

Asociación del polimorfismo MTHFR C677T con la predominancia sintomatológica en una muestra de pacientes con esquizofrenia de Jalisco, México

Association of MTHFR C677T polymorphism with symptomatic predominance in a sample of schizophrenic patients from Jalisco, Mexico

Ricardo Ignacio Audiffred Jaramillo*, Teresa Arcelia García Cobián**, Javier Eduardo García de Alba García***, Edy David Rubio Arellano**

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno mental grave, recientemente asociado a distintas variantes genéticas como el polimorfismo de la enzima Metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) C677T. El objetivo fue evaluar la asociación estadística del polimorfismo MTHFR C677T, con la predominancia sintomatológica en una muestra de pacientes con esquizofrenia de Jalisco, México. Se realizó un estudio descriptivo, transversal, con enfoque retrospectivo, donde se analizaron 49 pacientes, quienes fueron clasificados por su predominancia sintomatológica con la escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS, por sus siglas en inglés), para determinar su asociación con algún genotipo del polimorfismo MTHFR C677T. La muestra estudiada estuvo en equilibrio de *Hardy-Weinberg*. La frecuencia del alelo T fue de 51% y para el homocigoto T de 31%. No hubo diferencia estadística significativa entre los genotipos y la predominancia sintomatológica: CC/CT ($p = 0.72$), CC/TT ($p = 0.84$), CT/TT ($p = 0.88$). El homocigoto T y los síntomas positivos fueron más frecuentes en mujeres. El heterocigoto CT y los síntomas negativos fueron más prevalentes en el género masculino. La variante termolábil del gen MTHFR (homocigoto T) en pacientes con esquizofrenia no es un factor predisponente para presentar alguna predominancia sintomatológica.

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe mental illness that has been recently associated with some genetic mutations as MTHFR C677T polymorphism. The objective was to evaluate the statistic association of MTHFR C677T polymorphism with symptomatic predominance in a sample of schizophrenic patients from Jalisco, Mexico. The study has a descriptive, retrospective, cross-sectional design, which analyzed a total of 49 patients classified by their symptomatic predominance with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scale to determine their association with any polymorphism of MTHFR C677T polymorphism. The sample was in Hardy-Weinberg equilibrium. The allele frequency for T was 51% and for homozygous TT 31%. No statistic difference between genotypes and symptomatic predominance: CC/CT ($p = 0.72$), CC/TT ($p = 0.84$), CT/TT ($p = 0.88$). The homozygous T and positive symptoms were more frequent in women. In contrast, the heterozygous CT and negative symptoms had more prevalence in men. The thermolabile variant of MTHFR gene (homozygous T) in schizophrenic patients, is not related to present symptomatic predominance.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por perturbaciones del lenguaje, del pensamiento, de la percepción, del afecto y de la funcionalidad global (Asociación Psiquiátrica Americana [APA], 2014). Los principales síntomas de este padecimiento suelen clasificarse como *positivos* (delirios, alucinaciones, desorganización conceptual, suspicacia, hostilidad) y *negativos* (retraimiento social y emocional, pensamiento estereotipado, dificultad de abstracción); ambos implican un abanico de limitaciones en la funcionalidad global de las personas que la padecen.

Recibido: 22 de junio de 2015
Aceptado: 21 de enero de 2016

Palabras clave:
Esquizofrenia; Polimorfismo MTHFR C677T; escala PANSS; México.

Keywords:
Schizophrenia; MTHFR C677T polymorphism; PANSS scale; Mexico.

Cómo citar:
Audiffred Jaramillo, R. I., García Cobián, T. A., García de Alba García, J. E., & Rubio Arellano, E. D. (2016). Asociación del polimorfismo MTHFR C677T con la predominancia sintomatológica en una muestra de pacientes con esquizofrenia de Jalisco, México. *Acta Universitaria*, 26(1), 56-64. doi: 10.15174/au.2016.838

* Instituto Jalisciense de Salud Mental (Salme), Secretaría de Salud, Jalisco, México, Universidad de Guadalajara. Prados de la Higuera núm. 1045, col. Prados de la Cruz, Tonalá, Jalisco, México, C.P. 45410. Tel. (33) 37920534. Correo electrónico: rickaudiffred@hotmail.com

** Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

*** Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2013), la esquizofrenia afecta a más del 1% de la población mundial, es decir, 24 millones de personas en todo el mundo sufren esta enfermedad. La APA (2014) define su etiología como multifactorial al no demostrarse que el sexo, la raza, la cultura, la clase social u otra variable sean determinantes únicas en la aparición de este trastorno. Si bien, diversas investigaciones han indagado sobre los distintos factores ambientales, familiares y psicosociales que pudieran estar relacionados con el inicio de la esquizofrenia, otros estudios han analizado la asociación de los factores genéticos y hereditarios para el desarrollo de este trastorno con una incidencia de hasta un 80% (Kempisty *et al.*, 2007).

A propósito de estos últimos factores, los recientes estudios sobre las variantes genéticas en la esquizofrenia sugieren una fuerte asociación entre la aparición de este padecimiento y la presencia de los polimorfismos de la enzima Metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) C677T y el A1298C, ya que ambos alteran el ciclo metabólico de la homocisteína e interfieren en el metabolismo y las concentraciones de folatos. Sin embargo, aunque el cambio de un glutamato por una alanina produzca un descenso en la actividad de la enzima en el polimorfismo A1298C, ni el estado homocigoto C ni el heterocigoto CT han demostrado asociación con el aumento de la concentración plasmática de homocisteína o la disminución de la concentración de folato en plasma, fenómeno que sí es evidente en el polimorfismo C677T, en particular en su expresión homocigota T (Gutiérrez, Pérez, Calvo, Tamparillas & Gracia, 2003).

El polimorfismo MTHFR C677T consiste en el cambio de una citosina (C) por una timina (T) en la posición 677 del gen MTHFR que se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 1. El homocigoto T provoca una disminución en la actividad de la enzima MTHFR de hasta un 70% (Goyette *et al.*, 1994), a diferencia del homocigoto C o el heterocigoto CT, en los que no se presentan alteraciones enzimáticas. Esto conlleva como consecuencia el incremento de homocisteína oxidada, ocasionando hiperhomocisteinemia, la cual causa neurotoxicidad en las células neuronales y genera especies reactivas de oxígeno, efectos protrombóticos, promoción del estrés oxidativo, formación de derivados de homocisteína, incremento de la toxicidad de la proteína β -amiloide y la activación de apoptosis (Sánchez-Cuevas, Jiménez-Reséndiz & Morgado-Vázquez, 2009); circunstancias asociadas a distintas enfermedades neurológicas, cerebrovasculares y psiquiátricas, en particular con el riesgo de padecer esquizofrenia (Nishi *et al.*, 2014; Numata *et al.*, 2015).

Las recientes investigaciones a nivel internacional que han encontrado una relación entre la esquizofrenia y la presencia del polimorfismo C677T se han desarrollado en Polonia, Inglaterra y China. Entre ellas se encuentran los estudios de Kempisty *et al.* (2007), Gilbody, Lewis & Lightfoot (2007) y Zhang *et al.* (2013), que reportaron riesgos relativos de 2.75, 1.44 y 0.79, respectivamente, para la presentación de este polimorfismo en la esquizofrenia. Por su parte, Roffman *et al.* (2008), en Estados Unidos de América, además de encontrar una relación significativa entre estas dos variables, descubrieron asociación entre el homocigoto T, la predominancia sintomatológica negativa y el género femenino en pacientes con esquizofrenia de una muestra de 200 pacientes ($p = 0.041$).

No obstante, otros estudios contradicen los resultados de la asociación entre el polimorfismo C677T y la esquizofrenia. Investigaciones como las de Yu *et al.* (2004), Kang *et al.* (2010), Kim *et al.* (2011) y Saetre *et al.* (2011) no hallaron evidencia consistente para establecer esta asociación. En los índices consultados para los países de Centroamérica y Sudamérica no se registran estudios sobre la asociación estadística de estas dos variables. En México, sólo una investigación ha reportado datos acerca de esta posible relación, donde no se encontró asociación entre la esquizofrenia y el polimorfismo C677T en 105 pacientes con este diagnóstico, pero sí se halló una asociación significativa entre el homocigoto T y los altos niveles de homocisteína (García-Miss *et al.*, 2010). Sin embargo, tal como lo sugieren los autores del presente estudio, se requiere profundizar sobre este tema en población mexicana para esclarecer su probable implicación con el trastorno (tabla 1).

Los distintos estudios que han analizado el polimorfismo C677T en grupos de poblaciones sanas a lo largo del mundo mostraron rangos muy bajos de la frecuencia del alelo T en etnias de sudafricanos, africanos, afroamericanos y caucásicos, los cuales van del 4.5% al 28%. Contrario a países con mayor mestizaje como México y otros grupos hispánicos, donde se ha evidenciado una frecuencia que va del 30% al 59% (González-Herrera *et al.*, 2002).

Estudios realizados en México sobre el polimorfismo

En la población mexicana sana, la frecuencia del alelo T es alta (Dávalos *et al.*, 2000), la cual va del 30% al 60%; lo mismo sucedió con la presencia del homocigoto T, donde se expresó en un rango del 19.7% al 47.7% (Baptista-González, 2000). Los datos obtenidos por Mutchinick, López, Luna, Waxman & Babinsky (1999) respaldan esta afirmación, ya que ellos encontraron en

250 mujeres sanas la frecuencia del alelo T en 58% y la presencia del homocigoto T en un 35%. Estos investigadores sostienen también que la prevalencia del polimorfismo C677T fue alta en toda la República Mexicana, debido a la uniforme distribución del homocigoto T, por lo cual uno de cada tres individuos sanos pudiera tener la expresión termolábil (TT) del gen MTHFR (Mutchinick *et al.*, 1999).

Por otro lado, González-Herrera *et al.* (2002) encontraron en el sur de México datos muy similares, con una frecuencia de 54% para el alelo T y de 30% del homocigoto T en 110 controles sanos. Delgado-Enciso *et al.* (2006), en el norte de México, observaron una cifra de 22.5% del homocigoto T en 70 personas sanas de Nuevo León y una frecuencia del alelo T de 50%, cifra más baja para el homocigoto T en comparación con las reportadas en el centro y sur de México. Esfahani, Cogger & Caudill (2003), más al norte del país, reportaron una frecuencia inferior a éstas, que fue de

18.1% para el homocigoto T en 193 mujeres de descendencia mexicana. A propósito de esto, Mutchinick *et al.* (1999) también percibieron en su estudio que la región norte del país tuvo menos propensión a presentar el alelo T y el homocigoto T.

Con base en estos datos, Aguirre-Rodríguez, Martínez, Velazco, Sampallo & Esmer (2008) afirmaron que el gradiente del polimorfismo en México mostró una prevalencia descendente de sur a norte, hasta llegar a los Estados Unidos de América, donde se presentaron las frecuencias más bajas del genotipo T. Aguirre-Rodríguez *et al.* (2008), en su estudio en el estado de Nuevo León, reportaron en 533 individuos una proporción de homocigotos T de 19.7% con una frecuencia del alelo T de 47%. Un estudio más, realizado en Chihuahua por Chávez (2004), respalda esta afirmación al reportar una frecuencia promedio del alelo T de 38% y 39%, y un porcentaje del homocigoto T de 10.4% y 18.4% en población mestiza y tarahumara, respectivamente.

Tabla 1.
Antecedentes del polimorfismo MTHFR C677T y la esquizofrenia.

Autores	País	Estudio	Pacientes	Variables	Valor de p	%TT
Sazci, Ergül, Güzelhan, Kaya & Kara (2003)	Turquia	Estudio transversal analítico	n = 130 casos n = 226 controles	Esquizofrenia y homocigoto T	p = 0.006	16.9%
Kempisty <i>et al.</i> (2007)	Polonia	Estudio transversal analítico	n = 200 pacientes n = 300 controles	Esquizofrenia y homocigoto T	p = 0.0040	9.5%
Gilbody <i>et al.</i> (2007)	Inglaterra	Estudio meta-análisis	n = 2 762 casos n = 3 363 controles	Esquizofrenia y homocigoto T	s/d	13.6%* (4.8-21.2)
Roffman <i>et al.</i> (2008)	EUA	Estudio transversal descriptivo	n = 200	Esquizofrenia, homocigoto T, homocisteína, folatos y predominancia sintomatológica	p = 0.041	10%
Zhang <i>et al.</i> (2013)	China	Estudio casos y controles	n = 33	Esquizofrenia	p = 0.0007	38.3%
Kang <i>et al.</i> (2010)	Corea	Estudio casos y controles	n = 360 casos n = 348 controles	Esquizofrenia	p = 0.71	18.5%
Kim <i>et al.</i> (2011)	Corea	Estudio casos y controles	n = 201 casos n = 350 controles	Esquizofrenia	p = 0.971	18.9%
Yu <i>et al.</i> (2004)	China Escocia	Estudio meta análisis	n = 230 casos n = 426 casos	Esquizofrenia	p = 0.18 p = 0.76	18.69% 9.62%
García-Miss <i>et al.</i> (2010)	México	Estudio casos y controles	n = 108 controles n = 105 casos	Esquizofrenia	p = 0.1	31%

* media y rango de los promedios del homocigoto T * s/d: dato desconocido.
Fuente: Elaboración propia.

Baptista-González (2000) señaló que las investigaciones en México que han estudiado la incidencia del C677T no han mostrado que el polimorfismo tenga asociación estadísticamente significativa con embolismo pulmonar postoperatorio, padecimientos cardiovasculares, trombosis venosa profunda durante el embarazo, postoperatoria en cirugía ortopédica y en pacientes pediátricos con la leucemia linfoblástica aguda. Pocos artículos en México han asociado significativamente los polimorfismos del MTHFR con alguna anomalía médica, tal como lo hicieron Rodríguez-Guillén *et al.* (2009) en pacientes con factor de riesgo de aborto espontáneo. Respecto a la esquizofrenia, sólo existe un estudio en México, mas no esclarece la asociación reportada en otros países. García-Miss *et al.* (2010) no demostraron que el polimorfismo pudiera ser un factor de riesgo para la esquizofrenia, aun cuando el homocigoto T estuvo presente en el 30% de los casos. Tampoco se estudió la probable relación registrada en otros estudios (Roffman *et al.*, 2008), entre la predominancia sintomatológica y el polimorfismo MTHFR C677T. Por tanto, se decidió realizar esta investigación, la cual es la primera en analizar la asociación de este polimorfismo con la predominancia sintomatológica en una muestra de pacientes con esquizofrenia de Jalisco, México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Con un diseño observacional, se realizó un estudio descriptivo, transversal, con enfoque retrospectivo, aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Jalisciense de Salud Mental (Salme) y la Universidad de Guadalajara, donde se seleccionó un total de 49 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia del Centro de Atención Integral en Salud Mental Estancia Prolongada (CAISAME-EP) de Jalisco, México, bajo los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de edad, ambos sexos, con diagnóstico de esquizofrenia establecido por médicos psiquiatras a través de la entrevista clínica del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* DSM-V (APA, 2014), sin comorbilidad psiquiátrica, con capacidad de respuesta a la escala PANSS, hospitalización en unidad prolongada y aprobación de participación bajo consentimiento informado. Como criterios de exclusión se establecieron los casos en los que no fue posible tomar la muestra sanguínea por falta de cooperación o dificultades técnicas para la punción de la vía venosa o que la muestra fuera inadecuada para su procesamiento o interpretación (muestra coagulada y cantidad insuficiente de muestra). El cálculo de la muestra se realizó con base en la fórmula de Feinstein (1977) para distribuciones

no paramétricas a partir de la prevalencia mínima de 13% y máxima de 43% reportadas por Saetre *et al.* (2011) sobre la presentación del polimorfismo MTHFR C677T en la esquizofrenia, con un nivel de confianza de 99% y de error de 1%. Resultando una n de 42, misma que se incrementó $\approx 20\%$ con el propósito de compensar posibles pérdidas. Posterior a la firma del consentimiento informado por parte del responsable de la institución y del paciente, éstos fueron evaluados con la escala PANSS (Kay, Fisbein & Opler, 1987) validada en México por Ortega-Soto, Jasso, Ceceña & Hernández-Ávila (1991), con un coeficiente Alfa de Cronbach elevado de 0.73, 0.83 y 0.79 para las subescalas positiva, negativa y de psicopatología general, además de un coeficiente de correlación interclase promedio de 0.80. La escala PANSS fue el instrumento utilizado para clasificar a los pacientes en dos grupos con base en el sistema categorial inclusivo: uno con predominancia de síntomas positivos y otro de síntomas negativos. Estos dos grupos se compararon para determinar la asociación de los síntomas con los genotipos del polimorfismo MTHFR C677T.

Después se procedió a la toma de sangre periférica recolectada en tubos con ácido etildiaminotetraacético (EDTA). La extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN) se realizó basándose en el método modificado de Miller, Dykes & Polesky (1988). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) se realizó con el reactivo *Master Mix* para PCR marca Promega en un termociclador Techne TC-412. Para la amplificación del fragmento se utilizó la técnica descrita por Frosst *et al.* (1995). Los primeros utilizados para la amplificación fueron 5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA -3' y 5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3'. El fragmento amplificado de 198 pb se digirió con Hinfl (Promega).

Los fragmentos resultantes se corrieron en un gel de agarosa al 2% en una cámara de electroforesis *Scientific Co.*, MGU-502T, y se tiñó el gel con SYBR Green (Invitrogen). El marcador de peso molecular fue de 50 pb. Se visualizó el gel en un Transluminador Ultravioleta Spectroline, donde se buscó una banda de 198 pb correspondiente al homocigoto C (silvestre), una banda de 175 pb y otra de 198 pb correspondes al heterocigoto CT y una banda de 175 pb corresponde al homocigoto T. Los datos (numéricos y categóricos) fueron analizados con base en su escala de medición para aplicar los estadígrafos descriptivos e inferenciales correspondientes, con ayuda del *software* de analítica predictiva (SPSS) 20. Para establecer o no diferencias estadísticas entre polimorfismos y otras variables se utilizó la *Ji cuadrada* o sus variantes y se consideró significativa una " $p \leq 0.05$ ".

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 49 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia: 25 fueron hombres y 24 mujeres. La media de edad fue de 43 ± 12 años (19 - 70 años). Del total de pacientes, 37% completaron la primaria, 19% la secundaria, 8% la preparatoria, 14% estaban titulados de alguna carrera profesional y 22% no reportaron escolaridad. En relación con el estado civil, 88% de ellos eran solteros, debido a la disfuncionalidad del área interpersonal que el trastorno mental grave produce; 8% casados; el resto eran divorciados o vivían en unión libre. Los subtipos de esquizofrenia estuvieron representados por las siguientes clases: paranoide con 65% (17 hombres y 15 mujeres), desorganizada con 15% (4 hombres y 3 mujeres) e indiferenciada con 20% (4 hombres y 6 mujeres) (tabla 2).

Tabla 2.
Características demográficas del estudio.

Variables	CC 14		CT 20		TT 15		Totales n = 49	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Género								
Femenino	8	33	6	25	10	42	24	49
Masculino	6	24	14	56	5	20	25	51
Sintomatología PANSS								
Positiva	7	29	10	42	7	29	24	49
Negativa	7	28	10	41	8	31	25	51
Totales	14	28	20	41	15	20	49	100
Subtipo								
Paranoide	8	25	14	44	10	31	32	65
Desorganizada	2	29	3	42	2	29	7	15
Indiferenciada	3	30	4	40	3	30	10	20
Catatónica	0	0	0	0	0	0	0	0
Residual	0	0	0	0	0	0	0	0
Totales	13	26	21	42	15	19	49	100
Medicación								
Haloperidol	5	10	10	20	9	37	24	49
Olanzapina	1	2	1	0	2	66	4	8
Risperidona	7	14	8	16	2	11	17	35
Trifluoperazina	1	2	1	2	0	0	2	4
Clozapina	0	0	0	0	2	100	2	4
Totales	14	28	20	41	15	31	49	100

Fuente: Elaboración propia.

El 49% de los pacientes tomaron Haloperidol como medicamento antipsicótico de base, de los cuales 5 tuvieron la variante CC, 10 la CT y 9 la TT. Prevalció el uso de este neuroléptico clásico en el subtipo de esquizofrenia paranoide y los pacientes con sintomatología positiva. El 35% fue tratado con Risperidona, 6% con Olanzapina y el resto con Trifluoperazina o Clozapina. La Risperidona tuvo una alta incidencia de uso en los pacientes con predominancia sintomatológica negativa (66%), la cual fue administrada a siete pacientes con genotipos CC, a ocho con CT y dos con TT.

La muestra estuvo en equilibrio *Hardy-Weinberg* ($\chi^2 = 1.693$, $p \geq 0.05$). La frecuencia del homocigoto T en la muestra fue de 31% y del alelo T de 51%. Del total de pacientes, el 28% correspondió al homocigoto C, el 41% al heterocigoto CT y 31% al homocigoto T (tabla 3).

Entre los genotipos y la predominancia sintomatológica, CC/CT ($p = 0.72$), CC/TT ($p = 0.84$), CT/TT ($p = 0.88$), no hubo significancia estadística. En la población estudiada tampoco se presentó diferencia significativa entre los síntomas positivos y negativos por género ($p = 0.11$). El género femenino mostró mayor propensión a la sintomatología positiva (alucinaciones, delirios y excitabilidad) y al homocigoto T (66%). En cambio, los hombres con homocigoto T tuvieron propensión a los síntomas negativos (80%) (apatía, abulia y anhedonia). El 33% de las mujeres expresaron el homocigoto C (8/24), 25% el heterocigoto CT (6/24) y el 42% el homocigoto T (10/24). El 24% de los hombres tuvieron el genotipo CC (6/25), 56% el CT (14/25) y 20% el TT (5/25).

En el heterocigoto CT se observó una predominancia de síntomas negativos en el género masculino a diferencia del femenino (10/0). También se apreció tendencia a la significancia estadística en relación con síntomas positivos en mujeres con genotipo CT ($p = 0.05$) y de síntomas negativos en mujeres con genotipo homocigoto C ($p = 0.09$), sin diferencias entre el genotipo TT, género y predominancia sintomatológica (tabla 4).

Tabla 3.
Frecuencias alélicas y genotipos.

Frecuencia genotípica			Frecuencia alélica		
Genotipo	Núm.	%	Alelo	Núm.	%
CC	14	28	C	48	49
CT	20	41	T	50	51
TT	15	31			
Total	49	100	Total		100

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4.
Relación de los polimorfismos con la predominancia sintomatológica por sexo.

Polimorfismo	CC n = 14		CT n = 20		TT n = 15		TOTAL n = 49	
	masc	fem	masc	fem	masc	fem	masc	fem
Sintomatológica	f=6	f=8	f=14	f=6	f=5	f=10	f=25	f=24
Positiva	4	3	4	6	1	6	9	15
Negativa	2	5	10	0	4	4	16	9
<i>p</i>	0.14	0.09	0.43	0.05	0.62	1.0		0.11

Fuente: Elaboración propia.

No se encontró significancia entre los genotipos CC, CT y TT en relación con algún subtipo de esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual). Respecto a la asociación entre la predominancia sintomatológica y el subtipo de enfermedad, la esquizofrenia paranoide mostró una tendencia significativa a estar vinculada con los síntomas positivos ($p = 0.06$), en comparación con el subtipo indiferenciado.

DISCUSIÓN

El promedio de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 43 años, coincidente con la media de edad publicada en otros artículos, como el de Gilbody *et al.* (2007). La esquizofrenia paranoide fue el subtipo más representativo en la población estudiada con un 65%, como lo reporta la OMS (2013) a nivel mundial. La falta de predominio del homocigoto T en la población estudiada coincide con los resultados obtenidos en México por García-Miss *et al.* (2010), Kang *et al.* (2010), Kim *et al.* (2011), Saetre *et al.* (2011) y Yu *et al.* (2004), en el resto del mundo, quienes no encontraron una predominancia entre la esquizofrenia y el homocigoto T. Dato contrario a lo que reportan estudios como el de Allen *et al.* (2008), Gilbody *et al.* (2007), Kempisty *et al.* (2007), Roffman *et al.* (2008) y Zhang *et al.* (2013), quienes refieren un riesgo de presentación de la enfermedad de hasta 2.75.

A propósito de estas discrepancias, Barber *et al.* (citado en González-Herrera *et al.*, 2002) señalan que los alelos T pudieran expresar asociación estadística significativa con algunas enfermedades en las regiones geográficas donde la frecuencia de estos alelos es baja, y una menor asociación en poblaciones donde la mutación alélica es más común. Los estudios antes

mencionados que han encontrado asociación significativa entre el homocigoto T del polimorfismo C677T y la esquizofrenia presentan una frecuencia baja de la expresión alélica y genotípica del polimorfismo (Sadewa *et al.*, 2002).

Los estudios realizados en mexicanos que muestran elevadas frecuencias alélicas (Sadewa *et al.*, 2002) tienden a reportar una baja asociación entre el polimorfismo C677T y otras patologías. La heterogeneidad y el grado de mestizaje son factores que pueden incidir en la alta frecuencia alélica, al grado de considerarla un marcador genético de la población latina e indoamericana (Aguirre-Rodríguez *et al.*, 2008; Cerda-Flores *et al.*, 2002; Mutchinick *et al.*, 1999), dada la homogeneidad genética de la población mestiza en México (Cerda-Flores *et al.*, 2002). Por tanto, el alelo T del MTHFR pudiera ser un factor de riesgo en algunos grupos étnicos y en otros no.

Así, las investigaciones que tienden a considerar una asociación significativa entre este polimorfismo y la esquizofrenia suelen ser investigaciones realizadas en algunas poblaciones con alta densidad racial caucásica y asiática, en las cuales la presentación del homocigoto T y el alelo T en gente sana es muy baja (daneses, irlandeses, ingleses y norteamericanos). En poblaciones latinoamericanas, el alelo T suele presentarse de forma más común. En las regiones donde el alelo T y el homocigoto T son frecuentes, la probable asociación con la esquizofrenia es baja y viceversa.

La muestra estudiada en la presente investigación estuvo en equilibrio *Hardy-Weinberg*. Los resultados respecto a los porcentajes de presentación del homocigoto T (31%) y alelo T (51%) fueron también similares a una de las frecuencias más altas reportadas del polimorfismo MTHFR C677T en México por González-Herrera *et al.* (2002) en Yucatán (homocigoto T 30% y alelo T de 54%). El estudio previo realizado en 105 pacientes con esquizofrenia en Cuernavaca, México, muestra una similitud con la frecuencia alélica y el porcentaje de homocigotos T (alelo T de 51% y homocigoto T de 30%) encontrados en nuestro estudio (alelo T de 51% y homocigoto T de 31%) a pesar de la diferencia en el tamaño de la muestra.

Se observó que las mujeres, quienes portan el genotipo heterocigoto CT, tienden a presentar síntomas positivos en comparación con el género masculino. Sin embargo, esta tendencia no logró ser significativa. Esto

difiere de lo observado por Roffman *et al.* (2008), y coincide con lo planteado por el Consejo de Expertos de la APA (2014), quienes afirman que las mujeres tienden más a mostrar síntomas positivos y los hombres a los negativos.

El diseño de esta investigación permitió describir la presencia del polimorfismo MTHFR C677T en la esquizofrenia y su probable asociación con la predominancia sintomatológica en la población estudiada, y aporta valiosos datos concordantes con las cifras reportadas en estudios anteriores. Esta situación plantea la necesidad de profundizar en el tema e incrementar la cantidad de estudios sobre este polimorfismo y su posible implicación en la esquizofrenia en México, con diseños metodológicos alternativos. Las limitaciones del estudio radicaron en el diseño de investigación y en los escasos recursos materiales para poder reunir y estudiar una mayor población de pacientes.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados del presente estudio, se puede señalar que no hubo asociación significativa entre el polimorfismo MTHFR C677T y la predominancia sintomatológica en pacientes con esquizofrenia. No obstante, en las mujeres el homocigoto T y los síntomas positivos fueron más frecuentes que en los hombres.

Este contexto plantea la necesidad de profundizar en el tema y realizar una mayor cantidad de estudios sobre este polimorfismo y su probable implicación con otros factores genéticos, en muestras más grandes de pacientes a lo largo de la República Mexicana.

De acuerdo con los resultados de esta investigación, la variante termolábil del gen MTHFR (homocigoto T) en pacientes con esquizofrenia no es un factor predisponente para presentar alguna predominancia sintomatológica.

AGRADECIMIENTOS

Toda la gratitud a los directivos del Instituto Jalisciense de Salud Mental (Salme) del estado de Jalisco, Dr. Daniel Ojeda Torres, Dr. Eduardo Madrigal de León, Dra. Lorena Genoveva Hernández Muñoz, Dr. Víctor Hugo Ramírez y Dr. Rafael Medina Dávalos, por el apoyo para la realización de esta investigación. Asimismo, un agradecimiento a la Dra. Esperanza Barrera Cháirez por su valiosa asesoría metodológica.

REFERENCIAS

- Asociación Psiquiátrica Americana (APA) (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-V*. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Aguirre-Rodríguez, A. A., Martínez, L. E., Velazco, M. R., Sampallo, E., & Esmer, M. C. (2008). Prevalencia del polimorfismo 677T del gen MTHFR en una muestra de la población de Nuevo León, México. *Salud Pública de México*, 50(1), 5-6.
- Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P. A., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2008). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nature Genetics*, 40(7), 827-834. doi: 10.1038/ng.171
- Baptista-González, H. (2000). Cartas al editor sobre coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en el gen MTHFR y eventos trombóticos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 66(6), 582-585.
- Cerda- Flores, R., Villalobos-Torres, M., Barrera-Saldaña, H., Cortés-Prieto, L. M., Barajas, L. O., Rivas, F., Carracedo, A., Zhong, Y., Barton, S. A., & Chakraborty, R. (2002). Genetic admixture in three Mexican Mestizo populations based on D1S80 and HLA-DQA1 loci. *American Journal of Human Biology*, 14(2), 257-263. doi: 10.1002/ajhb.10020
- Chávez, D. V. (2004). *Asociación de ácido fólico, homocisteína y polimorfismo genético de la metilentetrahidrofolato-reductasa con defectos de tubo neural y labio hendido con y sin paladar hendido en Chihuahua* (tesis de doctorado). Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey: México.
- Dávalos, I. P., Olivares, N., Castillo, M. T., Cantú, J. M., Ibarra, B., Sandoval, L., Morán, M. C., Gallegos, M. P., Chakraborty, R., & Rivas, F. (2000). The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Mexican mestizo and native populations. *Annals of General*, 43(2), 89-92.
- Delgado-Enciso, I., Martínez-Garza, S. G., Rojas-Martínez, A., Espinoza-Gómez, F., Canseco-Ávila, L. M., Vidal-Gutiérrez, O., Garza-Leal, J. G., Barboza-Quintana, O., Flores-Gutiérrez, J. P., Barrera-Saldaña, H. A., & Ortiz-López, R. (2006). Interacciones entre polimorfismos del gen MTHFR, gestaciones e inicio de vida sexual modifican el riesgo para cáncer cérvico-uterino en una población del noreste de México. *Revista de Investigación Clínica*, 58(5), 462-469.
- Esfahani, S. T., Cogger, E. A., & Caudill, M. A. (2003). Heterogeneity in the prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in women of different ethnic groups. *Journal of the American Dietetic Association*, 103(2), 200-207.

- Feinstein, A. R. (1977). *Clinical Biostatistics*. St. Louis: Mosby.
- Frosst, P., Blom, H. J., Milos, R., Goyette, P., Sheppard, C. A., Matthews, R. G., Boers, G. J. H., den Heijer, M., Kluijtmans, L. A. J., van den Heuvel, L. P., & Rozen, R. (1995). A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics*, 10(1), 111-113. doi: 10.1038/ng0595-111
- García-Miss, M. R., Pérez-Mutul, J., López-Canul, B., Solís-Rodríguez, F., Puga-Machado, L., Oxté-Cabrera, A., Gurubel-Maldonado, J., & Arankowsky-Sandoval, G. (2010). Folate, homocysteine, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha levels, but not the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, are risk factors for schizophrenia. *Journal of Psychiatric research*, 44(7), 441-446. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.10.011
- Gilbody, S., Lewis, S., & Lightfoot, T. (2007). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, 165(1), 1-13. doi: 10.1093/aje/kwj347
- González-Herrera, L., García-Escalante, G., Castillo-Zapata, I., Canto-Herrera, J., Ceballos-Quintal, J., Pinto-Escalante, D., Díaz-Rubio, F., Del Ángel R. M., & Orozco-Orozco, L. (2002). Frequency of the thermolabile variant C677T in the MTHFR gene and lack of association with neural tube defects in the State of Yucatan, Mexico. *Clinical Genetics*, 62(5), 394-398.
- Goyette, P., Summer, J. S., Milos, R., Duncan, A. M. V., Rosenblatt, D. S., Matthews, R. G., & Rozen, R. (1994). Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics*, 7(2), 195-200.
- Gutiérrez, J. I., Pérez, F., Calvo, M. T., Tamparillas, M., & Gracia, J. (2003). Implicación de los polimorfismos C677T y A1298C del gen MTHFR en el desarrollo de los defectos del tubo neural en la población española. *Medicina Clínica*, 120(12), 441-445.
- Kang, H. J., Choe, B. M., Kim, S. H., Son, S. R., Lee, K. M., Kim, B. G., & Hong Y. S. (2010). No Association Between Functional Polymorphisms in COMT and MTHFR and Schizophrenia Risk in Korean Population. *Epidemiology and Health*, 32, 1356-1363. doi: 10.4178/epih/e2010011
- Kay, S. R., Fisbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.
- Kempisty, B., Mostowska, A., Gorska, I., Łuczak, M., Czerski, P., Szczepankiewicz, A., Hauser, J., & Jagodziński, P. P. (2007). Association of C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 400(3), 267-271. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.11.003
- Kim, S. G., Song, J. Y., Joo, E. J., Jeong, S. H., Kim, S. H., Lee, K. Y., Lee, N. Y., Ahn, Y. M., Kim, Y. S., & Roh, M. S. (2011). No association of functional polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and the risk and minor physical anomalies of schizophrenia in Korean population. *Journal of Korean Medical Science*, 26(10), 1356-1363. doi: 10.3346/jkms.2011.26.10.1356
- Miller, S. A., Dykes, D. D., & Polesky, H. F. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 11(3), 1215.
- Mutchinick, O. M., López, M. A., Luna, L., Waxman, J., & Babinsky, V. E. (1999). High Prevalence of the Thermolabile Methylenetetrahydrofolate Reductase Variant in Mexico: A Country with a Very High Prevalence of Neural Tube Defects. *Molecular Genetics and Metabolism*, 68(4), 461-467.
- Nishi, A., Numata, S., Tajima, A., Kinoshita, M., Kikuchi, K., Shimodera, S., Tomotake, M., Ohi, K., Hashimoto, R., Imoto, I., Takeda, M., & Ohmori, T. (2014). Meta-analyses of Blood Homocysteine Levels for Gender and Genetic Association Studies of the MTHFR C677T Polymorphism in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5), 1154-1163. doi: 10.1093/schbul/sbt154
- Numata, S., Kinoshita, M., Tajima, A., Nishi, A., Imoto, I., & Ohmori, T. (2015). Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Medical Genetics*, 16(54), 1-6.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2013). *Schizophrenia*. Recuperado el 11 de febrero de 2015 de http://who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/print.html
- Ortega-Soto, H. A., Jasso, A., Ceceña, G., & Hernández-Ávila, C. A. (1991). La validez y la reproducibilidad de dos escalas para evaluar los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolepticos. *Salud Mental*, 14(3), 1-5.
- Rodríguez-Guillén, M. R., Torres-Sánchez, L., Chen, J., Galván-Portillo, M., Blanco-Muñoz, J., Anaya, M. A., Silva-Zolezzi, I., Hernández-Valero, M. A., & López-Carrillo, L. (2009). Maternal MTHFR polymorphisms and risk of spontaneous abortion. *Salud Pública de México*, 51(1), 19-25. doi: 10.1590/S0036-36342009000100006
- Roffman, J. L., Weiss, A. P., Purcell, S., Caffallete, C. A., Freudenreich, O., Henderson, D. C., Bottiglieri, T., Wong, D. H., Halsted, C. H., & Goff, D. C. (2008). Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 63(1), 42-48. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.12.017
- Sazci, A., Ergül, E., Güzelhan, Y., Kaya, G., & Kara, I. (2003). Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with schizophrenia. *Molecular Brain Research*, 117(1), 104-107. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.06.022
- Sadewa, A. H., Sunarti, Sutomo, R., Hayashi, S., Lee, M. J., Ayaki, H., Sofro A. S., Matsuo, M., & Nishio, H. (2002). The C677T Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene among the Indonesian Javanese Population. *Kobe Journal of Medical Sciences*, 48(4), 137-144.

- Saetre, P., Vares, M., Werge, T., Andreassen, O. A., Arinami, T., Ishiguro, H., Nanko, S., Tan, E. C., Han, D. H., Roffman, J. L., Muntjewerff, J. W., Jagodzinski, P. P., Kempisty, B., Hauser, J., Vilella, E., Betcheva, E., Nakamura, Y., Regland, B., Agartz, I., Hall, H., Terenius, L., & Jönsson, E. G. (2011). Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T and A1298C Polymorphisms and Age of Onset in Schizophrenia: A Combined Analysis of Independent Samples. *American Journal of Medical Genetics*, 156(2), 215-224. doi: 10.1002/ajmg.b.31160
- Sánchez-Cuevas, M., Jiménez-Reséndiz, S. P., & Morgado-Vázquez, J. S. (2009). La homocisteína: un aminoácido neurotóxico. *Revista de Educación Bioquímica*, 28(1), 3-8.
- Yu, L., Li, T., Robertson, Z., Dean, J., Gu, N. F., Feng, G. Y., Yates, P., Sinclair, M., Crombie, C., Collier, D. A., Walker, N., He, L., & St Clair, D. (2004). No association between polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene and schizophrenia in both Chinese and Scottish populations. *Molecular Psychiatry*, 9(12), 1063-1065. doi: 10.1038/sj.mp.4001566
- Zhang, Y., Yan, H., Tian, L., Wang, F., Lu, T., Wang, L., Yan, J., Liu, Q., Kang, L., Ruan, Y., Zhang, D., & Yue, W. (2013). Association of MTHFR C677T polymorphism with schizophrenia and its effect on episodic memory and gray matter density in patients. *Behavioural Brain Research*, (243), 146-152. doi: 10.1016/j.bbr.2012.12.061