etiopatogenia de la esquizofrenia: el valor de la neurobiología, el neurodesarrollo y la neurodegeneración. 25 de mayo del 2016 de: https://www.researchgate.net/publication/28172274_Etiopatogenia_de_la_esquizofrenia_el_valor_de_la_neurobiologia_el_neurodesarrollo_y_la_neurodegeneracion.
- Riley, B., Kuo, P., Maher, B., Fanous, A., Sun, J., Wormley, B., O'Neill, A., Walsh, D., Zhao & Z., Kendler, K. (2009). The dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene is associated with schizophrenia in the Irish Case Control Study of Schizophrenia (ICCSS) sample. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2783814/>.
- Ripke, S & O'Donovan, M. (2014). Biological Insights from 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. Recuperado el 10 de mayo del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112379/>.
- Rodríguez, C. (2012). Diferentes propuestas para entender la esquizofrenia. Recuperado el 20 de marzo del 2016 de: http://www.medigraphic.com/pdfs/arc_neu/ane-2012/ane124f.pdf
- Rodríguez, J., Kohn, R & Aguilar-Gaxiola, S. (2009). Epidemiología de los trastornos mentales en Latinoamérica y Caribe. Recuperado el 9 de Agosto de 2016 de: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/740/9789275316320.pdf?sequence>.

- Rodríguez, J., Santiago, G., Cubas, A., Winter, M., León, P., Guerra, L & Martín, J. (2013). Cognición social en pacientes con esquizofrenia, familiares de primer grado y controles sanos. Comparación entre grupos y análisis de variables clínicas y sociodemográficas relacionadas. Recuperado el 27 de mayo del 2016 de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S188898911200208X>.
- Rodríguez, M., Castro, M., Sanhueza, M., del Valle, A & Martínez, J. (2011). Calidad de vida en pacientes esquizofrénicos. Recuperado el 9 de Agosto del 2016 de: <http://www.scielo.org.co/pdf/aqui/v11n1/v11n1a06.pdf>.
- Rowland, L. P., & Pedley, T. A. (2011). Neurología de Merritt. Madrid. Lippincott Williams & Wilkins, pp 56-78.
- Sadee, W. (2009). Functional variants of dopamine receptor D2 gene modulate prefronto-strial phenotypes in schizophrenia. Recuperado el 6 de mayo del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829695>.
- Saiz, J., Vega, C & Sánchez, P. (2010). Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. Recuperado el 28 de abril del 2016 de: <http://www.redalyc.org/pdf/1806/180615360004.pdf>.
- Salcedo, A. (2007). Aspectos Genéticos relacionados con el Alcoholismo. Recuperado el 14 de junio de 2016 de: http://www.henrry.tipica.org/xwuqiwasjlhasdf7985644Tipica2/pdf/N2V3_Salcedo_aspectos_geneticos_relacionado_s_con_alcoholismo.pdf
- Sambataro, F., Fazio, L., Taurisano, P., Gelao, B., Porcelli, A., Mancini, M., Sinibaldi, L., Ursini, G., Masellis R., Caforio, G., Giorgio, A., Niccoli, A., Popolizio, T., Blasi, G & Bertolino, A. (2011). DRD2 Genotype- based variation of default mode network activity and of its relationship with striatal DAT binding. Recuperado el 19 de mayo del 2016 de: <https://schizophrenia.bulletin.oxfordjournals.org/content/39/1/206.full>.
- Sánchez, M., Corredor, L & Forero, R. (2010). Descripción molecular de 26 genes asociados con esquizofrenia. Recuperado el 19 de mayo de 2016 de: [file:///C:/Users/mega/Downloads/268-452-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/mega/Downloads/268-452-1-PB%20(1).pdf).

- Sánchez, M., Corredor, L & Forero, R. (2010). Genética de la esquizofrenia: algunos genes candidatos asociados. Recuperado el 24 de mayo del 2016 de:
<http://www.ojs.asociacioncolombianadecienciasbiologicas.org/index.php/accb/article/view/87/87>.
- Sánchez, S. (2014). Modulación de las vías de señalización de Adenosina, Glutamato y Dopamina en Esquizofrenia y Alzheimer posibles interacciones. Recuperado el 11 de mayo de 2016 de:
<file:///C:/Users/mega/Downloads/TESIS%20D%C3%ADaz%20S%C3%A1nchez.pdf>.
- Sawa, A & Snyder, S. (2003). Schizophrenia: Neural Mechanisms for Novel Therapies. Recuperado el 08 de junio del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1430383/>.
- Schwab, S., Knapp, M., Mondabon, S., Hallmayer, J., Borrmann, M., Albus, M., Lerer, B., Rietschel, M., Trixler, M., Maier, W & Wildenauer, D. (2003). Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. Recuperado el 16 de junio del 2016 de:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707605175>.
- Segarra, N & Bernardo, M. (2006). La esquizofrenia, una patología del neurodesarrollo. Recuperado el 10 de mayo de 2016 de: http://mail.jc-edicionesmedicas.com/es/system/files/documentos/p19-5_La_esquizofrenia.pdf.
- Selma, H (2008). Neuropsicología de la esquizofrenia. Recuperado el 08 de junio del 2016 de:
http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-41232008000200002.
- Sepehry, A., Potvin, S., Elie, R. (2008). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a metaanalysis. Recuperado el 18 de junio del 2016 de:

https://www.researchgate.net/publication/6355002_Selective_Serotonin_Re_uptake_Inhibitor_SSRI_Add-On_Therapy_for_the_Negative_Symptoms_of_Schizophrenia.

Siegel, J., Agranoff, B & Albers, R. (1999). *Neuroquímica básica: molecular, celular y aspectos médicos*. 6ª edición. Philadelphia: Lippincott-Cuervo. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20385/>

Singh, G., Talwar, I., Sharma, R., Singh, H., Matharoo, K & Bhanwer, S. (2016). Analysis of ANKK1 (rs1800497) and DRD2 (rs1079597, rs1800498) variants in five ethnic groups from Punjab, North-West India. Recuperado el 20 de junio del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970175>.

Skokou, M., Katrivanou, A., Andriopoulos, L & Gourzis, P. (2012). Sintomatología de las fases activa y prodrómica de la esquizofrenia paranoide de inicio en el joven y de inicio tardío. Recuperado el 17 de mayo de 2016 de: [file:///C:/Users/mega/Downloads/Revista%20de%20Psiquiatr%C3%ADa%20y%20Salud%20Mental%20Volume%205%20issue%203%202012%20\[doi%2010.1016%252Fj.rpsm.2012.03.002\]%20Skokou,%20Maria%3B%20Katrivanou,%20Aggeliki%3B%20Andriopoulos,%20Ioannis%3B%20Gourzis%20-%20Sintomatolog%C3%ADa%20de%20las%20fases%20activa%20y%20.pdf](file:///C:/Users/mega/Downloads/Revista%20de%20Psiquiatr%C3%ADa%20y%20Salud%20Mental%20Volume%205%20issue%203%202012%20[doi%2010.1016%252Fj.rpsm.2012.03.002]%20Skokou,%20Maria%3B%20Katrivanou,%20Aggeliki%3B%20Andriopoulos,%20Ioannis%3B%20Gourzis%20-%20Sintomatolog%C3%ADa%20de%20las%20fases%20activa%20y%20.pdf)

Sotolongo, Y., Oscar, R., Valdés, M., Campos, M & Turró, M. (2004). Esquizofrenia, historia, impacto socioeconómico y atención primaria de salud. Recuperado el 9 de Agosto de 2016 de: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mil/vol33_2_04/mil08204.htm#cargo.

Stefanis, N., Trikalinos, T., Avramopoulos, D., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Ntzani, E., Loannidis, J & Stefanis, C. (2007). Impact of schizophrenia candidate genes on schizotypy and cognitive endophenotypes at the population level. Recuperado el 9 de Agosto del 2016 de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336946?dopt=Abstract>.

Straub, R., Jiang, Y., MacLean, C., Ma, Y., Webb, B., Myakishev, M & Kendler, K. (2002). Genetic Variation in the 6p22.3 Gene DTNBP1, the Human

Ortholog of the Mouse Dysbindin Gene, Is Associated with Schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71(2), 337–348.

Tang, J., Legros, R., Louneva, N., Yeh, L., Cohen, J., Hahn, C., Blake, D., Arnold, S & Talbot, K. (2009). Dysbindin-1 in dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia cases is reduced in an isoform-specific manner unrelated to dysbindin-1 mRNA expression. Recuperado el 22 de mayo del 2016 de: <https://hmg.oxfordjournals.org/content/18/20/3851.full>.

Tekin, I., Carkaci, N., Lewis, M, Mailman, R., Huang, X & Vrana, K. (2015). The V81M variant of tyrosine hydroxylase is associated with more severe freezing of gait in Parkinson's disease. Recuperado el 18 de junio del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26732803>.

Trost, S., Platz, B., Usher, J., Scherk, H., Wobrock, T., Ekawardhani, S., Meyer, J., Reith, W., Falkai, P & Gruber, O. (2013). The DTNBP1 (dysbindin-1) gene variant rs2619522 is associated with variation of hippocampal and prefrontal grey matter volumes in humans. Recuperado el 15 de junio del 2016 de: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00406-012-0320-0>.

Tsutsumi, A., Kanazawa, T., Kikuyama, H., Okugawa, G., Uenishi, H., Miyamoto, T., Matsumoto, N., Koh, J., Shinosaki, K., Kishimoto, T., Yoneda, H & Kinoshita, T. (2009). Genetic Polymorphisms in Dopamine- and Serotonin-Related Genes and Treatment Responses to Risperidone and Perospirone. Recuperado el 20 de junio del 2016 de: <http://synapse.koreamed.org/search.php?where=aview&id=10.4306/pi.2009.6.3.222&code=0162PI&vmode=FULL>

Usall, J & Coromina, M. (2011). Género y esquizofrenia. Recuperado el 13 de junio de 2016 de: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90021172&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revision=1&ty=103&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=1v00n1772a90021172pdf001.pdf.

- Vallejo-Ruiloba, J., & Leal-Cercós, C. (2012). Tratado de psiquiatría. Madrid, España. Marban, pp 18-25.
- Vázquez, G. (2004). ¿ La esquizofrenia empieza en la adolescencia?. Recuperado el 9 de Agosto de 2016 de: <http://www.palermo.edu/cienciassociales/publicaciones/pdf/Psico5/5Psico%2006.pdf>.
- Vélez, H. (2010). Fundamentos Medicina Psiquiatría. Medellín, Colombia, CIB 5ta edición, pp 46-48.
- Vibhuti Srivastava, V., Deshpande, S & Thelma, K. (2010). Dopaminergic Pathway Gene Polymorphisms and Genetic Susceptibility to Schizophrenia among North Indians. *Neuropsychobiology*, 61(1). 64-70.
- Vicente, B., Rioseco, P., Saldivia, S., Kohn, R & Torres, S. (2006). Prevalencia de trastornos psiquiátricos en Latinoamérica: revisión crítica. Recuperado el 09 de Agosto de 2016 de: http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/33529105/v34n4a04.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAJ56TQJRTWSM TNPEA&Expires=1470768614&Signature=ZL9uH0g%2F%2FFvI%2FeyffR0g74NPw1Q%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DPrevalencia_de_trastornos_psiquiatricos.pdf.
- Vijayan, N., Bhaskaran, S., Koshy, L., Natarajan, C., Srinivas, L., Nair, C., Allencherry, P & Banerjee, M. (2007). Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <http://behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-9081-3-34>.
- Villasante, M. (2015). Revisión de los aspectos genéticos y Neurofisiológicos involucrados en los nuevos Marcadores Biológicos y Endofenotipos de la Esquizofrenia. Recuperado el 12 de mayo de 2016 de: http://gredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/126838/1/TFG_VillasanteHolgadoM_Revisiondelaspecto.pdf.

- Voisey, J., Swagell, C. D., Hughes, I. P., Barnes, M., Burton, S. C., van Daal, A. M., & Young, R. M. (2010). A DRD2 polymorphism predicts PANSS score variability in schizophrenia patients treated with antipsychotics. Recuperado el 20 de junio del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388573>.
- Wang, L., Li, B., Lu, X., Zhao, Q., Li, Y., Ge, D., Li, H., Zhang, P., Chen, S., Chen, S., Qiang, B & Gu, D. (2008). A functional intronic variant in the tyrosine hydroxylase (TH) gene confers risk of essential hypertension in the Northern Chinese Han population. Recuperado el 15 de junio del 2016 de: <http://www.clinsci.org/content/115/5/151>.
- Weickert, C., Straub, R., McClintock, B., Matsumoto, M., Hashimoto, R., Hyde, T., Herman, M., Weinberger, D & Kleinman, J. (2004). Human Dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in Schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. Recuperado el 22 de mayo de 2016 de: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=482017>.
- World Health Organization. (2008). Informe sobre el sistema de salud mental en el Ecuador. Recuperado el 19 de febrero del 2015 de http://www.who.int/mental_health/ecuador_who_aims_report.pdf.
- Yanguas, E. (2015). Antipsicóticos para la esquizofrenia: paradigma de los medicamentos psiquiátricos. Recuperado el 6 de mayo del 2016 de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-82652015000100009
- Yao, J., Pan, Y., Ding, M., Pang, H., Wang, B. (2015). Association between DRD2 (rs1801028 and rs1799732) and AKK1 (rs1800497) polymorphism and schizophrenia: a meta-analysis. Recuperado el 19 de mayo del 2016 de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.32281/abstract;jsessionid=B90C45490C0ECA42EDFB8621A3C0B329.f02t03>.
- Yasuno, F., Suhara, T., Okubo, Y., Sudo, Y., Inoe, M., Ichimiva, T., Takano, A., Nakayama, A., Halldin, C & Farde, L. (2004). Low dopamine D2 receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. Recuperado el 12 de

mayo del 2016 de:
<http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.161.6.1016>.

Yi, Z., Li, W., Fang, Y & Yu, S. (2012). O-66 - Association between tyrosine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to early-onset schizophrenia in the chinese population. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933812741664>.

Zai, C., Romano, M., Hwang, R., Zai, G., DuLeca, V., Müller, D., King, N., Voineskos, A., Meltzer, H., Lieberman, J., Potkin, S., Remington, G & Kennedy, J. (2008). Genetic study of eight AKT1 gene polymorphisms and their interaction with DRD2 gene polymorphisms in tardive dyskinesia. Recuperado el 14 de junio del 2016 de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996408003940>.

Zipursky, R., Reilly, T & Murray, R. (2013). The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. Recuperado el 18 de junio del 2016 de: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/39/6/1363.short>.

Zuo, L., Luo, X., Krystal, J. H., Cramer, J., Charney, D. S., & Gelernter, J. (2009). The efficacies of clozapine and haloperidol in refractory schizophrenia are related to DTNBP1 variation. Recuperado el 22 de junio del 2016 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857717/>.

Bases de datos:

GeneCards (2016): <http://www.genecards.org/>

Genetics Home Reference (2016): <https://ghr.nlm.nih.gov/>

NCBI (2016): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

OMIM (2015): <http://omim.org/>

SchizophreniaGene (2016): <http://www.szgene.org/>

Sequence Ontology (2008): <http://www.sequenceontology.org/index.html>

Variation Viewer (2016): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/>

ANEXOS

Anexo 1. Datos obtenidos de los historiales clínicos de cada uno de los pacientes.

Parámetro	Valores
Género	
<i>Mujeres</i>	Pacientes: 6 Controles: 21
<i>Hombres</i>	Pacientes: 14 Controles 15
Edad	
<i>Media mujeres</i>	38,43 años
<i>Media hombres</i>	38,54 años
Edad de inicio de psicosis	
<i><20</i>	3
<i>21-35</i>	4
<i>>35</i>	13
Antecedentes	
<i>No</i>	16
<i>Si</i>	4
Situación Laboral	
<i>Sin empleo</i>	12
<i>Empleado</i>	4
<i>Jubilado</i>	4
Estado civil	
<i>Solteros</i>	15
<i>Casados</i>	1
<i>Divorciados</i>	2
<i>Viudos</i>	2
Tipo de esquizofrenia	
<i>Orgánica</i>	1
<i>Residual</i>	3
<i>Paranoide</i>	14

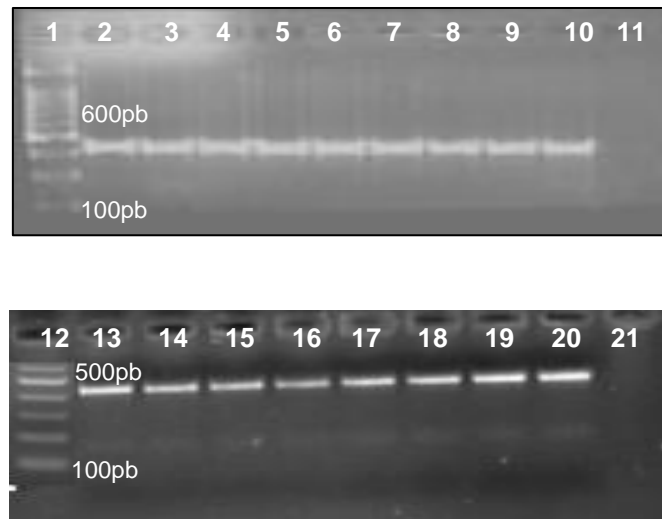
Anexo 2. Concentraciones de las muestras de ADN obtenidas de los pacientes.

N°	Código	Concentración inicial [$\mu\text{g}/\mu\text{l}$]	Concentración final [$\mu\text{g}/\mu\text{l}$]	V final	V° DNA	V H ₂ O
1	E001	42,1	13,0	15	4,63	10,37
2	E002	68,4	13,0	15	2,85	12,15
3	E003	31,7	13,0	15	6,15	8,85
4	E004	93,7	13,0	15	2,08	12,92
5	E005	14,6	13,0	15	13,36	1,64
6	E006	54,3	13,0	15	3,59	11,41
7	E007	72,7	13,0	15	2,68	12,32
8	E008	205	13,0	15	0,95	14,05
9	E010	57,8	13,0	15	3,37	11,63
10	E012	41,1	13,0	15	4,74	10,26
11	E013	35	13,0	15	5,57	9,43
12	E015	5,3	13,0	15	36,79	-21,79
13	E016	7,7	13,0	15	25,32	-10,32
14	E017	10,7	13,0	15	18,22	-3,22
15	E018	29,6	13,0	15	6,59	8,41
16	E019	44,7	13,0	15	4,36	10,64
17	E020	55	13,0	15	3,55	11,45
18	E021	14,8	13,0	15	13,18	1,82
19	E022	14,5	13,0	15	13,45	1,55
20	E023	29,7	13,0	15	6,57	8,43

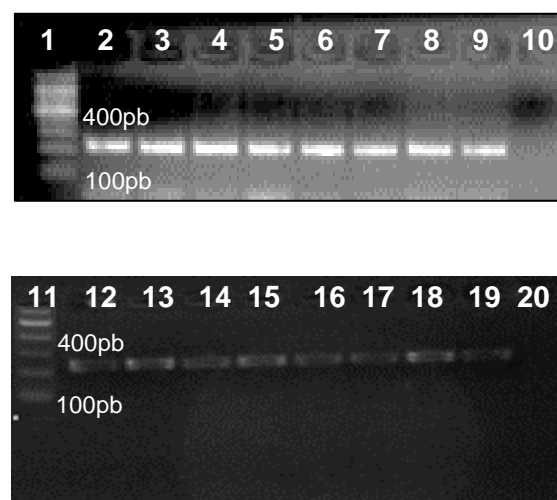
Anexo 3. Concentraciones de las muestras de ADN obtenidos de los controles.

N°	Código	Muestra	Concentración inicial [µg/µl]	Concentración final [µg/µl]	V final	V° ADN	v H ₂ O
1	CE001	CE001	37,7	13,0	30,0	10,3	19,7
2	CE002	CE011	58,5	13,0	30,0	6,7	23,3
3	CE003	CE012	36,5	13,0	30,0	10,7	19,3
4	CE004	CE013	55,7	13,0	30,0	7,0	23,0
5	CE005	CE014	11,1	13,0	30,0	35,1	-5,1
6	CE006	CE015	54,8	13,0	30,0	7,1	22,9
7	CE007	CE016	9,5	13,0	30,0	41,1	-11,1
8	CE008	CE017	12,2	13,0	30,0	32,0	-2,0
9	CE009	INT59	24,3	13,0	30,0	16,0	14,0
10	CE010	INT106	20,3	13,0	30,0	19,2	10,8
11	CE011	INT167	66,9	13,0	30,0	5,8	24,2
12	CE012	INT109	30,8	13,0	30,0	12,7	17,3
13	CE013	INT112	30,8	13,0	30,0	12,7	17,3
14	CE014	INT113	30,3	13,0	30,0	12,9	17,1
15	CE015	INT114	33,9	13,0	30,0	11,5	18,5
16	CE016	INT119	24,4	13,0	30,0	16,0	14,0
17	CE017	INT120	36,6	13,0	30,0	10,7	19,3
18	CE018	INT121	22,1	13,0	30,0	17,6	12,4
19	CE019	INT122	28,9	13,0	30,0	13,5	16,5
20	CE020	INT125	16,1	13,0	30,0	24,2	5,8
21	CE021	INT126	21,5	13,0	30,0	18,1	11,9
22	CE022	INT128	41,4	13,0	30,0	9,4	20,6
23	CE023	INT130	22,7	13,0	30,0	17,2	12,8
24	CE024	INT132	27,8	13,0	30,0	14,0	16,0
25	CE025	INT135	23,8	13,0	30,0	16,4	13,6
26	CE026	INT136	13,8	13,0	30,0	28,3	1,7
27	CE027	INT142	18,1	13,0	30,0	21,5	8,5
28	CE028	INT144	31,3	13,0	30,0	12,5	17,5
29	CE029	INT145	35,8	13,0	30,0	10,9	19,1
30	CE030	INT152	24,8	13,0	30,0	15,7	14,3
31	CE031	INT210	38,8	13,0	30,0	10,1	19,9
32	CE032	INT211	25,1	13,0	30,0	15,5	14,5
33	CE033	INT212	18,2	13,0	30,0	21,4	8,6
34	CE034	INT102	17,8	13,0	30,0	21,9	8,1
35	CE035	INT127	21,4	13,0	30,0	18,2	11,8
36	CE036	INT107	37,7	13,0	30,0	10,3	19,7

Anexo 5. Resultado de la electroforesis del fragmento de 433pb de los SNPs S311C y Pro319Pro, C1 y C12: marcador de peso molecular de 100pb (invitrogen™), C2-C10: muestras de los pacientes esquizofrénico, C11-C21: control negativo (no contiene muestra de ADN) y C13-C9: muestra de los controles.

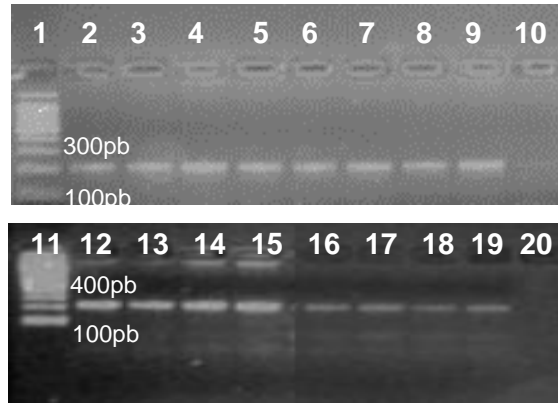


Anexo 6. Resultado de la electroforesis del fragmento de 218pb del polimorfismo Taq1-B, C1 y C11: marcador de peso molecular de 100pb (invitrogen™), C2-C9: muestras de los pacientes esquizofrénico, C10-C20: control negativo (no contiene muestra de ADN) y C13-C19: muestra de la población control.

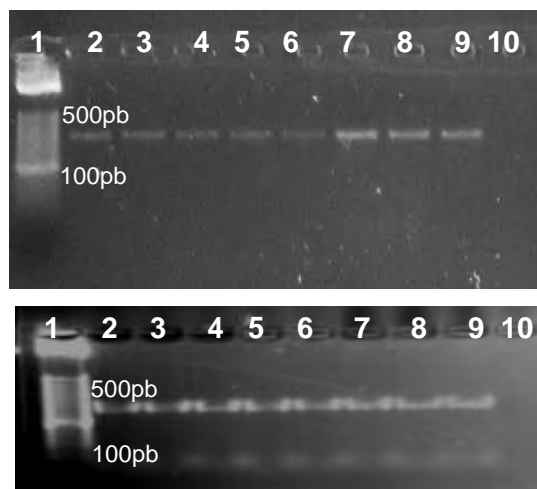


Anexo 7. Resultado de la electroforesis del fragmento de 286pb del polimorfismo CT, C1 y C11: marcador de peso molecular de 100pb (invitrogen™), C2-C9:

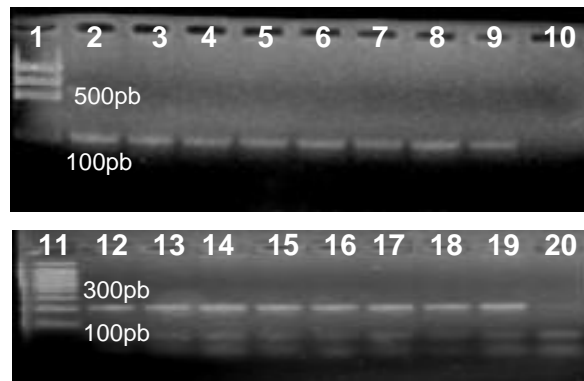
muestras de los pacientes esquizofrénico, C10-C20: control negativo (no contiene muestra de ADN) y C13-C19: muestra de los controles.



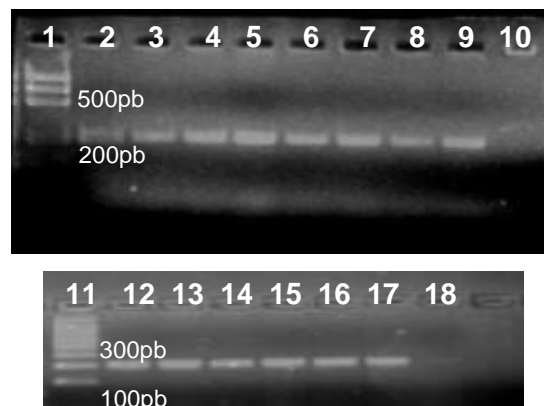
Anexo 8. Resultado de la electroforesis del fragmento de 404pb del polimorfismo V81M, C1 y C11: marcador de peso molecular de 100pb (invitrogen™), C2-C9: muestras de los pacientes esquizofrénico, C10-C20: control negativo (no contiene muestra de ADN) y C13-C19: muestra de los controles.



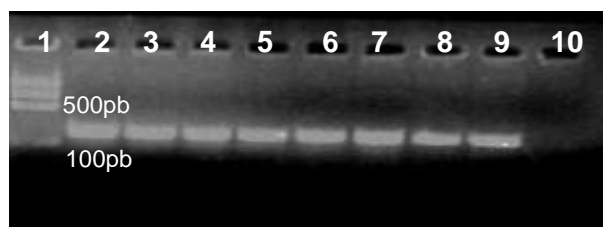
Anexo 9. Resultado de la electroforesis del fragmento de 208pb del polimorfismo P1320, C1 y C11: marcador de peso molecular de 100pb (invitrogen™), C2-C9: muestras de los pacientes esquizofrénico, C10-C20: control negativo (no contiene muestra de ADN) y C13-C19: muestra de los controles.

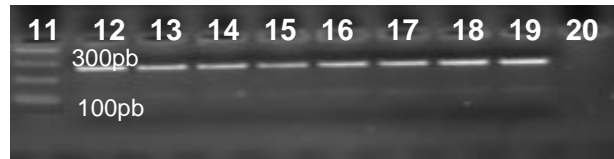


Anexo 10. Resultado de la electroforesis del fragmento de 208pb del polimorfismo P1325, C1 y C11: marcador de peso molecular de 100pb (invitrogen™), C2-C9: muestras de los pacientes esquizofrénico, C10-C18: control negativo (no contiene muestra de ADN) y C12-C17: muestra de los controles.



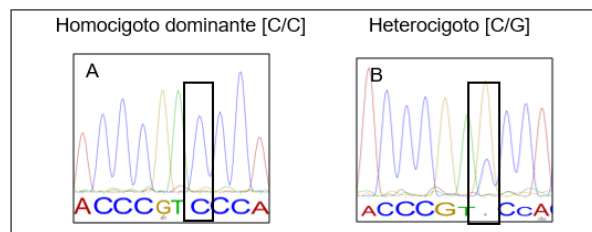
Anexo 11. Resultado de la electroforesis del fragmento de 266pb del polimorfismo P1763, C1 y C11: marcador de peso molecular de 100pb (invitrogen™), C2-C9: muestras de los pacientes esquizofrénico, C10-C20: control negativo (no contiene muestra de ADN) y C13-C19: muestra de los controles.



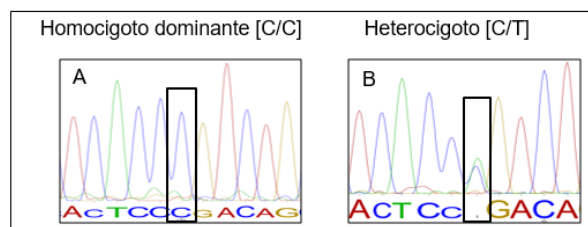


Anexos las secuencias de los polimorfismos del gen *DRD2* en pacientes

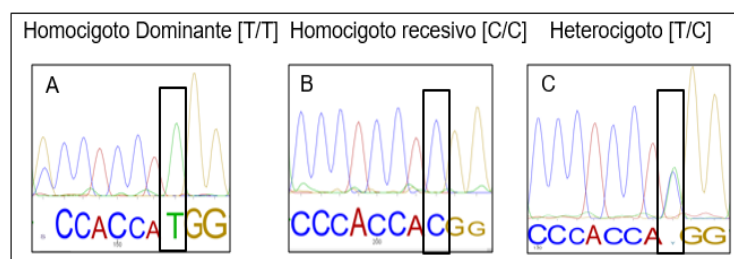
Anexo 12. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) heterocigoto del polimorfismo S311C de los pacientes esquizofrénicos.



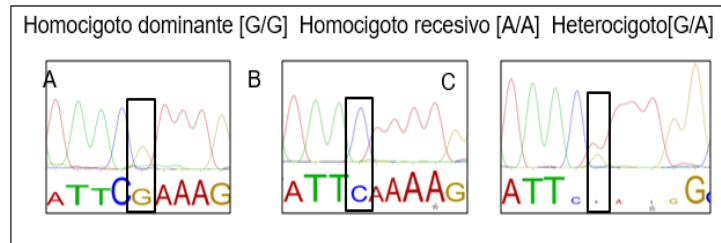
Anexo 13. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) heterocigoto del polimorfismo Pro319Pro de los pacientes esquizofrénicos.



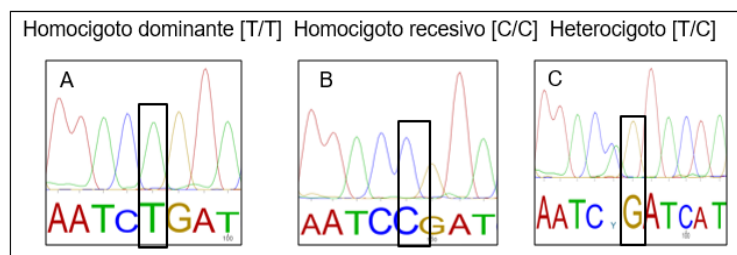
Anexo 14. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto presentes en el polimorfismo His-His



Anexo 15. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto presentes en el polimorfismo Taq1-B.

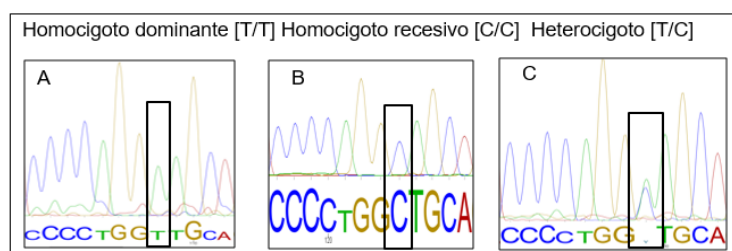


Anexo 16. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto presentes en el polimorfismo 113.425.553.

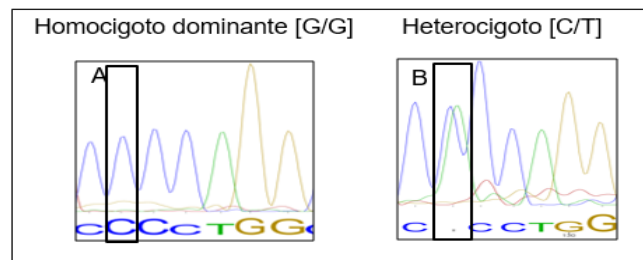


Anexos de las secuencias de los polimorfismos del gen *TH* en pacientes

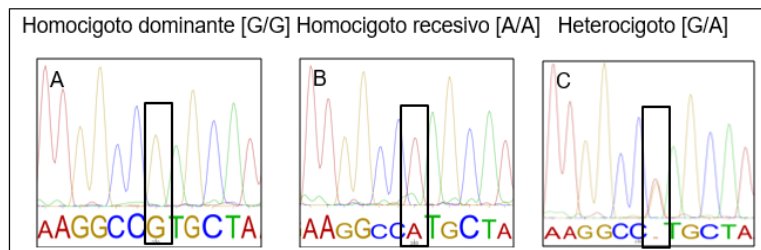
Anexo 17. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto presentes en el polimorfismo CT.



Anexo 18. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) heterocigoto presentes en el polimorfismo 2.165.110.

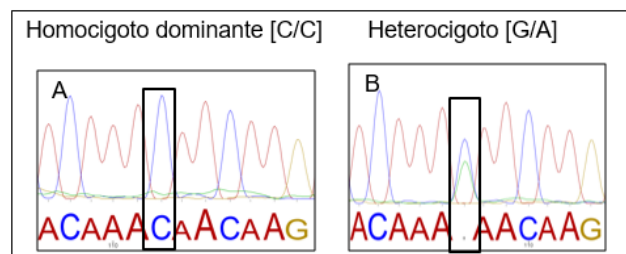


Anexo 19. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto del SNP Val81Met.

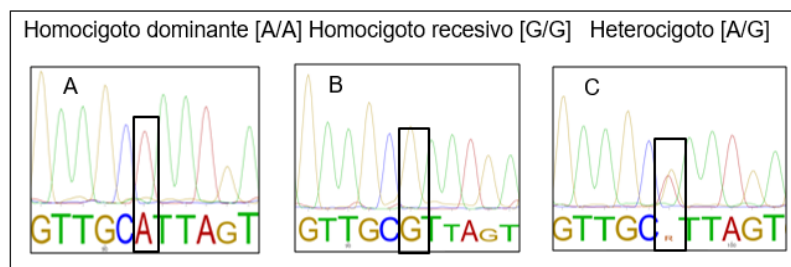


Anexos de los polimorfismos del gen *DNTBP1*

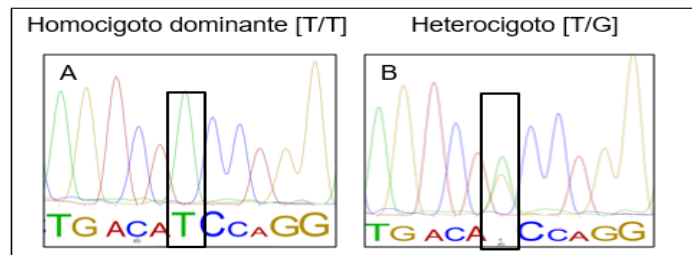
Anexo 20. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) heterocigoto presentes en el polimorfismo P1320.



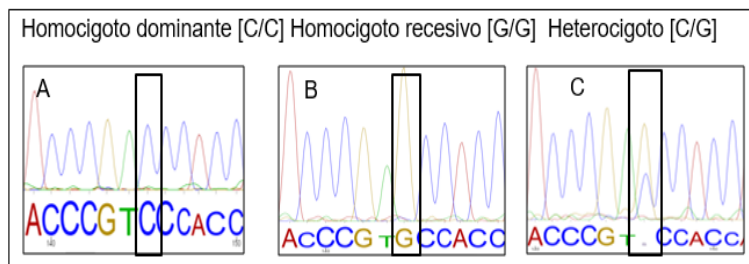
Anexo 21. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto del SNP P1325.



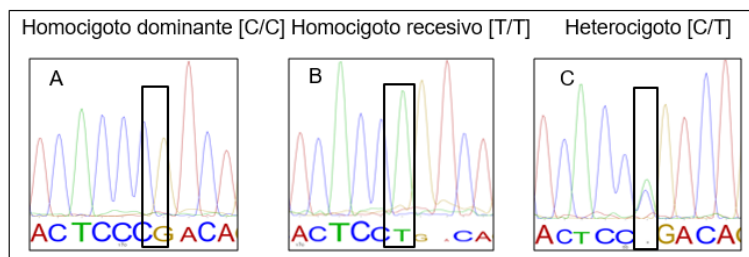
Anexo 22. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) heterocigoto presentes en el polimorfismo P1320.



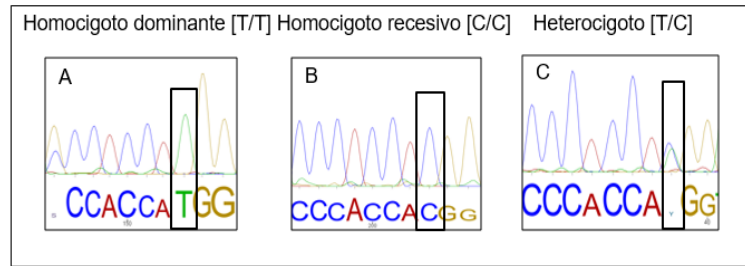
Anexo 23. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto del SNP S311C.



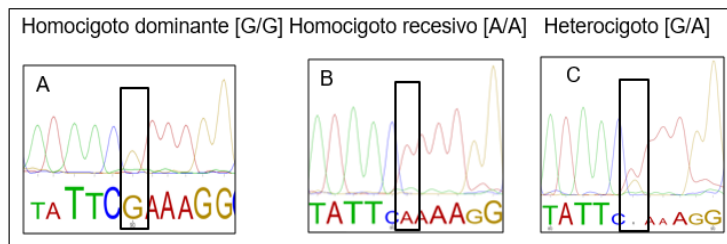
Anexo 24. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto del SNP Pro319Pro.



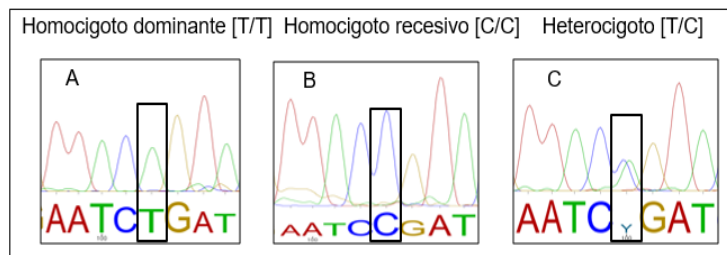
Anexo 25. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto del SNP His-His.



Anexo 26. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto del SNP Taq1-B.

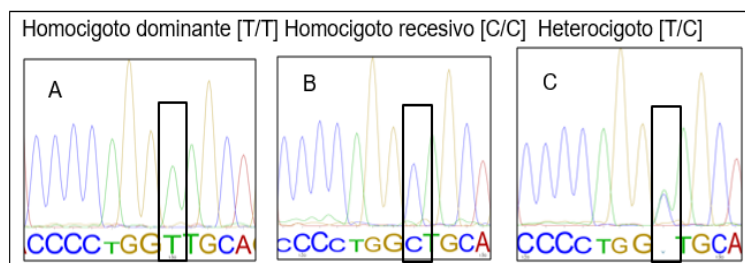


Anexo 27. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto del SNP 113.425.553.

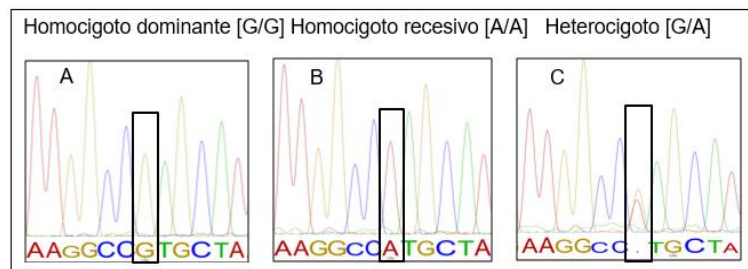


Anexos las secuencias de los polimorfismos del gen *TH* en controles

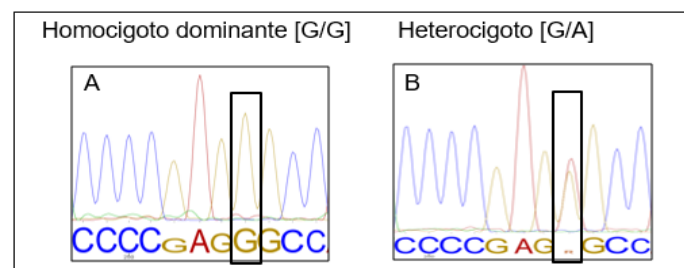
Anexo 28. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto del SNP CT.



Anexo 29. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante b) homocigoto recesivo y c) heterocigoto del SNP V81M.

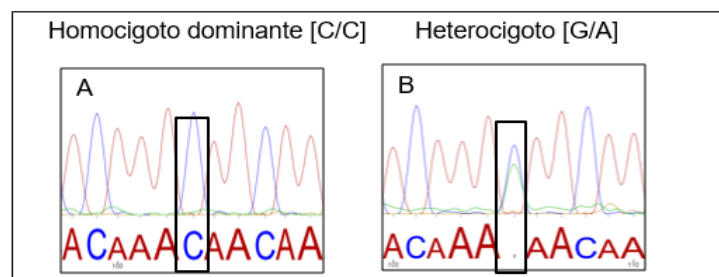


Anexo 30. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) heterocigoto del SNP Arg-Arg.

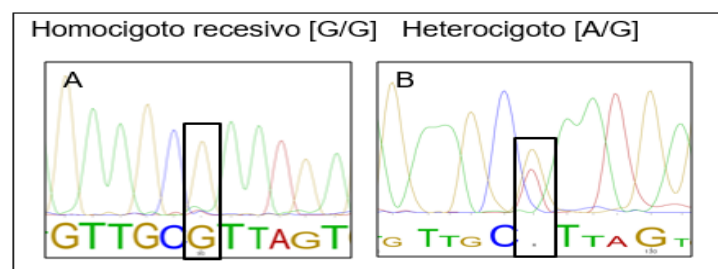


Anexos las secuencias de los polimorfismos del gen *DNTBP1* en controles

Anexo 31. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) heterocigoto del SNP P1320.



Anexo 32. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) heterocigoto del SNP P1325.



Anexo 33. Fragmentos de los electroferogramas de los genotipos a) homocigoto dominante y b) heterocigoto del SNP P1763.

