

1  
1244

 XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION  
ARCHIVO HISTORICO

125029

25029



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:  
DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS**

**“ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE LAS VARIANTES DE LOS GENES  
*CYP2D6* (\*3, \*4, \*10) Y *CYP2C9* (\*2, \*3) Y LA RESPUESTA A FLUOXETINA,  
FLUVOXAMINA Y PAROXETINA EN PACIENTES MEXICANOS CON  
TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO”**

**COMUNICACIÓN IDONEA DE RESULTADOS  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

**P R E S E N T A**  
ANA MARÍA ESTEPA SAN NICOLÁS  
MATRÍCULA: 208180783

**COMITÉ TUTORAL**

**TUTOR: M. EN C. BEATRIZ CAMARENA MEDELLIN  
ASESOR: DRA. MARISOL LÓPEZ LÓPEZ  
ASESOR: DRA. CRISTINA LÓYZAGA MENDOZA**

México, D.F.

Mayo 2011

“ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE LAS VARIANTES DE LOS GENES *CYP2D6* (\*3, \*4, \*10) Y *CYP2C9* (\*2, \*3) Y LA RESPUESTA A FLUOXETINA, FLUVOXAMINA Y PAROXETINA EN PACIENTES MEXICANOS CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO”

COMITÉ TUTORAL

Vo Bo

TUTOR



M. EN C. BEATRIZ CAMARENA MEDELLIN

ASESOR



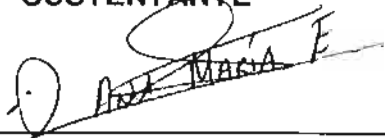
DRA. MARISOL LÓPEZ LÓPEZ

ASESOR



DRA. CRISTINA LÓYZAGA MENDOZA

SUSTENTANTE



I.B.I. ANA MARÍA ESTEPA SAN NICOLÁS

MATRICULA: 208180783

**“ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE LAS VARIANTES DE LOS GENES *CYP2D6* (\*3, \*4, \*10) Y *CYP2C9* (\*2, \*3) Y LA RESPUESTA A FLUOXETINA, FLUVOXAMINA Y PAROXETINA EN PACIENTES MEXICANOS CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO”**

**JURADO ASIGNADO SEGÚN EL TEMA**

**Presidente:**

  
**Dr. José Humberto Nicolini Sánchez**

**Vocal:**

  
**Dra. Lucila Isabel Castro Pastrana**

**Secretaria:**

  
**Dra. Marisol López/López**

**Comisión de la maestría**

**Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda**

## RESUMEN

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es un trastorno psiquiátrico crónico caracterizado por ideas, imágenes o impulsos repetitivos, angustiantes y absurdos (obsesiones) así como conductas repetitivas y ritualizadas llevadas a cabo para disminuir la ansiedad provocada por las obsesiones (compulsiones). El abordaje farmacológico del TOC se basa en los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), sin embargo se ha reportado que entre el 40 y 60% de los pacientes no responden a este tratamiento. La variabilidad individual en la respuesta a los fármacos se debe a factores ambientales, fisiológicos y genéticos. Las enzimas CYP2D6 y CYP2C9 intervienen en el metabolismo oxidativo de varios de los fármacos más utilizados en la práctica clínica entre los que están algunos ISRS. Determinados polimorfismos en los genes *CYP2D6* y *CYP2C9*, se han asociado con diferentes fenotipos de acuerdo a la capacidad para metabolizar a los fármacos; definiendo así a los metabolizadores ultra rápidos (MU), extensivos (ME), intermedios (MI) y pobres (MP). El objetivo de este estudio fue evaluar si existía relación entre los polimorfismos de *CYP2D6* y *CYP2C9* con la respuesta a ISRS. Se analizaron 100 pacientes TOC y 100 individuos sanos. En el análisis de *CYP2D6* no se encontró diferencia significativa entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento ( $X^2=4.29$  gl=5  $p=0.5102$ ). Sin embargo, se encontraron diferencia significativas en las frecuencias alélicas ( $\chi^2=29.64$ , gl=3,  $P=0.0000$ ) y genotípicas ( $\chi^2=29.65$ , gl=6,  $P=0.0002$ ) de los polimorfismos *CYP2D6*, entre los pacientes TOC y el grupo control. En el análisis de *CYP2C9* se encontró diferencia estadística entre las frecuencias genotípicas ( $X^2=18.8$ , gl=4,  $p=0.001$ ) y alélicas ( $X^2=17.3$ , gl=2,  $p=0.000$ ) del grupo TOC y los dos grupos de comparación (población indígena mexicana y mestiza mexicana). El análisis por género mostró diferencia significativa en relación al genotipo \*1/\*2 ( $X^2=7.61$ , gl=2,  $p=0.022$ ). En conclusión, no se encontró asociación entre la respuesta y la presencia de los polimorfismos estudiados. Sin embargo, el haber encontrado mayor frecuencia del alelo \*1 y genotipo \*1/\*1 en población TOC, podría indicar que los genes que codifican las enzimas del CYP-450 se encuentran asociados con el desarrollo del TOC, sin embargo, este es el primer reporte en la literatura, por lo que resulta importante que sea corroborado en estudios futuros en una muestra de mayor tamaño.

## AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Este trabajo se desarrollo gracias a la colaboración del Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Nacional Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, con el Departamento de Genética y la Clínica de TOC y Trastornos del Espectro del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", y el Departamento de Neurogenética y Biología Molecular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

Alumna becaria de Conacyt

No. 218770

México D.F.

## AGRADECIMIENTOS PERSONALES

*Con todo mi afecto y cariño:*

*A mi madre María de Jesús.....por su apoyo incondicional para seguir adelante con mis estudios, metas y objetivos.*

*A mi Tía Susana Ma. De los Ángeles.....por su apoyo en varios aspectos, y por tratarme como a una hija.*

*A mis tres hermanos Maritza, Eduardo, y Miguel.....por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas.*

*A la Dra. Cristina Lóyzaga.....por ser mi maestra, y ayudarme a seguir adelante cuando me sentía perdida en el camino.*

*A mi tutora Beatriz Camarena.....por tenerme paciencia y apoyarme incondicionalmente en todo lo necesario para terminar la tesis.*

*A la Dra. Marisol López.....por encontrar siempre una solución para todos los problemas que se presentaban.*

*A mis compañeros Alejandro Aguilar y Sandra Hernández.....por enseñarme las técnicas de laboratorio necesarias para poder llevar a cabo la parte experimental de mi tesis.*

*A mis compañeros Lidia Márquez e Iván Vargas.....por ayudarme a la revisión de expedientes clínicos para completar mi muestra.*

*A mi compañero de maestría Alberto Ortega.....por explicarme dudas sobre el tema del citocromo y enseñarme a utilizar programas estadísticos.*

*A Jorge Guerrero.....por ayudarme con experimentos que eran en un inicio difíciles de obtener.*

*A la Dra. Nancy.....por prestarnos el equipo de PCR en tiempo real para terminar el análisis de las muestras.*

*A mi amiga Ana Laura Esquivel.....por apoyarme siempre, aunque casi no convivíamos por el trabajo que implicaban nuestras respectivas tesis.*

*A mis compañeras Claudia Reyes y Lorena.....por sus palabras de aliento para seguir hasta el final.*

*A Norma de la Cruz.....por su apoyo incondicional para llevar a cabo todos los trámites requeridos en la coordinación, aún fuera de su horario de trabajo.*

*A mis senseis José David Romero y Judith Rendón.....por entender mi cansancio, ausencias, y retardos en clases.*

*Les digo hasta siempre y los llevo en mi corazón*

*A todos GRACIAS*



## ÍNDICE

### ABREVIATURAS

### MARCO TEÓRICO

1. Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)	2
1.1 Obsesiones	2
1.2 Compulsiones	3
2. Consecuencias del TOC	4
3. Instrumentos de diagnóstico y valoración del TOC	4
3.1 DSM-IV	5
3.2 Escala Y-BOCS	5
4. Epidemiología	7
4.1 Incidencia y prevalencia	7
4.2 Comorbilidad	7
4.3 Edad de inicio del trastorno y curso	8
5. Etiología del TOC	8
5.1 Hipótesis neurobioquímica	9
5.1.1 Sistema serotoninérgico	9
5.1.2 Sistema dopaminérgico	10
5.2 Hipótesis genética	11
6. Tratamiento	11
6.1 Tratamiento farmacológico	11
7. Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina	12
7.1 Características y tipos	12
7.2 Fluoxetina	13
7.3 Fluvoxamina	14
7.4 Paroxetina	15
8. Metabolismo o biotransformación de fármacos	16

8.1 Metabolismo o biotransformación	16
8.2 Xenobióticos	16
8.3 Fármaco	17
8.4 Reacciones de Fase I	17
8.5 Reacciones de Fase II	18
9. Farmacogenética	19
10. Farmacogenómica	19
11. Citocromo P-450	20
11.1 Expresión de CYP-450	21
11.2 Estructura de CYP-450	21
11.3 Mecanismo enzimático de CYP-450	22
11.4 Nomenclatura de CYP-450	23
11.5 Polimorfismos genéticos de CYP-450	24
12. CYP2D6	25
12.1 <i>CYP2D6*3</i>	27
12.2 <i>CYP2D6*4</i>	28
12.3 <i>CYP2D6*10</i>	28
13. CYP2C9	29
13.1 <i>CYP2C9*2</i>	30
13.2 <i>CYP2C9*3</i>	31
<b>14. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>33</b>
<b>15. HIPÓTESIS</b>	<b>35</b>
<b>16. OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
16.1 Objetivo general	37
16.2 Objetivos particulares	37
<b>17. DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>39</b>
17.1 Tipo de investigación	39

17.2 Descripción de la muestra	39
17.3 Criterios de inclusión	39
17.4 Criterios de exclusión	39
17.5 Modelo experimental	40
17.5.1 Cuantificación de ADN	40
17.5.2 Verificación de integridad de ADN	40
17.5.3 Identificación del polimorfismo <i>CYP2D6*4</i>	40
17.5.3.1 Reacción en cadena de la polimerasa	40
17.5.3.2 Restricción enzimática del producto de PCR	42
17.5.3.3 Genotipificación	42
17.5.4 Identificación del polimorfismo <i>CYP2D6*3</i>	43
17.5.4.1 Reacción en cadena de la polimerasa	43
17.5.4.2 Restricción enzimática del producto de PCR	44
17.5.4.3 Genotipificación	45
17.5.5 Identificación del polimorfismo <i>CYP2D6*10</i>	45
17.5.5.1 Reacción en cadena de la polimerasa	45
17.5.5.2 Restricción enzimática del producto de PCR	47
17.5.5.3 Genotipificación	48
17.5.6 Identificación del polimorfismo <i>CYP2C9*2</i>	48
17.5.6.1 Reacción en cadena de la polimerasa	48
17.5.6.2 Restricción enzimática del producto de PCR	50
17.5.6.3 Genotipificación	50

17.5.7 Identificación del polimorfismo <i>CYP2C9</i> *3	52
17.5.7.1 Reacción en cadena de la polimerasa	52
17.5.7.2 Restricción enzimática del producto de PCR	54
17.5.7.3 Genotipificación	54
17.6 Agrupación de las variantes <i>CYP2D6</i> (*1, *3, *4, *10) y <i>CYP2C9</i> (*1, *2, *3)	55
17.7 Análisis estadístico	55
<b>18. RESULTADOS</b>	57
<b>19. DISCUSIÓN</b>	70
<b>20. CONCLUSIONES</b>	73
<b>21. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	76
<b>22. ANEXOS</b>	88
Anexo I (Carta de consentimiento informado para el paciente)	88
Anexo II (Escala Y-BOCS)	91
Anexo III (Escala de tamizaje SCL90)	94
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	
<b>Figura 1.</b> Estructura de los ISRS.	13
<b>Figura 2.</b> Principales tejidos de metabolización de xenobióticos.	16
<b>Figura 3.</b> Principales enzimas metabolizadoras de fármacos en fase I.	18
<b>Figura 4.</b> Principales enzimas metabolizadoras de fármacos en fase II.	19
<b>Figura 5.</b> Porcentaje de familias del citocromo P-450 que metabolizan los fármacos de uso común.	20
<b>Figura 6.</b> Estructura cuaternaria de CYP-450.	22

<b>Figura 7.</b> Ruta metabólica del citocromo P-450.	23
<b>Figura 8.</b> Nomenclatura de las enzimas del citocromo P-450.	24
<b>Figura 9.</b> Metabolismo de fármacos según el tipo de metabolizador.	25
<b>Figura 10.</b> Estructura molecular de CYP2D6.	26
<b>Figura 11.</b> Estructura del alelo <i>CYP2D6*3</i> . Los 9 exones están representados por cuadros enumerados.	27
<b>Figura 12.</b> Estructura del alelo <i>CYP2D6*4</i> . Los 9 exones están representados por cuadros enumerados.	28
<b>Figura 13.</b> Estructura del alelo <i>CYP2D6*10</i> . Los 9 exones están representados por cuadros enumerados.	29
<b>Figura 14.</b> Estructura molecular de CYP2C9.	29
<b>Figura 15.</b> Estructura del alelo <i>CYP2C9*2</i> . Los 9 exones están representados por cuadros enumerados.	30
<b>Figura 16.</b> Estructura del alelo <i>CYP2C9*3</i> . Los 9 exones están representados por cuadros enumerados.	31
<b>Figura 17.</b> Amplificación de <i>CYP2D6*4</i> . Electroforesis en gel de agarosa al 1%. En el carril 1 se observa el marcador de peso molecular, escalera de 100 pb y en los carriles 2 a 5 el producto amplificado de 355 pb en cuatro pacientes con TOC.	41
<b>Figura 18.</b> Genotipos <i>CYP2D6*4</i> . Carriles 1 y 5: marcador de peso molecular de 100 y 50 pb respectivamente, Hn: homocigoto normal (genotipo G/G ó *1/*1), Hm: homocigoto mutado (genotipo A/A ó *4/*4), Ht: heterocigoto (genotipo G/A ó *1/*4).	42
<b>Figura 19.</b> Amplificación de <i>CYP2D6*3</i> . Electroforesis en gel de agarosa al 1%. En el carril 1 se observa el marcador de peso molecular, escalera de 100 pb, y en los carriles 2 a 4 el producto amplificado de 270 pb en tres pacientes TOC.	44
<b>Figura 20.</b> Genotipos <i>CYP2D6*3</i> . Carriles 1 y 5: escalera de peso molecular de 100 y 50 pb respectivamente, Hn: homocigoto normal (genotipo A/A ó *1/*1), Hm: homocigoto mutado (genotipo *3/*3 ó -/-), Ht: heterocigoto (genotipo A/- ó *1/*3).	45

**Figura 21.** Amplificación de *CYP2D6\*10*. Electroforesis en gel de agarosa al 1%. En el carril 1 se observa el marcador de peso molecular, escalera de 100 pb, y en los carriles 2 a 4 el producto amplificado de 433 pb en tres pacientes TOC. 47

**Figura 22.** Genotipos *CYP2D6\*10*. Carriles 1 y 5: marcador de peso molecular de 100 y 50 pb respectivamente, Hn: homocigoto normal (genotipo C/C ó \*1/\*1), Hm: homocigoto mutado (genotipo T/T ó \*10/\*10), Ht: heterocigoto (genotipo C/T ó \*1/\*10). 48

**Figura 23.** Amplificación de *CYP2C9\*2*. Electroforesis en gel de agarosa al 1%. En el carril 1 se observa el marcador de peso molecular, escalera de 100 pb, y en los carriles 2 a 4 el producto amplificado de 691 pb de tres pacientes TOC. 50

**Figura 24.** Genotipos *CYP2C9\*2*. Carril 1: marcador de peso molecular de 100 pb, Hn: homocigoto normal (genotipo C/C ó \*1/\*1), Hm: homocigoto mutado (genotipo T/T ó \*2/\*2), Ht: heterocigoto (genotipo C/T ó \*1/\*2). 51

**Figura 25.** Diagrama PCR en tiempo real. 52

**Figura 26.** Amplificación de *CYP2C9\*3*. Electroforesis en gel de agarosa al 1%. En el carril 1 y 5 se observa el marcador de peso molecular, escalera de 100 y 50 pb respectivamente, y en los carriles 2 a 4 el producto amplificado de 167 pb de 3 pacientes TOC. 53

**Figura 27.** Genotipos *CYP2C9\*3*. Carriles 1 y 5: marcador de peso molecular, escalera de 100 y 50 pb respectivamente, Hn: homocigoto normal (genotipo A/A ó \*1/\*1), Hm: homocigoto mutado (genotipo C/C ó \*3/\*3), Ht: heterocigoto (genotipo A/C ó \*1/\*3). 54

**Figura 28.** Porcentaje de pacientes TOC por género. 57

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Tipos de obsesiones y compulsiones. 4

**Tabla 2.** Oligonucleótidos utilizados en la determinación de *CYP2D6\*4*. 40

<b>Tabla 3.</b> Condiciones de PCR de <i>CYP2D6*4</i> .	41
<b>Tabla 4.</b> Oligonucleótidos utilizados en la determinación de la variante alélica <i>CYP2D6*3</i> .	43
<b>Tabla 5.</b> Condiciones de la PCR de la variante alélica <i>CYP2D6*3</i> .	43
<b>Tabla 6.</b> Oligonucleótidos utilizados en la determinación de la variante alélica <i>CYP2D6*10</i> .	46
<b>Tabla 7.</b> Condiciones de PCR de <i>CYP2D6*10</i> .	46
<b>Tabla 8.</b> Oligonucleótidos utilizados en la determinación de <i>CYP2C9*2</i> .	49
<b>Tabla 9.</b> Condiciones de PCR de la variante alélica <i>CYP2C9*2</i> .	49
<b>Tabla 10.</b> Condiciones de PCR en tiempo real de la variante alélica <i>CYP2C9*2</i> .	51
<b>Tabla 11.</b> Oligonucleótidos utilizados en la determinación de <i>CYP2C9*3</i> .	52
<b>Tabla 12.</b> Condiciones de PCR de la variante alélica <i>CYP2C9*3</i> .	53
<b>Tabla 13.</b> Obtención del genotipo final para <i>CYP2D6</i> y <i>CYP2C9</i> .	55
<b>Tabla 14.</b> Frecuencias genotípicas y análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg de <i>CYP2D6</i> en 100 pacientes TOC.	58
<b>Tabla 15.</b> Frecuencias genotípicas y análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg de <i>CYP2D6</i> en 100 controles sanos.	58
<b>Tabla 16.</b> Probandos incluidos en los grupos de comparación.	59
<b>Tabla 17.</b> Comparación de pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina con su asociación al genotipo <i>CYP2D6</i> .	59
<b>Tabla 18.</b> Frecuencia alélica <i>CYP2D6</i> entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina.	60
<b>Tabla 19.</b> Relación entre género de con el genotipo y fenotipo para <i>CYP2D6</i> .	60
<b>Tabla 20.</b> Relación entre género de grupo control con el genotipo y fenotipo.	61

<b>Tabla 21.</b> Comparación de frecuencias genotípicas <i>CYP2D6</i> entre probandos y controles.	62
<b>Tabla 22.</b> Comparación de frecuencias alélicas <i>CYP2D6</i> entre probandos y controles	62
<b>Tabla 23.</b> Frecuencias genotípicas <i>CYP2C9</i> en 100 pacientes TOC.	63
<b>Tabla 24.</b> Comparación de pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina con su asociación al genotipo <i>CYP2C9</i> .	64
<b>Tabla 25.</b> Frecuencia alélica <i>CYP2C9</i> entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina.	64
<b>Tabla 26.</b> Relación entre género de probandos con el genotipo <i>CYP2C9</i> .	65
<b>Tabla 27.</b> Frecuencias de genotipos <i>CYP2C9*2</i> y <i>CYP2C9*3</i> en el grupo de pacientes TOC, y dos grupos de comparación.	65
<b>Tabla 28.</b> Frecuencias alélicas <i>CYP2C9*2</i> y <i>CYP2C9*3</i> en el grupo de pacientes TOC, y dos grupos de comparación.	66
<b>Tabla 29.</b> Frecuencias alélicas <i>CYP2D6*1</i> , <i>CYP2D6*2</i> , <i>CYP2D6*3</i> , <i>CYP2D6*4</i> , <i>CYP2D6*10</i> en diferentes poblaciones.	67
<b>Tabla 30.</b> Comparación de frecuencias genotípicas de <i>CYP2D6</i> en diferentes poblaciones.	67
<b>Tabla 31.</b> Frecuencias alélicas <i>CYP2C9*1</i> , <i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> en diferentes poblaciones.	68
<b>Tabla 32.</b> Frecuencias genotípicas <i>CYP2C9</i> en diferentes poblaciones.	69



## ABREVIATURAS

**TOC:** Trastorno Obsesivo Compulsivo

**IRS:** Inhibidores de la recaptura de serotonina

**ISRS:** Inhibidores Selectivos de la Recaptura de serotonina

**m-CPP:** m-clorofenilpiperazina

**MU:** Metabolizadores ultrarrápidos

**ME:** Metabolizadores extensivos

**MI:** Metabolizadores intermedios

**MP:** Metabolizadores pobres o lentos

**CYP:** Citocromo P-450

**CYP2C9:** Citocromo P-450, familia 2, subfamilia C, isoenzima 9

**CYP2D6:** Citocromo P-450, familia 2, subfamilia D, isoenzima 6

**EPR:** Exposición y Prevención de la respuesta

**IOL:** Inventario Obsesional de Leyton

**IOCM:** Inventario Obsesional y compulsivo de Maudsley

**EPCOC:** Escala de evaluación para Psicopatología Comprehensiva

**NIMH-OC:** Escala para obsesivo compulsivo desarrollada en los Institutos Nacionales de los Estados Unidos

**Y-BOCS:** Escala Yale-Brown para Trastorno Obsesivo Compulsivo

**DSM-IV:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales

**5-HTT:** Gen transportador de serotonina

# MARCO TEÓRICO



## MARCO TEÓRICO

### 1. TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (TOC)

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es un trastorno psiquiátrico crónico, caracterizado por ideas, imágenes o impulsos repetitivos, angustiantes y absurdos (obsesiones) así como conductas repetitivas y ritualizadas llevadas a cabo para disminuir la ansiedad provocada por las obsesiones (compulsiones) (Camarena *et al.*, 2005, Lóyzaga *et al.*, 2000).

El trastorno obsesivo compulsivo es un padecimiento crónico que afecta al paciente en diversas áreas de funcionamiento (laboral, escolar, social, familiar, etc.). Es el cuarto trastorno más común de los desordenes psiquiátricos, después de las fobias, abuso de sustancias, y desórdenes afectivos (Lütfullah *et al.*, 2008).

#### 1.1 OBSESIONES

Son pensamientos indeseados, recurrentes, impulsos o imágenes expresados como intrusivas o inapropiadas. Las personas intentan suprimir o neutralizar las obsesiones con acciones u otros pensamientos (Hasler *et al.*, 2005).

Las obsesiones típicas incluyen: obsesiones de contaminación (temor a contaminarse por algún desecho corporal, suciedad o gérmenes, etc.), obsesiones agresivas (temor a actuar por impulsos agresivos contra seres queridos o hacia sí mismo), obsesiones sexuales (pensamientos, imágenes o impulsos sexuales considerados como inaceptables y absurdos, como la homosexualidad, conducta sexual agresiva, etc.) obsesiones religiosas (temor a expresar blasfemias a personajes religiosos, a cometer algo inmoral, etc.), obsesiones de simetría (necesidad de tener objetos en determinada posición, de hacer las cosas siguiendo un ritual, etc.), obsesiones somáticas (miedo persistente a desarrollar enfermedades graves, preocupación excesiva por alguna parte

del cuerpo), obsesiones de atesoramiento (incapacidad para deshacerse de objetos sin valor, excesivo apego emocional a las obsesiones, etc.) (Parmet *et al.*, 2004).

## 1.2 COMPULSIONES

Son comportamientos repetitivos o "rituales" que la persona realiza para sentirse mejor. Los actos compulsivos se realizan para reducir el estrés o para prevenir que suceda aquello que el paciente teme; aunque no hay conexión realista entre el acto compulsivo y el evento temido (Hasler *et al.*, 2005).

Las compulsiones típicas comprenden: compulsiones de limpieza (rituales de lavado de manos, ducha, dientes, medidas para evitar contacto con contaminantes, etc.), compulsiones de revisión (revisar cerraduras, llaves de gas, aparatos, no hacer daño a otros o a uno mismo), compulsiones de repetición (releer, reescribir, repetir actividades rutinarias como pararse y sentarse, etc.), compulsiones de orden y conteo (ropa por color, objetos por tamaño, conteo de pasos, secuencias, etc.), rituales mentales (rezar, repetición de frases o listas, etc.), compulsiones de atesoramiento (acumulación de objetos y la incapacidad de desecharlos aunque carezcan de valor) (Parmet *et al.*, 2004).

El 75% de los pacientes con TOC presenta obsesiones y compulsiones, mientras que el 25% restante sólo tiene obsesiones. Se ha identificado que el temor a la contaminación es la obsesión más común, aunque el causar daño a otros, la duda patológica, obsesiones somáticas y la necesidad de simetría también ocurren frecuentemente (Zohar *et al.*, 2003).

Tabla 1. Tipos de obsesiones y compulsiones.

Obsesiones	Compulsiones
Contaminación	Limpieza
Agresión	Revisión
Sexuales	Repetición
Religiosas	Contar
Simetría	Orden
Somáticas	Atesoramiento
Atesoramiento	Rituales mentales

(Zohar *et al.*, 2003)

## 2. CONSECUENCIAS DEL TOC

El TOC interfiere significativamente con la capacidad de funcionamiento del paciente en diversas áreas de la vida. Un trastorno obsesivo en la familia puede contribuir a la desorganización, la discordancia y graves malos entendidos. Lo que se pasa por alto es que el enemigo es el TOC y no la persona que lo sufre (Eisen *et al.*, 2006).

## 3. INSTRUMENTOS DE DIAGNOSTICO Y VALORACIÓN DEL TOC

Considerando la elevada prevalencia del TOC, la necesidad de evaluar y detectar este padecimiento es muy importante. El uso de entrevistas estructuradas, permite hacer valoraciones confiables para detectar la presencia de sintomatología y su variación a lo largo de la historia natural de la enfermedad (Nicolini., 2002).



### 3.1 DSM-IV

El DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales) es un manual que clasifica y define a los trastornos mentales. Es realizado por la Asociación Psiquiátrica Americana y tiene revisiones cada 6 a 8 años. Es de gran uso en investigación. Las categorías y los criterios diagnósticos, así como las definiciones del texto, deben ser utilizados por personas con experiencia clínica. Los criterios diagnósticos específicos deben servir como guías y usarse con juicio clínico. (Pollock *et al.*, 2000).

Los clínicos cuentan con varias escalas de medición específicas para evaluar la gravedad del TOC, como por ejemplo: el Inventario Obsesional de Leyton, (IOL), que hasta 1989 era el más utilizado en los adultos; el Inventario Obsesional y compulsivo del Maudsley (IOCM), la subescala para obsesivo compulsivo de la Escala de Evaluación para Psicopatología Comprehensiva (EPCOC), y la escala para la evaluación global del TOC desarrollada en el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIMH-OC). Todos estos son instrumentos capaces de reproducir sus resultados, sin embargo su validez no ha sido claramente establecida (Nicolini., 2002).

Uno de los instrumentos de evaluación más comúnmente utilizado en la investigación clínica es la escala de síntomas obsesivo-compulsivos de Yale-Brown (Y-BOCS), y su contraparte para los niños Yale-Brown para niños (CYBOCS) (Lydiard., 1994).

### 3.2 Escala Y-BOCS

Goodman y colaboradores (1989) crearon la escala Yale-Brown para el TOC (Y-BOCS). Ésta, fue diseñada para calificar la gravedad y tipo de síntomas en pacientes con TOC. Es una escala que debe ser aplicada por el clínico, comprende tres secciones:

Sección 1. Contiene definiciones y ejemplos de obsesiones y compulsiones para educar al paciente sobre el significado de las mismas.



Sección 2. Contiene una lista de verificación de síntomas que consta de 74 reactivos y agrupa a las obsesiones en 8 grupos (agresión, contaminación, sexuales, coleccionar/atesorar, religiosas, simetría/exactitud, varias y somáticas) y a las compulsiones en 8 grupos (compulsiones de limpieza y lavado, compulsiones de revisar, rituales de repetición, compulsiones de contar, compulsiones de ordenar, compulsiones de guardar/coleccionar, compulsiones varias y medidas para prevenir).

Esta sección permite evaluar la presencia o ausencia de estos síntomas en dos momentos de la vida:

- a) Actual: si el síntoma ha estado presente en el último mes.
- b) Pasado: incluye la presencia del síntoma en cualquier otro momento previo al mes considerado.

Sección 3. Consta de un formato semiestructurado que evalúa la gravedad de las obsesiones y compulsiones así como otros síntomas asociados. Se califica de 0 a 4 de acuerdo a la intensidad del síntoma, donde 0 es nada y 4 es extremo. Existe un manual para la calificación del síntoma de manera objetiva, que consta de 21 apartados o reactivos de los cuales sólo 10 dan la puntuación final; los primeros 5 califican obsesiones y los 5 apartados restantes califican compulsiones. Estos apartados evalúan 5 aspectos relacionados con los síntomas tales como tiempo ocupado, interferencia debida al síntoma, malestar asociado, resistencia contra el síntoma, grado de control del síntoma (Goodman *et al.*, 1989).

La respuesta al tratamiento se define como la disminución del 35% en la puntuación de la severidad de los síntomas de la escala Yale-Brown a las 12 semanas de evaluación con respecto a la basal; si bien existe controversia en el porcentaje de la disminución de los síntomas, y otros autores utilizan 25 al 30%, para propósitos de este estudio se utilizó 35% dado que traduce mejor la mejoría clínica del paciente.

## 4. EPIDEMIOLOGÍA

### 4.1 INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El TOC presenta una prevalencia a lo largo de vida que va del 1.9 al 2.5% en la población en general. La incidencia anual va del 1.1 al 1.8% (Wellsman *et al.*, 1994). En la Ciudad de México la prevalencia a lo largo de la vida es del 1.4%, con una alta comorbilidad, del 70%, con depresión (Caraveo-Anduaga *et al.*, 2000).

En adultos, tanto en hombres como en mujeres existe la misma probabilidad de afectarse, entre adolescentes hay mayor tendencia en mujeres, y en niños es más frecuente en varones (Attiullah *et al.*, 2000).

### 4.2 COMORBILIDAD

El concepto de comorbilidad hace referencia al hecho de que un individuo presente dos o más diagnósticos en el momento de la evaluación. Se ha observado que la comorbilidad más frecuente con el TOC, la constituye el trastorno depresivo mayor hasta en un 70%, es decir que de los pacientes con TOC, dos terceras partes van a tener también un cuadro de depresión. Otros trastornos psiquiátricos comórbidos más probables son los trastornos del estado de ánimo, ansiedad, de la conducta alimentaria o trastorno por tics (Yaryura *et al.*, 2000). Del 1 al 16% de los pacientes con TOC desarrollan esquizofrenia (Eisen *et al.*, 1997). Otros trastornos psiquiátricos comórbidos documentados, aunque con menos frecuencia son abuso de alcohol, trastorno de Gilles de la Tourette, tricotilomanía, trastorno dismórfico corporal, e hipocondriasis (Rasmussen *et al.*, 1992).





### 4.3 EDAD DE INICIO DEL TRASTORNO Y CURSO

El TOC suele comenzar en la adolescencia o al principio de la vida adulta, aunque puede iniciarse en la infancia. En muestras clínicas la edad media ha sido 22 años (Brown *et al.*, 2001). La edad de inicio es más temprana en los varones (13-15 años) que en las mujeres (20-24 años) (Cruzado., 1998). En muestras infantiles, la edad de inicio se sitúa alrededor de los 12-13 años (Bragado., 1994), aunque hay quien reporta da la edad de 9.5 años para los niños y 11 años para las niñas (Echeburúa., 1993). Un comienzo del TOC a partir de los 35-40 años es inusual y se ha asociado a un daño en la estructura del cerebro, estudios de neuroimagen han mostrado la importancia del lóbulo frontal y del estriado en la patogénesis del TOC (Weiss *et al.*, 2000).

El inicio del trastorno suele ser gradual. Una vez establecido el trastorno, su curso suele ser crónico, aunque con altibajos, con exacerbaciones de los síntomas que podrían estar relacionadas con acontecimientos estresantes, la remisión espontánea es muy baja, aproximadamente del 23%, en periodos de seguimiento de 1 a 23 años (Cruzado., 1998). En otro estudio se reportó una remisión del 20% en un tiempo de seguimiento de 40 años (Cottraux *et al.*, 2001).

En un estudio con 560 pacientes, el 85% presentaron un curso continuo del trastorno, el 10%, un curso en deterioro y el 2%, un curso episódico con remisiones de 6 meses o más (Rasmussen *et al.*, 1992).

Un 5% de los pacientes pueden presentar un curso episódico con síntomas mínimos o ausentes entre episodios (Matsunaga *et al.*, 2002).

## 5. ETIOLOGÍA DEL TOC

La etiología del TOC no se conoce, sin embargo se sugiere que es multifactorial e involucra aspectos neuroanatómicos neurobioquímicos, genéticos y cognitivos.

## 5.1 HIPÓTESIS NEUROBIOQUÍMICA

La hipótesis neurobioquímica está apoyada por los hallazgos de los estudios farmacológicos, especialmente de la respuesta antiobsesiva de los inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS); estos estudios sugieren que el sistema serotoninérgico se encuentra involucrado en la fisiopatología de este trastorno (Camarena *et al.*, 2005).

### 5.1.1 SISTEMA SEROTONINÉRGICO

La serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) es un neurotransmisor liberado por las neuronas. Existen numerosos subtipos diferentes de receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, entre otros), cada uno con diferente distribución cerebral, localización neuronal, mecanismos efectores (segundos mensajeros) e influencia sobre la descarga neuronal. En consecuencia, la disección del sistema serotoninérgico supone un complejo desafiante que permite hacer la pregunta de cuál subtipo o subsistema podría estar principalmente implicado en el TOC.

La importancia del neurotransmisor de la serotonina (5HT) en el trastorno obsesivo compulsivo, se ha generado por estudios farmacológicos que han centrado su atención en la eficiente actividad antiobsesiva de los antidepresivos que inhiben la recaptura de serotonina. Desde mediados de 1980 se sabe que la clorimipramina, un potente inhibidor no selectivo de la recaptura de serotonina es eficaz en la disminución de síntomas obsesivos. La fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y citalopram, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, han demostrado también efectos antiobsesivos, lo que apoya la hipótesis de que los efectos antiobsesivos de estos fármacos se deben a su potente actividad de bloquear la recaptura de serotonina (Stahl., 2000). Sin embargo, aunque la inhibición del transportador de la serotonina ocurre inmediatamente, los efectos terapéuticos requieren semanas de administración del fármaco (Goodman *et al.*, 1990). Aunque los fármacos serotoninérgicos son eficaces en el tratamiento del TOC, los hallazgos con m-clorofenilpiperazina (m-GPP)

indican una hipersensibilidad de los receptores de 5-HT que intervienen en los comportamientos obsesivo-compulsivos, y una menor capacidad de respuesta de los receptores de 5-HT hipotalámicos.

Con base en estos hallazgos, se ha propuesto a la hipótesis serotoninérgica, como una de las principales hipótesis en el desarrollo del TOC, sugiriendo que una disfunción en el metabolismo de la serotonina podría estar involucrada en el desarrollo de este trastorno.

### 5.1.2 SISTEMA DOPAMINÉRGICO

Más del 40% de los pacientes TOC no responden al tratamiento con los ISRS, lo que nos estaría diciendo que otros neurotransmisores podrían estar involucrados en la patofisiología del TOC en algunos pacientes (Stahl., 2000). Varias líneas de investigación han propuesto que la dopamina esté implicada en la mediación de algunas conductas repetitivas. Por ejemplo altas dosis de agentes dopaminérgicos como las anfetaminas, la bromocriptina, la apomorfina y la L-dopa inducen conductas estereotipadas en animales. Otras evidencias respecto al papel que desempeña la dopamina en la fisiopatología del TOC se derivan de la frecuencia con que se ha reportado asociación con otras enfermedades en las que se encuentran involucradas las regiones del cerebro que contienen a las neuronas dopaminérgicas. En estos trastornos, como los tics que muchas veces acompañan a la sintomatología del TOC, el haloperidol y los antagonistas dopaminérgicos son efectivos para reducir los tics. Sin embargo, la mayoría de los autores concuerdan en que son inefectivos en el TOC cuando se administran solos para este tratamiento. Por otro lado, los estudios de imágenes cerebrales de pacientes con TOC señalan también a las áreas dopaminérgicas del cerebro como las más alteradas, con una mayor función en los pacientes con TOC (Camarena *et al.*, 2007).

## 5.2 HIPÓTESIS GENÉTICA

Se han encontrado evidencias sobre la base genética del TOC, mediante los métodos comúnmente empleados que se basan en la investigación tanto de estudios en familias como estudios en gemelos (Botella *et al.*, 1995).

Estudios en familias: Han sido muy útiles para sugerir que la mayoría de trastornos psiquiátricos son heredados. En los estudios realizados con familias se ha encontrado una correlación con parientes de primer grado: entre el 10% y el 12% de padres de pacientes con TOC están afectados por el mismo trastorno, y un 17% informa de rasgos obsesivos; estos porcentajes son mucho más elevados que en la población normal. Lo que se hereda, parece ser la naturaleza del TOC, no los síntomas específicos; así, una persona puede tener compulsiones de lavado, mientras que su padre las tiene de comprobación (Cruzado., 1998).

Estudios en gemelos: Su importancia radica en la identificación de la concordancia entre gemelos para enfermedades en las que se sospecha la presencia de una etiología genética (mayor en el caso de gemelos monocigóticos, comparado con gemelos dicigóticos). Los estudios han encontrado concordancias del 80% al 87% entre gemelos monocigóticos. Como en otros trastornos, el mecanismo de transmisión subyacente no ha sido aún aclarado (Botella *et al.*, 1995).

## 6. TRATAMIENTO

### 6.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico es la piedra angular del tratamiento del TOC, este abordaje se basa en el uso de los antidepresivos serotoninérgicos o inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS), cuya eficacia, ha sido reportada entre un 40-60% de los pacientes. Entre los IRS se encuentra el antidepresivo tricíclico clorimipramina, y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), la fluoxetina, fluvoxamina, la sertralina, la paroxetina y el citalopram (Lóyzaga *et al.*, 2000).



Para los casos refractarios y resistentes o en presencia de comorbilidad, se han utilizado, con relativo éxito, combinaciones con diferentes IRS, con benzodíacepinas, o bien, con potenciadores como el litio, o antipsicóticos, como la risperidona y el haloperidol (Lóyzaga *et al.*, 2000).

## 7. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA

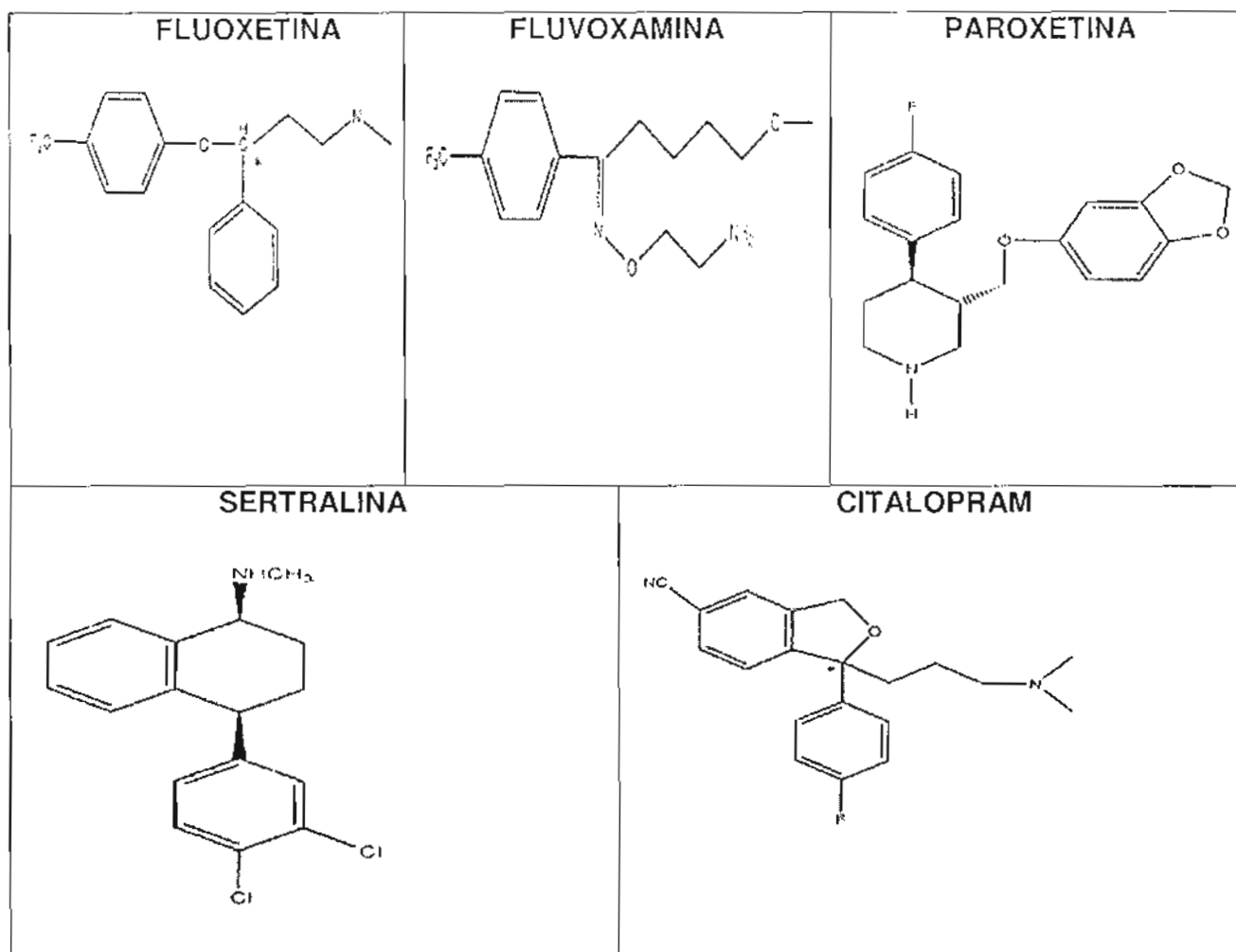
### 7.1 CARACTERÍSTICAS Y TIPOS

Los ISRS son igual de eficaces que la clorimipramina pero producen menos efectos secundarios y, por lo tanto, mejor tolerancia y mejor apego al tratamiento (Lóyzaga *et al.*, 2000). Además la efectividad antiobsesiva de estos medicamentos parece ser independiente de su actividad antidepresiva (Domínguez., 1992).

Los ISRS presentan el mayor número de nuevas prescripciones que el de los antidepresivos tricíclicos. Su diversidad estructural les permite amplia disposición y diferencia en el metabolismo (DeVane., 1999).

Esta clase de medicamentos conocidos como ISRS, comprenden la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina, la fluvoxamina y el citalopram (figura 1). Aparentan tener propiedades farmacodinámicas similares; sin embargo, estos fármacos son diferenciados por sus propiedades farmacocinéticas, estereoquímica, metabolismo, inhibición de enzimas citocrómicas, y participación en la interacción fármaco-fármaco (Pigott., 1999, Van Harten., 1993).

Los ISRS son considerados seguros para casi todos los pacientes con TOC excepto en situaciones inusuales, tales como daño hepático. Necesitan ser usados con precaución cuando se combinan con otros medicamentos, como clomipramina, pues estos inhiben varias isoenzimas del citocromo P450 que es el centro de metabolismo hepático de varios fármacos utilizados comúnmente (Greist *et al.*, 1998).



(Goodman LS., 1997)

Figura 1. Estructura de los ISRS. El asterisco representa un centro quiral.

## 7.2 FLUOXETINA

Es un ISRS indicado en el tratamiento de depresión, Trastorno Obsesivo-compulsivo, y otros desórdenes. Es casi totalmente absorbida después de su administración vía oral. Debido a su carácter lipofílico, tiene una amplia distribución acumulándose en varios tejidos, siendo extensamente metabolizada en el hígado (Lemberger *et al.*, 1985).

La fluoxetina es una mezcla racémica de R- fluoxetina y S- fluoxetina, siendo la primera más potente con respecto a la inhibición de la recaptura de serotonina. El perfil

metabólico de la fluoxetina no se ha caracterizado por completo, ni se han identificado todos sus productos metabólicos; sin embargo, se ha encontrado que mediante un proceso de desmetilación se forma el metabolito principal, la norfluoxetina, la cual posteriormente se conjuga con el ácido glucorónico excretándose por vía renal (Flament *et al.*, 1997). Estudios en orina muestran que del total de fármaco recuperado, un 2.5% corresponde a fluoxetina, un 5.2% a fluoxetina-glucorónico, un 10% a norfluoxetina y un 9.5% a norfluoxetina-glucurónido, mientras que el 72.8% restante no ha sido identificado (Margolis *et al.*, 2000).

La potencia y selectividad en la inhibición de la serotonina por parte de la norfluoxetina, parecen ser equivalentes a las del fármaco original, por lo que este metabolito activo contribuye significativamente a la actividad biológica de la fluoxetina y desde el punto de vista clínico se debe considerar el comportamiento cinético tanto del medicamento como del metabolito (Otero *et al.*, 1996).

Evidencias bioquímicas indican que en la biotransformación de R y S-fluoxetina a sus N-dimetilmetabolitos se involucran al menos las enzimas CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 y CYP3A5 (Jeannine *et al.*, 2000). R-fluoxetina es catalizada principalmente por CYP2C9, mientras que la formación de S-norfluoxetina es altamente dependiente de CYP2D6 (Scordo *et al.*, 2005). Al mismo tiempo los enantiómeros de fluoxetina y norfluoxetina son inhibidos por reacciones de mediación de CYP2D6. La influencia de CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 y CYP3A5 en el metabolismo de fluoxetina empieza a ser importante durante dosis crónicas, cuando la actividad enzimática de CYP2D6 es disminuida por fluoxetina y norfluoxetina. (DeVane., 1999).

### 7.3 FLUVOXAMINA

Es un ISRS indicado en el tratamiento de episodio depresivo mayor y del trastorno obsesivo-compulsivo. Se metaboliza ampliamente en el hígado, excretándose por vía renal en un 94% de la dosis administrada, principalmente en forma de metabolitos y hasta un 4% como fármaco inalterado (Goodman *et al.*, 1996). Fluvoxamina es metabolizado principalmente por vía desmetilación oxidativa, en al menos nueve

metabolitos, que se excretan por los riñones. Los dos metabolitos principales muestran una actividad farmacológica despreciable (Overmars *et al.*, 1983), y sólo uno de los dos muestra una débil actividad *in vitro* sobre el proceso de recaptación de serotonina, sugiriendo que no contribuye al efecto terapéutico de la fluvoxamina. Aunque estudios *in vitro* muestran que CYP2D6 es la principal isoenzima implicada en el metabolismo de fluvoxamina, las concentraciones plasmáticas no son mucho mayores en los individuos con el fenotipo de metabolizadores lentos para CYP2D6 que las de los metabolizadores rápidos. Fluvoxamina es un potente inhibidor de CYP1A2 y un inhibidor moderado de CYP2C y CYP 3A4, con efectos inhibitorios solamente marginales en CYP 2D6. (De Vries *et al.*, 1992).

#### 7.4 PAROXETINA

Es un ISRS indicado en el tratamiento de episodio depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de angustia con y sin agorafobia, etc. Se metaboliza extensamente por oxidación hepática, formándose un grupo catecol intermedio que sufre después un proceso de metilación, produciéndose finalmente glucurónidos y sulfatos. Un 64% de la dosis absorbida se excreta por orina y una proporción menor por la bilis, como productos de biotransformación. Los metabolitos carecen de actividad inhibitoria significativa sobre la recaptación de serotonina, por lo que no contribuyen a los efectos terapéuticos del propio fármaco (Tulloch *et al.*, 1992).

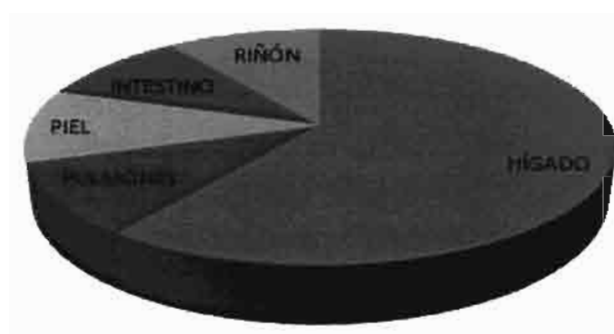
El proceso metabólico de la paroxetina es muy complejo por lo que presenta una cinética de eliminación no lineal que se ha atribuido frecuentemente a un fenómeno de autoinhibición, una expresión que en términos cinéticos implica cambios en la síntesis o en la conformación de las enzimas que catalizan la biotransformación del fármaco mediante la autosaturación de CYP2D6 en alguna de sus vías metabólicas (Sindrup *et al.*, 1992, Thueraut *et al.*, 2006).



## 8. METABOLISMO O BIOTRANSFORMACIÓN DE FÁRMACOS

### 8.1 METABOLISMO O BIOTRANSFORMACIÓN

Es el conjunto de reacciones, globalmente denominadas de biotransformación, en las que se modifica de manera más o menos compleja la estructura química de los xenobióticos para aumentar su hidrosolubilidad y así facilitar su eliminación (Eichelbaum *et al.*, 1996). El hígado contribuye de forma mayoritaria en la función de facilitar la eliminación de los xenobióticos lipófilos; aunque los pulmones, piel, intestino y riñón siguen en importancia en cuanto a su capacidad para metabolizar estos compuestos (figura 2) (Zanger *et al.*, 2004).



(Zimmerman., 2000)

Figura 2. Principales tejidos de metabolización de xenobióticos.

El resultado final de la biotransformación de un xenobiótico es la formación de metabolitos que por su menor carácter lipófilico son más solubles en agua, lo que las hace más fácilmente eliminables por vía renal o biliar y, por lo general, menos tóxicos, es por ello que a estas reacciones se les denomina también reacciones de detoxificación (Ito *et al.*, 1998).

### 8.2 XENOBIÓTICOS

Sustancias químicas extrañas a la composición del cuerpo humano pero que son capaces de ser introducidas. Presentan composición química diversa, algunos son de origen natural, y otros de síntesis química. Los xenobióticos de síntesis química

pueden acceder a nuestro organismo mediante ingestión, inhalación, por vía parenteral o a través de la piel. Entre los mismos se incluyen fármacos, cosméticos, aditivos alimentarios, pesticidas, productos de uso doméstico, etc. (Ito *et al.*, 1998).

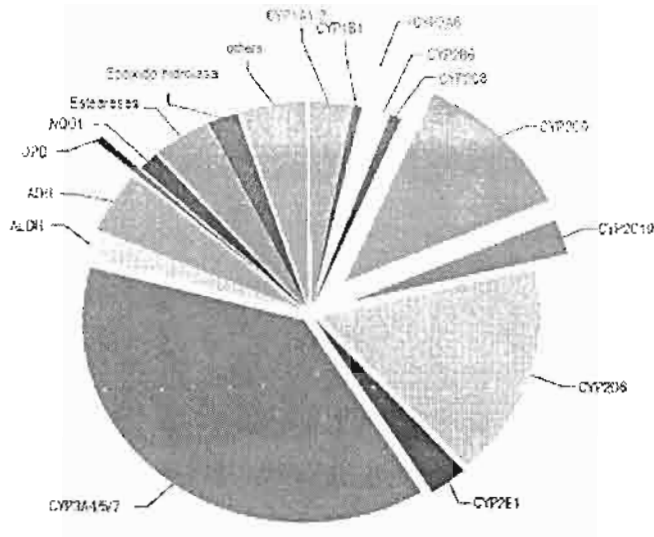
### 8.3 FÁRMACO

Toda sustancia química capaz de inducir una reacción o cambio en el funcionamiento celular y los tejidos vivos. Los procesos enzimáticos a los que son sometidos los fármacos en el organismo se han agrupado en dos fases o etapas (Rodríguez *et al.*, 2010).

### 8.4 REACCIONES DE FASE I

Conjunto de reacciones de oxidación (hidroxilaciones, N y O-desalquilaciones.), reducción o hidrólisis, que tienen la finalidad de introducir en la estructura del fármaco un grupo reactivo que lo convierte en un compuesto químicamente más activo.

Las reacciones de fase I más frecuentes son las oxidaciones, que son catalizadas por un sistema enzimático complejo conocido como sistema de oxigenasas de función mixta, cuyo sistema enzimático más importante es el sistema del citocromo P-450(CYP) ya que metabolizan un gran número de sustancias endógenas y xenobióticos tales como fármacos y componentes del ambiente (Zhou., 2009). Existen quizás unas 100 diferentes isoenzimas, y las más importantes para el metabolismo de los fármacos en humanos son las CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19 (figura 3). Otras oxigenasas son la flavin mono-oxigenasa, diversas oxidasas (alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa, aminooxidasas, aromatasas), la epóxido hidrolasa o esterasas y amidasas hepáticas y plasmáticas. Otras reacciones frecuentes en fase I son reducciones y reacciones hidrolíticas (Lerer *et al.*, 2002).

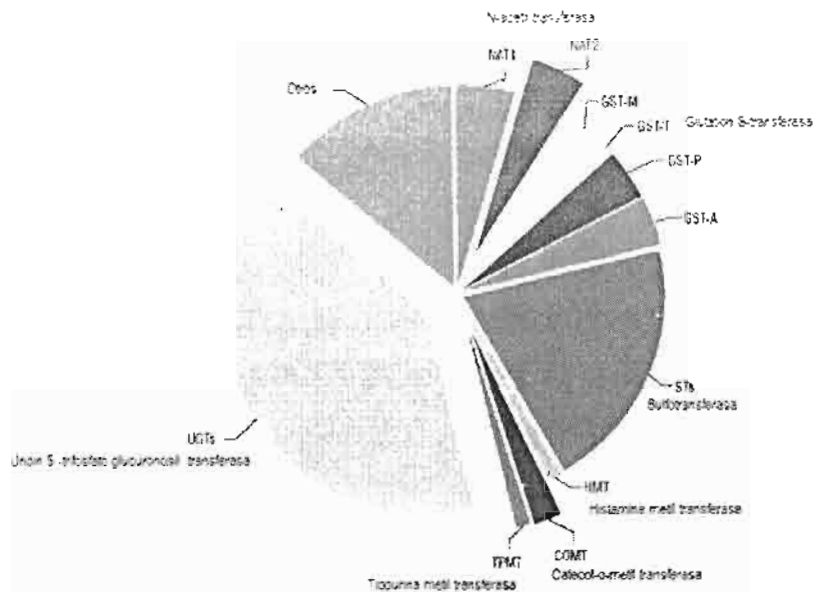


(Adaptado de Tribut *et al.*, 2002)

Figura 3. Principales enzimas metabolizadoras de fármacos en fase I.

## 8.5 REACCIONES DE FASE II

Suelen ser reacciones de conjugación, que por regla general, inactivan el fármaco. Se llevan a cabo por enzimas como N-acetil transferasa, glutatión, tiopurina metil transferasa, etc. (figura 4). En términos generales, estas reacciones actúan sobre el grupo reactivo introducido en las reacciones de fase I, uniéndose covalentemente a moléculas endógenas de la célula como el ácido glucorónico, glutatión, sulfato o acetilo, provocando la disminución de la liposolubilidad y favorece por tanto la eliminación vía renal o biliar. La mayoría, de las reacciones de conjugación del organismo tienen lugar en el hígado (Lerer *et al.*, 2002).



(Adaptado de Evans *et al.*, 1999)

Figura 4. Principales enzimas metabolizadoras de fármacos en fase II.

## 9. FARMACOGENÉTICA

En 1959, Vogel fue el primero en introducir el término farmacogenética definiéndolo como el estudio del efecto de la variabilidad genética de un individuo en la respuesta a determinados fármacos (McLeod., 2001). El objetivo de la farmacogenética es comprender la forma en que las características genéticas de una persona determina el grado de eficacia de un fármaco en su organismo, así como los efectos secundarios que con mayor probabilidad aparecen (Ozdemir *et al.*, 2002). En el futuro, los avances de la investigación farmacogenética proporcionarán información para guiar a los médicos a prescribir el fármaco y la dosis adecuada para cada persona, es decir, la "medicina personalizada" (Donnelly., 2008).

## 10. FARMACOGENÓMICA

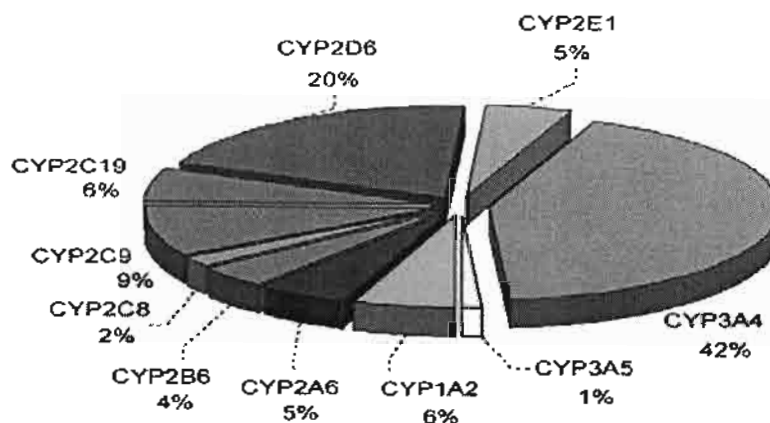
Con el advenimiento de las tecnologías basadas en el ADN se logró la secuenciación completa del genoma humano, y con ella la llegada de las ciencias genómicas que estudian el genoma como un todo y no enfocándose en genes específicos (Motulsky *et*

al., 2006). Destaca la medicina genómica, cuya finalidad es predecir la susceptibilidad de una persona a diversas enfermedades, a fin de modificar factores como el estilo de vida; y dentro de esta surge la farmacogenómica, que estudia en su conjunto a todos los genes farmacológicamente relevantes y responsables de la eficacia o toxicidad que tiene un fármaco en el individuo a diferentes niveles (Banda *et al.*, 2010).

### 11. CITOCROMO P-450

El citocromo P-450 (CYP-450) es una superfamilia compuesta por 70 familias que la constituyen 100 diferentes enzimas, de las cuales, 14 familias se encuentran en mamíferos siendo codificadas por aproximadamente 60 genes, pero sólo algunas son responsables de la mayor parte del metabolismo de los fármacos de uso común, entre las que se encuentra, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, y CYP4A11 (figura 5) (Cascorbi., 2003).

El sistema citocromo P-450 es importante porque está implicado en la activación o desactivación de diversos fármacos, siendo el objetivo perseguido por este sistema el oxidar las sustancias a productos más solubles que puedan ser fácilmente eliminados.



(Flores *et al.*, 2002)

Figura 5. Porcentaje de familias del citocromo P-450 que metabolizan los fármacos de uso común.

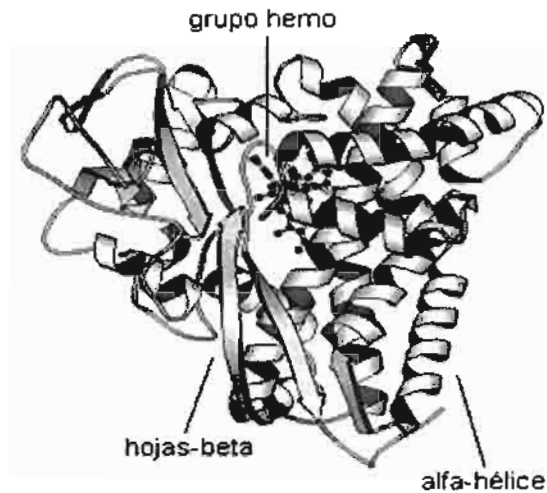
## 11.1 EXPRESIÓN DE CYP-450

Las enzimas del CYP-450 se encuentran presentes en las membranas citoplasmática, mitocondrial y del retículo endoplásmico de las células de múltiples tejidos y glándulas (hígado, cerebro, riñones, pulmones, intestino, testículos, glándulas adrenales, etc.), excepto las células de la sangre y de los músculos esqueléticos; teniendo principalmente una alta concentración en los hepatocitos (Guengerich., 1996).

## 11.2 ESTRUCTURA DE CYP-450

La estructura del CYP-450 posee un sitio de reconocimiento del oxígeno, el dominio hemo y un sitio de unión a sustratos. Las enzimas del sistema citocromo P-450 tienen función de monooxigenasas, insertan un átomo de oxígeno atmosférico a sus sustratos creando un nuevo grupo funcional (-OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH), para convertirlos en moléculas electrofílicas. La estructura funcional se caracteriza por la presencia de  $\alpha$ -hélices (formas espirales) y hojas  $\beta$  (estructuras planas) (figura 6) (Prior *et al.*, 2003).

En general las enzimas del citocromo P-450 de eucariotas tienen un peso molecular que oscila entre 50 y 60 kD. La similitud en la secuencia de aminoácidos entre los diferentes P-450 es relativamente baja, llegando a ser menor del 20% en algunos casos (Werck-Reichhart *et al.*, 2001).



(<http://citocromop450.com/citocromo-p-450-estructura/>)

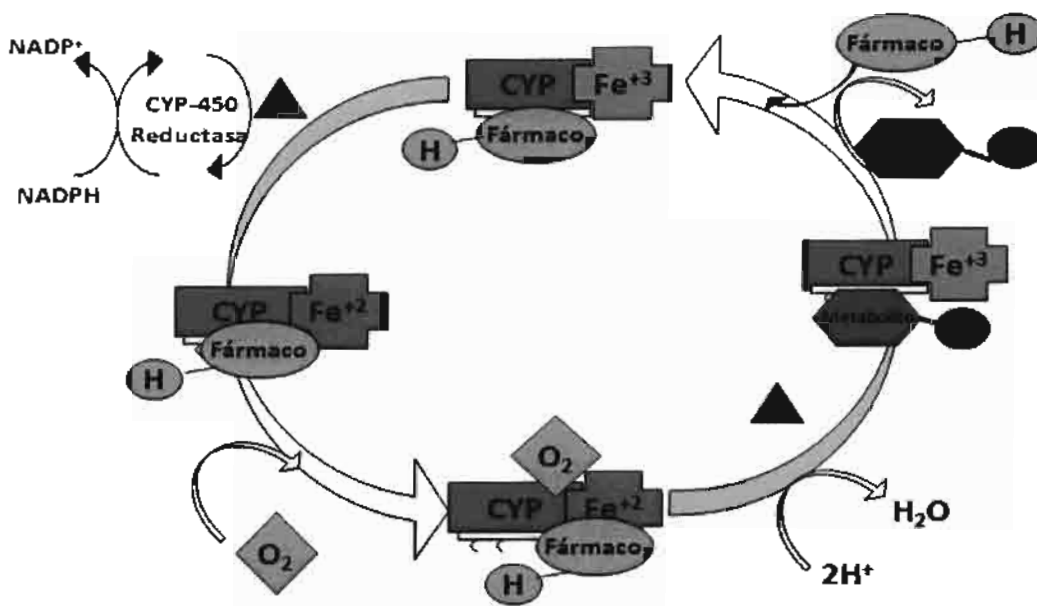
Figura 6. Estructura cuaternaria de CYP-450.

### 11.3 MECANISMO ENZIMÁTICO DE CYP-450

La reacción en general, en la que participa el citocromo P-450 es:



Para llevar a cabo dicha reacción se sigue toda una ruta en la que el citocromo P-450 se encuentra en estado  $\text{Fe}^{+3}$  y en estas condiciones se une el sustrato (fármaco), el citocromo es reducido ( $\text{Fe}^{+3} \rightarrow \text{Fe}^{+2}$ ) gracias al citocromo P450 reductasa que recibe sus electrones a partir de NADPH, es en ese momento cuando el oxígeno molecular entra en el centro catalítico de la enzima, se une al grupo hemo, un segundo electrón canalizado a través del citocromo b5 permite reducir parcialmente a la molécula de oxígeno unida en el complejo, liberando un átomo de oxígeno para formar con un  $\text{H}^+$ , una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ , el otro átomo de oxígeno oxida al fármaco que se encuentra en el centro catalítico de la enzima y finalmente se libera la enzima (figura 7) (Liska., 1998).



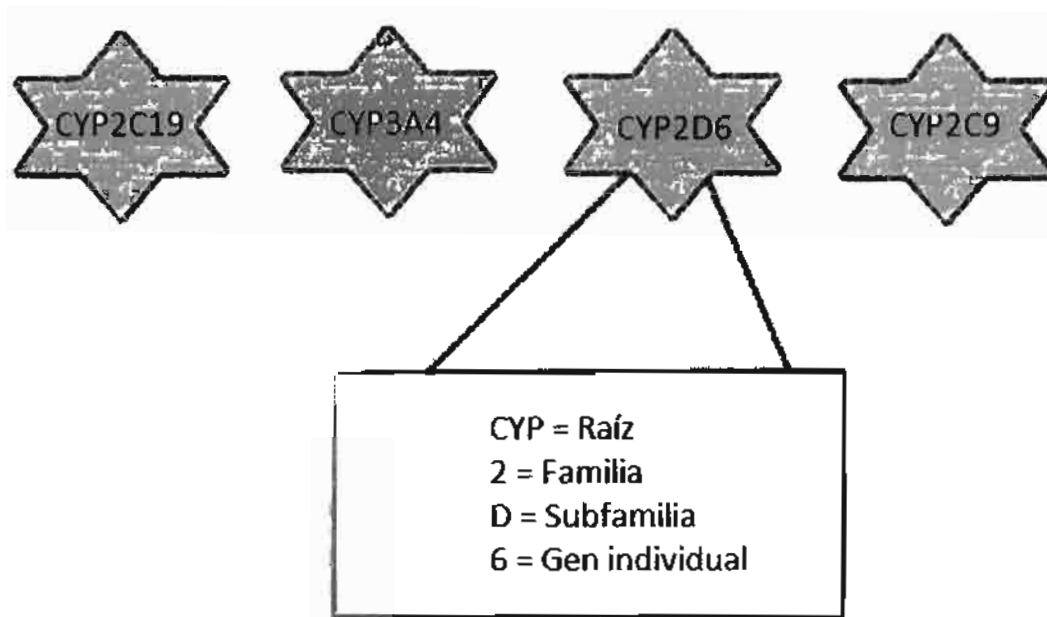
(Adaptado de Santiago *et al.*, 2002)

Figura 7. Ruta metabólica del citocromo P-450.

#### 11.4 NOMENCLATURA DE CYP-450

La denominación P-450 es debida a que absorben la luz ultravioleta en presencia de monóxido de carbono en una longitud de onda de 450 nm. Tomando en cuenta que la función sigue a la estructura, las enzimas están agrupadas en familias y subfamilias de acuerdo al grado de similitud en la secuencia de aminoácidos. Las enzimas de una misma familia son homólogas en 40% al 55% de la secuencia de aminoácidos y las enzimas de la misma subfamilia, en más del 55% (Nelson *et al.*, 1993). CYP es la raíz, el primer número arábigo designa a la familia, la subfamilia es designada por una letra del alfabeto y el último número arábigo designa el gen que codifica para una enzima específica (Figura 8) (Galli *et al.*, 2002).





(Adaptado de Galli *et al.*, 2002)

Figura 8. Nomenclatura de las enzimas del citocromo P-450.

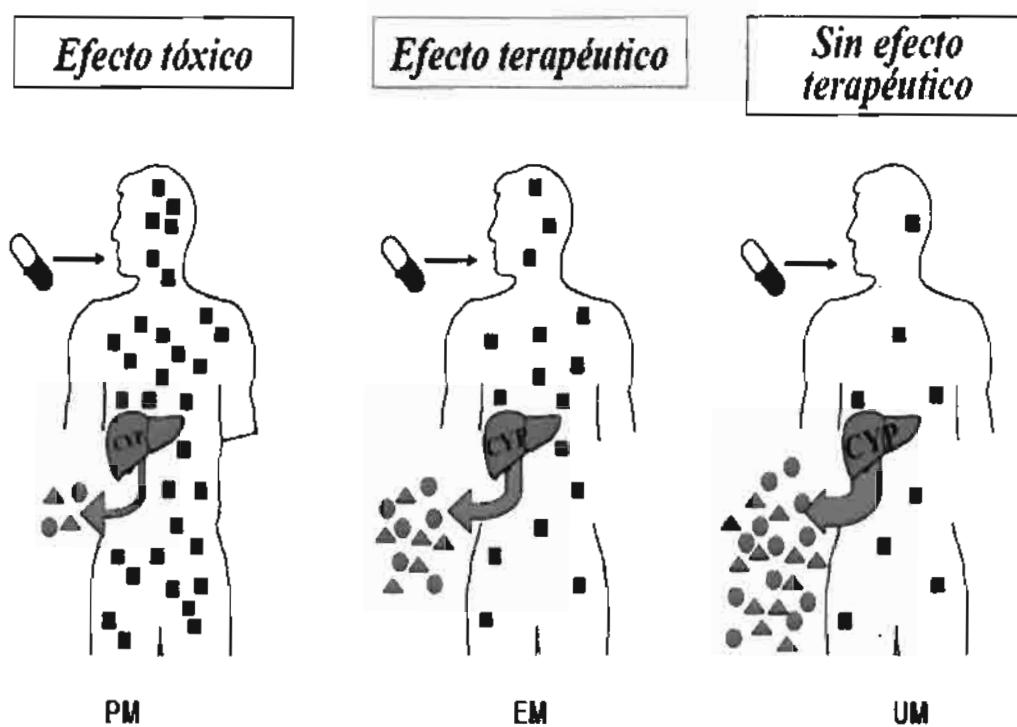
### 11.5 POLIMORFISMOS GENÉTICOS de CYP-450

En los genes que codifican para las enzimas CYP-450 se han identificado diversos polimorfismos, algunos de ellos se han asociado con la habilidad de las enzimas para metabolizar fármacos (reducción, inhibición y duplicación de la actividad enzimática). Dichas variantes alélicas de los CYP-450 se han asociado con diferentes fenotipos de acuerdo a la capacidad para metabolizar a los fármacos, definiendo así a los metabolizadores ultra rápidos (MU), extensivos (ME), intermedios (MI) y pobres (MP) (figura 9) (Sachse *et al.*, 1997).

Cada uno de los fenotipos es definido por el número de alelos no funcionales, de función reducida, funcionales y de función incrementada que porta una persona, (Shin *et al.*, 2009). Un MU puede presentar un alelo con función normal y un alelo con función reducida duplicado o con función normal duplicado, o un alelo con función reducida y un alelo con función normal duplicado, provocando así que no se dé efecto terapéutico. Un ME puede presentar los dos alelos con función normal, un alelo con función normal y uno con función reducida, o los dos alelos con función reducida, por lo que se da un

efecto terapéutico normal. Un MI puede presentar un alelo con función normal y uno con función nula, o un alelo con función nula y otro con función reducida. Un MP presenta los dos alelos con función nula, produciendo una enzima sin actividad lo que puede llevar a un efecto tóxico y por tanto a la no respuesta al tratamiento (figura 9).

La frecuencia con la que se presentan los diferentes alelos varía entre poblaciones, por lo que los estudios realizados no pueden ser extrapolados de una población a otra.



([http://www.uv.es/castell/Metabolismo\\_de\\_xenobioticos.pdf](http://www.uv.es/castell/Metabolismo_de_xenobioticos.pdf))

Figura 9. Metabolismo de fármacos según el tipo de metabolizador.

## 12. CYP2D6

La enzima CYP2D6, originalmente llamada hidroxilasa de debrisoquina, es un polipéptido de 47 aminoácidos que tiene una participación muy importante en el

metabolismo de fármacos (figura 10). Los sustratos de CYP2D6 son bases lipofílicas con un átomo de nitrógeno y la reacción de hidroxilación se lleva a cabo en el aminoácido Asp301 de carga negativa, responsable de la unión del sustrato a dicho nitrógeno (Owen *et al.*, 2004).



(Rowland *et al.*, 2005)

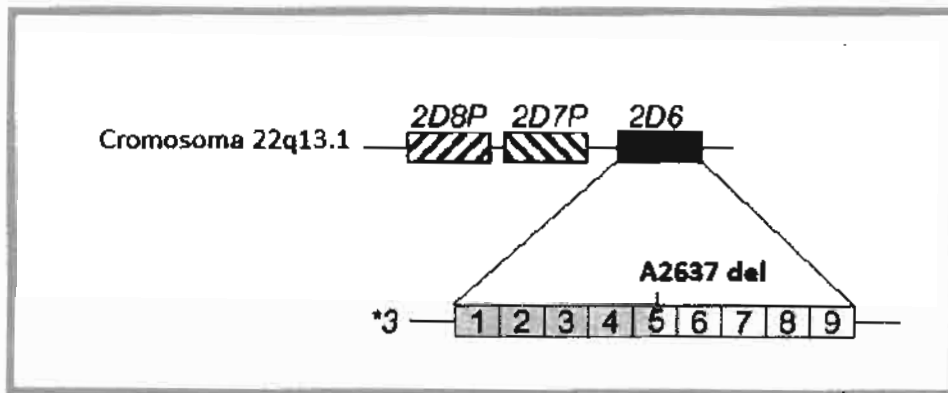
**Figura 10.** Estructura molecular de CYP2D6.

La enzima CYP2D6, interviene en el metabolismo oxidativo de aproximadamente 25% a 30% de los fármacos más utilizados en la práctica clínica (Preskorn *et al.*, 2007). Los fármacos metabolizados sustancialmente por CYP2D6 incluyen a los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, clomipramina, imipramina, doxepina, desipramina, nortriptilina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina), otros antidepresivos no tricíclicos (atomoxetina, maprotilina, mianserin, venlafaxina), antipsicóticos (clorpromazina, perfenazina tioridazina, zotepina, zuclopentixol, risperidona, haloperidol), opioides (codeína, dihidrocodeína, tramadol) y antieméticos (tropisetron, ondansetron, dolasetron, metoclopramida) (Zhou., 2009).

La enzima CYP2D6 es codificada por el gen *CYP2D6*, el cual ha sido mapeado en el cromosoma humano 22q13.1 y consta de 9 exones con un marco de lectura de 1491pb que codifican para 497 aminoácidos. El gen *CYP2D6* consiste en el gen activo y 2 pseudo-genes inactivos *CYP2D7P* y *CYP2D8P*. Hasta la fecha se han reportado 74 variantes alélicas (Zhou 2009). Entre las variantes alélicas con actividad enzimática nula están \*3, \*4, \*5, \*6, y \*7, las variantes \*1, \*2, \*33, \*35 se asocian con una actividad enzimática funcional; las variantes \*9, \*10, \*17, \*36, \*41 se han asociado con una actividad enzimática reducida y las variantes alélicas duplicadas \*1xN, \*2xN, \*35xN, son asociadas con una actividad enzimática incrementada (Kirchheiner *et al.*, 2005).

### 12.1 CYP2D6\*3

Este polimorfismo está localizado en el exón 5, originado por la delección de una adenina en la posición 2637, mutación que genera una enzima sin actividad catalítica (figura 11) (Sachse *et al.*, 1997). Este polimorfismo puede presentar tres genotipos: genotipo \*1/\*1 (A/A) forma nativa con actividad normal (Hn), genotipo \*1/\*3 (A/-) heterocigoto (Ht), genotipo \*3/\*3 (-/-) homocigoto mutado (Hm).

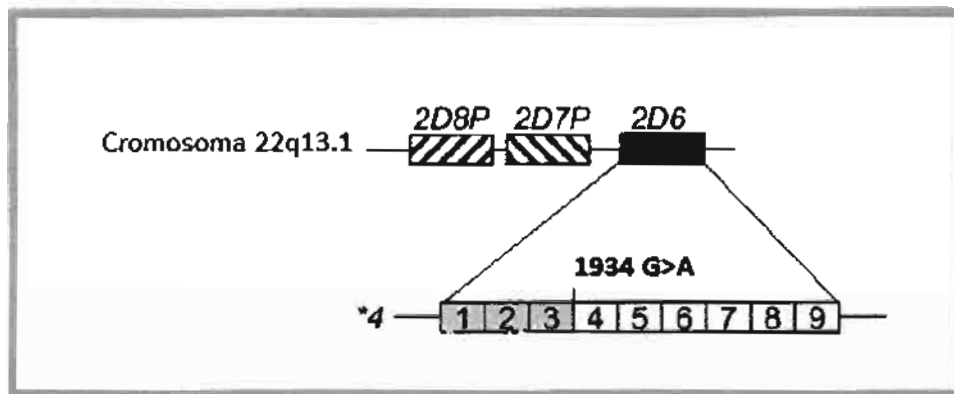


(Zanger *et al.*, 2004)

Figura 11. Estructura del alelo *CYP2D6*\*3. Los 9 exones están representados por cuadros enumerados.

### 12.2 CYP2D6\*4

Este polimorfismo está localizado en el exón 3, originado por el cambio de una guanina por una adenina en la posición 1934, la variante alélica A1934 *CYP2D6\*4* es una mutación que genera una enzima sin actividad catalítica (figura 12) (Sachse *et al.*, 1997). Este polimorfismo puede presentar tres genotipos: genotipo \*1/\*1 (G/G) forma nativa con actividad normal (Hn), genotipo \*1/\*4 (G/A) heterocigoto (Ht), genotipo \*4/\*4 (A/A) homocigoto mutado (Hm).

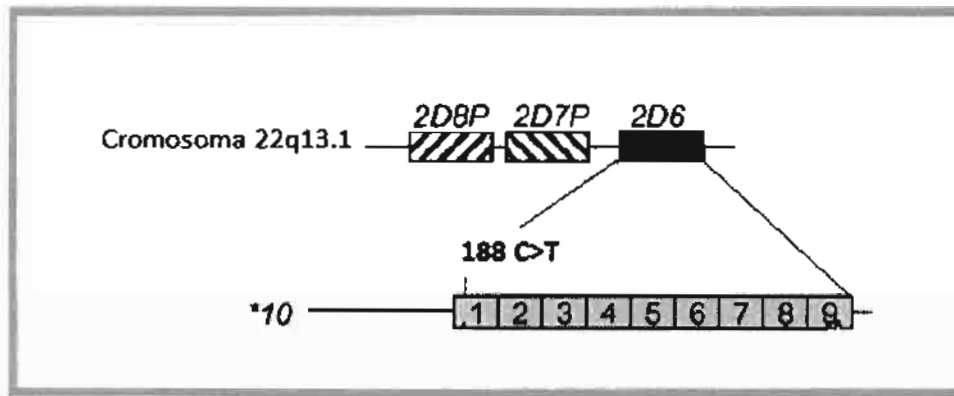


(Zanger *et al.*, 2004)

Figura 12. Estructura del alelo *CYP2D6\*4*. Los 9 exones están representados por cuadros enumerados.

### 12.3 CYP2D6\*10

Este polimorfismo está originado por el cambio de una citosina por una timina en la posición 188, la variante alélica T188 *CYP2D6\*10* es una mutación que genera una enzima con actividad catalítica reducida (figura 13) (Schur *et al.*, 2001). Este polimorfismo puede presentar tres genotipos: genotipo \*1/\*1 (C/C) forma nativa con actividad normal (Hn), genotipo \*1/\*10 (C/T) heterocigoto (Ht), genotipo \*10/\*10 (T/T) homocigoto mutado (Hm).

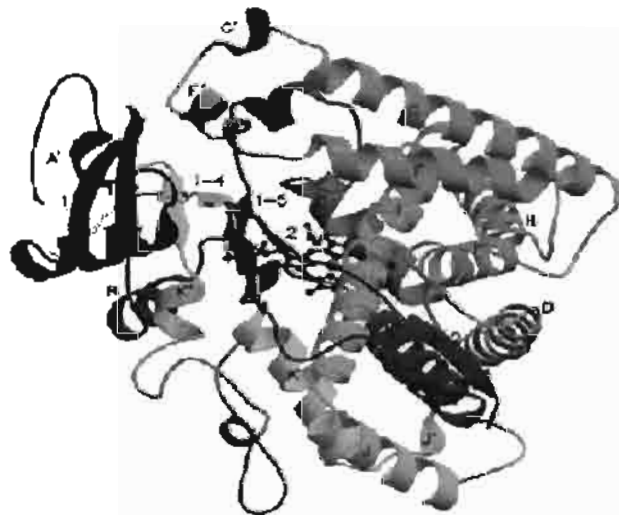


(Zanger *et al.*, 2004)

Figura 13. Estructura del alelo *CYP2D6\*10*. Los 9 exones están representados por cuadros enumerados.

### 13. CYP2C9

La enzima CYP2C9 es el más abundante de las isoformas humanas CYP2C (figura 14), interviene en aproximadamente el 10% del metabolismo de varios grupos importantes de fármacos, incluyendo varios anti-inflamatorios (AINES), el antiepiléptico fenitoína, el anticoagulante S-warfarina, y el antidiabético sulfonilurea (King *et al.*, 2004).



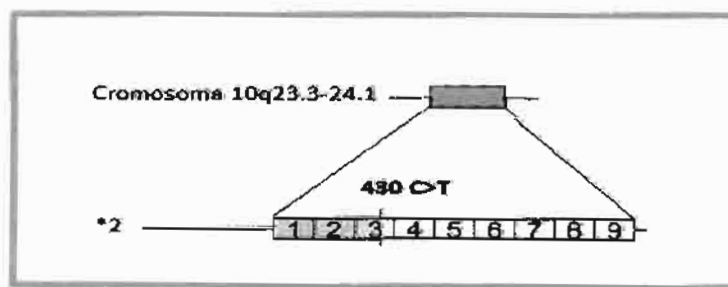
(Williams *et al.*, 2000)

Figura 14. Estructura molecular de CYP2C9.

La enzima CYP2C9 es codificada por el gen *CYP2C9*, el cual se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 10q23.3-24.1, está compuesto por 9 exones, presentando hasta 34 variantes alélicas (Joy *et al.*, 2009), de estas variantes alélicas sólo *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3* presentan mayor frecuencia en las poblaciones que han sido estudiadas, y están asociadas con una actividad catalítica de CYP2C9 disminuida (Miners *et al.*, 1998).

### 13.1 *CYP2C9\*2*

Este polimorfismo está localizado en el exón 3, originado por el cambio de una citosina por una timina en la posición 430, la variante alélica T430 *CYP2C9\*2* es una mutación que produce un cambio del aminoácido 144 (arginina por cisteína), y se encuentra relacionado con una disminución en la actividad enzimática de la enzima CYP2C9 (figura 15) (Nagata *et al.*, 2002). Este polimorfismo puede presentar tres genotipos: genotipo *\*1/\*1* (C/C) forma nativa con actividad normal (Hn), genotipo *\*1/\*2* (C/T) heterocigoto (Ht), genotipo *\*2/\*2* (T/T) homocigoto mutado (Hm).

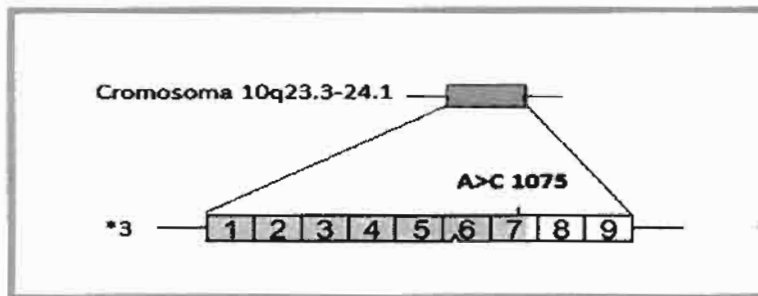


(Zanger *et al.*, 2004)

Figura 15. Estructura del alelo *CYP2C9\*2*. Los 9 exones están representados por cuadros enumerados.

### 13.2 CYP2C9\*3

Este polimorfismo está localizado en el exón 7, originado por la sustitución de una adenina por una citosina en la posición 1075, la variante alélica C1075 CYP2C9\*3 produce el cambio del aminoácido 359 (isoleucina por leucina), originando una disminución en la actividad enzimática de la enzima CYP2C9 (figura 16) (Takada *et al.*, 2004). Este polimorfismo puede presentar tres genotipos: genotipo \*1/\*1 (A/A) forma nativa con actividad normal (Hn), genotipo \*1/\*3 (A/C) heterocigoto (Ht), genotipo \*3/\*3 (C/C) homocigoto mutado (Hm).



(Zanger *et al.*, 2004)

Figura 16. Estructura del alelo CYP2C9\*3. Los 9 exones están representados por cuadros enumerados.



# **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**



## 14. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta la fecha no existen datos farmacogenéticos reportados en pacientes TOC mexicanos y debido a que un gran porcentaje (40-60%) no responden al tratamiento con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina), sería importante tener un predictor de respuesta, y tomando en cuenta que uno de los factores que intervienen en la respuesta farmacológica es la variación dentro de los genes que codifican para las enzimas del citocromo P-450 las cuales intervienen en el metabolismo oxidativo de los ISRS, se plantea evaluar si la respuesta al tratamiento farmacológico con fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina está asociada con variantes alélicas de los genes *CYP2D6* (\*3, \*4, \*10) y *CYP2C9* (\*2 y \*3) en pacientes TOC mexicanos.

# HIPÓTESIS

## 15.HIPÓTESIS

Las variantes alélicas de los genes *CYP2D6* (\*3, \*4, \*10) y *CYP2C9* (\*2, \*3) se encuentran asociadas con la respuesta terapéutica a fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina en pacientes TOC mexicanos.

# OBJETIVOS

## 16.OBJETIVOS

### 16.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar si la respuesta al tratamiento farmacológico con fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina, se encuentra asociada con los polimorfismos *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2D6\*10*, *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3* en pacientes mexicanos con TOC del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

### 16.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Analizar las frecuencias alélicas y genotípicas para *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2D6\*10*, *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3* en pacientes mexicanos con TOC.
2. Evaluar si existe asociación entre las variantes alélicas de los genes *CYP2D6* (\*3, \*4, \*10), y *CYP2C9* (\*2,\*3) y la respuesta terapéutica a fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina.

# **DISEÑO METODOLÓGICO**



## **17. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **17.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, y comparativo.

### **17.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

Grupo de estudio: Pacientes con TOC de cualquier género que son tratados con fluoxetina, paroxetina o fluvoxamina en diferentes dosis.

Tamaño de la muestra: 100 pacientes.

Grupo control: Sujetos sanos de cualquier género a los que se les realizó una entrevista psiquiátrica y la aplicación de la escala de tamizaje SCL90 para descartar algún trastorno mental.

Tamaño de grupo control: 100 personas.

### **17.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Sujetos con diagnóstico inicial de TOC de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV.

Pacientes con cualquier tipo de obsesiones y/o compulsiones.

Pacientes con un rango de edad de 16 a 60 años.

Pacientes con comorbilidad de trastornos afectivos.

Pacientes tratados con diferentes dosis de fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina.

Pacientes que firmaron carta de consentimiento informado.

### **17.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con coexistencia de síntomas psicóticos.

Pacientes con coexistencia de trastorno bipolar.



## 17.5 MODELO EXPERIMENTAL

### 17.5.1 CUANTIFICACIÓN DE DNA

La cuantificación del DNA se realizó mediante espectrofotometría (NanoDrop) ajustando todas las muestras a una concentración de 50ng/ $\mu$ l de DNA.

### 17.5.2 VERIFICACIÓN DE INTEGRIDAD DE DNA

Para verificar la integridad del DNA se llevó a cabo una electroforesis en gel de agarosa al 1.5%, con 2 $\mu$ l de DNA y 1 $\mu$ l de azul de bromofenol.

### 17.5.3 IDENTIFICACIÓN DEL POLIMORFISMO *CYP2D6\*4*

#### 17.5.3.1 REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA

Para la amplificación del fragmento de 355 pb donde se encuentra el polimorfismo G1934A ó *CYP2D6\*4*, se preparó un volumen final de reacción de 12.5  $\mu$ l, a las concentraciones finales de: amortiguador 1 X, MgCl<sub>2</sub> 1.5 mM, 200  $\mu$ M de cada oligonucleótido (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.5 U de enzima Go Taq Flexi, 7.33  $\mu$ l de H<sub>2</sub>O de PCR, 50 ng de DNA genómico, 0.24  $\mu$ M de cada oligonucleótido, de acuerdo a lo descrito por Schur *et al.*, 2005 (Tabla 2).

Tabla 2. Oligonucleótidos utilizados en la determinación de *CYP2D6\*4*.

Oligonucleótidos	Secuencia
4A	5'-GCCTTCGCCAACCACTCCG-3'
4B	5'-AAATCCTGCTCTCCGAGGC-3'

La amplificación se realizó en un termociclador GeneAmp PCR System 2400, bajo el protocolo descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Condiciones de PCR de *CYP2D6*\*4.

Condición	Tiempo	Temperatura (°C)
Desnaturalización	5 min	94
30 ciclos		
Desnaturalización	1 min	94
Alineamiento	1 min	60
Elongación	1:30 min	72
Extensión final		
	10 min	72

Se verificó el producto amplificado de 355 pb mediante electroforesis en geles de agarosa al 1 % colocando 3  $\mu$ l de marcador de 100 pb (patrón de referencia) con 2  $\mu$ l de azul de bromofenol, y 4  $\mu$ l de producto amplificado con 3  $\mu$ l de colorante azul de bromofenol. Las muestras se corrieron a 90 v durante 1/15 hrs, posteriormente los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador (Figura 17).

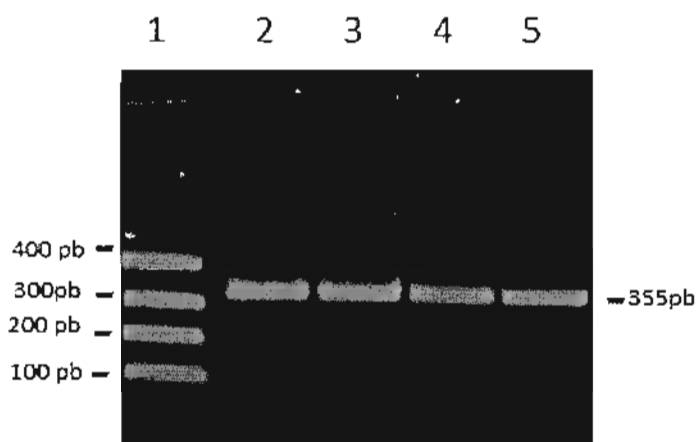


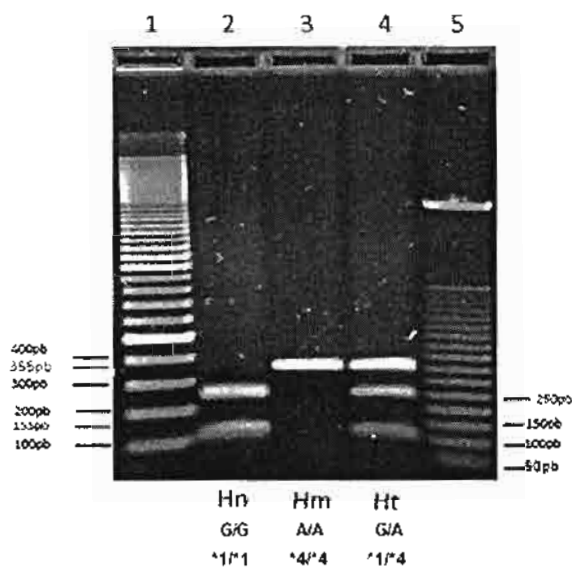
Figura 17. Amplificación de *CYP2D6*\*4. Electroforesis en gel de agarosa al 1%. En el carril 1 se observa el marcador de peso molecular, escalera de 100 pb y en los carriles 2 a 5 el producto amplificado de 355 pb en cuatro pacientes con TOC.

### 17.5.3.2 RESTRICCIÓN ENZIMÁTICA DEL PRODUCTO DE PCR

El amplicón de 355 pb fue sometido a una reacción de restricción enzimática con la enzima *MvaI* (reconoce la secuencia 5'-CC WGG-3'). Se preparó un volumen final de reacción de 10 µl, las concentraciones de los reactivos fueron: 1 U de enzima *MvaI*, Amortiguador 1X, 5 µl de producto amplificado y 3.9 µl de H<sub>2</sub>O de PCR. La mezcla se incubó a 37°C durante toda la noche. Los fragmentos resultantes de la restricción fueron analizados en geles de agarosa al 1.5%, utilizando TBE 1X como amortiguador, tomando como patrón de referencia un marcador de peso molecular, escalera de 100 y 50 pb. A 10 µl del producto digerido se le agregó 3 µl de azul de bromofenol para su resolución en el gel de electroforesis. Posteriormente los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador.

### 17.5.3.3 GENOTIPIFICACIÓN

Una vez visualizadas las muestras en el transiluminador, se obtuvo el genotipo de cada muestra (Figura 18).



**Figura 18.** Genotipos *CYP2D6*\*4. Carriles 1 y 5: marcador de peso molecular de 100 y 50 pb respectivamente, Hn: homocigoto normal (genotipo G/G ó \*1/\*1), Hm: homocigoto mutado (genotipo A/A ó \*4/\*4), Ht: heterocigoto (genotipo G/A ó \*1/\*4).

## 17.5.4 IDENTIFICACIÓN DEL POLIMORFISMO *CYP2D6\*3*

### 17.5.4.1 REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA

Para la amplificación del fragmento de 270 pb donde se encuentra el polimorfismo A2637 ó *CYP2D6\*3*, se preparó un volumen final de reacción de 12.5 µl, a las concentraciones finales de: amortiguador 1 X, MgCl<sub>2</sub> 1.5 mM, 200 µM de cada oligonucleótido (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.5 U de enzima Go Taq Flexi, 8.95 µl de H<sub>2</sub>O de PCR, 50 ng de DNA genómico, 0.16 µM de cada oligonucleótido, de acuerdo a lo descrito por Schur *et al.*, 2005 (Tabla 4).

Tabla 4. Oligonucleótidos utilizados en la determinación de la variante alélica *CYP2D6\*3*.

Oligonucleótidos	Secuencia
3A	5'-GATGAGCTGCTAACTGAGCCC-3'
3B	5'-CCGAGAGCATACTCGGGAC-3'

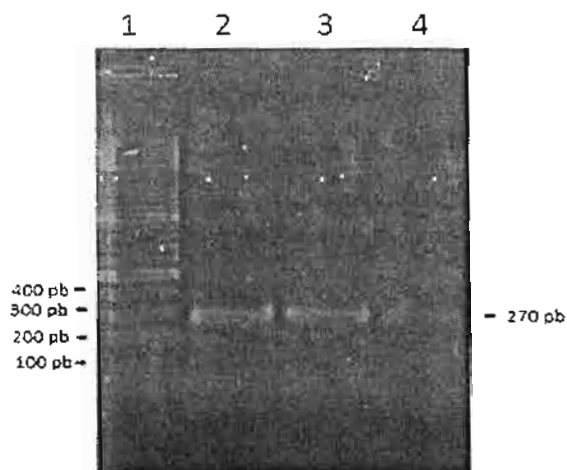
La amplificación se realizó en un termociclador GeneAmp PCR System 2400, bajo el protocolo descrito en la tabla 5.

Tabla 5. Condiciones de la PCR de la variante alélica *CYP2D6\*3*.

Condición	Tiempo	Temperatura (°C)
Desnaturalización	5 min	94
40 ciclos		
Desnaturalización	1 min	94
Alineamiento	1 min	58
Elongación	1:30 min	72
Extensión final		
	10 min	72

Se verificó el producto amplificado de 270 pb mediante electroforesis en geles de agarosa al 1 % colocando 3 µl de la escalera de 100 pb (patrón de referencia) con 2 µl de azul de bromofenol, y 4 µl de cada producto amplificado con 3 µl de colorante azul de bromofenol. Las muestras se corrieron a 90 v durante 1/15 hrs, posteriormente los

geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador (Figura 19).



**Figura 19.** Amplificación de *CYP2D6\*3*. Electroforesis en gel de agarosa al 1%. En el carril 1 se observa el marcador de peso molecular, escalera de 100 pb, y en los carriles 2 a 4 el producto amplificado de 270 pb en tres pacientes TOC.

#### 17.5.4.2 RESTRICCIÓN ENZIMÁTICA DEL PRODUCTO DE PCR

El amplicón de 270 pb fue sometido a una reacción de restricción enzimática con la enzima *MspI* (reconoce la secuencia 5'-C/CGG-3'). Se preparó un volumen final de reacción de 10 µl; las concentraciones de los reactivos fueron: 1 U de enzima *MspI*, amortiguador 1X, 5 µl de producto amplificado y 3.9 µl de H<sub>2</sub>O de PCR. La mezcla se incubó a 37°C durante toda la noche. Los fragmentos resultantes de la restricción fueron resueltos y analizados en geles de poliacrilamida al 8%, utilizando TBE 1X como amortiguador, tomando como patrón de referencia marcador de peso molecular de 100 y 50 pb, agregando 10 µl del producto digerido con 3 µl de azul de bromofenol. Posteriormente los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador.

### 17.5.4.3 GENOTIPIFICACIÓN

Una vez visualizadas las muestras en el transiluminador, se obtuvo el genotipo correspondiente de cada muestra (Figura 20).

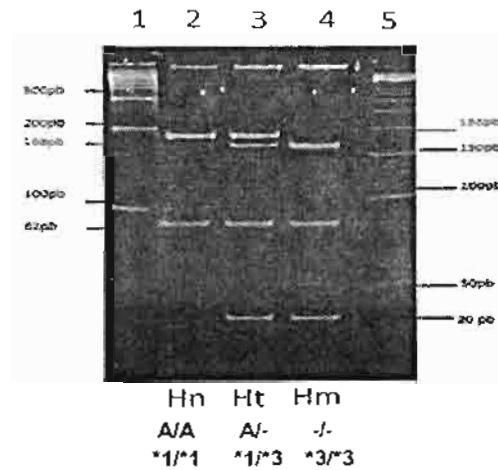


Figura 20. Genotipos *CYP2D6\*3*. Carriles 1 y 5: escalera de peso molecular de 100 y 50 pb respectivamente, Hn: homocigoto normal (genotipo A/A ó \*1/\*1), Hm: homocigoto mutado (genotipo \*3/\*3 ó -/-), Ht: heterocigoto (genotipo A/- ó \*1/\*3).

### 17.5.5 IDENTIFICACIÓN DEL POLIMORFISMO *CYP2D6\*10*

#### 17.5.5.1 REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA

Para la amplificación del fragmento de 433 pb donde se encuentra el polimorfismo C188T ó *CYP2D6\*10*, se preparó un volumen final de reacción de 12.5 µl, a las concentraciones finales de: amortiguador 1 X, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, 200 µM de cada oligonucleótido (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 1.25 U de enzima Go Taq Flexi, 3.75 µl de H<sub>2</sub>O de PCR, 125 ng de DNA genómico, 0.2 µM de cada oligonucleótido, de acuerdo a lo descrito por Sachse *et al.*, 1997 (Tabla 6).

Tabla 6. Oligonucleótidos utilizados en la determinación de la variante alélica *CYP2D6\*10*.

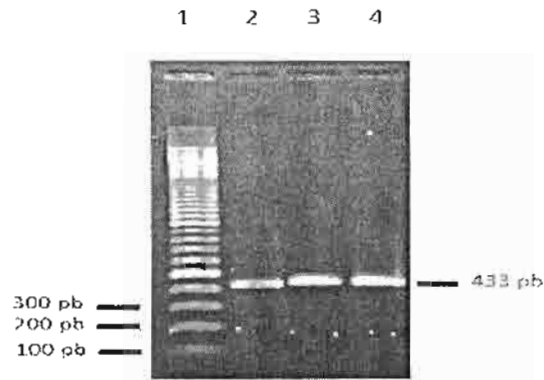
Oligonucleótidos	Secuencia
P11	5'-TCAACACAGCAGGTTCA-3'
P12	5'-CTGTGGTTTCACCCACC-3'

La amplificación se realizó en un termociclador GeneAmp PCR System 2400, bajo el protocolo descrito en la tabla 7.

Tabla 7. Condiciones de PCR de *CYP2D6\*10*.

Condición	Tiempo	Temperatura (°C)
Desnaturalización	2 min	94
40 ciclos		
Desnaturalización	30 seg	94
Alineamiento	10 seg	58
Elongación	1:30 min	72
Extensión final		
	10 min	72

Se verificó el producto amplificado de 433 pb mediante electroforesis en geles de agarosa al 1 % colocando 3  $\mu$ l de marcador de 100pb (patrón de referencia) con 2  $\mu$ l de azul de bromofenol, y 4  $\mu$ l de producto amplificado con 3  $\mu$ l de colorante azul de bromofenol. Las muestras se corrieron a 90 v durante 1/15 hrs, posteriormente los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador (Figura 21).



**Figura 21.** Amplificación de *CYP2D6\*10*. Electroforesis en gel de agarosa al 1%. En el carril 1 se observa el marcador de peso molecular, escalera de 100 pb, y en los carriles 2 a 4 el producto amplificado de 433 pb en tres pacientes TOC.

#### 17.5.5.2 RESTRICCIÓN ENZIMÁTICA DEL PRODUCTO DE PCR

El amplicón de 433 pb fue sometido a una reacción de restricción enzimática con la enzima *HphI* (reconoce la secuencia 5'-GGTGANNNNNNN -3'). Se preparó un volumen final de reacción de 10 µl, las concentraciones de los reactivos fueron: 1 U de enzima *HphI*, amortiguador 1X, 5 µl de producto amplificado y 3.9 µl de H<sub>2</sub>O de PCR. La mezcla se incubó a 37°C durante toda la noche. Los fragmentos resultantes de la restricción fueron resueltos y analizados en geles de agarosa al 2.5 %, utilizando TBE 1X como amortiguador, tomando como patrón de referencia marcador de peso molecular de 100 y 50 pb, agregando 10 µl del producto digerido con 3 µl de azul de bromofenol. Posteriormente los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador.



### 17.5.5.3 GENOTIPIFICACIÓN

Una vez visualizadas las muestras en el transiluminador, se obtuvo el genotipo correspondiente de cada muestra (Figura 22).

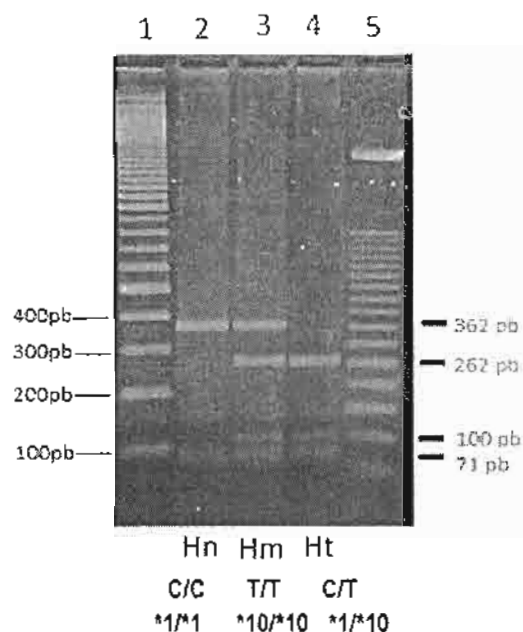


Figura 22. Genotipos *CYP2D6\*10*. Carriles 1 y 5: marcador de peso molecular de 100 y 50 pb respectivamente, Hn: homocigoto normal (genotipo C/C ó \*1/\*1), Hm: homocigoto mutado (genotipo T/T ó \*10/\*10), Ht: heterocigoto (genotipo C/T ó \*1/\*10).

### 17.5.6 IDENTIFICACIÓN DEL POLIMORFISMO *CYP2C9\*2*

#### 17.5.6.1 REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

Para la amplificación del fragmento de 691 pb donde se encuentran el polimorfismo C430T ó *CYP2C9\*2*, se preparó un volumen final de reacción de 12.5 µl, a las concentraciones finales de: amortiguador 1 X, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, 200 µM de cada oligonucleótido (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 1.25 U de enzima Go Taq Flexi, 3.35 µl de H<sub>2</sub>O de PCR, 100 ng de DNA genómico, 0.2 µM de cada oligonucleótido descrito en la Tabla 8.

Tabla 8. Oligonucleótidos utilizados en la determinación de *CYP2C9\*2*.

Oligonucleótidos	Secuencia
Oligonucleótido sentido	5'-TACAAATACAATGAAAATATCATG-3'
Oligonucleótido antisentido	5'-CTAACAACCAGACTCATAATG-3'

La amplificación se realizó en un termociclador GeneAmp PCR System 2400, bajo el protocolo descrito en la tabla 9.

Tabla 9. Condiciones de PCR de la variante alélica *CYP2C9\*2*.

Condición	Tiempo	Temperatura (°C)
Desnaturalización	5 min	94
40 ciclos		
Desnaturalización	60 seg	94
Alineamiento	30 seg	56.1
Elongación	30 seg	72
Extensión final		
Extensión final	7 min	72

Se verificó el producto amplificado de 691 pb mediante electroforesis en geles de agarosa al 1 % colocando 3 µl de marcador de 100pb (patrón de referencia) con 2 µl de azul de bromofenol, y 4 µl de producto amplificado con 3 µl de colorante azul de bromofenol. Las muestras se corrieron a 90 v durante 1/15 hrs, posteriormente los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador (Figura 23).

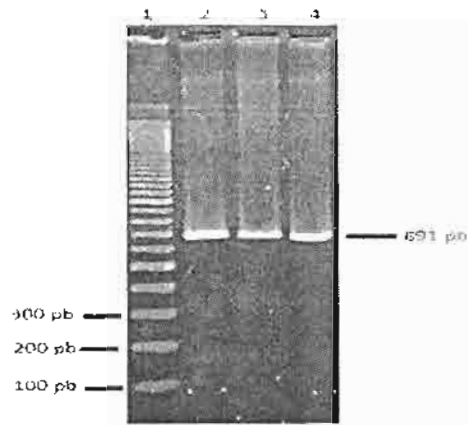


Figura 23. Amplificación de *CYP2C9\*2*. Electroforesis en gel de agarosa al 1%. En el carril 1 se observa el marcador de peso molecular, escalera de 100 pb, y en los carriles 2 a 4 el producto amplificado de 691 pb de tres pacientes TOC.

### 17.5.6.2 RESTRICCIÓN ENZIMÁTICA DEL PRODUCTO DE PCR

El amplicón de 691 pb fue sometido a una reacción de restricción enzimática con la enzima *AvaII* (reconoce la secuencia 5'-G/GACC-3'). Se preparó un volumen final de reacción de 10 µl, las concentraciones de los reactivos fueron: 1 U de enzima *AvaII*, amortiguador 1X, 5 µl de producto amplificado y 3.9 µl de H<sub>2</sub>O de PCR. La mezcla se incubó a 30°C durante toda la noche. Los fragmentos resultantes de la restricción fueron resueltos y analizados en geles de agarosa al 2.5 %, utilizando TBE 1X como amortiguador, tomando como patrón de referencia marcador de peso molecular de 100 y 50 pb, agregando 10 µl del producto digerido con 3 µl de azul de bromofenol. Posteriormente los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador.

### 17.5.6.3 GENOTIPIFICACIÓN

Una vez visualizadas las muestras en el transiluminador, se obtuvo el genotipo de cada muestra (Figura 24).

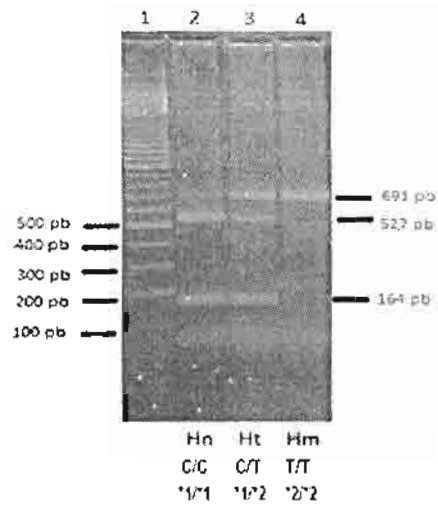


Figura 24. Genotipos *CYP2C9\*2*. Carril 1: marcador de peso molecular de 100 pb. Hn: homocigoto normal (genotipo C/C ó \*1/\*1), Hm: homocigoto mutado (genotipo T/T ó \*2/\*2), Ht: heterocigoto (genotipo C/T ó \*1/\*2).

Las últimas 45 muestras problema fueron analizadas por PCR en tiempo real bajo las condiciones mencionadas en la tabla 10 y en la figura 25 se muestra la discriminación alélica.

Tabla 10. Condiciones de PCR en tiempo real de la variante alélica *CYP2C9\*2*.

Reactivo	Volumen	Concentración
DNA	0.5µl	25ng
Sonda	0.25 µl	
Máster mix	2.5 µl	
Agua	1.75 µl	
Volumen final	5 µl	

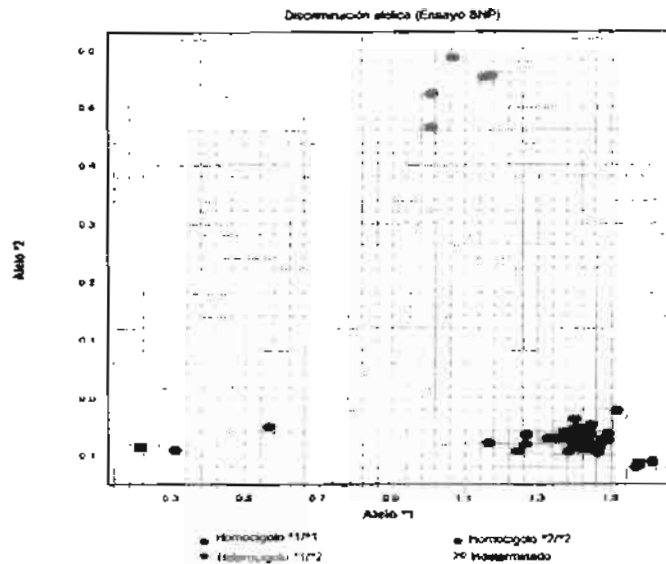


Figura 25. Diagrama PCR en tiempo real.

## 17.5.7 IDENTIFICACIÓN DEL POLIMORFISMO *CYP2C9\*3*

### 17.5.7.1 REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA

Para la amplificación del fragmento de 167 pb donde se encuentran el polimorfismo A1075C ó *CYP2C9\*3*, se preparó un volumen final de reacción de 12.5 µl, a las concentraciones finales de: amortiguador 1 X, MgCl<sub>2</sub> 1.5 mM, 200 µM de cada oligonucleótido (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.7 U de enzima Go Taq Flexi, 4.28 µl de H<sub>2</sub>O de PCR, 100 ng de DNA genómico, 0.2 µM de cada oligonucleótido descrito en la Tabla 11.

Tabla 11. Oligonucleótidos utilizados en la determinación de *CYP2C9\*3*.

Oligonucleótidos	Secuencia
Oligonucleótido sentido	5'-AATAATAATATGCACGAGGTCCAGAGATGC-3'
Oligonucleótido antisentido	5'-GATACTATGAATTTGGGACTTC-3'

La amplificación se realizó en un termociclador GeneAmp PCR System 2400, bajo el protocolo descrito en la tabla 12.

Tabla 12. Condiciones de PCR de la variante alélica *CYP2C9\*3*.

Condición	Tiempo	Temperatura (°C)
Desnaturalización	10 min	94
40 ciclos		
Desnaturalización	30 seg	94
Alineamiento	30 seg	57.3
Elongación	30 seg	72
Extensión final	7 min	72

Se verificó el producto amplificado de 167 pb mediante electroforesis en geles de agarosa al 1 % colocando 3 µl de marcador de 100pb (patrón de referencia) con 2 µl de azul de bromofenol, y 4 µl de producto amplificado con 3 µl de colorante azul de bromofenol. Las muestras se corrieron a 90 v durante 1/15 hrs, posteriormente los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador (Figura 26).

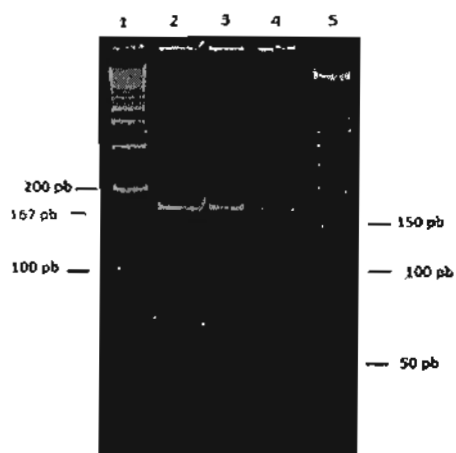


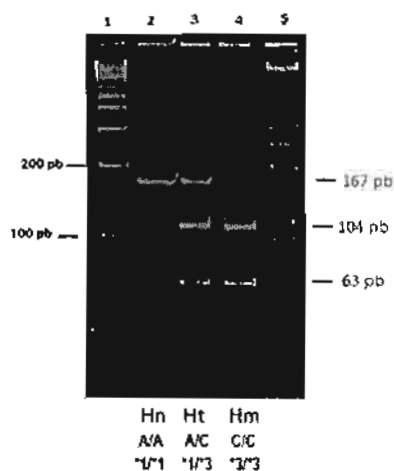
Figura 26. Amplificación de *CYP2C9\*3*. Electroforesis en gel de agarosa al 1%. En el carril 1 y 5 se observa el marcador de peso molecular, escalera de 100 y 50 pb respectivamente, y en los carriles 2 a 4 el producto amplificado de 167 pb de 3 pacientes TOC.

### 17.5.7.2 RESTRICCIÓN ENZIMÁTICA DEL PRODUCTO DE PCR

El amplicón de 691 pb fue sometido a una reacción de restricción enzimática con la enzima *NsiI* (reconoce la secuencia 5'- ATGCA/T-3'). Se preparó un volumen final de reacción de 10 µl, las concentraciones de los reactivos fueron: 1 U de enzima *NsiI*, amortiguador 1X, 5 µl de producto amplificado y 3.9 µl de H<sub>2</sub>O de PCR. La mezcla se incubó a 30°C durante toda la noche. Los fragmentos resultantes de la restricción fueron resueltos y analizados en geles de poliacrilamida al 8 %, utilizando TBE 1X como amortiguador, tomando como patrón de referencia marcador de peso molecular, escalera de 100 y 50 pb, agregando 10 µl del producto digerido con 3 µl de azul de bromofenol. Posteriormente los geles fueron teñidos por 10 min con bromuro de etidio, y los productos se visualizaron mediante su exposición a la luz UV en un transiluminador.

### 17.5.7.3 GENOTIPIFICACIÓN

Una vez visualizadas las muestras en el transiluminador, se obtuvo el genotipo de cada muestra (Figura 27).



**Figura 27.** Genotipos *CYP2C9*\*3. Carriles 1 y 5: marcador de peso molecular, escalera de 100 y 50 pb respectivamente, Hn: homocigoto normal (genotipo A/A ó \*1/\*1), Hm: homocigoto mutado (genotipo C/C ó \*3/\*3), Ht: heterocigoto (genotipo A/C ó \*1/\*3).

## 17.6 AGRUPACIÓN DE LAS VARIANTES ALÉLICAS *CYP2D6* (\*1, \*3, \*4, \*10) Y *CYP2C9* (\*1, \*2, \*3).

Para obtener el genotipo final de cada uno de los individuos, una vez genotificada cada variante *CYP2D6* (\*1, \*3, \*4, \*10) y *CYP2C9* (\*1, \*2, \*3), se realizó su agrupación según Sachse et al., 1997, y Aynacioglu et al., 1999 (tabla 13).

Tabla 13. Obtención del genotipo final para *CYP2D6* y *CYP2C9*.

		Variante alélica			
	Paciente	*3	*4	*10	Genotipo final
C Y P 2 D 6	1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1
	2	*1/*3	*1/*1	*1/*1	*1/*3
	3	*3/*3	*1/*1	*1/*1	*3/*3
	4	*1/*1	*1/*4	*1/*1	*1/*4
	5	*1/*1	*4/*4	*1/*1	*4/*4
	6	*1/*1	*1/*1	*1/*10	*1/*10
	7	*1/*1	*1/*1	*10/*10	*10/*10
	8	*1/*3	*1/*4	*1/*1	*3/*4
	9	*1/*3	*1/*1	*1/*10	*3/*10
	10	*1/*1	*1/*4	*1/*10	*4/*10
		Variante alélica			
	Paciente	*2	*3		Genotipo final
C Y P 2 C 9	1	*1/*1	*1/*1		*1/*1
	2	*1/*2	*1/*1		*1/*2
	3	*2/*2	*1/*1		*2/*2
	4	*1/*1	*1/*3		*1/*3
	5	*1/*1	*3/*3		*3/*3
	6	*1/*2	*1/*3		*2/*3

## 17.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de equilibrio de Hardy Weinberg se realizó mediante el programa estadístico GraphPad Prism 3.02.

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de  $X^2$  con el uso del programa estadístico Tadpole versión 2, Caradoc-Davies.



# RESULTADOS

## 18. RESULTADOS

Se analizó un total de 100 muestras de pacientes con TOC, 49% son de género masculino, y 51% de género femenino (figura 28), con una edad promedio de atención del trastorno de 27 años. Con objeto de comparación, se analizaron 100 sujetos sanos, de los cuales 59% (n=59) son de género masculino y 41% (n=41) de género femenino.

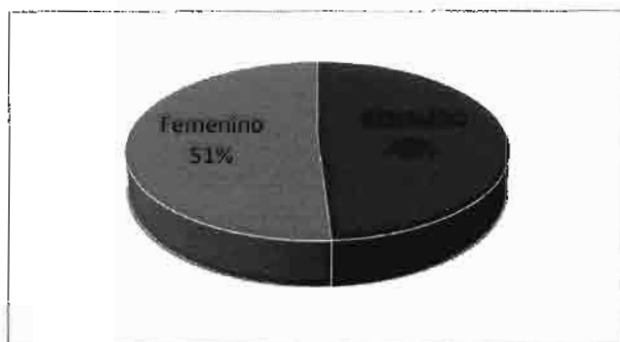


Figura 26. Porcentaje de pacientes TOC por género.

### Agrupación de las variantes alélicas *CYP2D6\*1*, *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4* y *CYP2D6\*10*

#### Pacientes TOC

Una vez genotificadas las variantes alélicas *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4* y *CYP2D6\*10*, se halló que la muestra de 100 pacientes TOC no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $X^2 = 69.969$ ,  $gl = 9$ ,  $p = 0.0001$ ) (Tabla 14).

**Tabla 14.** Frecuencias genotípicas y análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg de *CYP2D6* en 100 pacientes TOC.

Fenotipos	Genotipo <i>CYP2D6</i>	n	Frecuencia Observada	Intervalo confianza 95%	Frecuencia esperada por la ley de Hardy-Weinberg
ME	*1/*1	82	0.820	0.7324-0.8839	0.766
	*1/*10	2	0.020	0.0011-0.0744	0.052
	*10/*10	-	0	0-0.0444	0.001
MI	*1/*4	9	0.090	0.0462-0.164	0.160
	*1/*3	-	0	0-0.0444	0.005
	*3/*10	1	0.010	0.01-5.99	0.0002
	*4/*10	3	0.030	0.65-8.83	0.0055
MP	*4/*4	3	0.030	0.65-8.83	0.009
	*3/*3	-	0	0-4.44	0.00001
	*3/*4	-	0	0-4.44	0.00054

Equilibrio Hardy-Weinberg:  $X^2 = 69.969$ , gl =9,  $p = 0.0001$

## Controles

Una vez genotificadas las variantes alélicas *CYP2D6*\*3, *CYP2D6*\*4 y *CYP2D6*\*10, se halló que la muestra de 100 controles no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $X^2 = 115677.25$ , gl =9,  $p = 0.0001$ ) (Tabla 15).

**Tabla 15.** Frecuencias genotípicas y análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg de *CYP2D6* en 100 controles sanos.

Fenotipo	Genotipo	n	Frecuencia Observada	Intervalo confianza 95%	Frecuencia esperada por la ley de Hardy-Weinberg
ME	*1/*1	52	0.520	0.4168-0.621	0.435
	*1/*10	17	0.170	0.108-0.2565	0.217
	*10/*10	-	-	0-0.0444	0.027
MI	*1/*4	11	0.110	0.0609-0.1879	0.224
	*1/*3	-	-	0-0.0444	0.006
	*3/*10	-	-	0-0.0444	0.001
	*4/*10	16	0.160	0.0999-0.2453	0.056
MP	*4/*4	3	0.030	0.0065-0.088	0.028
	*3/*3	-	-	0-0.0444	0.000025
	*3/*4	1	0.010	0.0001-0.0599	0.0017

Equilibrio Hardy-Weinberg:  $X^2 = 115677.25$ , gl =9,  $p = 0.00001$

## Asociación de la agrupación de las variantes *CYP2D6*\*3, *CYP2D6*\*4 y *CYP2D6*\*10 con la respuesta al tratamiento

Se analizaron los expedientes clínicos de los 100 pacientes TOC. La definición de respuesta al ISRS se definió como la disminución del 35% de puntuación de la escala de gravedad de Yale-Brown, lo que permitió clasificar a los pacientes en dos grupos: respondedores y no respondedores. Los datos se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Probandos incluidos en los grupos de comparación.

	N	Frecuencia
Respondedores (YBOCS* $\geq$ 35%)	67	0.670
No Respondedores (YBOCS* $\geq$ 35%)	33	0.330
Total	100	1

\* Escala Yale-Brown para el TOC

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el genotipo y la respuesta o no respuesta a los ISRS ( $\chi^2=4.29$  gl=5  $p=0.5102$ ) (Tabla 17).

Tabla 17. Comparación de pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina con su asociación al genotipo *CYP2D6*.

Fenotipo	Genotipo	Pacientes respondedores (n=67)	Pacientes no respondedores (n=33)
ME	*1/*1	54 (0.805)	28 (0.840)
	*1/*10	1 (0.014)	1 (0.030)
	*10/*10	-	-
MI	*1/*4	7 (0.104)	2 (0.060)
	*1/*3	-	-
	*3/*10	-	1 (0.030)
	*4/*10	2 (0.029)	1 (0.030)
MP	*4/*4	3 (0.044)	-
	*3/*3	-	-
	*3/*4	-	-

$\chi^2=4.29$  gl=5  $p=0.5102$

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de alelo y la respuesta o no respuesta a los ISRS ( $\chi^2=5.027$ ,  $gl=3$ ,  $p=0.1690$ ) (Tabla 18).

Tabla 18. Frecuencia alélica *CYP2D6* entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina.

Función	Alelo	Respondedores (n=67, 134 alelos)	No respondedores (n=33, 66 alelos)
Funcional	*1	116 (0.865)	59 (0.890)
	*3	-	1 (0.033)
No funcional	*4	15 (0.110)	3 (0.045)
	*10	3 (0.022)	3 (0.045)

$\chi^2=5.027$   $gl=3$   $p=0.1690$

**Análisis por género de la agrupación de las variantes *CYP2D6*\*3, *CYP2D6*\*4, y *CYP2D6*\*10.**

### Grupo TOC

No existe diferencia estadísticamente significativa del genotipo y fenotipo entre el género masculino y femenino ( $\chi^2=3.93$ ,  $gl=5$ ,  $p=0.559$ ) (Tabla 19).

Tabla 19. Relación entre género de con el genotipo y fenotipo para *CYP2D6*.

Fenotipo	Genotipo	Género	
		M (n=49)	F (n=51)
ME	*1/*1	39 (0.790)	43 (0.840)
	*1/*10	2 (0.040)	-
	*10/*10	-	-
MI	*1/*3	-	-
	*1/*4	4 (0.081)	5 (0.098)
	*3/*10	-	1 (0.019)
	*4/*10	2 (0.040)	1 (0.019)
MP	*3/*4	-	-
	*3/*3	-	-
	*4/*4	2 (0.040)	1 (0.019)

$\chi^2=3.93$ ,  $gl=5$ ,  $p=0.559$

## Grupo control

No existe diferencia estadísticamente significativa del genotipo y fenotipo entre el género masculino y femenino ( $\chi^2=3.86$ ,  $gl=5$ ,  $p=0.570$ ) (Tabla 20).

Tabla 20. Relación entre género de grupo control con el genotipo y fenotipo.

Fenotipo	Genotipo	Género	
		M (n=59)	F (n=41)
ME	*1/*1	27 (0.460)	25 (0.610)
	*1/*10	11 (0.190)	6 (0.150)
	*10/*10	-	-
MI	*1/*3	-	-
	*1/*4	6 (0.100)	5 (0.120)
	*3/*10	-	-
	*4/*10	12 (0.20)	4 (0.098)
MP	*3/*4	1 (0.017)	-
	*3/*3	-	-
	*4/*4	2 (0.030)	1 (0.024)

$\chi^2=3.86$ ,  $gl=5$ ,  $p=0.570$

## Comparación de frecuencias genotípicas y alélicas para *CYP2D6* entre pacientes TOC y el grupo control.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.0002$ , al comparar el genotipo y fenotipo entre el grupo TOC y el grupo control (tabla 21).

**Tabla 21.** Comparación de frecuencias genotípicas *CYP2D6* entre probandos y controles.

Fenotipo	Genotipo	Grupo TOC (n=100)	Controles (n=100)
ME	*1/*1	82 (0.829)	52 (0.536)
	*1/*10	2 (0.02)	17 (0.175)
	*10/*10	-	-
MI	*1/*4	9 (0.090)	11 (0.113)
	*1/*3	-	-
	*3/*10	1 (0.010)	-
	*4/*10	3 (0.030)	16 (0.165)
MP	*4/*4	3 (0.030)	3 (0.049)
	*3/*3	-	-
	*3/*4	-	1 (0.016)

$\chi^2=29.65$ ,  $gl=6$ ,  $P=0.0002$

Se encontró diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.0000$ , al comparar el tipo de alelo entre el grupo TOC y el grupo control (tabla 22).

**Tabla 22.** Comparación de frecuencias alélicas *CYP2D6* entre probandos y controles.

Función	Alelo	Probandos (n=100)	Controles (n=100)
Funcional	*1	175 (0.875)	132 (0.660)
No funcionales	*3	1 (0.005)	1 (0.005)
	*4	18 (0.090)	34 (0.170)
Función reducida	*10	6 (0.030)	33 (0.165)

$\chi^2=29.64$ ,  $gl=3$ ,  $P=0.0000$

## Agrupación de las variantes alélicas *CYP2C9\*1*, *CYP2C9\*2*, y *CYP2C9\*3*

### Probandos

Una vez genotificadas las variantes alélicas *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3*, se halló que la muestra de 100 pacientes TOC si se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $X^2 = 0.574$ ,  $gl = 2$ ,  $p = 0.7504$ ) (Tabla 23).

Tabla 23. Frecuencias genotípicas *CYP2C9* en 100 pacientes TOC.

Fenotipos	Genotipo	n	Frecuencia observada	Intervalo confianza 95%	Frecuencia esperada por la ley de Hardy Weinberg
ME	*1/*1	86	0.860	0.7774-0.9160	0.855
	*1/*2	13	0.130	0.0762-0.2112	0.140
MI	*1/*3	-	-	0-0.0444	-
	*2/*2	1	0.010	0.0001-0.0599	0.005
MP	*3/*3	-	-	0-0.0444	-
	*2/*3	-	-	0-0.0444	-
	-	-	-	-	-

Equilibrio Hardy-Weinberg:  $X^2 = 0.574$ ,  $gl = 2$ ,  $p = 0.7504$

### Asociación de la agrupación de las variantes *CYP2C9\*2*, y *CYP2C9\*3* con la respuesta al tratamiento

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el genotipo y la respuesta o no respuesta a los ISRS ( $X^2 = 3.35$ ,  $gl = 2$ ,  $p = 0.188$ ) (Tabla 24).



**Tabla 24.** Comparación de pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina con su asociación al genotipo *CYP2C9*.

Fenotipo	Genotipo	Pacientes respondedores (n=67)	Pacientes no respondedores (n=33)
ME	*1/*1	60(0.890)	26(0.790)
MI	*1/*2	7 (0.100)	6 (0.180)
	*1/*3	-	-
MP	*2/*2	-	1 (0.030)
	*3/*3	-	-
	*2/*3	-	-

$\chi^2=3.35$ ,  $gl=2$   $p=0.188$

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de alelo y la respuesta o no respuesta a los ISRS ( $\chi^2=3.03$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.082$ ) (Tabla 25).

**Tabla 25.** Frecuencia alélica *CYP2C9* entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina.

Función	Alelo	Respondedores (n=67, 134 alelos)	No respondedores (n=33, 66 alelos)
Funcional	*1	127 (0.950)	58 (0.880)
	*2	7(0.050)	8 (0.120)
Función reducida	*3	-	-

$\chi^2=3.03$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.082$

### **Análisis por género de la agrupación de las variantes *CYP2C9\*2*, y *CYP2C9\*3***

Se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.022$ ) al comparar el genotipo entre el género masculino y femenino (Tabla 26).

**Tabla 26.** Relación entre género de probandos con el genotipo *CYP2C9*.

Genotipo	Género	
	M (n=49)	F (n=51)
*1/*1	46 (0.940)	40 (0.790)
*1/*2	2 (0.040)	11 (0.210)
*2/*2	1 (0.020)	-

$\chi^2=7.61$ ,  $gl=2$ ,  $p=0.022$

**Comparación de frecuencias genotípicas y alélicas para *CYP2C9*, de los pacientes TOC y los dos grupos utilizados para comparación (población indígena mexicana y población mestiza mexicana)**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.001$ , al comparar el genotipo y fenotipo entre el grupo TOC y los 2 grupos control (tabla 27).

**Tabla 27.** Frecuencias de genotipos *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3* en el grupo de pacientes TOC, y dos grupos de comparación.

Fenotipo	Genotipo	Probandos (n=100)	Población indígena mexicana (n=495)	Población mestiza mexicana (n=243)
ME	*1/*1	86 (0.860)	477(0.960)	226 (0.930)
	*1/*2	13 (0.130)	17 (0.034)	17 (0.069)
MI	*1/*3	-	-	-
	*2/*2	1(0.076)	1 (0.002)	-
MP	*3/*3	-	-	-
	*2/*3	-	-	-

$\chi^2=18.8$ ,  $gl=4$ ,  $p=0.001$

Se encontró diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.000$ , al comparar el tipo de alelo entre el grupo TOC y los 2 grupos control (tabla 28).

Tabla 28. Frecuencias alélicas *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3* en el grupo de pacientes TOC, y dos grupos de comparación.

Función	Alelo	Probandos (n=200 alelos)	Indígena mexicana (n=990 alelos)	Mestiza mexicana (n=486 alelos)
Funcional	*1	185 (0.930)	970(0.980)	471(0.970)
Función reducida	*2	15 (0.070)	20(0.020)	15(0.030)
	*3	-	-	-

$\chi^2 = 17.3$ ,  $gl=2$ ,  $P= 0.000$

### Comparación de frecuencias alélicas y genotípicas para *CYP2D6* y *CYP2C9* de los pacientes TOC y los datos reportados en otras poblaciones

Al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas *CYP2D6*, del grupo TOC con otras poblaciones, se observó mayor frecuencia del alelo \*1 y el genotipo \*1/\*1 en el grupo TOC, que la reportada para población asiática, africano americana y amerindia (tablas 29 y 30).

Al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas *CYP2C9*, del grupo TOC con otras poblaciones, se observó mayor frecuencia del alelo \*1 en el grupo TOC, es similar a la reportada para población asiática, africana y amerindia (tabla 31). Y la frecuencia del genotipo \*2/\*2 es mayor a lo reportado en población indígena mexicana y mestiza mexicana (tabla 32).

Tabla 29. Frecuencias alélicas CYP2D6\*1, CYP2D6\*2, CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*10 en diferentes poblaciones.

	Población									
	Asiática		Americano-Americano		América		Caucásica		Pacientes TOC	
CYP2D6	Funcional	Japoneses (n=206)	Chinos (n=127)	(n=154)	Mestizo-Mexicanos (n=243)	Mestizo Americanos (n=349)	Espanoles (n=217)	Mexicanos (n=100)	Mexicanos (n=100)	Mexicanos (n=100)
		0.430	0.230	0.347	0.460	-	-	0.875	0.660	
CYP2D6	No funcionales									
		*3	0.008	0.030	0.014	<0.010	0.012	0.005	0.005	
CYP2D6	Función reducida									
		*4	-	0.012	0.078	0.120	0.103	0.116	0.090	0.170
CYP2D6	Referencia	*10	0.381	0.700	0.075	0.133	0.074	-	0.030	0.165
		Nishida et al., 2000	Wang et al., 1993	Wan et al., 2001	López et al., 2005	Mendoza et al., 2001	Agünder et al., 1995	Presente estudio		

Tabla 30. Comparación de frecuencias genotípicas de CYP2D6 en diferentes poblaciones.

CYP2D6	Población					
	Asiática		Europa		América	
ME	Sur de la India (n=447)		(n=222)		Mestizo-Mexicanos (n=243)	
	*1/*1	0.194	0.360	0.242	0.820	0.563
CYP2D6					Pacientes con TOC	
	*1/*10	0.089	0.031	0.094	0.020	0.175
CYP2D6					Grupo control	
	*10/*10	0.011	0.004	0.008	-	-
MI	*1/*4	0.093	0.297	0.090	0.090	0.110
	*1/*3	-	0.022	0.004	-	-
CYP2D6	*3/*10	-	-	0.004	0.010	-
	*4/*10	-	0.081	0.016	0.030	0.160
MP	*4/*4	0.200	0.121	0.008	0.030	0.049
	*3/*3	-	0.004	-	-	-
Referencia	*3/*4	-	0.009	0.012	-	0.016
	Amitilraj et al., 2006.	McElroy et al., 2000.	López et al., 2005	Presente estudio		

Tabla 31. Frecuencias alélicas CYP2C9\*1, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 en diferentes poblaciones.

CYP2C9	Función reducida	Población									
		Asiática	Africana	Europea	Mex-Tepehuanos	Amerindia	Mexico Americanos	Indígena mexicana	Caucásica	Pacientes TOC	
CYP2C9	*1	0.976	0.950	0.778	0.010	0.070	0.860	0.980	0.750	0.925	
	*2	-	0.030	0.125	0.010	0.070	0.080	0.02	0.160	0.075	
	*3	0.023	0.050	0.097	0.015	0.015	0.060	-	0.100	-	
Referencia		Mushiroda et al., 2006	Gaedigk et al., 2001, Yang et al., 2010	Dickmann et al., 2001	Scordo et al., 2004	Dorado et al., 2010	Dorado et al., 2010	Llerena et al., 2004	Tesis Dorado et al., 2003	Presente estudio	

Tabla 32. Frecuencias genotípicas CYP2C9 en diferentes poblaciones.

CYP2C9	Referencia	Población													
		Asiática	Americanos	Amerindia	Caucásica	Controles	Pacientes TOC								
CYP2C9	ME	*1/*1	0.920	0.412	0.970	0.720	0.082	0.740	0.150	0.100	0.137	0.196	0.034	0.069	0.130
		*1/*2	-	0.378	0.020	0.160	0.137	0.150	0.100	0.137	0.039	0.002	-	-	0.010
		*2/*2	-	0.094	0.010	0.120	0.029	0.100	0.100	0.137	0.039	0.002	-	-	0.010
CYP2C9	Referencia	*3/*3	-	-	-	-	-	-	0.010	-	-	-	-	-	
			Ngow et al., 2009.	Azarpira et al., 2010.	Sullivan-Klose et al., 1996.	Dorado et al., 2010	Llerena et al., 2004	Dorado et al., 2003	Tesis	Presente estudio					



# DISCUSIÓN

## 19. DISCUSIÓN

El uso de la farmacogenética es importante para proporcionar información de las características genéticas individuales, y así los médicos puedan prescribir el fármaco y la dosis adecuada para cada persona.

El objetivo de este estudio fue evaluar si la respuesta al tratamiento farmacológico con fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina, se encontraba asociada con los polimorfismos *CYP2D6*\*3, *CYP2D6*\*4, *CYP2D6*\*10, *CYP2C9*\*2 y *CYP2C9*\*3 en pacientes TOC. Encontramos que la frecuencia de los alelos *CYP2D6* (\*3, \*4, \*10) y *CYP2C9* (\*2, \*3) del grupo de pacientes respondedores comparada con el grupo de pacientes no respondedores es similar.

Aunque no se encontró asociación entre la respuesta al tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina, y la presencia de los polimorfismos *CYP2D6* (\*3, \*4, \*10) y *CYP2C9* (\*2, \*3), el presente estudio confirma los hallazgos de no asociación entre la respuesta y la presencia de los polimorfismos mencionados en pacientes diagnosticados con TOC (Van Nieuwerburgh *et al.*, 2009).

Sin embargo el análisis de las frecuencias genotípicas y alélicas de los genes *CYP2D6* y *CYP2C9*, entre el grupo TOC y un grupo control mostró diferencias significativas. Diferencia debida a la alta frecuencia del alelo \*1 y del genotipo \*1/\*1 en el grupo TOC comparado con el grupo control. De tal manera este hallazgo podría indicar que los genes que codifican las enzimas del CYP-450 se encuentran asociados con el desarrollo del TOC, sin embargo, este es el primer reporte en la literatura, por lo que resulta importante que sean corroboradas en estudios futuros en una muestra de mayor tamaño.

Diversos estudios genéticos han mostrado diferencias por género en el TOC (Camarena *et al.*, 2007, Perna *et al.*, 2005, Sáiz *et al.*, 2001). En el presente estudio, se observó diferencias estadísticamente significativas por género; el análisis del gen *CYP2C9* mostró en el grupo TOC una alta frecuencia del genotipo \*1/\*2 en el género femenino comparado con el masculino; de tal manera, este dato apoya a los hallazgos

reportados por varios grupos de investigación que apoyan la hipótesis de la existencia de genes asociados al género en el desarrollo de subtipos clínicos del TOC.

El hecho de que nuestra muestra TOC y control para el análisis de las frecuencias genotípicas de los polimorfismos *CYP2D6* (\*3, \*4, \*10) no se encontrara en equilibrio con Hardy-Weinberg puede estar determinado porque no se realizó un árbol genealógico de los sujetos para verificar su origen mexicano.

Por otro lado, la diferencia entre frecuencias genotípicas y alélicas *CYP2D6* y *CYP2C9* en población TOC comparadas con otras poblaciones, se podrían deber tanto al tamaño de la muestra, como a que nuestra muestra presenta un trastorno psiquiátrico y las comparaciones son con población en general.

Una limitación del presente estudio fue el tamaño de la muestra de pacientes TOC. Por consiguiente, el incremento de la muestra podría mostrar si realmente está excluida la asociación entre la respuesta al tratamiento con ISRS y los polimorfismos *CYP2D6* (\*3, \*4, \*10) y *CYP2C9* (\*2, \*3). Además, resultará importante analizar otros genes que pudieran estar asociados con la respuesta a los ISRS.

Otra limitación en el estudio es el que no se pudo determinar la duplicación de los polimorfismos (\*1, \*3, \*4, \*10), que están asociados a un fenotipo de MU que no presenta efecto terapéutico.

Se necesitan más estudios en diferentes poblaciones, que analicen la asociación entre la respuesta a ISRS y los polimorfismos *CYP2D6* y *CYP2C9* en pacientes TOC. De tal manera, que el presente estudio farmacogenético, resulta ser el primer realizado en pacientes con TOC.



# CONCLUSIONES

## 20. CONCLUSIONES

1. De la muestra de 100 pacientes TOC, el 33% no respondieron al tratamiento farmacológico con fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina.

### CYP2D6

2. No se encontró asociación entre la respuesta a fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina, y los polimorfismos \*3, \*4 y \*10 de *CYP2D6*.
3. No se observó que los grupos TOC y control estuvieran en equilibrio de Hardy-Weinberg, en el análisis de las frecuencias genotípicas *CYP2D6*.
4. La variante alélica *CYP2D6\*1* se encuentra con mayor frecuencia en pacientes TOC que en población sana, mostrando asociación.
5. El genotipo \*1/\*1 se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes TOC que en el grupo de sujetos sanos.
6. El genotipo \*1/\*1 se encuentra con mayor frecuencia en pacientes TOC, comparado con población amerindia, europea y asiática.
7. La variante alélica \*1 se encuentra con mayor frecuencia en población con TOC que en población mestizo-mexicana, africano-americana, y asiática.
8. La frecuencia del alelo \*10 es mucho menor en pacientes TOC, comparando con el grupo control y con población amerindia (Mestizo-Mexicanos, México-Americanos), asiática (Japoneses y Chinos), y africano-americanos.
9. No existe asociación entre la respuesta y no respuesta al tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina y variantes del *CYP2D6* en pacientes con TOC.

### CYP2C9

10. No se encontró asociación entre la respuesta a fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina, y los polimorfismos \*2 y \*3 de *CYP2C9*.
11. La muestra de TOC, y las muestras tomadas como controles, se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg.
12. El análisis de las frecuencias genotípicas y alélicas mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo TOC y las poblaciones indígena mexicana y mestiza mexicana.

13. Se observó en los pacientes TOC diferencias por género en relación al genotipo \*1/\*2, el cual está con mayor frecuencia en el género femenino.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 21. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agúndez JA, Ledesma MC, Ladero JM, Benítez J (1995). Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther.* **57**: 265-9.
2. Amrithraj TN, Chandrasekaran A, Sisy SS, Gerard N, Rajagopal K (2006). *CYP2D6* Genetic Polymorphism in South Indian Populations. *Biol. Pharm. Bull.* **29**: 1655-1658.
3. Attiullah N, Eisen J, Rasmussen S (2000). Clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* **23**: 469-91.
4. Aynacioglu SA, Brockmöller J, Bauer S, Sachse C, Güzelbey P, Öngen Z, Nacak M, Roots I (1999). Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* **48**: 409-415.
5. Azarpira N, Namazi S, Hendijani F, Banan M, Darai M (2010). Investigation of allele and genotype frequencies of *CYP2C9*, *CYP2C19* and *VKORC1* in Iran. *Pharmacol Rep.* **62**: 740-746.
6. Banda SG, Torres EG, Chávez RH (2010). Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada. *Rev Fac Med UNAM* **53**: 55-59.
7. Botella C, Robert C (1995). El trastorno obsesivo-compulsivo. In: Belloch A, Sandín B, Ramos F, editors. *Manual de psicopatología*. Madrid, 187-223.
8. Bragado C (1994). *Terapia de conducta en la infancia: Trastornos de ansiedad*. Madrid, 80-87.
9. Brown TA, Campbell LA, Lehman CL, Grisham, JR, Mancill, RB (2001). Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnorm Psychol* **110**: 585-599.
10. Camarena B, Aguilar A, Lóyzaga C, Nicolini H (2005). A family-based association study of the 5-HT-1Db receptor gene in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* **7**: 1-5.
11. Camarena B, Lóyzaga C, Aguilar A, Weissbecker K, Nicolini H (2007). Association study between the dopamine receptor D4 gene and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* **17**: 406-9.

12. Caraveo-Anduaga JJ, Colmenares E (2000). Prevalencia de los trastornos de ansiedad fóbica en la población adulta de la ciudad de México. *Salud Mental* **23**: 10-19.
13. Cascorbi I (2003). Pharmacogenetics of cytochrome P4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest* **2**: 17-22.
14. Casullo MM, Pérez M (2008). [Artículo en línea]. El inventario de síntomas SCL-90-R de L. Derogatis. [Consultado el 13 de mayo de 2011]. Disponible en <http://www.aidep.org/uba/Bibliografia/SCL08.pdf>.
15. Citocromo P450 [página de internet]. Información sobre enzimas citocromo P-450 y temas afines. [Consultado el 9 de octubre de 2010]. Disponible en: <http://citocromoP450.com/citocromo-p-450-estructura/>
16. Cottraux J, Note I, Nan Yao S, Lafont S, Note B, Mollard E, Bouvard M, Sauteraud A, Bourgeois M, Dartigues JF (2001). A randomized controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive compulsive disorder. *Psychother Psychosom* **70**: 288-297.
17. Cruzado J.A (1998). Trastorno Obsesivo-Compulsivo. In: Vallejo MA, editor. *Manual de Terapia de Conducta*. Madrid, 180-210.
18. Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, and Westenberg H (2007). Prediction of Response to Paroxetine and Venlafaxine by Serotonin-Related Genes in Obsessive-Compulsive Disorder in a Randomized Double-Blind Trial. *J Clin Psychiatry* **68**: 747-753.
19. DeVane CL (1999). Metabolism and Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Cell Mol Neurobiol* **19**: 443-66.
20. De Vries M, Raghoobar M, Mathlener I, Van Harten J (1992). Single and multiple oral dose fluvoxamina kinetics in young and elderly subjects. *Ther Drug Monit* **14**: 493-8.
21. Dickmann LJ, Rettie AE, Kneller B, Kim RB, Wood AJ, Stein CM, Wilkinson GR, Schwarz UI (2001). Identification and Functional Characterization of a New CYP2C9 Variant (CYP2C9\*5) Expressed among African Americans. *Mol Pharmacol* **60**: 382-387.
22. Dominguez RA (1992). Serotonergic Antidepressants and Their Efficacy in Obsessive Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* **53**: 56-59.

23. Donato MT [Artículo en internet]. ¿Qué es el citocromo p450 y cómo funciona? [Consultado el 15 de enero de 2011]. Disponible en: [http://209.85.173.104/search?q=cache:aRA6l9XyFYJ:www.uv.es/jcastell/Citocromo\\_P450.p+f+citocromo+p450&hl=es&ct=clnk&cd=2&gl=mx&client=firefox-a](http://209.85.173.104/search?q=cache:aRA6l9XyFYJ:www.uv.es/jcastell/Citocromo_P450.p+f+citocromo+p450&hl=es&ct=clnk&cd=2&gl=mx&client=firefox-a)
24. Donnelly P (2008). Progress and challenges in genome-wide association studies in humans. *Nature* **456**: 728-31.
25. Dorado P, Berez R, Yasar MN, Dahl ML, Llerena A (2003). *CYP2C9* genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* **59**: 221-225.
26. Dorado P, Sosa MG, Peñas EM, Alanis RE, Wong ML, Licinio J, Lares, I, Llerena A (2010). *CYP2C9* allele frequency differences between populations of Mexican-Meztizo, Mexican- Tepehuano, and Spaniards. *Pharmacogenomics J.* **17**: 1-5.
27. Echeburúa E. (1993). Trastornos de ansiedad en la infancia. Madrid, 56-85.
28. Eichelbaum M, Evert B (1996). Influence of pharmacokinetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **23**: 983-5.
29. Eisen JL, Beer DA, Pato MT, Venditto TA, Rasmussen SA (1997). Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* **154**: 271-3.
30. Eisen JL, Mancebo MA, Pinto A, Coles ME, Pagano ME, Stouf R, Rasmussen SA (2006). Impact of obsessive-compulsive disorder on quality of life. *Compr Psychiatry* **47**: 270-275.
31. Evans WE, Relling MV (1999). Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* **286**: 487-91.
32. Flament MF, Bisserte JC (1997). Pharmacologic Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: Comparative Studies. *J Clin Psychiatry* **58**: 18-22.
33. Flores PJ, Cruz RI, Flores PC (2007). El apoyo del citocromo P450 (CYP2D6) en el uso de medicamentos antipsicóticos. *Acta Pediatr* **28**:278-84.
34. Galli E, Feijoo L (2002). Citocromo P-450 y su Importancia Clínica Revisión Actualizada. *Neuro-Psiquiatría* **65**: 187-201.

35. Gaedigk A, Casley WL, Tyndale RF (2001). Cytochrome P-450C9 (CYP2C9) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations. *Can J Physiol Pharmacol*. **79**: 841-7.
36. Goodman LS (1997). Introducción a la psicofarmacología: Terapéutica de la depresión y trastornos de ansiedad. In: Hardman GJ, Limbird EL, Gilman GA, editors. *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. USA, 410-430.
37. Goodman WK, Price LH, Delgado LP, Palumbo J, Krystal HJ, Nagy LM, Rasmussen AS, Heninger RG, Charney SD (1990). Specificity of Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. **47**: 577-585.
38. Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M, White KL (1996). Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* **11**: 21-9.
39. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* **46**: 1006-11.
40. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* **46**: 1012-6.
41. Greist JH, Jefferson JW. 1998. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry* **173**: 64-70.
42. Guengerich FP (1996). Cytochrome P450 enzymes. *J Pharmacokinet Biopharm* **24**: 521-33.
43. Hasler G, LaSalle-Ricci VH, Ronquillo JG, Crawley SA, Cochran LW, Kazuba D, Greeberg BD, Murphy DL (2005). Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res* **135**: 121-132.
44. Ingelman SM (2004). Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its application on drug therapy. *Trends Pharmacol Sci* **25**: 193-200.



45. Ito KT, Iwatsubo S, Kanamitsu K, Ueda H, Suzuki, Sugiyama Y (1998). Prediction of Pharmacokinetic Alterations Caused by Drug-Drug Interactions: Metabolic Interaction in the Liver. *Pharmacol Reviews* **3**: 387-411.
46. Joy M.S, Dornbrook-Lavander K, Blaisdell J, Hilliard T, Boyette T, Hu Y, Hogan S.L, Candiani C, Falk R, Goldstein J (2009). *CYP2C9* Genotype and Pharmacodynamic Responses to Losartan in Patients with Primary and Secondary Kidney Diseases. *Eur J Clin Pharmacol.* **65**: 947-953.
47. King B.P, Khan T.I, Aithal G.P, Kamali F, Dady A.K (2004). Upstream and coding region *CYP2C9* polymorphisms: correlation with warfarin dose and metabolism. *Pharmacogenetics.* **14**: 813-822.
48. Kirchheiner J, Henckel H-B, Franke L, Meineke I, Tzvetkov M, Uebelhack R, Roots I, Brockmüller J (2005). Impact of the *CYP2D6* ultra-rapid metabolizer genotype on doxepin pharmacokinetics and serotonin in platelets. *Pharmacogenet Genomics* **15**: 579-587.
49. Lemberger L, Bergstrom R F, Wolen AL, Farid NA, Enas GG, Aronoff GR (1985). Fluoxetine: Clinical pharmacology and physiologic disposition. *J Clin Psychiatry* **46**: 14-9.
50. Lerer B, Macciardi F (2002). Pharmacogenetics of antidepressant and mood-stabilizing drugs: a review of candidate-gene studies and future research directions. *Int J Neuropsychopharmacol* **5**: 255-75.
51. Llerena A, Dorado P, O'Kirwan F, Jepson R, Licinio J, Wong M-L (2004). Lower frequency of *CYP2C9\*2* in Mexican-Americans compared to Spaniards. *Pharmacogenomics J.* **4**: 403-406.
52. Liska DJ (1998). The Detoxification Enzyme Systems. *Altern Med Rev* **3**: 187-198.
53. López M, Guerrero J, Jung-Cook H, Alonso M (2005). *CYP2D6* genotype and phenotype determination in a Mexican Mestizo population. *Eur J Clin Pharmacol* **61**: 749-754.
54. Lóyzaga C, Nicolini H (2000). Tratamiento Farmacológico del TOC. *Salud Mental* **23**: 40-45.

55. Lütfullah B, Faruk U, Ertan Y, Mehmet Y, Rüstem A, Adem A (2008). Psychopharmacological Treatment and Quality of Life in Obsessive Compulsive. *Turk Psikiyatri Derg* 19: 1-7.
56. Lydiard RB (1994). Obsessive-compulsive disorder: A new perspective in diagnosis and treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 9: 33-37.
57. Margolis JM, O'Donnell JP, Mankowski DC, Ekins S, Obach RS (2000). (R)-, (S)-, and racémica fluoxetina N-demethylation by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 28: 1187-1191.
58. McElroy S, Richmond J, Lira M, Friedman D, Silber BM, Milos PM (2000). CYP2D6 Genotyping as an Alternative to Phenotyping for Determination of Metabolic Status in a Clinical Trial Setting. *AAPS PharmSci* 2: 1-11.
59. McLeod HL (2001). Pharmacogenetics: more than skin deep. *Nat genet* 29: 247-248.
60. Mendoza R, Wan YJ, Poland RE, Smith M, Zheng Y, Berman N, Lin KM (2001). CYP2D6 polymorphism in a Mexican American population. *Clin Pharmacol Ther.* 70: 552-60.
61. Miners J.O, Birkett D.J (1998). Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 45: 525-538.
62. Matsunaga H, Kiriiike N, Matsui T, Oya K, Iwasaki Y, Koshimune K, Miyata A, Stein DJ (2002). Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Compr Psychiatry* 43: 150-7.
63. Motulsky AG, Ming QI (2006). Pharmacogenetics, Pharmacogenomics and ecogenetics. *J Zhejiang Univ Sci B* 7: 169-170.
64. Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, Takahashi A, Kikuchi Y, Saito S, Shimomura H, Wanibuchi Y, Suzuki T, Kamatani N, Nakamura Y (2006). Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirements in Japanese patients. *J Hum Genet.* 51: 249-53.
65. Nagata K, Yamazoe Y (2002). Genetic Polymorphism of Human Cytochrome P450 Involved in Drug Metabolism. *Drug Metabol. Pharmacokin* 17: 167-189.
66. Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, Guengerich FP, Estabrook RW, Feyereisen R, González FJ, Coon MJ, Gunsalus IC, Gotoh O (1993). The P450 superfamily:

update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA. Cell Biol* 12: 1-51.

67. Nicolini H (2002). Frecuencia del TOC. In Nicolini H, editor. Repitiendo una y otra vez, la enfermedad obsesiva compulsiva. México, 12-22.
68. Nishida Y, Fukuda T, Yamamoto I, Azuma J (2000). CYP2D6 genotypes in a Japanese population: low frequencies of CYP2D6 gene duplication but high frequency of CYP2D6\*10. *Pharmacogenetics*.10: 567-70.
69. Ngow HA, Wan KW, The LK, Lee WL, Haurun R, Salleh MZ (2009). *CYP2C9* polymorphism: prevalence in healthy and warfarina-treated Malay and Chinese in Malaysia. *Singapore Med J* 50: 490-493.
70. Otero MJ, Santos L, Santos BD, Domínguez GA (1996). Farmacocinética clínica de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. *Farm Hosp* 20: 73-85.
71. Overmars H, Scherpenisse P, Post L (1983). Fluvoxa -mine maleate: Metabolism in man. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 8: 269-80.
72. Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC (2004). The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol. Psychiatry* 9: 14-27.
73. Ozdemir V, Kashuba A, Basile V, Kennedy L (2002). Pharmacogenetics of psychotropic drug metabolism. In: Lerer B, editor. *Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs*. Reino Unido, 157-213.
74. Parmet S, Glass T, Glass R (2004). Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA* 292: 2040-6.
75. Peet E, et al (2004). Association of the 5-HTTLPR with prolactin response to citalopram in a community population. *Mol. Psychiatry* 7: 28-34.
76. Perna G, Favaron E, Di Bella D, Bussi R, Bellodi L (2005). Antipanic Efficacy of Paroxetine and Polymorphism within the Promoter of the Serotonin Transporter Gene. *Neuropsychopharmacology* 30: 2230–2235.
77. Pigott TA, Seay SM (1999). A review of the Efficacy of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 101-106.
78. Preskorn SH, Shah R, Neff M, Golbeck AL, Choi J (2007). The Potential for Clinically Significant Drug-Drug Interactions Involving the CYP 2D6 System:

- Effects with Fluoxetine and Paroxetine versus Sertraline. *J Psychiatr Pract* **13**: 5-12.
79. Pollock NK, Martin CS, Langenbucher JW (2000). Diagnostic Concordance of DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10 Alcohol Diagnoses in Adolescents. *J Stud Alcohol* **61**: 439-446.
80. Poulos TL, Finzel BC, Howard AJ (1987). High-resolution crystal structure of cytochrome P450cam. *J Mol Biol* **195**: 687-700.
81. Prior TI, Baker GB (2003). Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J. Psychiatry. Neurosci* **28**: 99-112.
82. Rasmussen SA, Eisen JL (1992). The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* **53**: 4-10.
83. Rodríguez A, García JE, Martínez MF, Conesa ZP (2010). Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos. *Farm Hosp* **30**: 1-9.
84. Rowland P, Blaney FE, Smyth MG, Jones JJ, Leydon VR, Oxbrow AK, Lewis CJ, Tennant MG, Modi S, Eggleston DS, Chenery RJ, Bridges AM (2005). *Crystal structure of human cytochrome P450 2D6*. *J Biol Chem* **281**: 7614-7622.
85. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I (1997). Cytochrome P450 2D6 Variants in a Caucasian Population: Allele Frequencies and Phenotypic Consequences. *Am. J. Hum. Genet* **60**: 284-295.
86. Sáiz P, Morales B, García-Portillaa A, Bascarán, Coto E, Álvarez V, Fernández J, Bousoño M, Bobes J (2001). Polimorfismos serotoninérgicos y trastorno obsesivo-compulsivo. *Psiquiatría Biológica* **8**: 219-224.
87. Santiago C, Bandrés F, Gómez-Gallego F (2002). Polimorfismos de citocromo p450: Papel como marcador biológico. *Medicina del Trabajo* **11**: 130-140.
88. Schur BC, Bjerke J, Nuwayhid N, Wong SH (2001). Genotyping of cytochrome P450 2D6\*3 and \*4 mutations using conventional PCR. *Clin Chim Acta* **308**: 25-31.
89. Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E (2004). Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res.* **50**: 195-200.

- 90.Scordo MG, Spina E, Dahl ML, Gatti G, Perucca E (2005). Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 Genetic Polymorphisms on the Steady-State Plasma Concentrations of the Enantiomers of Fluoxetine and Norfluoxetine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. **97**: 296-301.
- 91.Shin J, Kayser SR, Langae TY (2009). Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *Am J Health-Syst Pharm* **66**: 625-63.
- 92.Sindrup SH, Brosen K, Gram LF (1992). The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* **51**: 278-87.
- 93.Stahl SM (2000). Drug treatments for Obsessive Compulsive Disorder, Panic Disorder, and Phobic Disorders. In: Stahl SM, editor. *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*. United States of America, 335-364.
- 94.Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM (1996). The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* **6**: 341-349.
- 95.Takada K, Arefayene M, Desta Z, Yarboro C.H, Boumpas D.T, Balow J.E, Flockhart D.A, Illei G.G (2004). Cytochrome P450 Pharmacogenetics as a Predictor of Toxicity and Clinical Response to Pulse Cyclophosphamide in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum*. **50**: 2202-2210.
- 96.Thuerauf N, Lunkenheimer J (2006). The impact of the CYP2D6-polymorphism on dose recommendations for current antidepressants. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **256**: 287–293.
- 97.Tolin DF, Hannan S, Maltby N, Diefenbach GJ, Worhunsky P, Brady RE (2007). A randomized controlled trial of self-directed versus therapist-directed cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder patients with prior medication trials. *Behav Ther* **38**: 179-91.
- 98.Tribut O, Lessard Y, Reymann J-M, Allain H, Bentué-Ferrer D (2002). Pharmacogenomics. *Med Sci Monit* **8**: 152-163.
- 99.Tulloch I, Johnson A (1992). The pharmacologic profile of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. *J Clin Psychiatry* **53**: 7-12.
- 100.Van Harten J (1993). Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* **24**: 203-20.

101. Van Nieuwerburgh F, Denys D, Westenberg H, Deforce D (2009). Response to serotonin reuptake inhibitors in OCD is not influenced by common CYP2D6 polymorphisms. *Int J of Psychiatry Clin Pract* **15**: 1-4.
102. Wan YJ, Poland RE, Han G, Konishi T, Zheng YP, Berman N, Lin KM (2001). Analysis of the CYP2D6 gene polymorphism and enzyme activity in African-Americans in southern California. *Pharmacogenetics* **11**:489-99.
103. Wang SL, Huang JD, Lai MD, Liu BH, Lai ML (1993). Molecular basis of genetic variation in debrisoquin hydroxylation in Chinese subjects: polymorphism in RFLP and DNA sequence of CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* **53**: 410-8.
104. Weiss AP, Jenike MA (2000). Late-Onset Obsessive Compulsive Disorder: A case Series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **12**: 265-268.
105. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, Newman SC, Oakley-Browne MA, Rubio-Stipec M, Wickramaratne PJ (1994). The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* **55**: 5-10.
106. Werck-Reichhart D, Feyereisen R (2001). Cytochromes P-450: a success story. *Gen Biol* **1**: 1-8.
107. Williams PA, Cosme J, Sridhar V, Johnson EF, McRee DE (2000). Mammalian Microsomal Cytochrome P450 Monooxygenase: Structural Adaptations for Membrane Binding and Functional Diversity. *Mol Cell* **5**: 121-131.
108. Woo H.M., Ma K.M., Mcleod H.L (2002). Genetic basis of drug metabolism. *Am J Health Pharm* **59**: 23-29.
109. Yang Z.F, Cui H.W, Hasi T, Jia S.Q, Gong M.L, Su X.L (2010). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Mongolian population in China. *Genet Mol Res.* **9**: 1844-1851.
110. Yaryura-Tobias JA, Stevens KP, Pérez-Rivera R, Boullosa OE, Neziroglu F (2000). Negative outcome after neurosurgery for refractory obsessive-compulsive spectrum disorder. *World J Biol Psychiatry.* **1**:197-203.
111. Zanger UM, Eichelbaum SR (2004). Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Arch Pharmacol* **369**: 23-37.
112. Zimmerman H (2000). Drug induced liver disease. *Clin Liver Dis* **4**: 73-96.

- 113.Zohar J, Fineberg N (2003): Practical pharmacotherapy. In: Fineberg N, Marazziti D, Stein D, editors. Obsessive Compulsive Disorder: A particular Guide. Reino Unido, 103-117.
- 114.Zhou Shu-Feng (2009). Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance. Part I. Clin Pharmacokinet. **48**: 689-723.
- 115.Zhou Shu-Feng (2009). Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance. Part II. Clin Pharmacokinet. **48**: 761-804.

# ANEXOS



## 22. ANEXOS

### 22.1 Anexo I

#### *CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA EL PACIENTE*

#### **Estudio de asociación de genes candidatos en el trastorno obsesivo compulsivo.**

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, el cual requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

#### *Propósito del estudio*

El presente estudio, tiene como objetivo identificar las causas genéticas que pudieran estar asociados con el desarrollo de la enfermedad que yo padezco.

Se me invita a participar en este estudio debido a que durante la valoración psiquiátrica se me diagnóstico trastorno obsesivo compulsivo, de tal manera que mi participación consistirá en proporcionar una muestra de sangre (5 ml o el equivalente a una cucharada) para el análisis genético. Debido a que la enfermedad que yo padezco es heredada, se invitará a mis padres para que también participen, ya que su información genética también ayudará en la identificación de las causas esta enfermedad.

#### *¿En qué consiste mi participación?*

Mi participación incluye la entrevista con un psiquiatra. Se me aplicarán un total de 5 cuestionarios que se realizarán en una cita y que ocuparán un tiempo aproximado de 2:00 hrs.

La cantidad total de sangre que se me extraerá para este estudio es de 5 ml, en comparación, la cantidad total de sangre que se toma en una donación de sangre para la Cruz Roja es de 450 ml. El riesgo por la extracción de sangre es mínimo y en raras ocasiones puede relacionarse con la aparición de un moretón, sin embargo, la sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado. De la misma forma, todos los materiales que se utilicen para la toma de las muestras de sangre son nuevos, estériles y serán abiertos en su presencia.

Las entrevistas y el estudio genético serán sin cargo económico alguno.

#### *Beneficios*

Mi participación es voluntaria y entiendo que no tendrá ningún beneficio directo para mí, ya que el estudio es solo de investigación y únicamente aportará conocimientos con

respecto a las causas genéticas que pudieran estar asociadas con la enfermedad que yo padezco.

### *Confidencialidad*

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se me asignará un código numérico a mi expediente y muestra de sangre, por lo que mi nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

La muestra de sangre será utilizada para la obtención del ADN, en el cual se llevará a cabo el estudio genético. La muestra será almacenada a 40C en el departamento de genética bajo el resguardo de la M. en C. Beatriz Camarena. En caso de que en algún momento decidiera no seguir participando en el estudio, la muestra será destruida.

Puedo rehusarme a participar o suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico dentro de esta Institución. En caso de que no desee participar en este estudio, no se me negará el cuidado médico que yo requiera. De la misma manera, mi muestra de sangre será destruida en el momento en que decidiera no seguir participando en el estudio.

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con el responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio. Basado en esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio. Entiendo que puedo suspender mi participación en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de este documento.

---

Nombre y Firma del Paciente

---

Fecha

---

Nombre y Firma del Testigo 1

---

Fecha

---

Nombre y firma del Testigo 2

---

Fecha

---

---

Nombre y firma del Investigador

Fecha

Su muestra será utilizada para crear un banco de DNA, es decir su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio. En el caso de que no acepte que su muestra sea empleada en futuros estudios, ésta será destruida una vez que se termine con los análisis de esta investigación.

**SI USTED ACEPTA QUE SU MUESTRA DE SANGRE SEA EMPLEADA PARA FUTUROS ESTUDIOS GENÉTICOS, MANTENIENDO LA CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO POR FAVOR FIRME EN EL SIGUIENTE ESPACIO.**

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

## 22.2 Anexo II

### Escala de Severidad de síntomas obsesivo-compulsivos de Yale-Brown

#### Lista de síntomas blanco

1. Obsesiones

---



---

1) Compulsiones

---



---

2) Evitación

---



---

	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
1)Tiempo de obsesiones				
2)Intervalo sin obsesiones**				
3)Interferencia obsesiones				
4)Malestar por obsesiones				
5)Resistencia a las obsesiones				
6)Control de obsesiones				
7)Tiempo de compulsiones				
8)Intervalo sin compulsiones**				
9)Interferencia por compulsiones				
10)Malestar por compulsiones				
11)Resistencia a las compulsiones				
12)Control de compulsiones				
13)Introspección de obsesiones y compulsiones				
14)Evitación				
15)Grado de indecisión				
16)Sentido de responsabilidad sobrevalorada				
17)Entrecimiento				
18)Duda patológica				
19)Severidad Global				
20)Mejoría global				
21)Confiabilidad				
22)Total de obsesiones				
23)Total de compulsiones				
24)Total				

\*\*Los reactivos marcados con los asteriscos no cuentan para la calificación total.

## Escala de Severidad de síntomas obsesivo-compulsivos de Yale-Brown

0=ausente

1=presente en último mes

3=S. presente en pasado

3=presente y pasado

\*\*Agregar una p al síntoma principal.

Tipo de obsesión	Fecha	Fecha
<b>Agresión</b>		
1.Temor a lastimarse a si mismo		
2.Temor a lastimar a otros		
3.Imágenes horribles o violentas		
4.Temor a expresar obscenidades e insultos		
5.Temor a hacer algo fuera de lugar		
6.Temor a actuar por impulsos indeseables		
7.Temor de robar cosas		
8.Temor a dañar a otros por no ser cuidadoso		
9.Temor a ser responsable a algo terrible		
10.Otras		
<b>Contaminación</b>		
11.Preocupación o repugnancia por desechos corporales		
12.Preocupación por suciedad, gérmenes		
13.Preocupación por contaminantes ambientales		
14.Preocupación por artículos de limpieza		
15.Preocupación o asco por animales o insectos		
16.Preocupación por sustancias pegajosas		
17.Preocupación por enfermarse por contaminantes		
18.Preocupación de enfermarse a otros por esparcir contaminantes		
19.Preocupación de consecuencias de contaminación a menos que le afecte directamente		
20.Otras		
<b>Sexuales</b>		
21.Pensamientos, imágenes o impulsos sexuales que usted considere prohibidos o perversos		
22.El contenido involucra a niños		
23.Involucra homosexualidad		
24.Conducta sexual agresiva a otros		
25.Otros		
<b>Coleccionar/Atesorar</b>		
26.Distinguir entre pasatiempos		
<b>Religiosas</b>		
27.Preocupación por pensar o decir sacrilegios o blasfemias		
28.Preocupación excesiva por lo debido e indebido (moralidad)		
Simetría, Exactitud		
29.Preocupación por simetría, acompañada por pensamiento mágico		
30.No acompañada de pensamiento mágico		
Varias		
31.Necesidad de saber o recordar		
32.Temor de decir ciertas cosas		
33.Temor de no decir las palabras, frases correctamente		
34.Temor de perder cosas		

35. Imágenes intrusivas no violentas		
36. Llegan a su mente sonidos, palabras o música sin sentido		
37. Se siente perturbado por ciertos sonidos o ruidos		
38. Números de buena y mala suerte		
39. Colores con significado especial		
40. Miedos supersticiosos		
41. Otros		
<b>Somáticas</b>		
42. Preocupación excesiva por enfermedades o padecimientos		
43. Preocupación excesiva por alguna parte de su cuerpo o por la apariencia física		
<b>Compulsiones de limpieza y lavado</b>		
44. Lavado manos excesivo, ritual		
45. Baño, lavado dientes, arreglo personal excesivo o ritualizado		
46. Limpieza de utensilios domésticos o inanimados		
47. Otras medidas para eliminar el contacto con contaminantes		
48. Otros		
<b>Compulsiones Revisar</b>		
49. Cerraduras, aparatos, estufas		
50. Que no hizo daño a otros		
51. Que no hizo daño a sí mismo		
52. Que nada terrible ocurrió		
53. Que no se hayan cometido errores		
54. Revisión ligada a obsesiones somáticas		
55. Otras		
<b>Rituales de repetición</b>		
56. Necesidad de releer o reescribir		
57. Necesidad de repetir actividades rutinarias		
58. Otros		
<b>59. Compulsiones de contar</b>		
<b>60. Compulsiones de ordenar</b>		
<b>61. Compulsiones de Guardar/Coleccionar</b>		
<b>Compulsiones varias</b>		
62. Rituales mentales		
63. Hacer listas en exceso		
64. Necesidad de decir, preguntar o confesar algo involuntariamente		
65. Necesidad de tocar, acariciar		
66. Rituales que incluyen parpadeo o mantener la mirada fija		
<b>Medidas para prevenir</b>		
67. Daño a sí mismo		
68. Daño a otros		
69. Terribles consecuencias		
70. Conductas ritualizadas al comer		
71. Conductas supersticiosas		
72. Tricotilomanía		
73. Otras formas de autodaño		
74. Otras		

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Psicología, Cátedra Prof. M.M. Casullo, 1998, CONICET.

L. R. Derogatis,  
 Adaptación U.B.A. 1999.

Nombre: ..... Edad: ..... Fecha de hoy: .....

Marcar con una cruz las opciones que correspondan

**Sexo:**

Mujer  Varón

**Educación:**

Primario incompleto  Secundario incompleto  Terciario incompleto  
 Primario completo  Secundario completo  Terciario/universitario completo

**Estado civil:**

Soltero  Divorciado  Viudo/a  
 Casado  Separado  En pareja

Ocupación: .....

Lugar de nacimiento: .....

Lugar de residencia actual: .....

A continuación le presentamos una lista de problemas que tiene la gente.

Lea cada uno de ellos y marque su respuesta con una cruz en la casilla correspondiente, pensando en cómo se sintió, en qué medida ese problema le ha preocupado o molestado durante la última semana (7 días).

Tiene cinco (5) posibilidades de respuesta:

**NADA - MUY POCO - POCO - BASTANTE - MUCHO.**

No hay respuestas buenas o malas: todas sirven. No deje frases sin responder.

1. Dolores de cabeza.
2. Nerviosismo.
3. Pensamientos desagradables que no se iban de mi cabeza.

	Nada	Muy POCO	POCO	BASTANTE	MUCHO
1. Dolores de cabeza.					
2. Nerviosismo.					
3. Pensamientos desagradables que no se iban de mi cabeza.					







