

Universidad CEU San Pablo

CEINDO – CEU Escuela Internacional

PROGRAMA en CIENCIA y TECNOLOGÍA de la SALUD



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

**VALIDACIÓN DE BIOMARCADORES POTENCIALMENTE ASOCIADOS
A LAS ADICCIONES: CLUSTERINA, MIDKINA, HRH3 Y CART**



TESIS DOCTORAL

**Presentada por:
Iñigo Pallardo Fernández**

**DIRIGIDA POR:
Dra. Carmen González Martín
Dr. Luis Fernando Alguacil Merino**

**Universidad CEU San Pablo
CEINDO – CEU Escuela Internacional
de Doctorado**

PROGRAMA en CIENCIA y TECNOLOGÍA de la SALUD



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

**VALIDACIÓN DE
BIOMARCADORES
POTENCIALMENTE ASOCIADOS
A LAS ADICCIONES:
CLUSTERINA, MIDKINA, HRH3 Y
CART**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
Iñigo Pallardo Fernández

Dirigida por:
Carmen González Martín
Luis Fernando Alguacil Merino

MADRID
2019

TESIS DOCTORAL
IÑIGO PALLARDO FERNÁNDEZ
2019

Estimado/a Director/a de la CEU Escuela Internacional de Doctorado (CEINDO),

Por la presente le comunico que, como Director/es de la Tesis Doctoral realizada por D Iñigo Pallardo Fernández, titulada “VALIDACIÓN DE BIOMARCADORES POTENCIALMENTE ASOCIADOS A LAS ADICCIONES: CLUSTERINA, MIDKINA, HRH3 Y CART”, considero que el trabajo realizado ha sido satisfactorio y solicito que se proceda a tramitar su presentación, lectura y defensa siguiendo las normas establecidas para el caso.

Madrid, 2019



Fdo. D^a. Carmen González-Martín
Directora de la Tesis



Fdo. D. Luis Fernando Alguacil Merino
Codirector de la Tesis

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, debo agradecer a la Universidad CEU San Pablo haber hecho posible la realización de este proyecto en sus instalaciones, así como a los organismos que lo han facilitado con sus ayudas: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (PNSD) y Banco de Santander.

A José Ramón y José Manuel, de la Unidad de Investigación Traslacional del HGUCR, gracias por haber estado disponibles cuando ha sido necesario y por haber facilitado que parte del proyecto se desarrollara en sus instalaciones.

A Madrid Salud, gracias por posibilitar el desarrollo de parte del proyecto en su centro de Fuencarral. Especialmente a Victoria Iglesias, con la que ha sido un placer trabajar.

Al Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre, donde me resultó muy interesante la experiencia del trabajo con pacientes adictos en la realización de investigaciones neurológicas (PPI). Gracias a Gabriel Rubio y Rosa Jurado por acogerme en su equipo y a Andrés y Ana, por su colaboración y ayuda en todos los temas relacionados con este proyecto.

Gracias por su colaboración en el proyecto al equipo de Gestión Clínica de Salud Mental del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga; especialmente a Nuria García Marchena, Francisco Javier Pavón y Fernando Rodríguez de Fonseca.

Gracias a mis padres científicos, LuisFer y Carmen, que habéis hecho posible que haya tenido un proyecto de tesis de los mejores que se puede desear: con recursos, casi 1.400 sujetos y varias instituciones involucradas en las que me han acogido fenomenal por ir de vuestra parte. Gracias a vuestra ayuda y comprensión he podido encajar un proyecto tan ambicioso en una vida tan complicada. Ha sido un placer haberos conocido. Muchas gracias a ti Carmen por tu excelente sentido del humor en los momentos más complicados. Y a ti LuisFer, te la dedico (a pesar de que soy del R. Madrid):



Muchísimas gracias a los compañeros del laboratorio Farma – Toxi: Carmen Rodríguez, que me inició en la práctica de los ELISA, y Armitage, por su inestimable ayuda desinteresada e información.

Gracias a todos los que me han ayudado fuera del entorno de laboratorio Farma-Toxi. A Santiago Angulo, insuperable profesor de bioestadística, y siempre disponible a pesar de las complejas preguntas sobre modelos matemáticos que le esperaban. También gracias a Toñi, por solucionar las numerosas dudas que surgen al realizar un programa como es el doctorado.

Gracias a Mariví, Alberto, Arturo e Inés, por ser lo más importante del mundo. A Mariví, por ser mi eterno amor, amiga y compañera en este viaje turístico de aventuras que es la vida. A Alberto, por ser mi artista favorito y la persona a la que más envidio, por ser la única persona (casi) libre que conozco. A Arturo, del que soy el más grande admirador y seguidor, porque nunca dejará de sorprenderme gratamente; nunca una celebrity tuvo un seguidor tan fiel. A Inés, sin duda la mejor persona que he conocido en mi vida. Os quiero infinito y os doy millones de gracias por vuestra ayuda, ánimos y comprensión en esta nueva aventura académica que ahora finaliza.

Gracias también a mi familia por su apoyo constante, especialmente a Sanz, por haberme tratado como a un hijo, y a Rodrigo que, con su insuperable y peculiar sentido del humor, facilita el desarrollo de cualquier reto, por complicado que sea.

Gracias a RassPy, por ser mi mejor amigo, por sus sabios consejos oraculares y por sus ánimos.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	8
RESUMEN.....	12
ABSTRACT	14
1. INTRODUCCIÓN.....	16
1.1. LA ADICCIÓN A SUSTANCIAS.....	17
1.2. ETIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A SUSTANCIAS.....	20
1.3. BIOMARCADORES ASOCIADOS A LAS ADICCIONES	23
1.3.1. HRH3.....	26
1.3.2. CLUSTERINA.....	29
1.3.3. MIDKINA.....	31
1.3.4. CART.....	33
2. OBJETIVOS.....	36
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	38
3.1. ESTUDIO DE LOS NIVELES DE CLUSTERINA, CART Y MIDKINA EN MUESTRAS DE SALIVA DE FUMADORES	39
3.1.1. SUJETOS.....	39
3.1.2. MUESTRAS	41
3.1.3. DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES.....	42
3.1.4. ANÁLISIS Y EVALUACIÓN.....	42
3.2. ESTUDIO DE LOS NIVELES DE CLUSTERINA Y MIDKINA EN MUESTRAS DE SUERO DE ADICTOS A COCAÍNA EN CONDICIONES DE ABSTINENCIA Y POBLACIÓN CONTROL	46
3.2.1. SUJETOS.....	46
3.2.2. MUESTRAS	48
3.2.3. DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES.....	48
3.2.4. ANÁLISIS Y EVALUACIÓN.....	48

3.3. ESTUDIO DE POLIMORFISMOS DE LOS GENES CLU, MDK, HRH3 Y CARTPT EN ADICTOS A COCAÍNA Y ALCOHOL Y EN POBLACIÓN CONTROL.....	51
3.3.1. SUJETOS.....	51
3.3.2. MUESTRAS.....	53
3.3.3 DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES.....	53
3.3.4. ANÁLISIS Y EVALUACIÓN.....	54
3.4. APLICACIÓN DE HERRAMIENTAS PSICOMÉTRICAS EN EL CRIBADO DE BIOMARCADORES.....	74
4. RESULTADOS.....	76
4.1. ESTUDIO DE LOS NIVELES DE CLUSTERINA, CART Y MIDKINA EN MUESTRAS DE SALIVA DE FUMADORES.....	77
4.1.1. ANÁLISIS [Clu] _s	77
4.1.2. ANÁLISIS [MK] _s	82
4.1.3. ANÁLISIS [CART] _s	86
4.2. ESTUDIO DE LOS NIVELES DE CLUSTERINA Y MIDKINA EN MUESTRAS DE SUERO DE ADICTOS A COCAÍNA EN CONDICIONES DE ABSTINENCIA Y POBLACIÓN CONTROL.....	90
4.2.1. CLUSTERINA.....	90
4.2.2. MIDKINA.....	94
4.3. ESTUDIO DE POLIMORFISMOS DE LOS GENES CLU, MDK, HRH3 Y CARTPT EN ADICTOS A COCAÍNA Y ALCOHOL Y EN POBLACIÓN CONTROL.....	98
5. DISCUSIÓN.....	104
6. CONCLUSIONES.....	118
7. BIBLIOGRAFÍA.....	122
8. ANEXOS.....	134
ANEXO I. SNP BIOMARCADORES.....	135
ANEXO II. BIVARIADAS CASOS VS CONTROLES.....	137
ANEXO III. RESULTADOS RLs.....	138

CSxCT	139
e[CSxCT]	146
COxCT	155
e[COxCT]	163
ALxCT	170
e[ALxCT]	177
CT ²	184
CS ²	191
CO ²	198
AL ²	204
ANEXO IV. CUESTIONARIOS DAST – 20 Y ASSIST	210
ANEXO V. PUBLICACIÓN. Pallardo-Fernández I, Muñoz-Rodríguez JR, González-Martín C, Alguacil LF Human clusterin gene polymorphisms associated with substance use disorders. Rev Toxicol (en prensa)	216

RESUMEN

Los trastornos adictivos son enfermedades crónicas que ocurren en la confluencia de tres categorías de factores: biológicos, socio-económico-psicológicos y farmacológicos. Está científicamente aceptado que más del 50% de la causalidad adictiva puede atribuirse al sustrato biológico, por lo que la disponibilidad de biomarcadores convenientemente validados que puedan asociarse con distintos aspectos de los trastornos adictivos puede resultar de gran utilidad para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. En este contexto, nuestro equipo de investigación ha participado previamente en la identificación de clusterina, midkina, HRH3 y CART como biomarcadores potencialmente asociados a las adicciones. El objetivo del presente trabajo ha sido el de avanzar en la validación de estos mismos biomarcadores confrontando los perfiles adictivos de casi 1.400 sujetos con medidas fenotípicas y genotípicas relevantes. Entre los perfiles adictivos, destacan tanto el binomio caso/control como el nivel de trastorno adictivo en los casos, considerando para ello adictos al tabaco, cocaína y alcohol. Entre las medidas fenotípicas están las concentraciones de las biomoléculas en saliva y suero, y entre las medidas genotípicas, la frecuencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los genes que codifican para las mismas (CLU, MDK, HRH3 y CARTPT). Los resultados obtenidos han permitido validar la concentración de clusterina en saliva como biomarcador de exposición al tabaco y la concentración sérica de midkina como biomarcador de abstinencia temprana a la cocaína. Por otra parte, se han caracterizado tres SNP de HRH3 (rs3787430, rs74627870 y rs13042865) y uno de MDK (rs20542) como biomarcadores asociados bien al riesgo de adicción a la cocaína o al grado de severidad de dicha adicción, así como un SNP de CLU (rs34109053) asociado al riesgo de adicción al alcohol y otro de CARTPT (rs3857384) asociado a la severidad de dicha adicción. Además de estos SNP principales, se han detectado otros polimorfismos adicionales de los genes diana aparentemente relacionados de forma transversal o específica

con los trastornos por abuso de drogas y con el consumo recreativo ocasional de tabaco o alcohol, todos los cuales requieren confirmación como biomarcadores de riesgo de adicción en estudios posteriores. Los resultados obtenidos suponen un avance en la disponibilidad de biomarcadores cuya utilidad clínica y relación biológica con las adicciones deben explorarse más ampliamente en estudios específicos adicionales.

ABSTRACT

Addictive disorders are chronic diseases which emerge in the confluence of three category of factors: biological, socioeconomic/psychological and pharmacological. It is scientifically admitted that more than 50% of the risk of addiction can be attributed to biological factors, hence the availability of validated biomarkers could represent a powerful tool to improve prevention, diagnosis and treatment of these diseases. To further progress in this direction, our research group was previously involved in the identification of clusterin, midkine, HRH3 and CART as putative biomarkers of addiction. The present work represents a continuation of this line of research focused on the validation of the identified candidates by matching the addictive profiles of almost 1.400 subjects with relevant phenotypic and genotypic determinations. In other to achieve this goal we have studied the relationship between tobacco, cocaine and alcohol addiction with the concentration of the candidate biomarkers in biological fluids and with variability in the genes codifying them (CLU, MDK, HRH3 and CARTPT). The results confirmed salivary clusterin as a biomarker of tobacco exposition and serum midkine as a biomarker of cocaine abstinence. Besides, three single nucleotide polymorphisms (SNPs) of HRH3 (rs3787430, rs74627870, rs13042865) and one more of MDK (rs20542) were found to be associated to the risk of suffering cocaine use disorder or to the severity such disorder, one SNP of CLU (rs34109053) was associated to the risk of alcohol use disorder and another one of CARTPT (rs3857384) to the severity of this addiction. In addition to these main SNPs, other polymorphisms emerged as candidate biomarkers transversally associated with substance use disorders or with the occasional use of tobacco or alcohol, all of them requiring confirmation by future work. The outcome of our research represents a significant advance in the availability of biomarkers that need to be further addressed to establish their clinical usefulness and biological relationship with addiction.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA ADICCIÓN A SUSTANCIAS

La adicción es una enfermedad que afecta de forma primaria y crónica a los circuitos cerebrales del refuerzo, la motivación, la memoria y otros relacionados con los anteriores (1). La disfunción de estos circuitos es responsable en último término de las manifestaciones biológicas, psicológicas y sociales características de la enfermedad, y conduce al individuo afectado a una búsqueda patológica del refuerzo o del alivio que procura el consumo de sustancias, entre otros comportamientos. De esta forma, la adicción es una de las principales causas de que el consumo de drogas se mantenga en el tiempo y un componente esencial de los trastornos por uso de sustancias que se recogen en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (2). Se estima que unos 275 millones de personas utilizaron drogas de abuso en todo el mundo en 2016 y que este consumo fue el causante directo de la muerte de unas 168.000 personas en 2015 debido a sobredosis, efectos colaterales de la sustancia adictiva, intoxicación por adulteración, etc. (3). A este número habría que sumar las muertes indirectas derivadas del tráfico de sustancias y del crimen derivado del mismo.

En algunos países como los Estados Unidos la mortalidad asociada al consumo de drogas está actualmente en su máximo histórico y ya desde 2011 viene superando año tras año las muertes traumáticas causadas por armas de fuego, accidentes de tráfico, suicidios y homicidios (4). La situación en otras geografías como Europa no es muy distinta, con una prevalencia actual del 29% en el uso de drogas por adultos (5). Al margen de la mortalidad, el consumo de drogas puede conllevar además graves consecuencias psicológicas y sociales sobre el individuo, y una gran cantidad de comorbilidades de origen cardíaco, pulmonar, hepático, inmune, renal o de otro tipo que empeoran la calidad de la vida de los enfermos. Entre estas comorbilidades destacan las enfermedades

mentales ya que, aparte de su gravedad, complican enormemente el tratamiento del trastorno adictivo: trastornos obsesivo-compulsivos, depresión, psicosis, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, delirios, trastornos del sueño, trastornos neurocognitivos, etc. (2,5). A pesar de estos hechos y de la amplia cobertura informativa sobre ellos, el número de muertes debidas directamente al uso de drogas se ha incrementado en un 15% entre los años 2000 y 2015 (3).

En cuanto a las características propias del mercado de las drogas de abuso, el hecho de que sea muy activo y dinámico complica el marco administrativo y legal en el que se desarrolla la lucha contra las drogas, haciéndola cada vez más difícil. Algunos ejemplos:

- Los nuevos dispositivos de inhalación de tabaco y cannabis (IQOS, e-cigarette), que se mueven en las difusas fronteras de la legalidad, suponen un reto en la lucha contra las adicciones. Especialmente relevante en la geografía europea, donde el cannabis es la droga ilegal más consumida con diferencia.
- La utilización y desarrollo de nuevos opioides sintéticos, a veces escudados tras la prescripción legal, está causando una auténtica epidemia en USA.
- El desarrollo de nuevas sustancias psicoactivas y su distribución junto a bienes y productos de consumo que nada tienen que ver ellas, dificulta su identificación por las autoridades. Además, el diagnóstico y tratamiento de los trastornos producidos por estas nuevas sustancias, se complica enormemente en sus aspectos clínicos.

Las adicciones a sustancias representan por tanto un problema de primera línea para las políticas de salud. Desde un punto de vista específicamente biosanitario, el diagnóstico y el tratamiento constituyen las herramientas básicas para instrumentalizar la lucha contra este problema. Globalmente, puede considerarse que las opciones de tratamiento disponibles hoy en día

no son suficientemente satisfactorias. Entre estas podemos destacar:

- Benzodiacepinas, clonidina, etc, en la fase de desintoxicación (6).
- Agonistas puros o parciales como terapia sustitutiva para el mantenimiento de la abstinencia (7–9), por ejemplo: metadona, buprenorfina, acamprosato, vareniclina, nicotina, etc. En general se trata de tratamientos largos que, en el caso de los opioides, pueden ser del orden de la década, con una tasa de éxito menor de la deseable.
- Antagonistas opioides como la naltrexona para la prevención de recaídas y disminución del deseo de consumo (9).
- Fármacos interdictores que actúan a nivel enzimático reforzando el rechazo a la sustancia adictiva mediante la alteración de su metabolismo en el organismo, como son el disulfiram y la cianamida cálcica (10).
- Terapias cognitivo – conductuales y psicosociales para reducir el riesgo de recaída, re-inaugurando aprendizajes y hábitos adaptativos para hacer frente a las situaciones que llevan a consumir al paciente, permitiendo a éste enfrentarse a las mismas con éxito (11). Sin embargo, su tasa de éxito es limitada, estando muy vinculada tanto al propio paciente y a su entorno social, como al tratamiento farmacológico concomitante.

En cuanto al diagnóstico, se dispone de herramientas psicométricas válidas y de gran utilidad para el seguimiento de la evolución de los tratamientos. Estos instrumentos no son sin embargo capaces de eliminar totalmente la subjetividad del facultativo en la evaluación del paciente, de forma que su utilidad podría verse incrementada si se dispusiese de otros indicadores objetivos complementarios de tipo biológico.

En vista de las limitaciones reseñadas, puede afirmarse que el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de los trastornos adictivos y la

disponibilidad de nuevos métodos diagnósticos constituyen una prioridad en este campo. En este contexto, y como comentamos con mayor profundidad en los siguientes apartados, la identificación y validación de biomarcadores asociados a los trastornos adictivos puede representar una fuente de nuevos métodos diagnósticos útiles y objetivos, así como constituir un punto de partida para el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas.

1.2. ETIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A SUSTANCIAS.

En general, los trastornos adictivos ocurren en la confluencia e interacción de factores ambientales, como son el entorno social y las sustancias adictivas, y el propio sustrato biológico del individuo, que es diferente *a priori* entre individuos del mismo entorno y al que se atribuye el 55% de la causalidad de los trastornos adictivos (12). Este sustrato biológico es además susceptible de sufrir alteraciones por causas bioquímicas, como son las derivadas de la utilización de las propias sustancias adictivas o la mediación neuroendocrina en situaciones de estrés o de afectación patológica del estado de ánimo. Las alteraciones secundarias al consumo de sustancias adictivas, al estado de ánimo o a la exposición al estrés pueden aumentar el riesgo de evolucionar desde el consumo esporádico de drogas hasta el establecimiento de una adicción propiamente dicha; existen por lo tanto configuraciones o estados biológicos, tanto de origen génico como ontogénico, que incrementan el riesgo de padecer trastornos adictivos en un entorno ambiental dado, lo que se denomina vulnerabilidad adictiva.

Los actuales avances de las Neurociencias y la Psicología han identificado tres dominios psicobiológicos (DPB) cuyo funcionamiento es clave en el desarrollo y consolidación de los trastornos adictivos (13) y, por lo tanto en la caracterización de los fenotipos adictivos:

- **Dominio / sistema de recompensa**, formado por estructuras como el área tegmental ventral (ATV), áreas ventral y dorsal del cuerpo estriado (VS y DS, respectivamente), locus coeruleus (LC), habénula lateral (LH), sustancia negra (SN), hipocampo, amígdala, hipotálamo, etc (14). En estas estructuras participan vías dopaminérgicas, serotoninérgicas, GABAérgicas, cannabinoides y glutamatérgicas. La importancia de este dominio reside en que, independientemente de las acciones primarias de cada sustancia adictiva sobre sus receptores específicos, la consecuencia final de todas ellas es el incremento de la estimulación dopaminérgica del núcleo accumbens (NA) del VS; este mecanismo constituye la base neuroquímica del efecto reforzador y de la recompensa asociados al consumo de estas sustancias, y por ello es un elemento fundamental en el aprendizaje de hábitos asociados a los trastornos adictivos (15) (Fig. 1). La estimulación de receptores D₂ de dopamina en las neuronas del NA refuerza la conectividad estriato-cortical con el córtex prefrontal (PFC), lo que puede estar relacionado con el hecho de que los sujetos con un funcionalismo prefrontal alterado (como los individuos hiperactivos o impulsivos) sean más sensibles a los efectos reforzantes de las sustancias adictivas (16). Otra de las principales consecuencias de esta activación dopaminérgica es la atenuación de la respuesta del eje hipotalámico – hipofisario – adrenal (EHHA) a través de la inhibición de la expresión de factor liberador de corticotropina (CRF) en el hipotálamo (17). Este efecto explica parte del carácter reforzante de las sustancias adictivas por su capacidad de aliviar el estrés asociado a distintos condicionantes ambientales, entre los que se encuentra la abstinencia del consumo de la propia droga (refuerzo negativo).

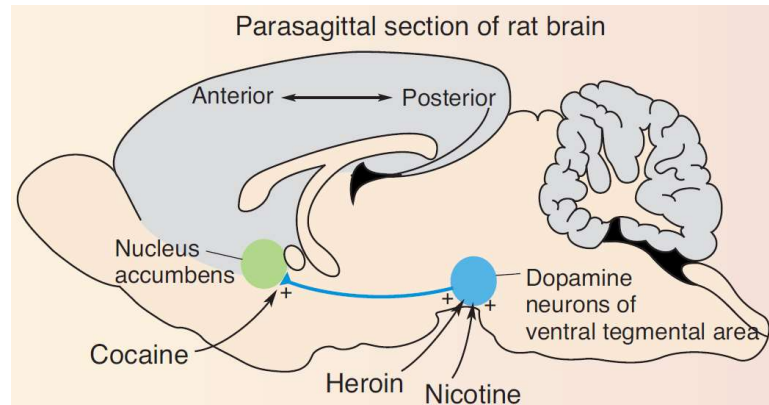


Fig. 1. Esquema del sistema de recompensa y del mecanismo común de refuerzo subyacente a las diferentes sustancias adictivas (15).

- **Dominio de estado de ánimo y respuesta al estrés**, organizado en torno al EHHA, en cuyo funcionamiento influyen vías opioides, cannabinoides, orexinérgicas / hipocretinérgicas y serotoninérgicas. Es importante resaltar la retroalimentación funcional entre este dominio y el sistema de recompensa, mediada fundamentalmente por orexinas y dinorfinas en un sentido funcional opuesto. Las orexinas son neuropéptidos que potencian los efectos de la estimulación dopaminérgica en el estriado y el PFC, mientras que las dinorfinas los reducen actuando preferentemente a través de receptores opioides de tipo kappa (18,19). Se ha postulado que aquellas personas que no gestionan adecuadamente el estrés tienen más tendencia al consumo de drogas para compensar un desequilibrio funcional en estos mecanismos biológicos subyacentes.
- **Dominio relacionado con las funciones cognitivas, ejecutivas y de control**, en el que participan estructuras como el PFC, tálamo e hipotálamo, entre otras (14). Existen disfunciones en estructuras como el PFC que incrementan el riesgo de padecimiento de trastornos adictivos (16). Es de especial interés para la presente investigación la influencia funcional que ejercen las aferencias histaminérgicas procedentes del núcleo tuberomamilar (TMN) sobre

la transmisión dopaminérgica y colinérgica en PFC e hipocampo (20).

Como se deduce de los puntos anteriores, existen configuraciones de los mencionados dominios, bien sean de origen génico u ontogénico, que incrementan el riesgo de padecer un trastorno adictivo y que dan lugar a fenotipos vulnerables. Entre estos últimos se han destacado un fenotipo con sistema dopaminérgico hiperactivo (SDH), un fenotipo con disfunción del PFC (dPFC) y un fenotipo obsesivo-compulsivo (OC) asociado a pérdida de plasticidad neuronal (21). La investigación de las bases biológicas que determinan estos fenotipos de vulnerabilidad, su origen génico u ontogénico y su evolución temporal en el curso del trastorno adictivo resulta clave para el tratamiento personalizado de las adicciones, ya que puede proporcionar biomarcadores potenciales que como ya se ha comentado previamente podrían mejorar su diagnóstico, su pronóstico y también ayudar a predecir la respuesta terapéutica.

1.3. BIOMARCADORES ASOCIADOS A LAS ADICCIONES

Las técnicas “ómicas” (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, etc), aplican tecnologías de alto rendimiento (*high throughput*), como pueden ser la bioinformática o la espectrometría de masas, al cribado de muestras con un elevado número de biomoléculas, con el objetivo de identificar polimorfismos genéticos, ARN, proteínas o metabolitos que están presentes de forma diferencial en alguna de estas circunstancias:

- En muestras de individuos afectados por una enfermedad o por un fenotipo concreto de una enfermedad frente a muestras control de sujetos no afectados (biomarcadores diagnósticos)
- En muestras de individuos afectados por una enfermedad en distinto grado (biomarcadores pronósticos).

- En muestras de individuos que responden en distinta medida a un tratamiento (biomarcadores predictivos).

Dada la complejidad de la mayoría de las enfermedades mentales, estas técnicas se vienen aplicando cada vez más en el campo de la Psicofarmacología (22), bien comparando entre muestras biológicas de modelos animales de la enfermedad, de más fácil obtención, o bien entre muestras humanas. La variedad de datos de cribado que se puede recopilar en los individuos de los que provienen las muestras, combinados con la evaluación de los biomarcadores en las mismas, puede ayudar a la definición de fenotipos de la enfermedad que faciliten el diagnóstico y el empleo de terapias personalizadas, así como el seguimiento de la eficacia de dichas terapias. La clusterina constituye un ejemplo de biomarcador con potencial utilidad diagnóstica y terapéutica cuya asociación con la adicción a la comida se ha puesto en evidencia por nuestro propio grupo mediante la aplicación de técnicas ómicas, concretamente mediante proteómica de expresión diferencial en personas con distinto control de la ingesta (23).

Aparte de los procedimientos de identificación masiva y no sesgada, los biomarcadores pueden también identificarse adoptando estrategias de investigación dirigidas por los conocimientos disponibles sobre la enfermedad en cuestión, tal y como se ha comentado en el epígrafe anterior al tratar el tema de la investigación de la etiología de los trastornos adictivos. Esta aproximación alternativa se ha aplicado también por nuestro grupo para proponer algunos biomarcadores como CART (del inglés *cocaine and amphetamine-regulated transcript*), midkina (MK) o el receptor H₃ de histamina (HRH3). Tal proposición viene respaldada por las investigaciones previas en el campo de las adicciones que se comentan en detalle más adelante.

El estudio de la bibliografía disponible arroja multitud de biomarcadores potencialmente asociados a las adicciones. En la Fig. 2 recogemos algunos de ellos, organizados de acuerdo a los DPB aludidos previamente. En

nuestra opinión son de especial interés aquellos que pueden clasificarse dentro del dominio de las “funciones cognitivas, ejecutivas, de control, y moduladoras”, ya que la afectación de funciones está relacionada con el “estado de pérdida de control”, que es el que mejor caracteriza en última instancia a los trastornos adictivos (24); además, este estado constituye el fenotipo vulnerable a adicciones en que mayor peso presenta el determinante genético frente al ambiental (12).

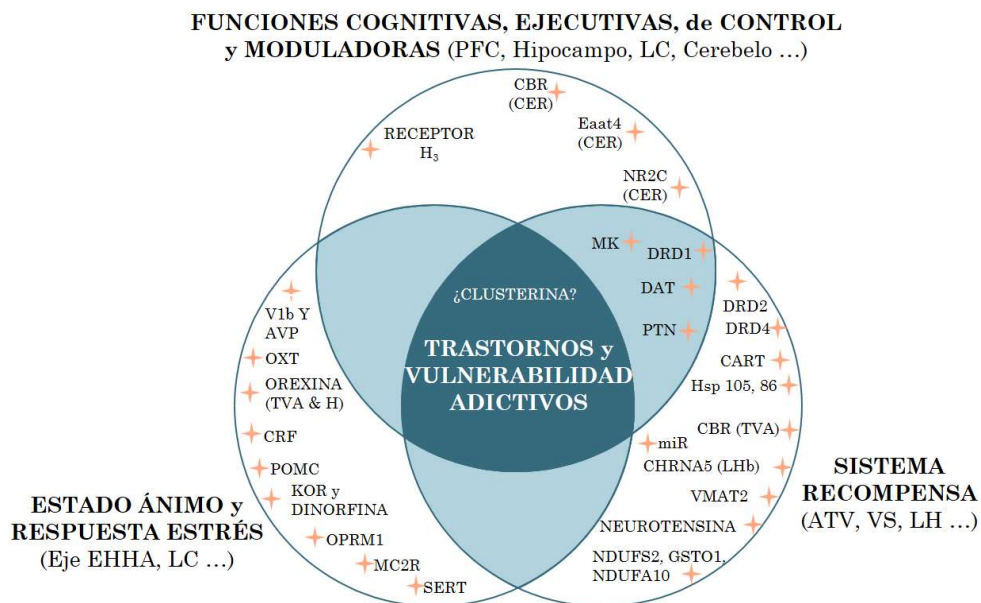


Fig. 2. Clasificación de los biomarcadores según DPB. Elaboración propia a partir de (13). La Clusterina se ha dejado sin asignar a un DPB concreto, por no tener certeza sobre sus funciones.

En la Fig. 3 se ha hecho una representación relativa de biomarcadores tratando en este caso de plasmar su proximidad funcional a los trastornos adictivos a la vez que el número de trabajos realizados sobre su asociación con las adicciones y su actualidad. Podría decirse que los biomarcadores más próximos a la esquina superior derecha de la figura (áreas sombreadas) y con mayor diámetro resultan de un marcado interés ya que representan biomoléculas muy relacionadas funcionalmente con los trastornos adictivos pero poco investigadas, además de presentar un mayor recorrido potencial por haber suscitado atención científica más recientemente.

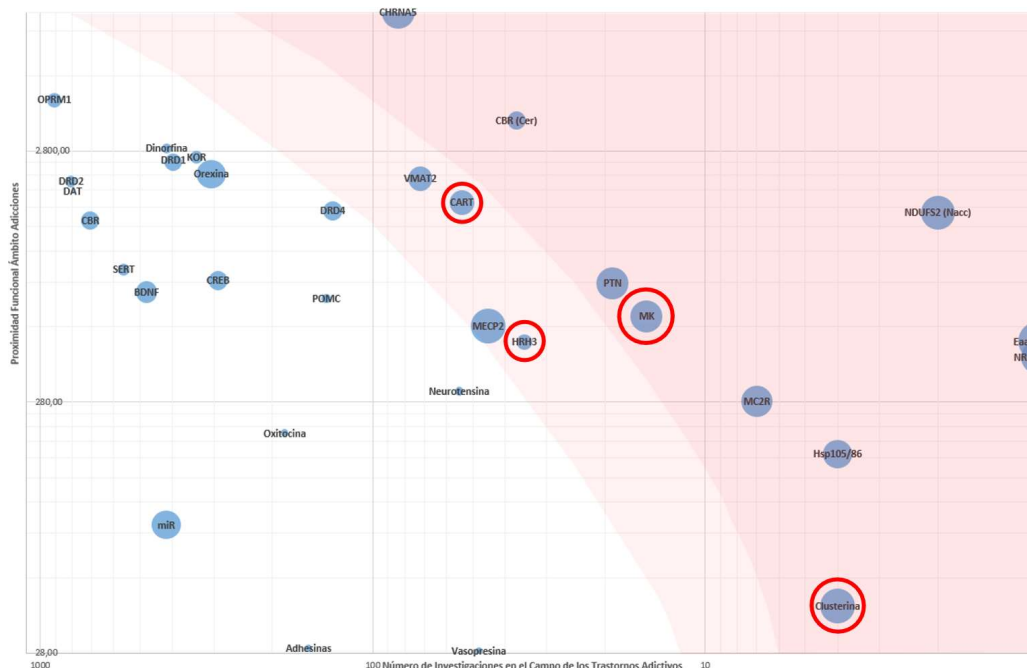


Fig. 3. . tabla de “Proximidad funcional a los trastornos adictivos” – “Nº Investigaciones en el campo de los trastornos adictivos”. Los biomarcadores más interesantes se encuentran en las áreas sombreadas. El diámetro de los círculos es proporcional a la actualidad del biomarcador. Los seleccionados para la tesis se encuentran rodeados en rojo. Elaboración propia a partir de Scopus.

En cualquiera de los casos, la identificación de biomarcadores es sólo un paso previo a su necesaria validación. Esto último requiere la realización de estudios específicos y más detallados como los que se plantean en la presente tesis doctoral en los casos de los 4 biomarcadores seleccionados para su estudio.

1.3.1. HRH3

Las vías histaminérgicas, partiendo desde el núcleo tuberomamilar (TMN) del hipotálamo, actúan sobre diferentes estructuras clave involucradas en el desarrollo de los trastornos adictivos:

- Potenciando la estimulación dopaminérgica y colinérgica del córtex prefrontal (PFC) (25), involucrada en las capacidades ejecutivas y de atención que son clave para desempeñar diligentemente y mantener

las tendencias motivacionales bajo control. Una de las consecuencias funcionales del deterioro de estas capacidades, son los estados de pérdida de control que aparecen en las fases más avanzadas de los trastornos adictivos (21).

- Potenciando el funcionamiento adecuado del hipocampo mediante la estimulación colinérgica del mismo (25), lo que es relevante en relación con plasticidad neuronal necesaria para el aprendizaje adaptativo. Precisamente uno de los mecanismos en el progreso de los trastornos adictivos es, la fijación de aprendizajes aberrantes basados en el valor de recompensa de las sustancias adictivas, y manifestados a través de los comportamientos obsesivo-compulsivos que caracterizan los estadios más avanzados de estos trastornos (21).
- Modulando la efectividad de la estimulación dopaminérgica en el sistema de recompensa tras la utilización de sustancias adictivas. Esta modulación puede ser tanto potenciadora como inhibidora del valor de recompensa a través de diferentes mecanismos y dependiendo del tipo de sustancia adictiva que se considere (26).

Estos efectos de la transmisión histaminérgica sobre la acción de las sustancias adictivas podrían ser vistos como una respuesta homeostática del organismo al consumo de las mismas, ya que éstas potencian la descarga histaminérgica como respuesta (26). En consecuencia se ha considerado el nivel de actividad de la neurotransmisión histaminérgica como un factor de protección frente a los trastornos adictivos asociados al consumo de alcohol (27) y opiáceos (28). Sin embargo no parece ocurrir así con los psicoestimulantes (25). En cualquier caso, y a pesar de las aparentes contradicciones encontradas en la bibliografía, la histamina parece ser importante en el desarrollo de estos trastornos, si bien a través de una compleja red de neuromodulación que debe estudiarse en profundidad.

El receptor H₃ es un receptor acoplado G_{i/o}, que inhibe presinápticamente la liberación de determinados neurotransmisores. Esta inhibición puede realizarse sobre las propias vías histaminérgicas cuando actúa como autoreceptor en las neuronas presinápticas, o bien sobre otras vías como las dopaminérgicas de los ganglios basales, en las que se ubica postsinápticamente actuando como heteroreceptor en neuronas dopaminérgicas junto a receptores D1 y D2 (25,29); esto mismo también ocurre sobre las vías noradrenérgicas, GABAérgicas o colinérgicas (30). Esto justifica los diferentes resultados obtenidos en la investigación sobre este receptor en relación con los trastornos adictivos. Y es por ello que la acción sobre el mismo ha de ser anatómicamente muy específica para obtener un determinado efecto. En cuanto su actividad como autoreceptor, un exceso de efecto del mismo, bien ligado a su actividad intrínseca, a su nivel de expresión o a la afinidad por sus ligandos, podría ser un factor de riesgo en el padecimiento de trastornos adictivos relacionado con el daño cerebral que provocan las drogas de abuso. Esto queda puesto de manifiesto por el efecto beneficioso de los antagonistas de este receptor, como tioperamida y ciproxifan, así como del agonista inverso pitolisant, tanto en modelos experimentales de trastornos adictivos por alcohol y opiáceos como en ensayos clínicos (20,28,29,31,32). Sin embargo, el hecho de que la tioperamida y otros antagonistas del receptor también puedan actuar farmacocinéticamente sobre las sustancias adictivas inhibiendo el citocromo P450 (33), supone un factor de confusión que complica el análisis y las conclusiones. Por el contrario, la estimulación de heteroreceptores H₃ podría ser un factor de protección frente a los trastornos adictivos derivado de su inhibición sobre vías dopaminérgicas; esto queda puesto de manifiesto por el efecto potenciador de los antagonistas del receptor sobre diferentes variables asociadas a los trastornos adictivos producidas por psicoestimulantes (30). Recientemente se ha encontrado una asociación entre la expresión del receptor H₃ y la del receptor M₃ de acetilcolina en distintas áreas del cerebro, lo que podría ser relevante en relación con el riesgo de abuso de cannabis (34).

La identificación de variantes genéticas que afecten a expresión, actividad intrínseca o afinidad del receptor H₃, podría aportar nuevos biomarcadores de vulnerabilidad adictiva. Hasta el momento se han identificado 2.657 variantes genéticas del gen del receptor H₃ (GPCR97 o HRH3). De ellas, 214 son de gran escala y 2.443 de pequeña escala (englobadas en el término “polimorfismos de un solo nucleótido o SNP, del inglés *single-nucleotide polymorphisms*) (35) (Tabla 1). Se han identificado 20 isoformas del receptor derivadas de su procesamiento postranscripcional.

Variante genética	2657
Gran escala	214
Pequeña escala (SNP)	2443
Del	35
Ins	19
Sub	220
SNV	2169

Tabla 1. Significado estructural de las variantes genéticas de HRH3. Extraído de (35): Del = delección, Ins = inserción, Sub = sustitución de bloques de nucleótidos, SNV: sustitución de un solo nucleótido.

El receptor H₃ ha sido relacionado con la eficacia del tratamiento de la esquizofrenia a través de su SNP rs3787430 (36), con el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante agonistas inversos del mismo (37) y con el riesgo de padecer migrañas (38). Hasta nuestro conocimiento no se han estudiado posibles asociaciones entre variantes genéticas de HRH3 y trastornos adictivos.

1.3.2. CLUSTERINA

La clusterina es una proteína cuyas funciones aún no son bien conocidas. Después de la transducción de su gen, localizado en el cromosoma 8, y de determinados procesamientos postranscripcionales y postraduccionales,

se llega a su forma funcional: proteína heterodimérica de 75-80 kD de peso molecular (39). Hasta el momento se han identificado 5.849 variantes genéticas del gen de clusterina. De ellas, 260 son de gran escala y 5.229 son SNP (35) (Tabla 2).

Variantes genéticas	5489
Gran escala	260
Pequeña escala (SNP)	5229
Del	92
Ins	31
Sub	389
SNV	4717

*Tabla 2. Significado estructural de las variantes genéticas de clusterina. Extraído de (35):
Del = deleción, Ins = inserción, Sub = sustitución de bloques de nucleótidos, SNV: sustitución de un solo nucleótido.*

La incertidumbre sobre sus funciones ha traído consigo la utilización de diversos nombres para referirse a esta proteína: SGP-2 (Glicoproteína sulfatada secretada por las células de Sertoli), ApoJ (proteína sérica con propiedades de apolipoproteína), SP-40 (componente plasmático presente en el complejo SC5b-9 del sistema del complemento), etc.

Desde su descubrimiento en los años 1980, se han llevado a cabo más de 4.000 investigaciones que han establecido relaciones entre esta biomolécula y diferentes enfermedades. Sin embargo, en ninguna de éstas se ha desvelado claramente el papel de la clusterina. Además, muy pocas de las investigaciones aludidas tratan sobre trastornos adictivos, a pesar de que está bien documentado que la expresión de clusterina se altera cuando se produce daño en las mismas estructuras afectadas por las sustancias adictivas, como hipocampo o córtex prefrontal (40–42). Así, en pacientes con enfermedad de Alzheimer, el nivel de clusterina está asociado con el nivel de morbilidad de la enfermedad sobre estructuras como el hipocampo o el lóbulo medio temporal (43). Una de las escasas investigaciones sobre clusterina y trastornos adictivos ha consistido en la administración crónica

de cocaína a macacos frente a controles durante un año: mediante técnicas de hibridación en *chips* de ARN, se ha puesto de manifiesto un aumento superior al 50% en el ARNm de clusterina, (44). Asimismo se ha demostrado que el nivel de ácido siálico contenido en clusterina, medido a través del índice de ácido siálico en clusterina (Sij) como moles de ácido siálico por mol de clusterina, disminuye con el consumo crónico de alcohol, y se recupera con la abstinencia (45,46).

Nuestro grupo de investigación ha identificado recientemente una expresión diferencial de clusterina en plasma de obesos mórbidos con distinto control sobre la ingesta mediante el empleo de técnicas ómicas, (47). Este resultado sugiere que la clusterina podría comportarse como biomarcador de adicción a la comida, un fenotipo particular dentro de la obesidad mórbida cuya identificación diagnóstica es importante para un adecuado tratamiento evitando complicaciones: entre el 34,3% y el 89,5% de los pacientes con este fenotipo tienen tendencia a la adquisición de adicción a sustancias tras la intervención bariátrica (23).

1.3.3. MIDKINA

Se trata de una citoquina monodimérica codificada en el cromosoma 11, con múltiples funciones fisiológicas e involucrada en numerosas patologías (48). De esta forma se ha descubierto su participación en la supervivencia y diferenciación celular, el desarrollo y reparación del sistema nervioso, la reproducción, la inmunidad, etc. Desde el punto de vista patológico, se ha involucrado a la midkina en diferentes tipos de neoplasias, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Hasta el momento se han identificado 1.972 variantes genéticas del gen de midkina. De ellas, 123 son de gran escala y 1.849 son SNP (35) (Tabla 3).

Variantes genéticas		1972
Gran escala		123
Pequeña escala (SNP)		1849
Del		22
Ins		14
Sub		180
SNV		1632
MNV		1

Tabla 3. Significado estructural de las variantes genéticas de *midkina*. Extraído de (35):
Del = delección, *Ins* = inserción, *Sub* = sustitución de bloques de nucleótidos, *SNV*:
sustitución de un solo nucleótido, *MNV*: sustitución de varios nucleótidos.

Actualmente existe evidencia en modelos animales e *in vitro*, sobre el carácter de factor de protección de la *midkina* frente al desarrollo de determinados trastornos adictivos: tanto en la reducción del valor de recompensa de alcohol y cocaína, como en la prevención de recaídas con cocaína, como en la mejora de los procesos neurodegenerativos asociados al consumo de anfetaminas que dificultan la superación del trastorno adictivo (49,50). Concretamente en el caso del alcohol, incluso se ha identificado el área tegmental ventral (ATV) como la estructura clave en la que la expresión de *midkina* se relaciona con la reducción en la ingesta de alcohol en modelos animales; un posible mecanismo podría ser su equilibrio frente a otra citoquina, *Ccl2*, cuya expresión es responsable del incremento en el consumo de alcohol (51). También en esta estructura, ATV, tiene lugar una sobreexpresión de *midkina* en modelos animales tras administración aguda de morfina y tras retirada después de administración crónica, habiéndose registrado el mismo patrón en la expresión del receptor de *midkina* tirosinofosfatasa β/ζ (receptor protein tyrosine phosphatase β/ζ , RPTP β/ζ) (52).

Nuestro grupo de investigación ha publicado además interesantes resultados en ratones *knockout* para el gen de *midkina*, como la potenciación de la astrogliosis en estriado secundaria al consumo de anfetamina (53), o la particular resistencia de estos animales a la extinción de la preferencia de lugar condicionada por cocaína (54). A pesar de ello,

la amplitud de las funciones fisiológicas y patologías en las que se encuentra involucrada esta biomolécula, harían complicada su utilización farmacológica por la variedad de efectos secundarios potenciales. En este sentido podría ser clave el desarrollo de tecnologías farmacéuticas que pudieran liberar selectivamente fármacos relacionados con la midkina en el entorno de sus dianas específicas para los trastornos adictivos. Hoy por hoy las aplicaciones más inmediatas en las que podría pensarse para la midkina como biomarcador de vulnerabilidad adictiva, serían diagnósticas, pronósticas o de respuesta a otros fármacos en el tratamiento de adicciones.

1.3.4. CART

Se trata de un polipéptido codificado en el cromosoma 5 que, tras procesamientos post-transcripcionales y post-translacionales, resulta principalmente en dos isoformas activas con funciones tanto neurotransmisoras como hormonales. Consecuentemente pueden ser encontrados en tejido nervioso del cerebro y del sistema mesentérico, así como en fluidos corporales (55).

Hasta el momento se han identificado 1.303 variantes genéticas del gen de clusterina. De ellas, 94 son de gran escala y 1.209 son SNP (35) (Tabla 4).

Variantes genéticas	1303
Gran escala	94
Pequeña escala (SNP)	1209
Del	17
Ins	1
Sub	72
SNV	1119

*Tabla 4. Significado estructural de las variantes genéticas de CARTPT. Extraído de (35):
Del = delección, Ins = inserción, Sub = sustitución de bloques de nucleótidos, SNV:
sustitución de un solo nucleótido.*

Su descubrimiento data de 1995, cuando se registró su incremento de 4 a 5 veces en el cuerpo estriado tras la administración de psicoestimulantes (56); efecto del que proviene su nombre. Sin embargo, la existencia de niveles basales en el tejido neuroendocrino hace pensar en otros roles fisiológicos diferentes del derivado de su respuesta a la administración de estimulantes; no obstante, los detalles de su descubrimiento hicieron que se denominara *cocaine-and amphetamine-regulated transcript* (CART). Posteriormente, este péptido se ha relacionado con el control del peso, la alimentación y la homeostasis energética (57), con el funcionamiento celular de los islotes de Langerhans en el páncreas y con el sistema de respuesta al estrés (55), entre otros procesos fisiológicos.

Desde su descubrimiento, CART se ha ido relacionando cada vez más con el sistema de recompensa (58–60). Es por ello que ha sido repetidamente sujeto de investigación en el campo de las adicciones:

- como asociado al alcoholismo a través de su variante genética rs2239670, en la población de varones coreanos (61);
- como asociado a la dependencia de cocaína en población de origen africano, a través de sus variantes genéticas rs6894758 y rs11575893 (62) (investigación que no concluyó que la asociación fuera significativa). Esta última variante se encontró que incrementaba la tendencia (no significativa estadísticamente) a fumar en pacientes esquizofrénicos (63).
- como respuesta homeostática tras la administración de diferentes drogas (64);
- como factor de protección contra la recaída en el consumo de cocaína (65), o como factor de protección frente a la autoadministración de cocaína en modelos animales (66).

Tras evaluar la regulación de la expresión de CART en el núcleo accumbens de diferentes razas de ratas, nuestro equipo de investigación encontró una relación entre la escasa expresión y regulación de CART en

el núcleo accumbens de ratas Lewis y su elevada vulnerabilidad adictiva, cuando se compara con otras razas de ratas como son Sprague–Dawley o Fischer 344 (67). A pesar de todo ello, no se ha llegado a ninguna conclusión definitiva sobre el papel de CART con los trastornos adictivos, por lo que es interesante incluirlo en un estudio amplio como el de la presente tesis, con evaluaciones genotípicas y fenotípicas frente a un espectro amplio de drogas.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

Validar en seres humanos el potencial de clusterina, midkina, receptor H₃ de histamina y CART como biomarcadores con posible utilidad futura en la prevención y el tratamiento de distintas adicciones.

Objetivos específicos

1. Determinar las posibles asociaciones de clusterina, midkina y CART con la adicción al tabaco mediante el estudio de sus niveles en muestras de saliva de fumadores incluidos en un programa de cesación tabáquica.
2. Determinar la posible asociación de clusterina y midkina con la adicción a la cocaína mediante el estudio de sus niveles en muestras de suero de adictos a la cocaína en abstinencia.
3. Determinar la posible asociación de polimorfismos seleccionados de los genes CLU, MDK, CARTPT y HRH3 con la adicción a la cocaína y al alcohol en muestras de DNA proporcionadas por biobancos homologados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. ESTUDIO DE LOS NIVELES DE CLUSTERINA, CART Y MIDKINA EN MUESTRAS DE SALIVA DE FUMADORES

3.1.1. SUJETOS

Se trata de una cohorte prospectiva compuesta por 81 pacientes fumadores provenientes de un programa de cesación tabáquica de Madrid Salud, al que fueron derivados bien desde atención primaria (SERMAS) o bien desde unidades respiratorias de hospitales. Tras ser enrolados en el programa, los pacientes siguieron entre dos y tres meses un tratamiento inicial de tipo conductual y farmacológico para la interrupción del consumo en el que se utilizó vareniclina (7), parches de nicotina, bupropión, o ningún fármaco. Esta primera fase se continuó con otra de seguimiento (ver detalles más adelante).

Se han recogido los siguientes datos de los pacientes (los nombres de las variables se indican en mayúsculas para referirse a ellos más adelante):

- Variables de cribado (VCs)
 - SEXO
 - EDAD
 - Índice de masa corporal (variable IMC)
- Variables relacionadas con el consumo de tabaco (VTs)
 - Puntuación en el *Alcohol, smoking and substance involvement screening test* (68) (variable ASSIST).
 - Puntuación en el test FAGERSTRÖM (69–71) (variable *Fagerström Test for Nicotine Dependence*, FTND).
 - Puntuación en el test DAST-20 (72) (variable DAST)
 - Años de consumo de tabaco (variable DURACIÓN)
 - Número de cigarrillos diarios (variable INTENSIDAD).

En la Tabla 5, se incluye una descripción estadística de los pacientes de acuerdo a las principales variables indicadas.

Sexo (mujeres: hombres)	52 : 29
Edad (años)	53,9 ± 10,6
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	25,9 ± 4,8
Periodo de Consumo (años)	34,7 ± 10,7
Intensidad del consumo (cigarrillos por día)	20,2 ± 8,7
Adicción (puntuación DAST-20)	8,9 ± 3,3
Adicción (puntuación ASSIST)	24,5 ± 5,0
Dependencia (Puntuación Fagerström)	6,0 ± 1,8

Tabla 5. Principales características de los pacientes incluidos en el estudio (media ± desviación estándar)

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad (expediente 179/17) y respaldado por la información y explicación del mismo a los pacientes, así como por la cumplimentación del correspondiente consentimiento informado. Estas labores se han realizado por el médico facultativo responsable del programa de cesación tabáquica.

El programa de cesación tabáquica abarca 14 meses, preferiblemente en enfoque grupal, salvo algunos casos en los que patologías concomitantes con la adicción, como es la depresión, hacen necesario un tratamiento individual. Se pueden distinguir varias fases del tratamiento:

- Los primeros meses incluyen, aparte de la satisfacción de requerimientos administrativos y legales, la desintoxicación y el inicio de la deshabitación. En esta fase se practica una terapia cognitivo-conductual semanal, idealmente con ayuda farmacológica. Ésta última es seleccionada por el facultativo entre bupropión, vareniclina o parches de nicotina. El comienzo de la terapia depende del principio activo empleado: así, si se trata de bupropión o vareniclina, se comienza en la primera sesión, una semana antes de la abstinencia; en el caso de la nicotina, se comienza en la segunda sesión, justo el día en el que se

inicia la abstinencia. El tratamiento farmacológico es mantenido por lo menos durante dos meses, dependiendo del caso.

- Sesiones de seguimiento. Programadas 1, 3, 6 y 12 meses después de la finalización de la octava sesión, esto es, tras la finalización de la primera fase descrita punto anterior. El objetivo es fijar y dar soporte a la deshabitación, así como prevenir recaídas.

3.1.2. MUESTRAS

La saliva es una matriz compleja en la que la concentración de sustancias está en relación con la del suero sanguíneo. Tanto la no invasividad de la toma de muestras de saliva, como la posibilidad de determinar clusterina (73), midkina (49) y CART en ella, han sido claves para escoger este tipo de muestra.

Así, se han tomado dos muestras por paciente utilizando salivette® (SARSTEDT) sin estimulante de secreción:

- Una basal, previa al comienzo del tratamiento. Se tomaron 81 muestras, una por paciente.
- Otra post-tratamiento, seis meses después de iniciado el mismo. Se obtuvieron 40 muestras de los pacientes anteriores. Las pérdidas de seguimiento se debieron en 35 ocasiones a recaída, una causa común de abandono de este tipo de programas. En los cinco casos restantes en que no hubo recaída, se registró falta de disponibilidad o abandono voluntario del programa de cesación. Uno de los pacientes, que no se incluye entre los 81 citados anteriormente, pidió que se le excluyera del estudio tras haber proporcionado la primera muestra, aludiendo razones políticas frente a alguna de las organizaciones involucradas.

3.1.3. DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES

Se han determinado concentraciones de clusterina ([Clu]_s), midkina ([MK]_s) y CART ([CART]_s) en las muestras de saliva disponibles. Para ello, tras centrifugar las muestras en los salivettes® siguiendo las instrucciones de los proveedores, se generaron tres alícuotas de cada una que se conservaron a -80 °C hasta la determinación de la concentración de los tres biomarcadores de interés. Esta determinación ha sido en todos los casos mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), siguiendo las instrucciones del fabricante (Tabla 6).

<i>Biomarcador</i>	<i>Dilución</i>	<i>Kit ELISA</i>	<i>Espectrofotómetro</i>
<i>Clusterina</i>	1:4	Human Clusterin ELISA kit EHCLU®, Thermo Fisher Scientific, Frederick, Maryland, USA.	VersaMax®, Molecular Devices, San José, California, USA
<i>Midkina</i>	1:1	Human Midkine ELISA kit MKELISA®, CELLMID, Sidney, New South Wales, Australia.	
<i>CART</i>	1:8	Human/Mouse/Rat CART EIA Kit, de RayBiotech®, Norcross, Georgia, USA.	Spectra MR®, Dynex Tech, Sullyfield Circle, Chantilly, Virginia, USA

Tabla 6. Kits y equipos utilizados para la determinación de biomarcadores en las muestras de saliva

3.1.4. ANÁLISIS Y EVALUACIÓN.

Todo el análisis estadístico ha sido realizado con SPSS V 24®, y ha consistido básicamente en dos tipos de análisis:

- Intra-Sujetos, en que se comparan los niveles de los biomarcadores entre las muestras basal y post-tratamiento, dentro de cada sujeto.
- Inter-Sujetos, en que se comparan los niveles de los biomarcadores en las muestras basales entre los diferentes sujetos.

En ambos análisis se trata de buscar posibles relaciones entre diferencias en los niveles de biomarcadores y la información disponible de los pacientes, contenida en las variables recopiladas. La posible influencia de estas variables sobre los niveles de biomarcadores, se espera que se manifieste entre valores suficientemente separados de ellas. Es por ello que se ha llevado a cabo una segmentación de las mismas para evaluar adecuadamente su asociación con los niveles de biomarcadores. Para hacer la segmentación se han seleccionado los puntos de corte entre los grupos siguiendo los criterios que se detallan a continuación:

- DAST: se ha utilizado un punto de corte derivado de la práctica clínica, 9/10 (24,72).
- FTND: se ha utilizado un punto de corte derivado de la práctica clínica, 5/6 (74,75).
- ASSIST: se han utilizado puntos de corte derivados de la práctica clínica; entre 3/4 y entre 26/27 (76).
- Para calcular los puntos de corte de las variables relacionadas con el consumo, INTENSIDAD y años de CONSUMO, se ha empleado la metodología de la *clasificación de k(=2)-medias*, incluyendo conjuntamente las variables CONSUMO, INTENSIDAD y el NIVEL del biomarcador en saliva.

La considerable dispersión de los valores de [MK]_s y [CART]_s, hizo necesario eliminar del análisis los sujetos con valores atípicos para esta variable. Para ello se aplicó un análisis de atípicos con ROUT (77) utilizando Q=1%, lo que condujo a desestimar 5 valores atípicos en las mediciones de [CART]_s y 7 en las de [MK]_s.

Análisis Inter – Sujetos

El procedimiento fue el mismo con todos los biomarcadores. En primer lugar se analizaron las matrices de correlaciones bivariadas entre todas las variables, para tener una idea de cuál podría ser el esquema causal, identificar posibles variables de confusión y estudiar los análisis estadísticos a realizar. Como variable de nivel de cada biomarcador en este análisis, se empleó la concentración del mismo en la muestra basal. Dado el elevado número de casos, se asumió una distribución normal de la variable media muestral de las variables continuas (teorema central del límite – TCL), por lo que la correlación de Pearson fue de elección en este caso. Por el contrario, para estudiar la asociación con variables ordinales, se utilizó la correlación de Spearman.

Las VCs no relacionadas *a priori* con trastornos adictivos, pero que presentan correlaciones significativas con las concentraciones de biomarcadores, son potenciales variables de confusión porque los pacientes no se han seleccionado, sino que provienen de un programa de cesación tabáquica dado; por lo tanto, no tienen por qué estar equilibrados en cuanto a esas variables de confusión. Con el fin de evitar este posible sesgo, el análisis de las asociaciones se llevó a cabo mediante un análisis de covarianza (ANCOVA), en el que se consideraron las posibles variables de confusión como covariables. Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando el ajuste de Bonferroni para 3 o más grupos y el test de t - Student para dos grupos.

Análisis Intra – Sujetos

En este caso, el número de sujetos es menor que en el inter-sujetos, debido a que las segundas muestras de algunos de los casos faltaron. Por ello no está justificada *a priori* la utilización de contrastes paramétricos, que tampoco pudo justificarse mediante la normalidad en la distribución de la

variable diferencia de [Clu]_s entre muestra BASAL y POST (prueba de esfericidad). Por lo tanto, para evaluar si la “diferencia de [Clu]_s entre la muestra BASAL y la POST” es significativa o debida al azar, fue necesario realizar un test no-paramétrico de Wilcoxon. Por las mismas razones, para analizar la variación de esa diferencia en agrupaciones de variables como INTENSIDAD, se empleó la U de Mann-Whitney.

3.2. ESTUDIO DE LOS NIVELES DE CLUSTERINA Y MIDKINA EN MUESTRAS DE SUERO DE ADICTOS A COCAÍNA EN CONDICIONES DE ABSTINENCIA Y POBLACIÓN CONTROL

3.2.1. SUJETOS

Se trata de un esquema de casos adictos a cocaína y controles provenientes del hospital Carlos Haya de Málaga:

- 123 casos de pacientes abstinentes con trastorno por uso de cocaína (TUC) reclutados en un programa de tratamiento de pacientes externos del hospital. Los pacientes fueron diagnosticados aplicando la entrevista de investigación psiquiátrica para trastornos mentales y asociados al consumo de sustancias (*Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders*, PRISM) (78).
- 123 controles apareados con los casos por edad, sexo e IMC.

Se ha recogido la información de los sujetos a través de las siguientes variables cuyo nombre, para referirse en adelante a ellas, se incluye en mayúsculas a continuación:

- EDAD.
- SEXO.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Años de consumo (DURACIÓN).
- Meses de abstinencia (ABS).
- Escala DSM-IV-TR (79–81) (DSM).
- Condición de caso o control (CS_CTRL)

Todo el proceso de recopilación ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Carlos Haya.

En la Tabla 7 se incluye una descripción estadística de los sujetos en cuyas muestras se ha determinado la concentración de clusterina.

Parámetro	Casos	Controles
N	123	123
Sexo (mujeres: hombres)	17 : 106	62 : 61
Edad (años)	35,4 ± 7,9	37,6 ± 10,7
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	25,3 ± 4,4	24,8 ± 3,6
Periodo de Consumo (años)	5,8 ± 5,9	N.A.
Periodo de Abstinencia (meses)	11,1 ± 26,1	N.A.
Adicción (puntuación DSM)	6,9 ± 3,7	N.A.

Tabla 7. Principales características de los sujetos incluidos en el estudio (media ± desviación estándar), en cuyas muestras se ha determinado la concentración de clusterina.

En la Tabla 8 se incluye una descripción estadística de los sujetos en cuyas muestras se ha determinado la concentración de midkina. El menor número con respecto a la serie anterior se debió principalmente a un insuficiente volumen de muestra.

Parámetro	Casos	Controles
N	75	26
Sexo (mujeres: hombres)	9 : 66	4 : 22
Edad (años)	34,4 ± 7,5	36,8 ± 10,1
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	24,9 ± 4,6	24,6 ± 2,8
Periodo de Consumo (años)	5,7 ± 5,4	N.A.
Periodo de Abstinencia (meses)	13,7 ± 32,2	N.A.
Adicción (puntuación DSM-IV-TR)	7,1 ± 3,7	N.A.

Tabla 8. Principales características de los sujetos incluidos en el estudio (media ± desviación estándar), en cuyas muestras se ha determinado la concentración de midkina.

3.2.2. MUESTRAS

Las muestras fueron preparadas y suministradas por el hospital. Cada muestra contenía 200-300 μ L de suero en eppendorf congelado a -80 °C.

3.2.3. DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES

Se descongelaron y centrifugaron las muestras para la determinación de las concentraciones de clusterina ($[Clu]_{sue}$) y midkina ($[MK]_{sue}$). Esta determinación ha sido en todos los casos a través de ELISA de tipo *sandwich* no competitivo, de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Tabla 9).

<i>Biomarcador</i>	<i>Dilución</i>	<i>Kit ELISA</i>	<i>Espectrofotómetro</i>
<i>Clusterina</i>	1:100.000	Human Clusterin ELISA kit EHCLU®, Thermo Fisher Scientific, Frederick, Maryland, USA.	VersaMax®, Molecular Devices, San José, California, USA
<i>Midkina</i>	1:2	Human Midkine ELISA kit MKELISA®, CELLMID, Sidney, New South Wales, Australia.	

Tabla 9. Kits y equipos utilizados para la determinación de biomarcadores en las muestras de suero.

3.2.4. ANÁLISIS Y EVALUACIÓN.

Todo el análisis estadístico ha sido realizado con SPSS V 24®. Se ha estudiado la posible asociación entre:

- La condición de caso / control (CS_CTRL) y los niveles de los biomarcadores en suero, estudiando la interacción con las demás variables disponibles.
- El grado del trastorno adictivo, medido a través variables como ABS, DURACIÓN o DSM, y los niveles de los biomarcadores en suero, estudiando también la interacción con las demás variables disponibles.

Se llevó a cabo una segmentación de las variables para evaluar adecuadamente su asociación con los niveles de biomarcadores. Para hacer la segmentación se seleccionaron los puntos de corte siguiendo los criterios que se detallan a continuación:

- Para la variable DSM, ver Tabla 10

SEGMENTACIÓN	Puntos corte variable DSM (79–81)	DENOMINACIÓN
0	0 a 1	Ausencia trastorno / Consumo ocasional
1	2 a 3	Trastorno leve
	4 a 5	Trastorno moderado
2	≥ 6	Trastorno severo

Tabla 10. Puntos de corte variable DSM

- Para la variable ABS se segmentaron los casos en dos grupos, “abstinencia corta” y “abstinencia larga”, según la abstinencia fuera menor o igual a un mes o mayor, respectivamente, ya que se considera que las características fenomenológicas y neurobiológicas más prominentes en la abstinencia de cocaína ocurren durante las primeras semanas de la retirada (82).
- Para el resto de variables se aplicaron criterios percentiles para los puntos de corte, que aseguran una distribución equilibrada de la muestra en los grupos generados. También se generaron grupos a través de la metodología de las *k(=2)-medias*.

En un estudio como el que nos ocupa, en el que no hay seguimiento y se tiene una información limitada sobre los sujetos, no es posible investigar y documentar valores extremos de los niveles de biomarcadores. Este hecho, unido a la considerable dispersión de los valores de $[MK]_{sue}$, hizo necesario eliminar del análisis los sujetos con valores atípicos para esta variable. Para ello se aplicó un análisis de atípicos con ROUT (77) utilizando $Q=1\%$, lo que condujo a desestimar 7 valores atípicos en el grupo de controles y 4 valores

atípicos en el grupo de pacientes con TUC.

En el caso de la distribución de $[Clu]_{sue}$ la dispersión fue menor, por lo que no se desecharon valores atípicos.

La utilización de análisis paramétricos para estudiar posibles asociaciones, queda justificada por el elevado tamaño muestral. En primer lugar se analizaron las tablas de correlación bivariada para poder tener una idea de cuál podría ser el esquema causal, qué análisis estadísticos sería interesante realizar y cuáles podrían ser variables de confusión a controlar. Dado el elevado número de casos, se puede asumir una distribución normal de la variable media muestral (teorema central del límite – TCL) para las variables continuas, por lo que la correlación de Pearson fue de elección en este caso. Por el contrario, para estudiar la correlación con variables ordinales, se empleó el coeficiente de Spearman.

A partir del análisis de correlaciones, las variables no relacionadas *a priori* con trastornos adictivos, pero que presentaron correlaciones significativas con las concentraciones de biomarcadores, se consideraron variables de confusión porque los pacientes no se han seleccionado, sino que provienen de un esquema de “casos y controles” dado; por lo tanto, no tienen por qué estar equilibrados en cuanto a esas variables de confusión. Con el fin de evitar este posible sesgo, el análisis de las asociaciones se llevó a cabo mediante un análisis de covarianza (ANCOVA), en el que se consideraron las posibles variables de confusión como covariables. Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando el ajuste de Bonferroni para 3 o más grupos y el test de t - Student para dos grupos.

3.3. ESTUDIO DE POLIMORFISMOS DE LOS GENES CLU, MDK, HRH3 Y CARTPT EN ADICTOS A COCAÍNA Y ALCOHOL Y EN POBLACIÓN CONTROL

3.3.1. SUJETOS

Se trata de un esquema de “casos y controles” compuesto por:

- 500 adictos con trastorno por uso de alcohol (TUA) y/o por uso de cocaína (TUC), procedentes de la Red de Trastornos Adictivos (RTA).
- 500 controles procedentes del Banco Nacional de ADN.

En ambos casos, las muestras se obtuvieron según los procedimientos aprobados en los biobancos indicados, que respetan las consideraciones de confidencialidad, anonimato y protección de datos vigentes según la normativa actual. Se trata de sujetos seleccionados aleatoriamente de las bases de datos de los biobancos indicados, captados en España, de entre 18 y 75 años. El 64,2 % del total de sujetos del estudio son hombres, lo que deriva de la mayor tendencia de los hombres frente a las mujeres a acudir a un centro a tratar sus trastornos adictivos y, por lo tanto, a ser calificados como casos (5), independientemente de la incidencia de tales trastornos por sexo. El porcentaje de hombres / mujeres entre los controles fue de 50%, representativo por tanto de la población general.

A partir de los datos disponibles de esos sujetos, se seleccionaron las siguientes variables de cribado para ser utilizadas en los análisis estadísticos:

- EDAD.
- SEXO.
- Índice de masa corporal (IMC). Se comprobó en los distintos análisis si esta variable era significativa en las asociaciones que se

estudiaron y, caso de que no, dejó de considerarse, ya que presenta numerosos valores perdidos entre los sujetos del análisis.

- ADICCIÓN principal que, dependiendo del caso, puede ser TUC, TUA o control.
- Severidad: trastorno adictivo clasificado como ausente/bajo-medio/alto tras segmentación de acuerdo a la escala DSM-IV-TR (79–81) (variable DSM_GRP).
- Años de consumo, sólo en casos (variable DURACIÓN).
- Hábitos tóxicos no patológicos (Sí/No), sólo en controles (TOXIC_HBTS). Se entiende por hábitos tóxicos el consumo, por lo menos ocasional, de tabaco y/o alcohol.

En la Tabla 11 se incluye la caracterización estadística de la muestra completa.

VARIABLE	ADICTOS	CONTROLES
<i>N</i>	499	500
<i>Sexo (mujeres : hombres)</i>	108 : 391	250 : 250
<i>Edad (años)</i>	44,4 ± 10,6	40,2 ± 3,9
<i>Índice de Masa Corporal (kg/m²)</i>	25,4 ± 4,6 (145)	26,2 ± 4,4 (17)
<i>Periodo de Consumo (años)</i>	21,8 ± 11,4 (9)	
<i>Adicción principal (alcohol : cocaína)</i>	251 : 248	
<i>Adicción (Puntuación DSM)</i>	7,5 ± 3,1 (9)	
<i>Hábitos tóxicos (No : Sí)</i>		103 : 397

Tabla 11. Caracterización estadística de la muestra completa. Media ± desviación estándar; entre paréntesis el número de valores perdidos.

3.3.2. MUESTRAS

Las muestras proporcionadas por los biobancos consistieron en 1 µg de ADN suspendido en 50 µL de agua Milli Q sin presencia de *buffer* alguno. Esta es una exigencia de la tecnología de genotipado que se empleó para reducir los posibles artefactos.

3.3.3 DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES

Se genotiparon las muestras anteriores para 65 SNP seleccionados de los genes de interés (CLU, MDK, HRH3 y CARTPT; ver anexo I). El resultado de este genotipado pudo ser: alelo mayoritario en homocigosis, heterocigosis o alelo minoritario en homocigosis. Los SNP se seleccionaron a partir de la base de datos dbSNP (NCBI) cuidando que el alelo minoritario de cada uno de ellos presentase una frecuencia mínima de ocurrencia (*Minor allele frequency, MAF*) no extrema, esto es, fuera de la consideración de “*suceso raro*”; ello es porque los trastornos adictivos no son estadísticamente “*sucesos raros*”, como puede deducirse de la introducción. Por otro lado, el hecho de que la predisposición genética al padecimiento de los mismos sea poligénica, fruto de la concurrencia simultánea de varios SNP individuales (intersección de sucesos), hace que la probabilidad de esa intersección sea siempre menor que la de cada SNP, concretamente $\prod [P(SNP_1) \times P(SNP_2) \times \dots \times P(SNP_n)]$ en el caso de n SNP independientes, que no formen parte de un mismo haplotipo. Es por ello que los SNP objetivo deben de tener una frecuencia de ocurrencia considerable que, arbitrariamente en esta investigación, se ha fijado en que sea mayor del 5% ($MAF > 5\%$).

Dado el alto nivel de conservación filogenética de los biomarcadores considerados, la mayoría de los SNP seleccionados con estos criterios se ubican en zonas no-codificantes del correspondiente gen (intrones), como son: zonas UTR, promotores de diversa índole y otros.

Dada la cantidad de sujetos (1.000) y SNP (65) a genotipar en ellos, para concluir el trabajo en los plazos del proyecto ha sido necesario utilizar una tecnología de genotipado de alto rendimiento, como es Sequenom® iPLEX™ GOLD con 17xPlex, del Centro Nacional de Genotipado (CeGen). Esta tecnología de genotipado (83) comienza, como otras, mediante una amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) de la zona en torno al SNP de interés. Tras ello se inactivan los desoxinucleótidos trifosfato (dNTPs) restantes en la mezcla de reacción mediante una fosfatasa alcalina. A continuación, se procede a una elongación de un solo nucleótido (SNE®) añadiendo a la reacción:

- Cebadores (*primers*) que acaban inmediatamente antes del SNP de interés, exactamente un nucleótido antes.
- Dideoxinucleótidos trifosfato (ddNTPs), que aseguran que sólo se pueda elongar en una base más, ya que al ddNTP no se le pueden seguir añadiendo otros a continuación. Estos ddNTP, además están modificados en átomos no fundamentales en la reacción para lograr una diferencia ponderal significativa entre ellos, y ser fácilmente detectados mediante la tecnología de espectrometría de masas MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation - Time-of-Flight*).

Previamente a la espectrometría de masas, se añade una resina sólida en cada pocillo de reacción, para posibilitar el proceso MALDI-TOF.

3.3.4. ANÁLISIS Y EVALUACIÓN.

Todo el análisis estadístico ha sido realizado con SPSS V 24®, que ha consistido básicamente en tres tipos de análisis de asociación:

- “Adictos vs Controles”, para identificar si existe algún SNP que explique significativamente ocurrencia de la condición de caso respecto de control. Este análisis se realizó, tanto considerando

todos los casos, independientemente del tipo de adicción (CSxCT), como diferenciando entre adictos con TUC (COxCT) y TUA (ALxCT).

- “Controles entre sí” (CT²), para identificar si existe algún SNP que explique significativamente la existencia de hábitos tóxicos entre controles.
- “Adictos entre sí”, para identificar si existe algún SNP que se pueda asociar significativamente con el progreso en el grado de adicción. Este análisis se realizó, tanto comparando el grado de adicción de todos los casos entre sí, sin diferenciar por tipo de adicción (CS²), como diferenciando entre TUC (CO²) y TUA (AL²).

Por motivos de conservación no ha podido procesarse uno de los casos, quedando 499 de ellos, así como 500 controles.

3.3.4.1 Análisis comparativo entre adictos y controles (CSxCT, ALxCT, COxCT, e[CSxCT], e[COxCT], e[ALxCT]).

En los análisis comparativos entre adictos y controles, se analizaron medidas de asociación, *odds ratio* (OR), entre la ocurrencia del trastorno adictivo, efecto fenotípico, y la ocurrencia de los SNP seleccionados (A → ausencia, P → presencia). La regresión logística fue el método de elección para este tipo de análisis (84). Por ello, el análisis se instrumentalizó mediante una regresión logística (RL) binomial (RLB) con las siguientes variables:

- Variable de resultado (variable Type): control / caso, con valores (0,1) respectivamente en variable de tipo categórico.
- Variables de exposición (codificadas con el código del SNP(35)): resultados del genotipado frente a 65 polimorfismos, con valores 0 → homocigoto AA; 1 → heterocigoto AP; 2 → homocigoto PP. Estas variables se configuraron alternativamente tanto como tipo ordinal, como tipo categórico. El primer caso es más apropiado para detectar los SNP en los que la probabilidad del efecto fenotípico (0→1) varíe

proporcionalmente con la presencia de uno de los alelos (0→1→2). El segundo caso es más apropiado para detectar aquéllos SNP en los que la probabilidad del efecto fenotípico (0→1) es cuantitativamente muy diferente en caso de ocurrencia de homocigosis de uno de los alelos.

- Variables de cribado: EDAD, SEXO y IMC.

La inclusión de las variables edad y sexo como covariables para ajuste es clave ya que, como suele ocurrir en este tipo de estudios (y como confirman las OR que se muestran más adelante para estas dos variables), los hombres acuden con más frecuencia a ser tratados de adicciones que las mujeres (5); no está bien documentado en la bibliografía si ello se debe a causas culturales o biológicas. Igualmente ocurre con la edad: a partir de un determinado umbral es más frecuente acudir en busca de ayuda, debido a la acumulación de deterioros y morbilidades producidos por la adicción (5). Puede verse el análisis de correlación bivariada de Spearman del anexo II. Es por ello que se trata de posibles variables de confusión, cuyo efecto sobre la variable de resultado (caso/control) debe de ser ajustado para que no aplique sobre las variables de exposición.

Para ajustar el efecto de las variables “edad” y “sexo” se incluyeron dos análisis de “Casos vs Controles”:

- En el primero de ellos, se consideraron todos los sujetos disponibles en una RLB que incluyó las variables “edad” y “sexo” en la ecuación de verosimilitud del modelo. A este análisis utilizando los conjuntos de datos completos, se denominó CSxCT, ALxCT o COxCT, según se consideraron todos los casos, sólo los TUA o sólo los TUC. Como se deriva del propio concepto de RLB al ajustar una ecuación de verosimilitud (probabilidad) y no de valores, como en la regresión ordinaria, se eliminó parte de los posibles efectos

de variables de cribado desequilibradas sobre las de exposición. A pesar de ello, también se realizaron los análisis para TUC y TUA por separado con los sujetos que se indican en la Tabla 12 y en la Tabla 13.

VARIABLE	ADICTOS TUC	CONTROLES
N	248	500
Sexo (mujeres : hombres)	46 : 202	250 : 250
Edad (años)	38,0 ± 8,7	40,2 ± 3,9
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	25,0 ± 4,3 (68)	26,2 ± 4,4 (17)
Periodo de Consumo (años)	14,5 ± 8,4 (7)	
Adicción (Puntuación DSM)	7,0 ± 14,3 (6)	
Hábitos tóxicos (No : Sí)		103 : 397

Tabla 12. Caracterización estadística de la muestra con adictos TUC y controles; conjuntos de datos COxCT y CO². Media ± desviación estándar; entre paréntesis el número de valores perdidos.

VARIABLE	ADICTOS TUA	CONTROL ES
N	251	500
Sexo (mujeres : hombres)	62 : 189	250 : 250
Edad (años)	50,6 ± 8,4	40,2 ± 3,9
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	25,9 ± 4,9 (77)	26,2 ± 4,4 (17)
Periodo de Consumo (años)	28,7 ± 9,5 (2)	
Adicción (Puntuación DSM)	8,0 ± 2,2 (3)	
Hábitos tóxicos (No : Sí)		103 : 397

Tabla 13. Caracterización estadística de la muestra con adictos TUA y controles; conjuntos de datos ALxCT y AL². Media ± desviación estándar; entre paréntesis el número de valores perdidos.

- En el segundo análisis de casos y controles éstos se emparejaron por sexo y edad de modo que no existieran diferencias significativas en su distribución según los test que correspondan. A continuación del emparejamiento, se realizó el mismo análisis CSxCT del punto anterior, pero considerando únicamente el conjunto de datos reducido proveniente del conjunto de datos emparejado. Estos análisis se denominaron e[CSxCT], e[COxCT] o e[ALxCT], según se consideraron todos los casos, sólo los TUC o sólo los TUA (Tabla 14, Tabla 15 y Tabla 16, respectivamente).

Los conjuntos de datos emparejados tienen la ventaja de eliminar la posible influencia de la desproporción en el sexo entre los casos y los controles; sin embargo, los conjuntos de datos completos, tienen la ventaja de incorporar mayor tamaño muestral y, por ello, mayor potencia. Es por ello que se utilizaron los dos conjuntos de datos para seleccionar los SNP significativos en las comparaciones entre adictos y controles.

VARIABLE	ADICTOS	CONTROLES
N	337	337
Sexo (mujeres : hombres)	87 : 250	87 : 250
Edad (años)	41,0 ± 8,2	40,3 ± 3,9
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	25,4 ± 4,8 (98)	26,7 ± 4,2 (9)
Periodo de Consumo (años)	18,6 ± 9,3 (6)	
Adicción principal (alcohol : cocaína)	147 : 190	
Adicción (Puntuación DSM)	7,6 ± 3,1 (6)	
Hábitos tóxicos (No : Sí)		16 : 84

Tabla 14. Caracterización estadística de la muestra con adictos y controles emparejados por sexo y edad; conjunto de datos e[CSxCT]. Media ± desviación estándar; entre paréntesis el número de valores perdidos.

VARIABLE	ADICTOS TUC	CONTROLES
N	168	168
Sexo (mujeres : hombres)	39 : 129	39 : 129
Edad (años)	37,3 ± 6,2	38,2 ± 5,4
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	25,3 ± 4,4 (46)	26,6 ± 4,9 (2)
Periodo de Consumo (años)	13,8 ± 7,3 (7)	
Adicción (Puntuación DSM)	7,2 ± 3,6 (6)	
Hábitos tóxicos (No : Sí)		26 : 142

Tabla 15. Caracterización estadística de la muestra con adictos TUC y controles emparejados por sexo y edad; conjunto de datos e[COxCT]. Media ± desviación estándar; entre paréntesis el número de valores perdidos.

VARIABLE	ADICTOS TUA	CONTROLES
N	82	82
Sexo (mujeres : hombres)	21 : 61	21 : 61
Edad (años)	41,3 ± 4,4	40,6 ± 3,1
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	25,2 ± 4,5 (34)	26,8 ± 4,9 (0)
Periodo de Consumo (años)	20,6 ± 6,0 (1)	
Adicción (Puntuación DSM)	8,4 ± 2,2 (1)	
Hábitos tóxicos (No : Sí)		16 : 66

Tabla 16. Caracterización estadística de la muestra con adictos TUA y controles emparejados por sexo y edad; conjunto de datos e[ALxCT]. Media ± desviación estándar; entre paréntesis el número de valores perdidos.

Respecto de IMC, también pareció tener cierta relevancia en el análisis (ver anexo II) por lo que no fue posible eliminar esta variable *a priori*, que sería lo deseable por el elevado número de valores perdidos que presenta. Por ello sólo se eliminó cuando se dieron las condiciones adecuadas aplicando la metodología que se detalla más adelante.

La variable edad se consideró como variable ordinal (no de escala), por problemas de falta de colinealidad. La linealidad con el *Logit*⁽¹⁾ es una condición necesaria para todas las variables continuas, de escala, de una RLB⁽²⁾.

El ajuste de la RLB se realizó mediante máxima verosimilitud condicional.

¹ Logit: $\ln(P(X)/(1-P(X)))$, siendo P(X) la probabilidad asignada por el modelo logístico.

² Criterio de Box-Tidwell

3.3.4.2 Análisis comparativo entre controles según sus hábitos tóxicos (CT²).

Se analizó la ocurrencia de hábitos tóxicos en controles y su posible asociación (OR) con la ocurrencia de los SNP seleccionados mediante una RLB con las siguientes variables:

- Variable de resultado: ausencia/existencia de hábitos tóxicos entre controles, con valores (0,1) respectivamente en variable de tipo categórico. Se entiende por hábitos tóxicos el consumo, por lo menos ocasional, de tabaco y/o alcohol.
- Variables de cribado y exposición: las mismas que en el apartado anterior.

El ajuste de la RLB fue mediante máxima verosimilitud condicional.

3.3.4.3 Análisis comparativo entre adictos según su grado de adicción (CS², AL², CO²).

Se analizaron medidas de asociación (OR) entre la severidad del trastorno adictivo y la ocurrencia de los SNP seleccionados (A → ausencia, P → presencia). Este análisis se instrumentalizó mediante una regresión logística ordinal (RLO) con las siguientes variables:

- Variable de resultado basada en la escala DSM, con valores 0,1,2: ausente, leve–moderado, trastorno severo respectivamente. Variable de tipo ordinal. Ver Tabla 10.
- Variables de exposición: las mismas que en los análisis anteriores.
- Variables de cribado: EDAD, SEXO, DURACIÓN, ADICCIÓN (alcohol/cocaína) e IMC.

El ajuste de la RLO fue mediante máxima verosimilitud condicional.

Este análisis fue, bien comparando todos los casos entre sí (CS²), bien sólo los TUA (AL²), bien sólo los TUC (CO²).

3.3.4.4 Procedimiento general y análisis transversal.

El procedimiento de trabajo con la RL en todos los casos que se han explicado fue el mismo que se detalla a continuación y que se esquematiza en la Fig. 4:

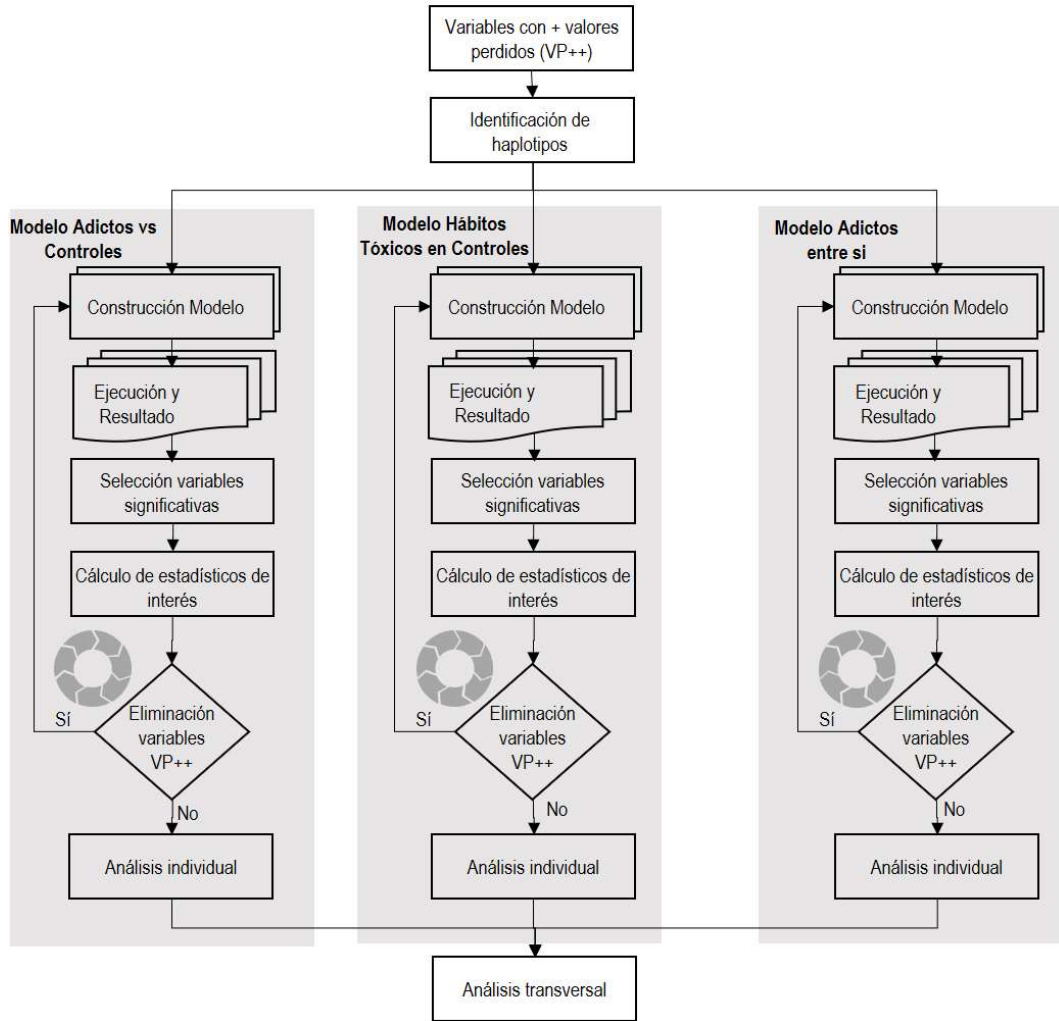


Fig. 4. Procedimiento de trabajo.

- 1.- Identificación de los SNP y variable de cribado con más valores perdidos, que fueron: rs6587298, rs9331902, rs9331950 y IMC.
- 2.- Identificación los posibles haplotipos entre los SNP incluidos en el estudio. Se trató identificar si existen SNP cuyos valores correlacionasen perfectamente con otros dentro de la muestra utilizada. La identificación se realizó mediante la matriz de correlaciones bivariadas. El objetivo de este

análisis era dejar sólo uno de los SNP como representante del haplotipo en el modelo estadístico, para mejor funcionamiento del mismo ya que, en caso de existir variables equivalentes, se corre el riesgo de desestabilización de algunos parámetros como las OR.

Finalmente, no se detectaron haplotipos entre los SNP estudiados.

3.- Construcción en SPSS® V24 de los modelos de RL que se han descrito previamente, con las variables y conjuntos de datos a utilizar en cada caso y además, en cada uno de ellos considerando alternativamente las variables de exposición tanto como categóricas como ordinales, para enfocar adecuadamente los diferentes efectos de los distintos SNP en el fenotipo.

4.- Ejecución y obtención del resultado en SPSS® V24. Se ejecutó el modelo en todas las modalidades: “completa”, esto es con todas las variables y covariables, y por pasos “hacia delante” (*forward*) y “hacia atrás” (*backward*), esto es dejando al sistema que añada o elimine variables hasta que los cambios en verosimilitud dejen de ser significativos.

5.- Se tomaron como significativas las variables de exposición o cribado que presentaron:

- Valores bajos de la función de distribución del estadístico de Wald ($P[X \geq W]$), del tipo $\leq 0,05$.
- Valores de OR alejados de 1, siempre que no fueran extremos o distorsionados. Esto último puede deberse a que la OR correspondiente a un SNP significativo, puede presentar valores distorsionados en el modelo cuya definición de variables de exposición no se adapta bien a su efecto (ordinales vs categóricas).

En los SNP seleccionados de este modo, se aportó la siguiente información:

- Código del SNP(35)
- Gen al que corresponde.
- Locus, información de la zona del gen en la que se encuentra el SNP así como, caso de ser codificante, el área de la proteína a la que afecta.

- Genotipo considerado. Se trata del genotipo al que se refiere el efecto estudiado respecto del SNP en cuestión.
- \pm : indica si la presencia del genotipo considerado del SNP es un factor de riesgo (+) o de protección (-) para la presencia de adicción, hábitos tóxicos o grado de adicción.
- OR respecto de los genotipos del SNP no incluidos en la tabla. Se escoge el valor de OR correspondiente al modelo que mejor se adapte al efecto del SNP: bien el que define las variables de exposición como categóricas, bien el que las define como ordinales, o bien una combinación de ambos. Este último normalmente es el de elección cuando los dos primeros modelos arrojan valores congruentes y significativos de OR: en este caso es probable que el valor del modelo ordinal sea válido para el genotipo heterocigoto del alelo considerado y el categórico para el homocigoto. Todo esto es importante con SNP significativos ya que, aunque su efecto se adapte mal al modelo derivado de una definición concreta de variables de exposición, existe la posibilidad de que salga significativo ($p < 0,05$) en ese modelo, si bien con unos valores de OR extremos o distorsionados. En cuanto a las distintas “modalidades de ejecución” de cada modelo, en general se considerará la OR media entre aquéllas que muestren el SNP como significativo y no presenten valores distorsionados.

6.- Se comprobó si las variables de exposición y cribado del punto 1, que son las que más valores perdidos presentaron, resultaban significativas según los criterios del punto 4. En caso negativo, se eliminaron y se volvieron a ejecutar los pasos 3 y 4, pero esta vez descartando los casos con valores perdidos.

7.- Además de las OR y los valores de la función de distribución del estadístico de Wald relacionados con las variables, se registraron parámetros relacionados con la fiabilidad y ajuste del modelo:

- % de sujetos clasificados adecuadamente por el modelo en las RLB. Se estableció un valor mínimo del 60%, para considerar el análisis útil y fiable. La clasificación del modelo consiste en el siguiente criterio: “aplicar la ecuación ajustada sobre un sujeto concreto y comprobar que la variable de resultado así estimada coincida con la realidad”
- % de la varianza explicado por el modelo, a través del estadístico de Nagelkerke. Es difícil definir cuál podría ser un valor aceptable en este caso ya que, al tratarse las adicciones de trastornos crónicos poligénicos, resulta complicado disponer de un modelo que explique una parte considerable de la varianza.
- Test de ratio de verosimilitudes (-2LL), cuya hipótesis nula es que el modelo completo y el modelo reducido, que sólo incluye el término independiente, son equivalentes; el p-valor debe ser menor que 0,05, para rechazar la hipótesis nula de que ambos son equivalentes.
- En el caso de la RLO llevada a cabo en el análisis de “adictos” entre sí, se evaluó además el “test de las paralelas”, cuyo p-valor mayor que 0,05 indica que la aproximación de la RLO es válida, condición necesaria para aceptar el resultado. En caso negativo, habría que acudir a un modelo de regresión logística multinomial, mucho más difícil de interpretar.
- A pesar de su poca fiabilidad, se comprobó el valor de ajuste a través del estadístico de Hosmer – Lemeshow a nivel informativo. Por tratarse de enfermedades crónicas poligénicas, es difícil obtener valores aceptables de encaje, ya que hay un número muy alto de SNP y es imposible considerarlos todos.
En el caso de la RLO, este parámetro fue sustituido por los test de ajuste de Pearson y de “desviación”, cuyos p-valores superiores a 0,05 indican bondad de ajuste.

8.- Una vez concluyeron y se analizaron separadamente todas las RL indicadas en este epígrafe, se hicieron las comparaciones cruzadas entre RL. Ello se debe a que en el caso de conjuntos de datos de “adictos vs controles”, sólo se consideraron como asociados a determinado trastorno adictivo aquellos SNP que aparecieron tanto en el análisis del conjunto de datos emparejado como en el completo. Las razones ya se han expuesto anteriormente.

En relación con la metodología y modelo de datos utilizados, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones para la adecuada interpretación de las OR obtenidas. En primer lugar, es importante tener en cuenta que los valores de las OR estiman fiablemente los valores del riesgo relativo (RR) en modelos en los que la probabilidad de padecer enfermedad en la muestra total sea un suceso poco frecuente, cuyo límite superior generalmente aceptado es 10% (85); esto es lo que se denomina “asunción de enfermedad rara” (84). Fuera de estos rangos, las OR toman valores más elevados que los correspondientes RR que estimarían (85) cuando se consideran factores de riesgo y, lógicamente lo recíproco ocurre con probabilidades de no padecer enfermedad y factores de protección, aunque en este caso representados por OR y RR menores que 1, recíprocos de los anteriores. En el caso que nos ocupa, se ha forzado el modelo de regresión logística sobre un esquema de Casos y Controles, cuya probabilidad de desenlace (enfermedad) es por definición de 50% desde el punto de vista matemático del modelo. A pesar de tratarse de un enfoque viable (84), los OR obtenidos han de tomarse como indicativos, especialmente cuando sean varias veces mayores o menores que 1; en este caso estarán representando de un modo relativo la potencia de la asociación del SNP a la adicción. Estimaciones más precisas de los OR de los SNP más relevantes del presente estudio, habrían de obtenerse a través de un estudio de cohortes, siguiendo la presente metodología.

3.3.4.5. Parámetros obtenidos en las RL.

A continuación, se muestran los parámetros de todas las RL esbozadas en el apartado anterior. Se muestran en el modelo en modalidad de ejecución “completa”, tanto con variables de exposición definidas como ordinales, como categóricas.

1.a.- En el modelo de “adictos vs controles”, sin emparejamiento (CSxCT, Tabla 17):

- Las variables de exposición que más valores perdidos presentaron, rs6587298, rs9331902, rs9331950, se eliminaron por p-valor de Wald insuficiente.
- La variable IMC se eliminó por OR próxima a 1 y por presentar un elevado número de valores perdidos.

Parámetro	Categórica	Ordinal
<i>N</i>	977 / 999	977 / 999
<i>R² Nagelkerke</i>	31,5 %	25,5 %
<i>-2LL</i>	$p = 4,39 \times 10^{-17}$	$1,49 \times 10^{-19}$
<i>Hosmer – Lemeshow</i>	0,006	$3,40 \times 10^{-10}$
<i>clasifica adecuadamente</i>	69,78%	64,7%

Tabla 17. Parámetros de la RL del modelo de adictos vs controles (CSxCT) considerando el conjunto de datos completo.

Según los criterios anteriormente definidos, el ajuste se consideró útil y fiable.

1.b.- En el modelo de “adictos vs controles” emparejados por sexo y edad (e[CSxCT], Tabla 18):

- Las variables de exposición que más valores perdidos presentaron, rs6587298, rs9331902, rs9331950, se eliminaron por p-valor de Wald insuficiente.
- La variable IMC se ha eliminado por OR próxima a 1 y por presentar un elevado número de valores perdidos.

Parámetro	Categorica	Ordinal
<i>N</i>	657 / 674	657 / 674
<i>R² Nagelkerke</i>	23,90%	11,90%
<i>-2LL</i>	0,13	0,197
<i>Hosmer – Lemeshow</i>	0,648	0,131
<i>clasifica adecuadamente</i>	65,80%	62,70%

Tabla 18. Parámetros de la RL del modelo de casos vs controles considerando el conjunto de datos emparejados (e[CSxCT]).

Según los criterios anteriormente definidos, el ajuste se consideró aceptable y útil, especialmente el que corresponde a la consideración de las variables de exposición como categóricas, aunque no fue de la calidad de los demás casos.

1.c.- En el modelo de “adictos TUC vs controles” con el conjunto de datos formado por los 748 sujetos siguiendo el criterio indicado (COxCT, Tabla 19):

- Las variables de exposición que más valores perdidos presentaron, rs6587298, rs9331902, rs9331950, se eliminaron por p-valor de Wald insuficiente.
- La variable IMC se eliminó por OR próxima a 1 y por presentar un elevado número de valores perdidos.

Parámetro	Categorica	Ordinal
<i>N</i>	734 / 748	734 / 748
<i>R² Nagelkerke</i>	33,0%	25,7%
<i>-2LL</i>	0,000	0,000
<i>Hosmer – Lemeshow</i>	0,119	0,403
<i>clasifica adecuadamente</i>	74,3%	74,1%

Tabla 19. Parámetros de la RL del modelo de adictos con TUC vs controles (COxCT).

Según los criterios anteriormente definidos, el ajuste se consideró útil y fiable.

1.d.- En el modelo de “adictos con TUC vs controles” con el conjunto de datos formado por los 336 sujetos emparejados siguiendo el criterio indicado (e[COxCT], Tabla 20):

- Las variables de exposición que más valores perdidos presentaron, rs6587298 y rs9331902, se eliminaron por p-valor de Wald insuficiente.
- La variable IMC se eliminó por OR próxima a 1 y por presentar un elevado número de valores perdidos.

Parámetro	Catagórica	Ordinal
<i>N</i>	328 / 336	329 / 336
<i>R² Nagelkerke</i>	43,4%	25,4%
<i>-2LL</i>	0.003	0,035
<i>Hosmer – Lemeshow</i>	0.827	0,935
<i>clasifica adecuadamente</i>	73.2%	67,2%

Tabla 20. Parámetros de la RL del modelo de adictos con TUC vs controles considerando el conjunto de datos emparejados por sexo y edad (e[COxCT]).

Según los criterios anteriormente definidos, el ajuste se consideró útil y fiable.

1.e.- En el modelo de “adictos con TUA vs controles”, con el conjunto de datos formado por los 751 sujetos siguiendo el criterio indicado (ALxCT, Tabla 21):

- Las variables de exposición que más valores perdidos presentaron, rs9331902, rs9331950, se eliminaron por p-valor de Wald insuficiente.
- La variable IMC se eliminó por OR próxima a 1 y por presentar un elevado número de valores perdidos.

Parámetro	Categórica	Ordinal
<i>N</i>	725 / 751	725 / 751
<i>R² Nagelkerke</i>	72,9 %	68,2%
<i>-2LL</i>	0,000	0,000
<i>Hosmer – Lemeshow</i>	0,000	0,000
<i>clasifica adecuadamente</i>	93,0%	93,0%

Tabla 21. Parámetros de la RL del modelo de adictos con TUA vs controles (ALxCT).

Según los criterios anteriormente definidos, el ajuste se consideró útil y fiable.

1.f.- En el modelo de “adictos con TUA vs controles” con el conjunto de datos formado por los 164 sujetos emparejados siguiendo el criterio indicado (e[ALxCT], Tabla 22):

- Las variables de exposición que más valores perdidos presentaron, rs6587298, rs9331902, rs9331950, se eliminaron por p-valor de Wald insuficiente.
- La variable IMC se eliminó por OR próxima a 1 y por presentar un elevado número de valores perdidos.

Parámetro	Categórica	Ordinal
<i>N</i>	158 / 164	158 / 164
<i>R² Nagelkerke</i>	68,2%	41,4%
<i>-2LL</i>	0,002	0,112
<i>Hosmer – Lemeshow</i>	0,986	0,569
<i>clasifica adecuadamente</i>	82,4	74,8%

Tabla 22. Parámetros de la RL del modelo de adictos con TUA vs controles considerando el conjunto de datos emparejados por sexo y edad (e[ALxCT]).

Según los criterios anteriormente definidos, el ajuste se consideró útil y fiable, especialmente con la definición de las variables de exposición como categóricas.

2.- En el modelo de “controles con distintos hábitos tóxicos” (CT², Tabla 23):

- Las variables de exposición que más valores perdidos presentaron, rs6587298, rs9331902, rs9331950, se eliminaron por p-valor de Wald insuficiente
- La variable IMC se eliminó por OR próxima a 1 y por presentar un elevado número de valores perdidos.

Parámetro	Categórica	Ordinal
<i>N</i>	491 / 500	491 / 500
<i>R² Nagelkerke</i>	35,9 %	23,5 %
<i>-2LL</i>	0,005	0,008
<i>Hosmer – Lemeshow</i>	0,860	0,219
<i>clasifica adecuadamente</i>	82,7%	79,2%

Tabla 23. Parámetros de la RL en el modelo de “controles con distintos hábitos tóxicos” (CT²).

Según los criterios anteriormente definidos, el ajuste se consideró útil y fiable.

3.a.- En el modelo de “adictos según su grado de adicción” (CS², Tabla 24):

- Las variables de exposición rs6587298 y rs9331902, se eliminaron por p-valor de Wald insuficiente y por presentar un elevado número de valores perdidos.
- La variable IMC se eliminó por p-valor de Wald insuficiente y OR próxima a 1, por presentar un elevado número de valores perdidos.

Parámetro	Categóricas	Ordinal	
<i>N</i>	465 / 499	465 / 499	
<i>R² Nagelkerke</i>	40,3%	22,6%	
<i>-2LL</i>	p = 0,000226	p = 0,018	
<i>Test paralelas</i>	0,161	0,185	
<i>Bondad Ajuste</i>	<i>Pearson</i>	-	0,887
	<i>Desviación</i>	-	1,000

Tabla 24. Parámetros de la RL en el modelo de “adictos según su grado de adicción” (CS²).

Según los criterios anteriormente definidos, el ajuste se consideró útil y fiable.

3.b.- Alcohólicos con TUA según su grado de adicción (AL², Tabla 25).

- Las variables de exposición rs6587298, rs9331902 y rs9331950, se eliminaron por p-valor de Wald insuficiente y por presentar un elevado número de valores perdidos.
- La variable IMC se eliminó por OR próxima a valor 1, por presentar un elevado número de valores perdidos.

Parámetro	Catégoricas	Ordinal	
<i>N</i>	240 / 251	240 / 251	
<i>R² Nagelkerke</i>	50,7%	34,3%	
<i>-2LL</i>	p = 0,319	P= 0,291	
<i>Test paralelas</i>	1,000	0,622	
<i>Bondad Ajuste</i>	<i>Pearson</i>	-	0,03
	<i>Desviación</i>	-	1,000

Tabla 25. Parámetros de la RL en el modelo de “adictos con TUA según su grado de adicción” (AL²).

Según los criterios anteriormente definidos, el ajuste se considera aceptable y útil, aunque no es de la calidad de los demás.

3.c.- Adictos con TUC según su grado de adicción (CO², Tabla 26):

- Las variables de exposición rs6587298 y rs9331902, se eliminaron por p-valor de Wald insuficiente y por presentar un elevado número de valores perdidos.
- La variable IMC se eliminó por OR próxima a valor 1, por presentar un elevado número de valores perdidos.

Parámetro	Categorías	Ordinal
<i>N</i>	236 / 248	236 / 248
<i>R2 Nagelkerke</i>	48,8%	27,3%
<i>-2LL</i>	p = 0,019	p = 0,161
<i>Test paralelas</i>	0,064	0,000
<i>Bondad Ajuste</i>	<i>Pearson</i>	0,700
	<i>Desviación</i>	1,000

Tabla 26. Parámetros de la RL en el modelo de “adictos con TUC según su grado de adicción” (CO²).

No se consideraron los resultados del análisis que define las variables de exposición como ordinales.

3.4. APLICACIÓN DE HERRAMIENTAS PSICOMÉTRICAS EN EL CRIBADO DE BIOMARCADORES

Para evaluar la asociación de los biomarcadores seleccionados con las adicciones resulta necesario utilizar instrumentos psicométricos de cribado fenotípico, de los que algunos ejemplos interesantes para el proyecto se muestran en la Fig. 5. Dado el carácter transversal frente a adicciones de este trabajo, es interesante la posibilidad de disponer de herramientas psicométricas generales. Así, a priori son interesantes herramientas como DAST-20, ASSIST y DSM, ya que:

- Están validados para la población española (68,72,86).
- Son más apropiados para evaluación de pacientes de trastornos adictivos reales que potenciales y, precisamente este tipo de pacientes, en su mayoría procedentes de centros sanitarios, son los que constituyeron la población de estudio de la presente tesis doctoral (81,87).
- Además DAST – 20, ASSIST y DSM son complementarios en cuanto a su especificidad frente a uso problemático de diferentes sustancias.
- Aunque DAST-20 y ASSIST son capaces de valorar los diferentes fenotipos del proceso adictivo; ASSIST es más potente en la discriminación *uso recreacional/abuso*, y DAST lo es más en la discriminación *abuso/dependencia* (88,89).

En cualquier caso, la elección de un determinado test ha estado condicionada en ocasiones por un cribado previo de los pacientes.

Lógicamente se aprovecharon también los test específicos de sustancia que estuvieron disponibles en los datos de cribado asociados a los pacientes en función del centro y tipo de adicción de origen de los mismos.

Clasificación	Test	Indicación	Alterable	Valid.	SUSTANCIAS											
					Tabaco	Alcohol	Cannabic	Cocaína	Anfetamir	Inhalable	Sedantes	Alucinógenos	Opiáceos	Otras ...	Comida	
Generales	DAST	Detecta trastornos adictivos y su severidad	Sí	Sí	↓	↓	X	X	X	X	X	X	X	X		
	ASSIST	Detecta trastornos adictivos y su severidad	Sí	Sí	X	X	X	X	↓	↓	X	↓	↓	X		
	DSM	Detecta trastornos adictivos y su severidad	Sí	Sí		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	CRT-AP	Detecta vulnerabilidad adictiva	No	No	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Específicos	Nicotina	FTND	Cuantifica dependencia física a la nicotina	Sí	Sí	X										
		NDSS	Cuantifica dependencia multidimensional a la nicotina	Sí	Sí	X										
		Henry Mondor	Cuantifica motivación y refuerzo de la nicotina	Sí	Sí	X										
		Glover-Nilsson	Cuantifica dependencia multifactorial a la nicotina	Sí	Sí	X										
		Richmond	Cuantifica motivación y refuerzo de la nicotina	Sí	Sí	X										
		WISDM	Cuantifica múltiples dimensiones de la vulnerabilidad	Sí	No	X										
	Alcohol	OCSS	Cuantifica influencia obsesivo - compulsiva (F-II)	Sí	No	X										
		OCDS	Cuantifica influencia obsesivo - compulsiva (F-II)	Sí	No		X									
		CAGE	Cuantifica dependencia a la alcohol	Sí	No		X									
		RAPI	Cuantifica trastornos por consumo de alcohol en jóvenes	Sí	Sí		X									
	MAST	Cuantifica dependencia a la Alcohol	Sí	No		X										

Fig. 5. Instrumentos de cribado fenotípico. Valid.: validado para la población española. Alterable: susceptible de ser falseado a voluntad del paciente.

4. RESULTADOS

4.1. ESTUDIO DE LOS NIVELES DE CLUSTERINA, CART Y MIDKINA EN MUESTRAS DE SALIVA DE FUMADORES

4.1.1. ANÁLISIS [Clu]_s.

Análisis de [Clu]_s Inter – Sujetos

Como se muestra en la Tabla 27, el análisis de correlaciones entre las variables de este estudio reveló una correlación significativa entre el sexo de los pacientes y su IMC, así como entre la edad y la duración del consumo de tabaco. En lo que respecta a la adicción y dependencia a la nicotina, se encontró una correlación entre las dos variables utilizadas para cuantificar la adicción (DAST y ASSIST), y entre el número de cigarrillos consumidos diariamente y la dependencia de los pacientes (INTENSIDAD y FNTD).

Las concentraciones de clusterina en saliva ([Clu]_s) tan sólo correlacionaron significativamente con el IMC de los pacientes (Tabla 27), lo que condujo a considerar el IMC como covariable en el resto de los análisis estadísticos (ver material y métodos). Aunque la variable INTENSIDAD también mostró una tendencia clara a correlacionar con [Clu]_s, en este caso no se alcanzaron niveles de significación estadística.

Con el fin de examinar la posibilidad de que la influencia de la intensidad de consumo de tabaco sobre los niveles de clusterina sólo ocurriese entre valores suficientemente separados de la primera variable, se llevó a cabo una segmentación de los pacientes estableciendo como punto de corte una cajetilla diaria (20 cigarrillos). Al comparar los dos grupos resultantes, se observó que los fumadores de más de un paquete de tabaco exhibían un incremento de más de un 50% en sus niveles de [Clu]_s (Fig. 6).

X		FTND	DAST	ASSIST	INTENSIDAD	EDAD	IMC	SEXO	DURACIÓN
[Clu] _s (ng/mL)	Coeficiente correlación	-0,040	-0,067	0,068	0,189	0,082	,349**	0,087	0,117
	p - valor (2 colas)	0,722	0,550	0,548	0,092	0,465	0,001	0,440	0,299
FTND	Coeficiente correlación		0,143	0,065	,655**	-0,130	0,102	0,110	-0,099
	p - valor (2 colas)		0,204	0,565	0,000	0,247	0,367	0,330	0,380
DAST	Coeficiente correlación			,336**	0,084	-0,167	0,008	0,131	-0,133
	p - valor (2 colas)			0,002	0,453	0,136	0,944	0,245	0,237
ASSIST	Coeficiente correlación				0,055	0,111	-0,011	-0,083	0,151
	p - valor (2 colas)				0,623	0,325	0,922	0,462	0,178
INTENSIDAD	Coeficiente correlación					-0,073	0,138	0,011	-0,012
	p - valor (2 colas)					0,516	0,219	0,921	0,914
EDAD	Coeficiente correlación						0,081	-0,137	,911**
	p - valor (2 colas)						0,474	0,222	0,000
IMC	Coeficiente correlación							,384**	0,069
	p - valor (2 colas)							0,000	0,541
SEXO	Coeficiente correlación								-0,173
	p - valor (2 colas)								0,123

Tabla 27. Correlaciones entre las variables del estudio de clusterina en fumadores: correlación de Pearson cajas grises, correlación de Spearman cajas blancas, correlaciones significativas en negrita.

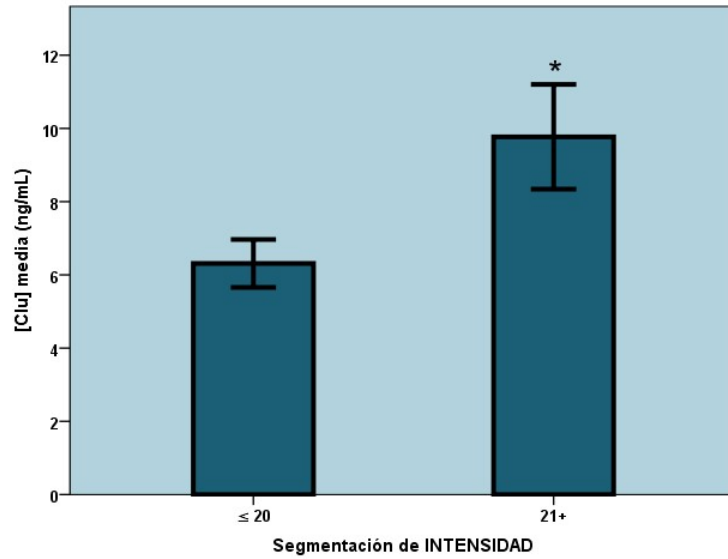


Fig. 6. Niveles de clusterina en saliva de fumadores con distinta intensidad de consumo de tabaco. Las barras indican media \pm ESM. * $p < 0,05$ vs grupo de consumo inferior a 20 cigarrillos diarios (ANCOVA + Bonferroni).

De forma análoga a lo realizado con la variable INTENSIDAD, se procedió a dividir a los pacientes en dos subgrupos con una duración del consumo de tabaco inferior o superior a 42 años. Estos últimos mostraron niveles significativamente superiores de [Clu]_s (Fig. 7).

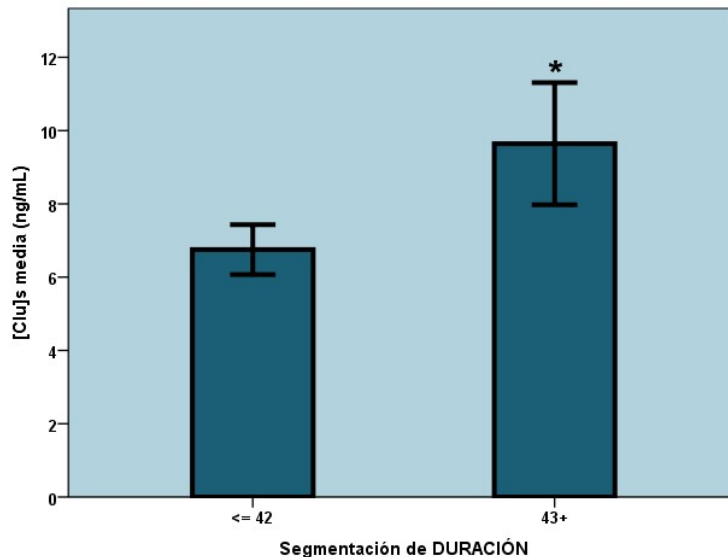
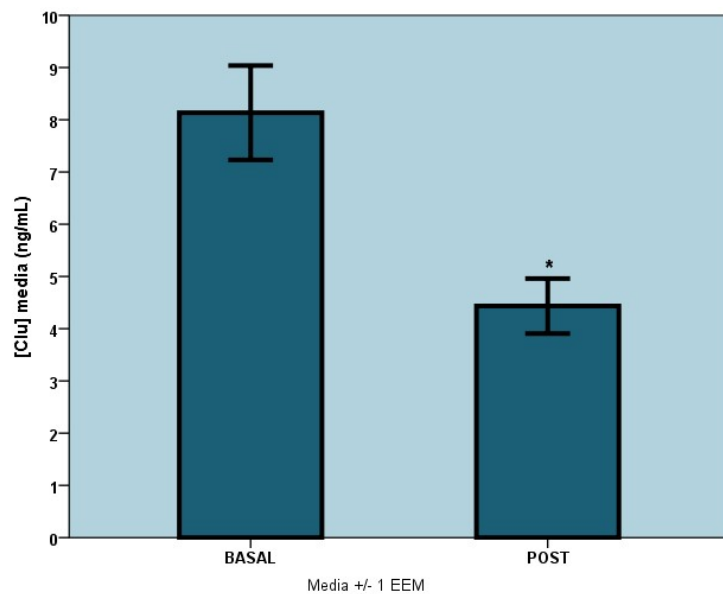


Fig. 7. Niveles de clusterina en saliva de fumadores con distinta duración de consumo de tabaco. Las barras indican media \pm ESM. * $p < 0,05$ vs grupo de consumo inferior a 42 años (ANCOVA + Bonferroni).

Análisis de [Clu]_s Intra – Sujetos

Con el fin de comprobar si la intervención terapéutica efectuada tenía algún efecto sobre las concentraciones de clusterina, se comparó el valor de [Clu]_s en los mismos pacientes antes y 6 meses después de la iniciación del programa, observándose un notable descenso de los niveles de la proteína en estudio tras la cesación tabáquica (Fig. 8).



*Fig. 8. Niveles de clusterina en saliva de fumadores antes y después del tratamiento de cesación tabáquica (n = 40). Las barras indican media ± ESM. * p < 0,01 vs valor basal (Wilcoxon).*

Se examinó asimismo si la reducción de [Clu]_s inducida por el tratamiento dependía del consumo inicial de tabaco de los pacientes o del grado de adicción o dependencia que exhibían al comienzo del programa. Aunque no se obtuvieron asociaciones significativas, sí que se observó una tendencia a que los pacientes que consumían más de una cajetilla diaria de cigarrillos experimentaran una mayor reducción de [Clu]_s tras la cesación tabáquica (Fig. 9).

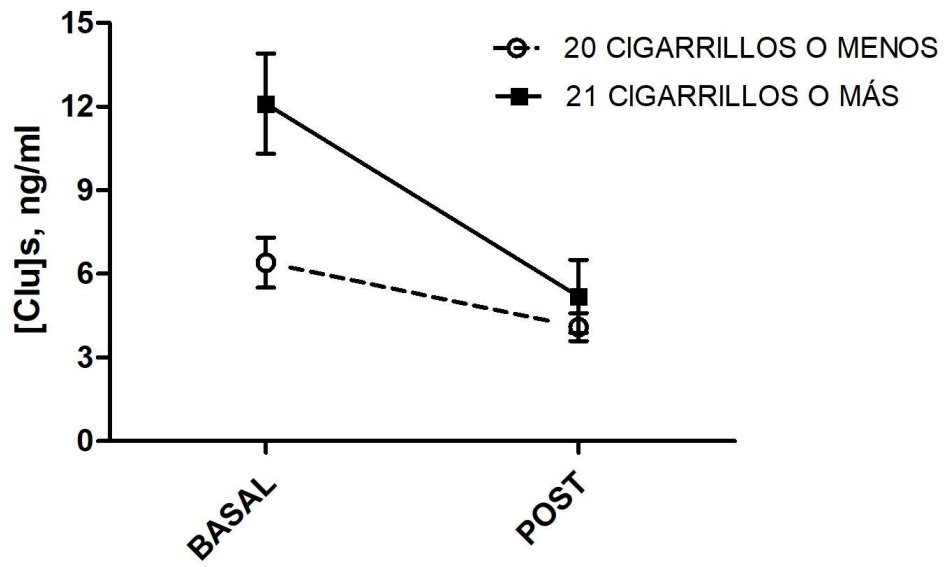


Fig. 9. Niveles de clusterina (media \pm ESM) en saliva de fumadores con distinta intensidad de consumo de tabaco (cigarrillos diarios) antes (BASAL) y después del tratamiento de cesación tabáquica (POST).

4.1.2. ANÁLISIS [MK]_s.

Análisis de [MK]_s Inter – Sujetos

El análisis de las correlaciones entre los niveles de midkina en saliva ([MK]_s) y otras variables del estudio reveló una clara tendencia a que la concentración de esta citoquina fuera diferente entre hombres y mujeres (Tabla 28); no se observaron sin embargo asociaciones entre midkina y variables asociadas a consumo de tabaco, dependencia o adicción, ni en el análisis de correlaciones ni tampoco tras segmentar a los pacientes de acuerdo a la intensidad o duración de consumo (Fig. 10 y Fig. 11).

X		FTND	DAST	ASSIST	INTENSIDAD	EDAD	IMC	SEXO	DURACIÓN
[MK] _s (pg/mL)	Coeficiente correlación	0,014	0,113	-0,029	0,059	0,154	0,216	,222*	0,075
	p - valor (2 colas)	0,906	0,320	0,800	0,603	0,176	0,057	0,050	0,509
FTND	Coeficiente correlación		0,134	0,052	,653**	-0,121	0,098	0,094	-0,090
	p - valor (2 colas)		0,239	0,648	0,000	0,289	0,394	0,408	0,429
DAST	Coeficiente correlación			,320**	0,078	-0,175	0,004	0,106	-0,147
	p - valor (2 colas)			0,004	0,494	0,123	0,975	0,354	0,196
ASSIST	Coeficiente correlación				0,043	0,124	0,000	-0,112	0,161
	p - valor (2 colas)				0,707	0,278	1,000	0,325	0,156
INTENSIDAD	Coeficiente correlación					-0,071	0,135	-0,001	-0,008
	p - valor (2 colas)					0,534	0,237	0,992	0,941
EDAD	Coeficiente correlación						0,088	-0,128	,908**
	p - valor (2 colas)						0,444	0,262	0,000
IMC	Coeficiente correlación							,391**	0,072
	p - valor (2 colas)							0,000	0,532
SEXO	Coeficiente correlación								-0,167
	p - valor (2 colas)								0,141

Tabla 28. Correlaciones entre las variables del estudio de midkina en fumadores: correlación de Pearson cajas grises, correlación de Spearman cajas blancas, correlaciones significativas en negrita.

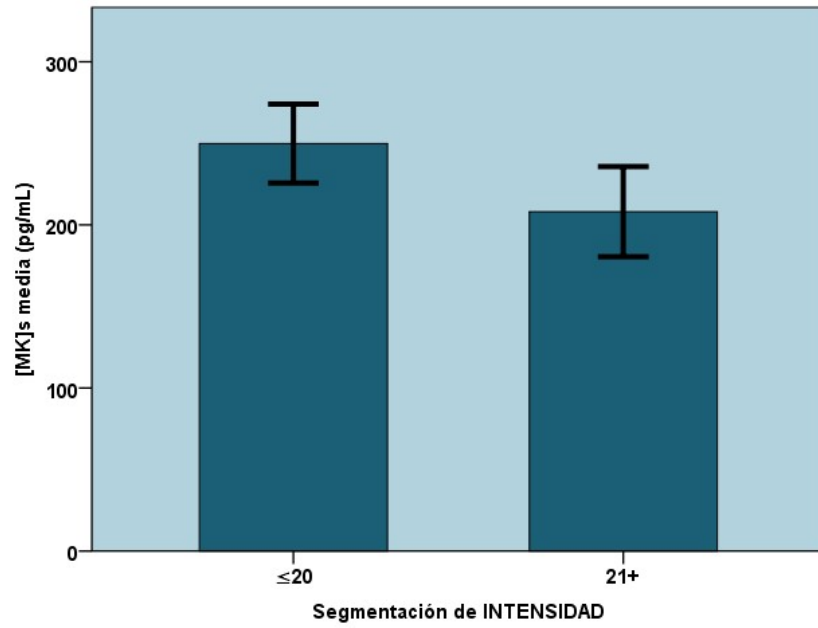


Fig. 10. Niveles de midkina en saliva de fumadores con distinta intensidad de consumo de tabaco. Las barras indican media \pm ESM.

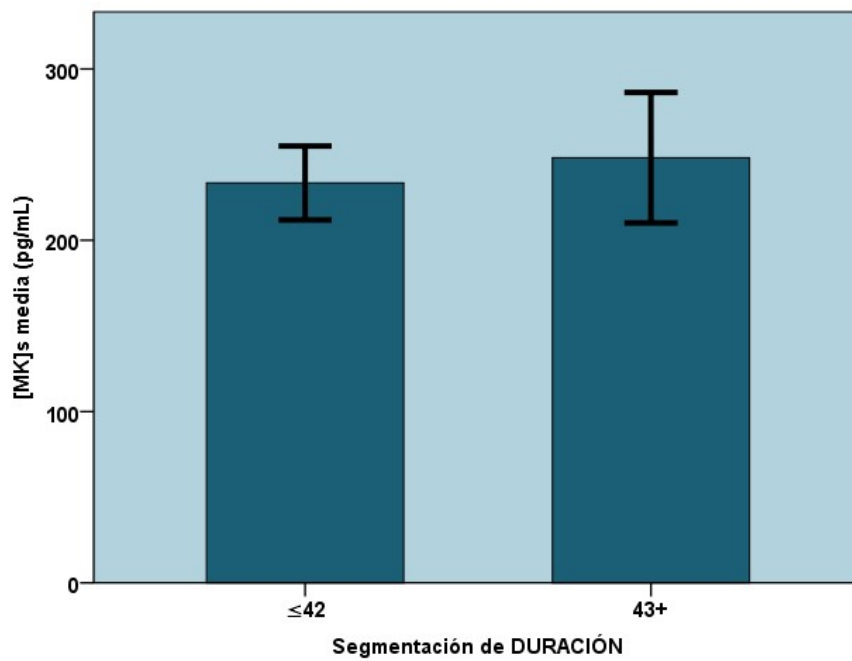


Fig. 11. Niveles de midkina en saliva de fumadores con distinta duración de consumo de tabaco. Las barras indican media \pm ESM.

Análisis de [MK]_s Intra – Sujetos

De forma semejante a lo previamente observado con clusterina, los niveles de midkina tendieron a reducirse seis meses después del tratamiento de cesación tabáquica; sin embargo, en este caso no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (Fig. 12).

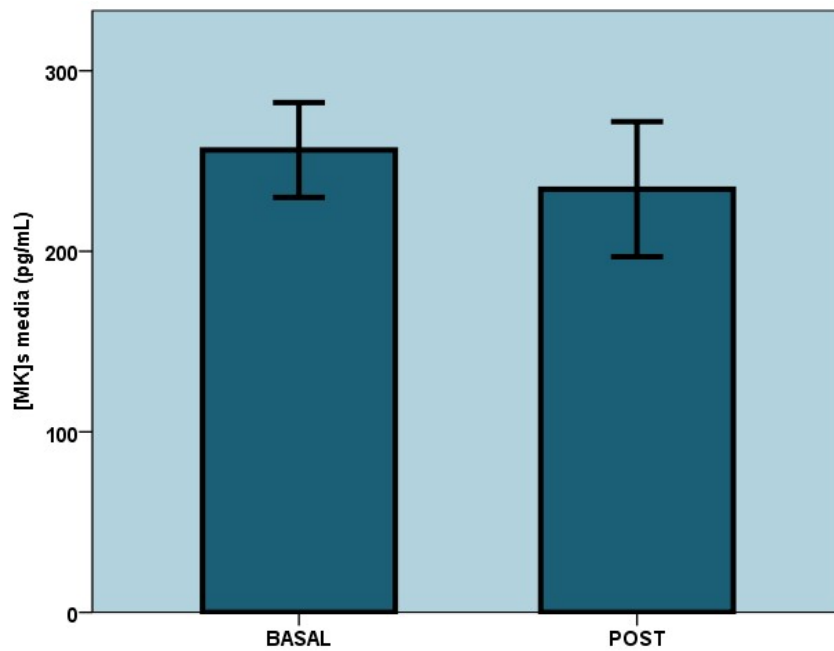


Fig. 12. Niveles de midkina en saliva de fumadores antes y después del tratamiento de cesación tabáquica ($n = 37$). Las barras indican media \pm ESM.

4.1.3. ANÁLISIS [CART]_s

Análisis de [CART]_s Inter – Sujetos

El análisis de las correlaciones (Tabla 29) entre los niveles de CART en saliva ([CART]_s) y otras variables del estudio no reveló asociaciones con variables relacionadas con el consumo de tabaco, dependencia o adicción, ni en el análisis de correlaciones ni tampoco tras segmentar a los pacientes de acuerdo a la intensidad o duración de consumo (Fig. 13 y Fig. 14).

X		EDAD	IMC	DURACIÓN	DAST	FAGERSTROM	ASSIST	INTENSIDAD
[CART] (pg/mL)	Coeficiente de correlación	0,161	0,009	0,202	-0,031	-0,069	-0,047	-0,110
	p - valor (2 colas)	0,170	0,941	0,084	0,794	0,557	0,688	0,350
EDAD	Coeficiente de correlación		0,082	0,909**	-0,142	-0,102	0,078	-0,037
	p - valor (2 colas)		0,485	0,000	0,226	0,387	0,510	0,754
IMC	Coeficiente de correlación			0,038	0,015	0,091	0,014	0,129
	p - valor (2 colas)			0,749	0,902	0,438	0,906	0,272
DURACIÓN	Coeficiente de correlación				-0,100	-0,079	0,129	0,014
	p - valor (2 colas)				0,398	0,503	0,274	0,908
DAST	Coeficiente de correlación					0,121	0,401**	0,126
	p - valor (2 colas)					0,304	0,000	0,284
FAGERSTRÓM	Coeficiente de correlación						0,083	0,648**
	p - valor (2 colas)						0,480	0,000
ASSIST	Coeficiente de correlación							0,061
	p - valor (2 colas)							0,606

Tabla 29. Correlaciones entre las variables del estudio de CART en fumadores: correlación de Pearson cajas grises, correlación de Spearman cajas blancas, correlaciones significativas en negrita.

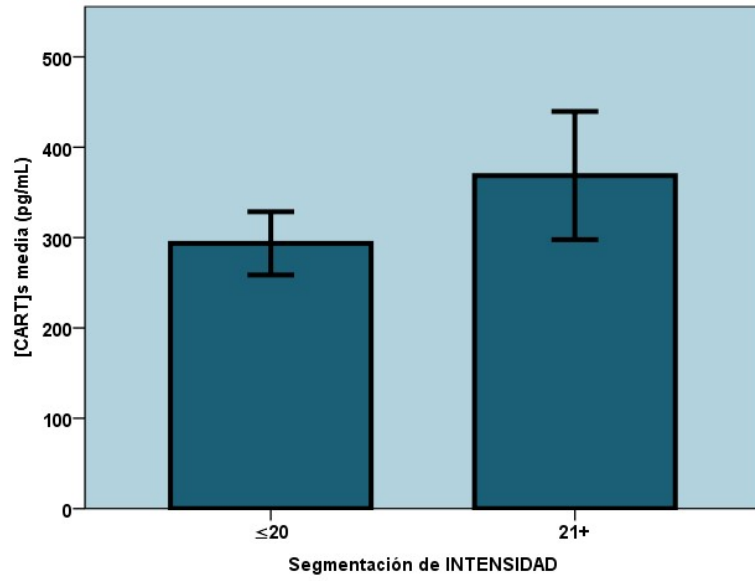


Fig. 13. Niveles de CART en saliva de fumadores con distinta intensidad de consumo de tabaco. Las barras indican media \pm ESM.

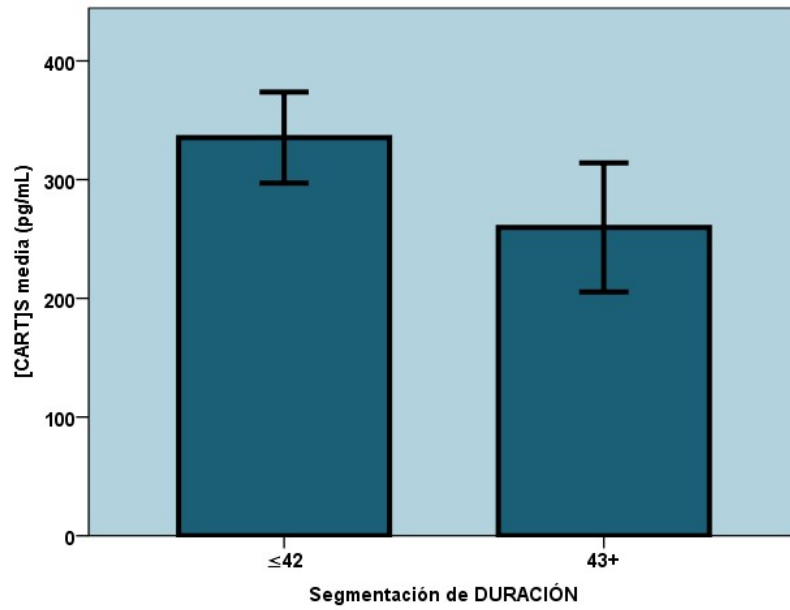


Fig. 14. Niveles de CART en saliva de fumadores con distinta duración de consumo de tabaco. Las barras indican media \pm ESM.

Análisis de [CART]_s Intra – Sujetos

De forma semejante a lo previamente observado con clusterina, los niveles de CART tendieron a reducirse seis meses después del tratamiento de cesación tabáquica; sin embargo, en este caso no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (Fig. 15).

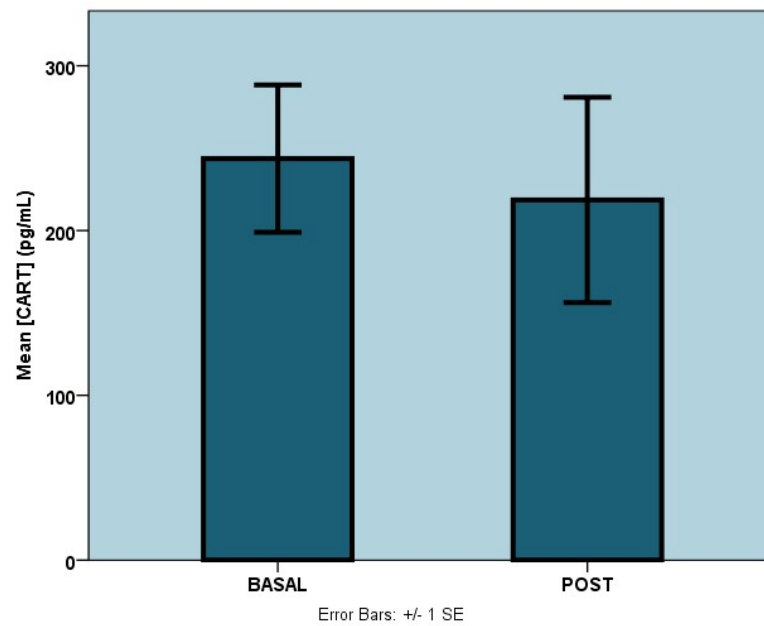


Fig. 15. Niveles de CART en saliva de fumadores antes y después del tratamiento de cesación tabáquica ($n = 28$). Las barras indican media \pm ESM.

4.2. ESTUDIO DE LOS NIVELES DE CLUSTERINA Y MIDKINA EN MUESTRAS DE SUERO DE ADICTOS A COCAÍNA EN CONDICIONES DE ABSTINENCIA Y POBLACIÓN CONTROL

4.2.1. CLUSTERINA

El análisis de correlaciones entre las variables de este estudio (Tabla 30) reveló una fuerte asociación entre el sexo de los sujetos incluidos y su edad, duración del consumo de cocaína (DURACIÓN), y grado de adicción a la cocaína (DSM). En consecuencia, se consideró el sexo como covariable en el resto de los análisis estadísticos (ver material y métodos).

En lo que respecta específicamente a los niveles séricos de clusterina ($[Clu]_{sue}$), se encontró una asociación significativa entre $[Clu]_{sue}$ e IMC (Tabla 30) análoga la observada en el estudio anterior entre IMC y concentración de clusterina en saliva ($[Clu]_s$, Tabla 27). No se encontró ninguna otra correlación de $[Clu]_{sue}$ con las variables asociadas al consumo de cocaína incluidas en el estudio: condición caso/control (CS_CTRL), duración de consumo de cocaína (DURACIÓN), dependencia de cocaína (DSM) o meses de abstinencia (ABS) (Tabla 30). En particular, las concentraciones de $[Clu]_{sue}$ resultaron prácticamente idénticas entre adictos en abstinencia y controles (Fig. 16). Tampoco se detectó asociación alguna entre $[Clu]_{sue}$ y meses de abstinencia o duración de consumo de cocaína después de subdividir a los adictos en distintos subgrupos de acuerdo a estas últimas variables (Fig. 17 y Fig. 18).

X		EDAD	IMC	DURACIÓN	ABS	DSM	CS_CTRL	SEXO
[Clu] _{sue} (ug/mL)	Coeficiente de correlación	0,004	,143*	-0,127	0,080	0,023	0,031	-0,053
	p - valor (2 colas)	0,949	0,025	0,161	0,377	0,725	0,624	0,408
EDAD	Coeficiente de correlación		,257**	,356**	0,148	-0,063	-0,102	-,146*
	p - valor (2 colas)		0,000	0,000	0,102	0,325	0,110	0,022
IMC	Coeficiente de correlación			0,069	-0,134	0,061	0,012	0,109
	p - valor (2 colas)			0,451	0,140	0,344	0,848	0,087
DURACIÓN	Coeficiente de correlación				-0,114	,629**	N.A	-,215*
	p - valor (2 colas)				0,209	0,000	N.A	0,017
ABS	Coeficiente de correlación					0,005	N.A	-0,139
	p - valor (2 colas)					0,960	N.A	0,126
DSM	Coeficiente de correlación						N.A	,360**
	p - valor (2 colas)						N.A	0,000
CS_CTRL	Coeficiente de correlación							,392**
	p - valor (2 colas)							0,000

Tabla 30. Correlaciones entre las variables del estudio de clusterina en adictos a la cocaína y controles: correlación de Pearson cajas grises, correlación de Spearman cajas blancas, correlaciones significativas en negrita, N.A = no aplica.

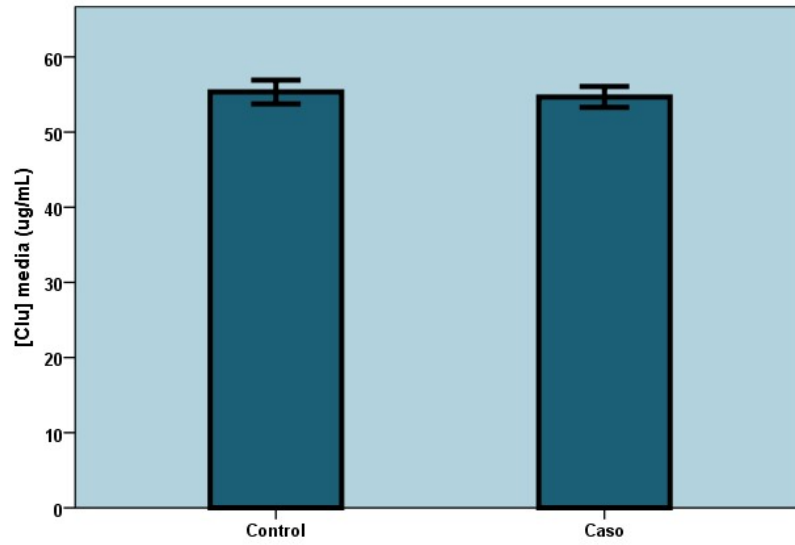


Fig. 16. Niveles de clusterina en suero de adictos a la cocaína en abstinencia y sujetos control. Las barras indican media \pm ESM.

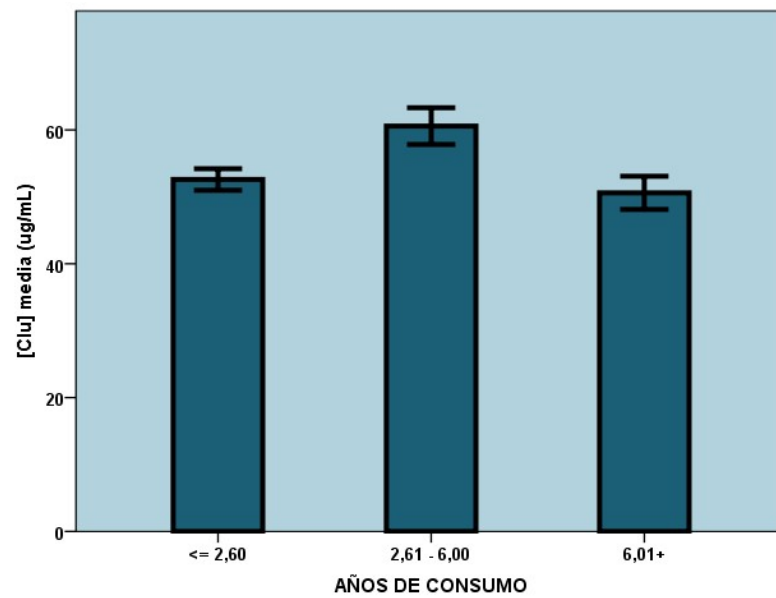


Fig. 17. Niveles de clusterina en suero de adictos a la cocaína en función de la duración previa del consumo de cocaína. Las barras indican media \pm ESM.

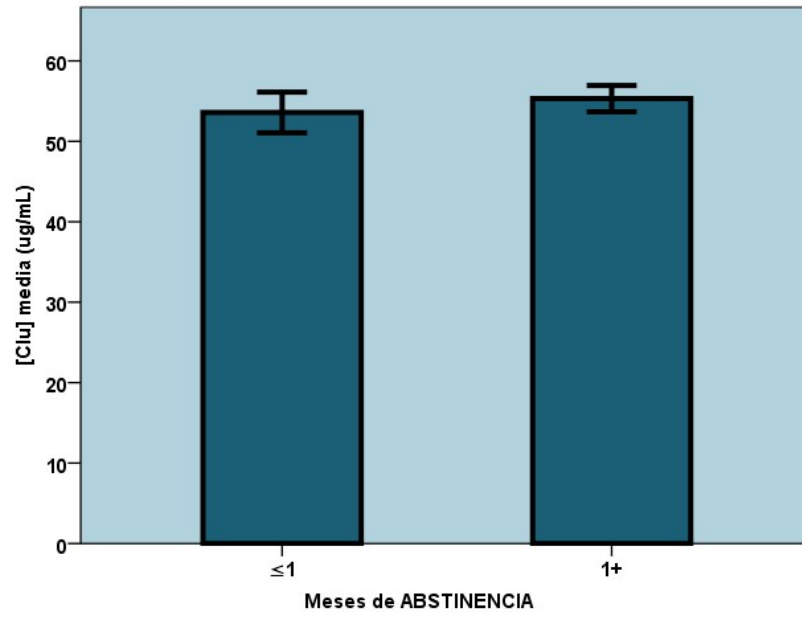


Fig. 18. Niveles de clusterina en suero de adictos a cocaína en abstinencia temprana (menos de un mes) o tardía (más de un mes). Las barras indican media \pm ESM.

4.2.2. MIDKINA

En lo que respecta a los niveles séricos de midkina ($[MK]_{sue}$), se observó una tendencia a que estuvieran asociados con el sexo de los sujetos (Tabla 31) que resultó análoga a la previamente observada entre el sexo y los niveles de midkina en saliva de los pacientes del estudio del tabaco (Tabla 28). De acuerdo a este resultado y teniendo en cuenta la desigual distribución de valores y mujeres entre adictos y controles, se consideró el sexo como covariable antes de poder descartar su influencia en el resto de los análisis.

X		EDAD	IMC	DURACIÓN	DSM	SEXO	CS_CTRL	ABS (AGRUPADA)
MK (pg/mL)	Coeficiente de Correlación	-0,037	-0,016	-0,117	-0,061	0,138	0,162	-0.247*
	p - valor(2 colas)	0,713	0,872	0,318	0,601	0,169	0,107	0,032
EDAD	Coeficiente de Correlación		0.244*	0.346**	0,012	-0.281**	-0,114	0,120
	p - valor(2 colas)		0,014	0,002	0,917	0,004	0,258	0,305
IMC	Coeficiente de Correlación			0,151	0,165	0,194	-0,025	-0,148
	p - valor(2 colas)			0,197	0,158	0,052	0,802	0,204
DURACIÓN	Coeficiente de Correlación				0.546**	-0.299**	N.A.	0,073
	p - valor(2 colas)				0,000	0,009	N.A.	0,532
DSM	Coeficiente de Correlación					0,017	N.A.	-0,094
	p - valor(2 colas)					0,883	N.A.	0,424
SEXO	Coeficiente de Correlación						0,044	-0,127
	p - valor(2 colas)						0,661	0,277
CS_CTRL	Coeficiente de Correlación							N.A.
	p - valor(2 colas)							N.A.

Tabla 31. Correlaciones entre las variables del estudio de midkina en adictos a la cocaína y controles: correlación de Pearson cajas grises, correlación de Spearman cajas blancas, correlaciones significativas en negrita, N.A = no aplica.

Aunque el estudio de correlaciones no llegó a mostrar una asociación significativa entre $[MK]_{sue}$ y adicción a la cocaína (Tabla 31), la comparación directa entre los valores de esta citoquina entre adictos en abstinencia y controles sí arrojó diferencias entre ambos grupos (Fig. 19). Cuando se estudiaron los niveles de midkina de los adictos en relación con la abstinencia de cocaína, quedó claramente de manifiesto que la elevación de $[MK]_{sue}$ de estos pacientes estaba específicamente asociada a una abstinencia temprana (menor a un mes de duración, Fig. 20). La duración del consumo previo de cocaína no tuvo influencia sobre los niveles de midkina en los adictos (Fig. 21).

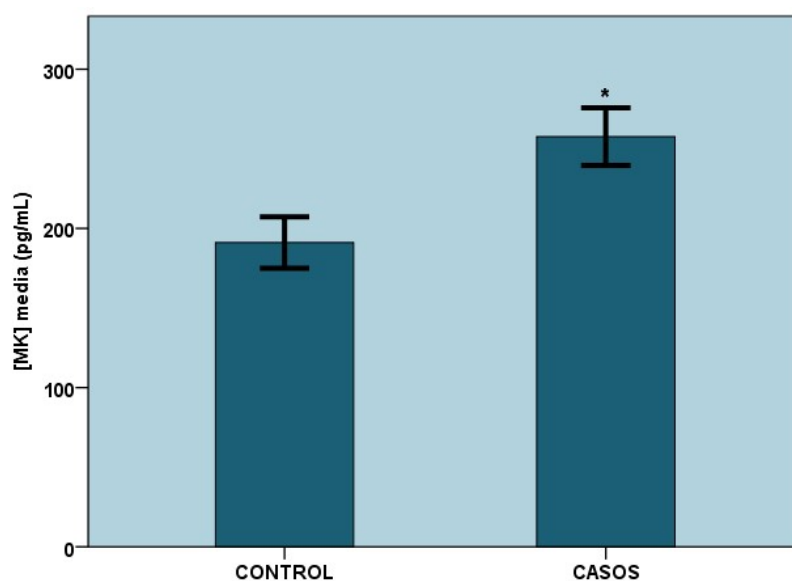


Fig. 19. Niveles de midkina en suero de adictos a la cocaína en abstinencia y sujetos control. Las barras indican media \pm ESM. * $p < 0,01$ vs controles (t-Student).

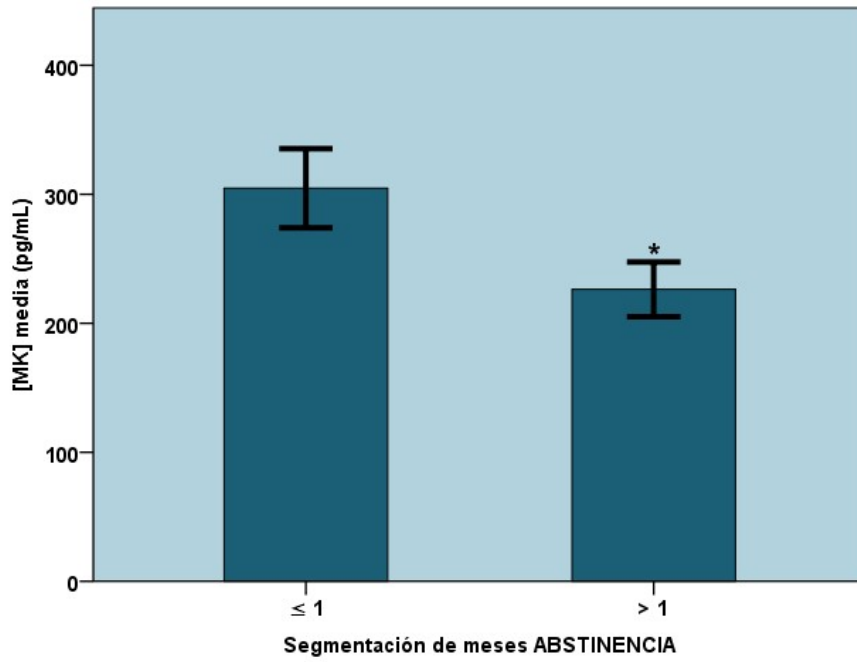


Fig. 20. Niveles de midkina en suero de adictos a cocaína en abstinencia temprana (menos de un mes) o tardía (más de un mes). Las barras indican media \pm ESM. * $p < 0,05$ vs abstinencia temprana (t-Student).

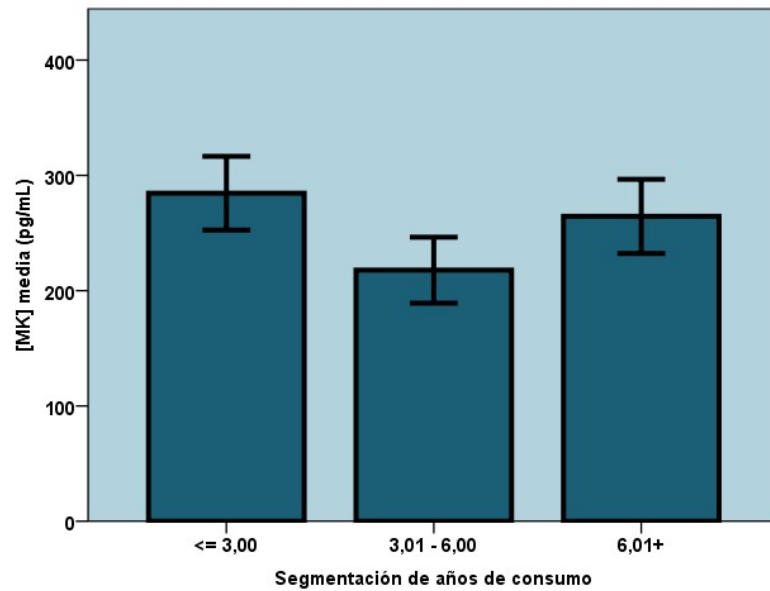


Fig. 21. Niveles de midkina en suero de adictos a la cocaína en función de la duración previa del consumo de cocaína. Las barras indican media \pm ESM.

4.3. ESTUDIO DE POLIMORFISMOS DE LOS GENES CLU, MDK, HRH3 Y CARTPT EN ADICTOS A COCAÍNA Y ALCOHOL Y EN POBLACIÓN CONTROL

La Tabla 32 refleja los polimorfismos que mostraron diferencias significativas entre la población completa de adictos (ya sea con trastorno por uso de cocaína, TUC, o por uso de alcohol, TUA) y la población control (análisis [CSxCT]). Se encontró una relación significativa entre la presencia de adicción y 6 SNP, 4 de ellos del gen CLU y dos del gen HRH3. Cabe poner de manifiesto que la condición de varón estuvo asociada a un mayor riesgo de adicción en este análisis en concreto (OR: 4,08, intervalo de confianza al 95%: 2,99 – 5,56). En el anexo III se muestran en detalle las salidas de las RL en SPSS en las modalidades “hacia delante”, “hacia detrás” y “completa”, tanto en el caso de configurar las variables de exposición como ordinales como en el caso de hacerlo como categóricas.

SNP	Gen	Locus	±	Genotipo	OR	i.c.
rs867232	CLU	Exón del péptido señal	-	A_	0,24	0,06 – 1,00
				AA	0,12	0,03 – 0,50
rs867231	CLU	Exón del péptido señal	+	G_	4,38	1,08 – 17,72
				GG	8,76	2,16 – 35,44
rs11787077	CLU	UTR / Intrón	+	T_	4,39	1,48 – 13,01
				TT	8,79	2,97 – 26,02
rs9331896	CLU	Exón del péptido señal	-	C_	0,26	0,09 – 0,77
				CC	0,13	0,04 – 0,38
rs13042865	HRH3	UTR	+	G_	1,33	1,04 – 1,69
				GG	2,65	2,08 – 3,72
rs3787430	HRH3	Exón 3, zona intracelular	+	C_	1,43	1,05 – 1,93
				CC	2,85	2,11 – 3,86

Tabla 32. Polimorfismos de los genes en estudio significativamente relacionados con la presencia de adicción tras el análisis comparativo de la muestra completa de adictos y controles. ±, mayor riesgo/ menor riesgo de adicción; OR, odds ratio; i.c., intervalo de confianza al 95%.

En la Tabla 33 se recogen los polimorfismos que mostraron diferencias significativas entre los adictos (ya sea con TUC o TUA) y controles apareados con los adictos por edad y sexo (análisis e[CSxCT]). Como puede observarse, los dos polimorfismos del gen HRH3 detectados en el análisis previo (rs74627870 y rs3787430) aparecieron de nuevo en este análisis.

SNP	Gen	Locus	±	Genotipo	OR	i.c.
rs74627870	HRH3	Intrón	+	C_	1,53	1,05 – 2,22
				CC	3,05	2,10 – 4,44
rs3787430	HRH3	Exón 3, zona intracelular	+	CC	9,43	1,19 – 74,96

Tabla 33. Polimorfismos de los genes en estudio significativamente relacionados con la presencia de adicción tras el análisis comparativo de adictos y controles apareados por sexo y edad. ±, mayor riesgo/ menor riesgo de adicción; OR, odds ratio; i.c., intervalo de confianza al 95%.

La Tabla 34 y la Tabla 35 muestran los polimorfismos con diferencias significativas entre los sujetos con trastornos por uso de cocaína (TUC) y controles. En el primer análisis, en el que se incluyeron todas las muestras disponibles ([COxCT], Tabla 34), se detectaron 7 polimorfismos del gen CLU (3 de ellos comunes con el análisis de la población completa de adictos y controles: rs867231, rs11787077 y rs9331896), 3 del gen HRH3 (2 de ellos comunes con los análisis previos de adictos y controles: rs74627870 y rs3787430) y 6 del gen CARTPT. Cuando el análisis comparativo se restringió a sujetos con TUC y controles apareados con ellos por edad y sexo (e[COxCT], Tabla 35), sólo se obtuvieron diferencias para un polimorfismo del gen CLU, 2 del gen HRH3 (los mismos detectados en todos los análisis previos) y un polimorfismo del gen CARTPT.

SNP	Gen	Locus	±	Genotipo	OR	i.c.
rs867231	CLU	Exón del péptido señal	+	G_	9,63	1,28 – 77,81
				GG	19,27	2,56 – 155,62
rs72417182	CLU	Promotor / UTR	-	AG_	0,30	0,11 – 0,89
				AGAG	0,03	0,001 – 0,74
rs9331936	CLU	Proteína	-	TT	0,09	0,01 – 0,88
rs60056423	CLU	Proteína	-	C_	0,14	0,03 – 0,75
				CC	0,07	0,01 – 0,38
rs9331888	CLU	Promotor / UTR	+	G_	3,56	1,05 – 12,86
				GG	7,11	2,10 – 25,72
rs9331896	CLU	Exón del péptido señal	-	CC	0,17	0,03 – 0,99
rs11787077	CLU	UTR / Intrón	+	T_	17,14	2,55 – 115,36
				TT	34,27	5,09 – 230,72
rs7344029	HRH3	UTR	+	CC	7,15	1,18 – 48,53
rs3787430	HRH3	Exón 3, zona intracelular	+	C_	1,51	1,03 – 2,23
				CC	3,03	2,05 – 4,46
rs74627870	HRH3	Intrón	+	C_	1,49	1,01 – 2,22
				CC	2,99	2,01 – 4,44
rs6894603	CARTPT	Promotor lejano	+	GG	3,32	1,14 – 9,73
rs3857383	CARTPT	Promotor lejano	-	T_	0,07	0,005 – 0,91
				TT	0,03	0,002 – 0,455
rs3763153	CARTPT	Promotor lejano	+	C_	3,13	1,35 – 7,27
				CC	6,26	2,70 – 14,54
rs4991862	CARTPT	Promotor lejano	+	T_	3,80	1,56 – 9,27
				TT	7,60	3,11 – 18,54
rs6453132	CARTPT	Promotor lejano	-	C_	0,55	0,31 – 0,98
				CC	0,27	0,16 – 0,49
rs41271753	CARTPT	UTR	+	G_	2,21	1,16 – 4,21
				GG	4,42	2,32 – 8,41

Tabla 34 Polimorfismos de los genes en estudio significativamente relacionados con la presencia de trastorno por uso de cocaína (TUC) tras el análisis comparativo de la muestra completa de adictos y controles. ±, mayor riesgo/ menor riesgo de adicción; OR, odds ratio; i.c., intervalo de confianza al 95%.

SNP	Gen	Locus	±	Genotipo	OR	i.c.
rs9331950	CLU	Intrón	+	GG	13,11	1,23 – 140,07
rs3787430	HRH3	Exón 3, zona intracelular	+	C_	1,69	1,02 – 2,81
				CC	3,38	2,04 – 5,62
rs74627870	HRH3	Intrón	+	C_	1,89	1,01 – 3,55
				CC	3,78	2,02 – 7,09
rs5868607	CARTPT	UTR	+	AA	1,98	1,01 – 3,89

Tabla 35. Polimorfismos de los genes en estudio significativamente relacionados con la presencia de trastorno por uso de cocaína (TUC) tras el análisis comparativo de adictos y controles apareados por edad y sexo. ±, mayor riesgo/ menor riesgo de adicción; OR, odds ratio; i.c., intervalo de confianza al 95%.

La Tabla 36 y la Tabla 37 muestran los polimorfismos con diferencias significativas entre los sujetos con trastorno por uso de alcohol (TUA) y los controles. En el primer análisis, en el que se incluyeron todas las muestras disponibles ([ALxCT], Tabla 36), se detectaron 3 polimorfismos del gen CLU y 1 del gen HRH3. Cuando el análisis comparativo se restringió a sujetos con TUA y controles apareados con ellos por edad y sexo (e[ALxCT], Tabla 37), se obtuvieron diferencias para 2 polimorfismos del gen CLU (uno de ellos ya detectado en el análisis completo) y 2 polimorfismos del gen CARTPT.

SNP	Gen	Locus	±	Genotipo	OR	i.c.
rs34109053	CLU	Promotor / UTR	+	G_	2,46	1,00 – 6,1
				GG	4,92	2,00 – 12,2
rs867232	CLU	Exón del péptido señal	+	A_	0,09	0,01 – 0,72
				AA	0,04	0,006 – 0,36
rs4236673	CLU	Intron	-	A_	0,15	0,04 – 0,49
				AA	0,07	0,02 – 0,25
rs6587298	HRH3	Promotor lejano	-	CC	0,30	0,09 – 0,98

Tabla 36. Polimorfismos de los genes en estudio significativamente relacionados con la presencia de trastorno por uso de alcohol (TUA) tras el análisis comparativo de la muestra completa de adictos y controles. ±, mayor riesgo/ menor riesgo de adicción; OR, odds ratio; i.c., intervalo de confianza al 95%.

SNP	Gen	Locus	±	Genotipo	OR	i.c.
rs34109053	CLU	Promotor / UTR	+	GG	58,45	1,17 – 2911,62
rs9314349	CLU	UTR / Intrón	+	AA	8,66	1,94 – 38,77
rs5868607	CARTPT	UTR	-	A_	0,33	0,12 – 0,9
				AA	0,17	0,06 – 0,45
rs6453132	CARTPT	Promotor lejano	-	TT	0,031	0,002 – 0,45

Tabla 37. Polimorfismos de los genes en estudio significativamente relacionados con la presencia de trastorno por uso de alcohol (TUA) tras el análisis comparativo de adictos y controles apareados por edad y sexo. ±, mayor riesgo/ menor riesgo de adicción; OR, odds ratio; i.c., intervalo de confianza al 95%.

En la Tabla 38 aparecen los polimorfismos relacionados con la presencia de hábitos tóxicos en la población control (análisis [CT²]). En este análisis, los varones mostraron un riesgo significativamente mayor (OR: 4,09, intervalo de confianza al 95%: 2,42 – 6,93). Se detectaron 7 polimorfismos del gen CLU, 4 de ellos previamente asociados a adicciones, y 1 polimorfismo del gen CARTPT, asimismo asociado previamente a adicción.

SNP	Gen	Locus	±	Genotipo	OR	i.c.
rs5868607	CARTPT	UTR	+	A_	1,93	1,07 – 3,47
				AA	3,85	2,14 – 6,94
rs867232	CLU	Exón del péptido señal	-	A_	0,044	0,003 – 0,72
				AA	0,022	0,001 – 0,36
rs9314349	CLU	UTR / Intrón	+	A_	3,12	1,10 – 8,89
				AA	13,40	1,29 – 139,32
rs72417182	CLU	Promotor / UTR	+	AGAG	10,80	1,00 – 117,14
rs9331888	CLU	Promotor / UTR	-	GG	0,03	0,001 – 0,52
rs17515931	CLU	Promotor / UTR	-	GG	0,11	0,02 – 0,78
rs1982229	CLU	UTR / Intrón	-	C_	0,30	0,10 – 0,89
				CC	0,15	0,05 – 0,45
rs867231	CLU	Exón del péptido señal	+	G_	53,48	2,52 – 1135,73
				GG	106,96	5,04 – 2271,46

Tabla 38. Polimorfismos de los genes en estudio significativamente asociados a la presencia de hábitos tóxicos en la población control. ±, mayor riesgo/ menor riesgo de adicción; OR, odds ratio; i.c., intervalo de confianza al 95%.

La Tabla 39 muestra los polimorfismos relacionados con la severidad de la adicción en el conjunto de los individuos con adicciones (TUC y TUA, análisis [CS²]). Dicha severidad fue 3,6 veces mayor en los individuos con TUC. Se detectaron 1 polimorfismo del gen CLU y 2 polimorfismos del gen HRH3, uno de los cuales se había encontrado previamente asociado a la presencia de adicción (rs13042865).

SNP	Gen	Locus	±	Genotipo	OR	i.c.
rs9331950	CLU	Intrón	-	GG	0,05	0,002 – 1,00
rs13042865	HRH3	UTR	-	GG	0,45	0,22 – 2,71
rs6062153	HRH3	Promotor lejano	+	CC	6,19	1,43 – 26,86

Tabla 39. Polimorfismos de los genes en estudio significativamente asociados a la severidad de la adicción en el conjunto de sujetos adictos. ±, mayor riesgo/ menor riesgo de adicción; OR, odds ratio; i.c., intervalo de confianza al 95%.

Cuando se examinaron separadamente los polimorfismos asociados con la severidad de la adicción a cocaína (TUC, análisis [CO²], Tabla 40) y los asociados a la adicción a alcohol (TUA, análisis [AL²], Tabla 41), se detectaron 2 polimorfismos asociados a TUC (uno del gen MDK y el SNP rs13042865 del gen HRH3, previamente a la adicción en general) y un polimorfismo del gen CARTPT asociado a TUA.

SNP	Gen	Locus	±	Genotipo	OR	i.c.
rs13042865	HRH3	UTR	-	GG	0,34	0,12 – 0,93
rs20542	MDK	?	+	GG	8,16	1,06 – 62,87

Tabla 40. Polimorfismos de los genes en estudio significativamente asociados a la severidad de la adicción a cocaína (TUC). ±, mayor riesgo/ menor riesgo de adicción; OR, odds ratio; i.c., intervalo de confianza al 95%.

SNP	Gen	Locus	±	Genotipo	OR	i.c.
rs3857384	CARTPT	Promotor lejano	-	T_	0,0014	≈0 – 0,36
				TT	0,0007	≈0 – 0,18

Tabla 41. Polimorfismos de los genes en estudio significativamente asociados a la severidad de la adicción a alcohol (TUA). ±, mayor riesgo/ menor riesgo de adicción; OR, odds ratio; i.c., intervalo de confianza al 95%.

5. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el conjunto de los tres estudios contemplados en esta tesis doctoral permiten descartar en unos casos y reafirmar en otros la posible utilidad de los biomarcadores seleccionados en el campo de las adicciones.

Partiendo del estudio realizado en fumadores, es preciso poner de manifiesto en primer lugar la solidez de los instrumentos psicométricos escogidos. En este sentido, la correlación encontrada entre DAST y ASSIST confirma una vez más que se trata de herramientas comparables entre sí y solventes en la evaluación de adicciones. Por el contrario, no se ha puesto de manifiesto una asociación significativa entre el test de dependencia a la nicotina de Fagerström (FTND) y las anteriores herramientas. Existen estudios de validación de ASSIST en la población española en los que sí se puso de manifiesto una correlación positiva entre FTND y ASSIST con muestras de pacientes que abusan o dependen del tabaco más amplias que la nuestra ($n = 225$) (88), por lo que causa de esta discrepancia podría estar relacionada con nuestro tamaño muestral. No obstante, hay que mencionar que existen varios estudios en los que se ha encontrado una baja asociación entre las puntuaciones obtenidas en ambos test (69,70,90,91); en uno de estos trabajos, realizado sobre una amplia muestra en una universidad española, sólo se registró una correlación de 0,13 entre ambas escalas (92).

Por otro lado, y también como era de esperar, la intensidad de consumo de tabaco medida en número de cigarrillos consumidos por día correlacionó fuertemente con la puntuación en el test FTND, confirmando así la potencia de este instrumento para medir la dependencia de la nicotina; en este sentido, estudios previos han demostrado que la puntuación en FTND cuantifica principalmente dificultades en mantener la abstinencia debido a la presencia de síntomas de retirada (93), lo que como bien se sabe constituye un fenómeno más asociado a la dependencia física generada

por el tabaco que a la adicción en sí.

Otro resultado que está en la línea de los antecedentes encontrados en la bibliografía y que por tanto refuerza la validez de nuestro estudio fue la correlación obtenida entre los niveles de clusterina en saliva y el IMC de los fumadores. Aunque hasta nuestro conocimiento esta relación no había sido explorada previamente de forma específica, sí se había descrito en varias ocasiones la existencia de una correlación positiva entre clusterina plasmática e IMC (94,95); es más, en el presente trabajo hemos podido reproducir de nuevo esta última correlación al estudiar los niveles séricos de clusterina en los sujetos del estudio de adicción a la cocaína que se comenta en detalle más adelante. En vista de estos resultados, parece plausible que los niveles de clusterina en saliva pudieran estar directamente relacionados con los niveles en sangre, representando así una alternativa cómoda y menos invasiva para estudios como el presente.

Como se ha comentado previamente en la introducción, clusterina había sido identificada por nuestro grupo como un marcador de adicción a la comida en humanos (23); sin embargo, el presente estudio no permite generalizar su posible valor como biomarcador asociado a otras adicciones como la generada por el tabaco ya que no se han encontrado correlaciones con los indicadores de adicción/dependencia de nuestros pacientes. A pesar de ello, tras segmentar nuestra muestra en subgrupos con distinta duración e intensidad de consumo de tabaco pudimos encontrar una asociación significativa entre los niveles de clusterina y el grado de exposición al tabaco. Este resultado se refrendó por el análisis intrasujetos en el que los pacientes exhibieron una reducción muy significativa de sus niveles de clusterina tras un periodo de seis meses en un programa de cesación tabáquica.

El significado de esta relación entre niveles de clusterina y consumo de tabaco es por el momento difícil de interpretar. Como se indicó en la

introducción, las funciones de esta proteína no se conocen con claridad actualmente; la clusterina secretada parece participar en procesos de citoprotección y de reparación tisular, siendo principalmente una proteína antiapoptótica. En algunos casos, este perfil antiapoptótico se ha relacionado con la aparición y virulencia de tumores; sin embargo, en muchos otros, la clusterina parece formar parte de una respuesta protectora y reparadora frente a estrés y daño tisular. Es por ello que se ha venido atribuyendo a la clusterina un papel neuroprotector frente a daño en el tejido nervioso inducido por causas diversas como la isquemia cerebral (96), la excitotoxicidad (97), el estrés celular secundario a deficiencias genéticas (98), el daño traumático cerebral (41) o la deposición de péptido β -amiloide (99). Si se tienen en cuenta esos antecedentes junto con los resultados de la presente investigación, se podría especular que la elevación de los niveles de clusterina podría formar parte de una respuesta homeostática del organismo frente al daño cerebral o de otro tipo inducido por los componentes del tabaco. Sin duda, sería interesante diseñar nuevas investigaciones para validar esta hipótesis.

Al igual que en el caso de clusterina, tampoco se han encontrado asociaciones significativas entre adicción al tabaco y niveles de midkina o CART en saliva, y sólo en el caso de midkina se observó una tendencia a que sus niveles disminuyeran en los fumadores tras seis meses de abstinencia, si bien este resultado no fue concluyente. Midkina se había identificado en trabajos previos como un factor de protección frente al daño producido por cocaína, anfetamina y opiáceos en modelos animales e *in vitro* (49,50); estos hallazgos permitían hipotetizar que este efecto podría extenderse a otras drogas de abuso, lo que no hemos podido confirmar en el caso de la nicotina. Algo semejante ocurre con CART, un péptido profundamente involucrado en otro tipo de adicciones (64–66). Es posible por tanto que realmente no exista ninguna asociación transversal común entre midkina o CART y el distinto abanico de adicciones, aunque también puede ocurrir que la posible asociación de ambos péptidos con la adicción

tabáquica no haya sido detectada en nuestro estudio por alguna razón. En el caso de midkina, por ejemplo, es posible que el hecho de que las determinaciones se hayan efectuado en saliva haya podido enmascarar la asociación, ya que esta citoquina se produce en grandes cantidades en las glándulas salivares (100) y esto puede prevenir la observación de diferencias que quizá fueran observables en otros fluidos biológicos. Por si este fuera el caso, sería interesante realizar un análisis adicional de los niveles de midkina y CART en el suero de pacientes de adicción tabáquica, aunque tampoco hay que olvidar que las adicciones son fenómenos cuya base biológica fundamental se sitúa en zonas muy concretas del cerebro y que los cambios neuroquímicos locales que están involucrados pueden no tener ningún reflejo cuantificable en fluidos biológicos periféricos.

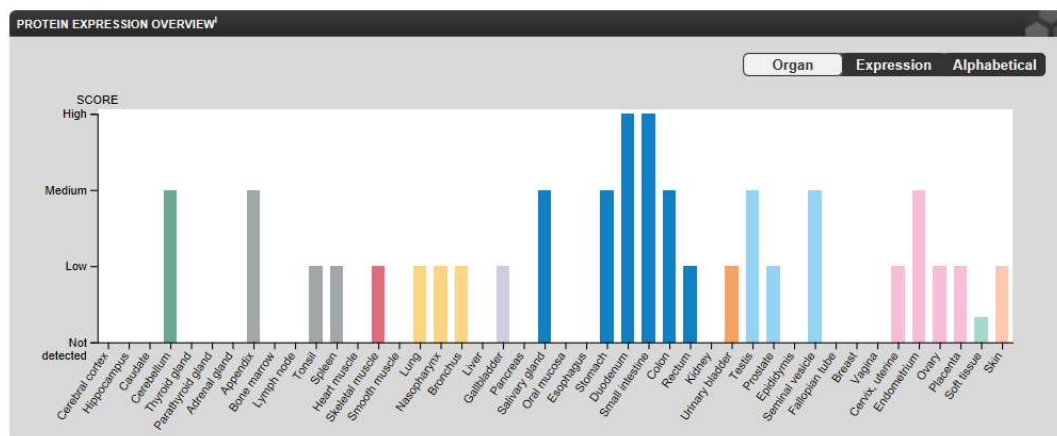


Fig. 22. . Expresión de MK en los diferentes órganos. Disponible en (100)

De forma semejante a lo previamente comentado en el estudio del tabaco, existen diversos datos que apoyan la validez de los instrumentos utilizados y las mediciones efectuadas en nuestro estudio de clusterina y midkina en suero de cocainómanos en abstinencia. En ese sentido, la correlación registrada entre las variables que cuantifican la duración del consumo de cocaína y el consecuente trastorno por uso de esta droga respalda por una parte el rigor de la categorización psicométrica de los pacientes, mientras que las asociaciones entre clusterina sérica e IMC y entre midkina y sexo

(esta última sólo como tendencia) soportan por otro lado la fiabilidad de las analíticas, al ir en la misma dirección que los antecedentes de la bibliografía y/o los resultados previamente obtenidos en el estudio de fumadores. En este contexto, y de forma análoga al caso del tabaco, nuestros resultados no permiten confirmar la hipótesis inicial de que clusterina podría comportarse como un marcador asociado a cualquier tipo de adicción, ya que tampoco se ha encontrado aquí correlación alguna entre los niveles séricos de clusterina y las diversas variables asociadas al consumo de cocaína. Aunque en verdad el estudio se ha realizado en muestras de pacientes que están en condiciones de abstinencia, lo que puede haber determinado la desaparición de cambios biológicos estrictamente paralelos a la adicción, en el caso de que existiese una asociación entre clusterina plasmática y adicción a cocaína hubiera sido esperable que al menos se detectase algún tipo de cambio del analito en condiciones de abstinencia temprana, cuando se ha descrito que las alteraciones asociadas al consumo de cocaína son muy manifiestas (82). Precisamente este último efecto es el que hemos encontrado en el caso de midkina, cuyos niveles séricos estuvieron marcadamente incrementados en aquéllos cocainómanos que se hallaban en su primer mes de abstinencia; este último resultado concuerda con la íntima relación entre midkina y adicción a los psicoestimulantes que había sido sugerida por los estudios preclínicos anteriormente referenciados, y recomienda progresar en el conocimiento del significado fisiológico de esta asociación, que bien podría consistir en una respuesta neuroprotectora mediada por midkina tal y como se ha sugerido en trabajos previos (49).

El estudio genético realizado en pacientes con trastorno por uso de cocaína (TUC) y/o trastorno por uso de alcohol (TUA) constituye sin duda el componente más ambicioso de nuestro trabajo, tanto por el elevado número de casos y controles incluidos (1000 muestras de DNA en total), como por la potencia y fiabilidad del método de genotipado escogido y la compleja elaboración de los resultados obtenidos. Los parámetros de

control de las RL llevadas a cabo muestran el buen ajuste de los correspondientes modelos y, por lo tanto, su utilidad para el estudio de las asociaciones entre los SNP seleccionados y los trastornos adictivos considerados. Los conjuntos de datos completos utilizados en las comparaciones de casos versus controles ([CSxCT], [ALxCT] y [COxCT]), tienen la ventaja de su potencia, derivada de su elevado tamaño muestral. Sin embargo, existe en ellos un desequilibrio en la variable sexo entre los casos y los controles, ya que existen mayor número de hombres diagnosticados de trastornos adictivos, que de mujeres (5); no está documentado si los motivos son culturales o biológicos. La utilización de RL para estudiar la asociación entre los SNP seleccionados y los trastornos por uso de drogas, al realizar el ajuste de sus parámetros a través de funciones de verosimilitud, mitiga el riesgo de la atribución errónea de estas asociaciones desde covariables desequilibradas, como es el sexo en este caso, hacia el resto de variables. A pesar de ello, y con el fin de incrementar aún más la fiabilidad de los resultados, se procedió a generar conjuntos adicionales de datos con casos y controles apareados por sexo y edad (e[CSxCT], e[ALxCT] y e[COxCT]): Estos conjuntos de datos eliminan por completo la distorsión que pudiera ser debida al desequilibrio en la variable sexo, pero a cambio son menos potentes que los completos debido a su menor tamaño muestral. Es por ello que en esta investigación se han considerado asociados los SNP que aparecen como significativos en los resultados de casos vs controles, siempre que esto ocurriese simultáneamente en los dos conjuntos de datos correspondientes: el apareado y el completo. Como es lógico, estas consideraciones no aplican en los casos de comparación de “casos entre sí” ni de “controles entre sí”, que estudian posibles asociaciones de SNP con la severidad del trastorno adictivo y con la presencia de hábitos tóxicos entre controles, respectivamente. Aplicando estos criterios de exigencia, en lo sucesivo nos centraremos exclusivamente en la discusión de los SNP que los cumplen, lo cual no excluye que el resto de los SNP que aparecen en los resultados como diferencialmente distribuidos en los análisis comparativos intergrupos

podieran tener también un efecto real.

La Tabla 42 trata de recopilar los resultados más importantes que pueden derivarse de todos estos análisis y facilitar así su comprensión. Partiendo de los conjuntos de datos generales, que incluyen tanto pacientes con TUA como con TUC, y considerando los análisis CSxCT y e[CSxCT] previamente definidos, los SNP que se han identificado como diferencialmente distribuidos entre casos y controles podrían considerarse en principio determinantes genéticos comunes a los dos trastornos adictivos estudiados, y por lo tanto, con una relevancia transversal; esto último quedaría refrendado si los mismos SNP estuvieran también diferencialmente distribuidos entre TUC y controles y además entre TUA y controles por separado, lo que no ocurre en ningún caso. Es por ello que la posible transversalidad del riesgo adictivo asociado a los SNP rs6062153 del gen HRH3 y rs9331950 del gen CLU queda pendiente de estudio y confirmación en investigaciones posteriores. En el caso en que los SNP diferencialmente distribuidos entre casos y controles estuvieran también diferencialmente distribuidos entre TUC y controles o bien entre TUA y controles, entonces podrían considerarse específicamente relacionados con el riesgo de adicción a la cocaína o al alcohol respectivamente; esto es lo que ocurre con rs3787430 (gen HRH3) en el caso de cocaína, por lo que puede afirmarse que este polimorfismo está claramente asociado a la presencia de TUC.

La interpretación biológica de esta última asociación, así como de la del resto de asociaciones relacionadas con el gen HRH3 que se van a comentar más adelante, es por el momento muy aventurada, al no conocerse en detalle las consecuencias funcionales de los SNP identificados; sin embargo, los datos refuerzan la hipótesis de que el receptor HRH3 podría ser relevante en la adicción a psicoestimulantes, como se ha sugerido en algunas investigaciones (30). El SNP rs3787430 puede tener implicaciones sobre la función del receptor ya que se

encuentra en un exón del gen, y el hecho de que una variante genética del receptor H₃ de histamina pueda estar asociada a TUC no es de extrañar si tenemos en cuenta que este receptor está estrechamente involucrado en el control de la transmisión dopaminérgica central, como ya se ha indicado en la introducción (25,29). Este SNP se ha asociado en otras investigaciones con la eficiencia de la risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia en población china (36,101), lo que ofrecería una posible explicación de nuestros resultados a través de una posible modulación genética de la transmisión dopaminérgica. En relación con esto, está documentada la posible actuación del tono histaminérgico como mecanismo homeostático de control del efecto de las sustancias adictivas, a través de la modulación de la transmisión dopaminérgica mediada por el heteroreceptor HRH3 (102). Así, los genotipos de este receptor cuya consecuencia sea una menor funcionalidad del mismo, podría esperarse que estuvieran relacionados con un menor control sobre las vías dopaminérgicas por parte del tono histaminérgico y, en consecuencia, con un mayor impacto de los efectos de drogas que actúen principalmente sobre las vías dopaminérgicas, como son los psicoestimulantes y los antipsicóticos. De acuerdo con esta hipótesis, un déficit funcional del receptor HRH3 debido a causas genéticas, podría incrementar el efecto de los psicoestimulantes (y su potencial adictivo), de un modo similar a la potenciación observada tras una reducción farmacológica de su función mediante el empleo de antagonistas como son la tioperamida o el clobenpropit (30). Para confirmar esta hipótesis, deberían estudiarse las consecuencias funcionales de las variantes genéticas identificadas en nuestro estudio en el receptor HRH3.

El hecho de que la distribución diferencial de un determinado polimorfismo aparezca únicamente entre sujetos con TUC y controles, y no en otras comparaciones entre casos y controles, otorga teóricamente a dicho SNP un valor potencial como biomarcador específico de riesgo de abuso de cocaína, aunque esta relación pudiera ser en principio menos consistente

que la del SNP previamente mencionado. En esta categoría se sitúa rs74627870 del gen HRH3, un polimorfismo esta vez intrónico que como tal podría estar relacionado con *splicing* alternativo para subrayar aún más la relación entre este receptor y el riesgo de adicción a cocaína.

Además de los SNP asociados a la presencia o ausencia de TUC, son especialmente importantes los SNP asociados a la severidad del trastorno entre aquellos individuos que ya lo sufren. En nuestro caso hemos llevado a cabo este estudio mediante los análisis [CS²] y [CO²] habiendo encontrado una asociación significativa de la severidad del TUC con un nuevo polimorfismo intrónico del gen HRH3 (rs3042865). Por tanto, el gen HRH3 no sólo parece influir en el riesgo de que aparezca una adicción a cocaína, sino también en la gravedad de los trastornos generados por el consumo de la droga. Además, en estos análisis aparece el único SNP estudiado del gen MDK, rs20542, lo que se une a los datos del estudio de niveles de midkina en el suero de cocainómanos para subrayar aún más la relación de esta citoquina con la severidad de la adicción a la cocaína. Estos resultados se suman a los estudios experimentales realizados en modelos animales que atribuyen a midkina un papel crítico en la limitación de los efectos tóxicos y las propiedades adictivas de los psicoestimulantes; así, se ha descrito que ratones *knockout* del gen de midkina muestran una mayor astrogliosis en el estriado tras la administración de anfetamina (53) y son más resistentes a la extinción del condicionamiento preferencial inducido por cocaína (54). Para la interpretación biológica de nuestro hallazgo sería crucial dilucidar si la homocigosis del alelo G en el SNP rs20542, situación identificada como factor de riesgo, conlleva una menor presencia de midkina o una disminución de su actividad intrínseca o afinidad por sus dianas biológicas, todo lo cual podría redundar teóricamente en una disminución de la respuesta homeostática ante la presencia de cocaína.

En el caso del alcohol, y siguiendo el mismo tipo de análisis, nuestro estudio

ha permitido identificar un SNP del gen CLU asociado a la presencia de TUA y un polimorfismo del gen CARTPT asociado a la severidad del trastorno. Como ya se ha comentado, hasta el momento no se han descrito asociaciones entre clusterina y adicciones a drogas de abuso, existiendo un único antecedente de relación entre clusterina y adicción a la comida en humanos cuyo mecanismo biológico no está aún bien establecido (23). El resultado ahora obtenido justifica la realización de estudios comparativos tanto en modelos animales como en humanos con el fin de avanzar en el conocimiento de posibles mecanismos comunes entre ambos tipos de adicciones. En el caso de CART sí habíamos encontrado un antecedente que relacionaba una variante genética (rs2239670) con la dependencia al alcohol en una población asiática (61), por lo que nuestro resultado supone una evidencia adicional de la relación entre CART y la susceptibilidad individual a los efectos adictivos del alcohol y recomienda especialmente el diseño de estudios genéticos amplios y completos que exploren esta relación en detalle.

La última parte de nuestro estudio genético se centró en considerar genotipos asociados al consumo esporádico de alcohol y tabaco (análisis [CT²]). Teóricamente, la detección de SNP asociados a este tipo de hábitos podría permitir disponer de biomarcadores de riesgo adictivo con finalidad preventiva, máxime si alguno de ellos fuera también detectado como asociado a adicción en los individuos que desarrollan finalmente un trastorno asociado al uso de drogas. De esta forma, nuestro estudio ha identificado 7 polimorfismos de CLU y uno de CARTPT asociados al consumo ocasional de drogas legales, aunque ninguno de ellos figura entre los directamente relacionados con la presencia o severidad de TUA o TUC en individuos adictos. Por tanto, el potencial predictivo de todos estos SNP queda por confirmar. Uno de ellos, el rs9331888 del gen CLU, también ha sido relacionado con el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer (103), lo que abre la interesante posibilidad de que pudieran existir a este nivel mecanismos genéticos comunes en la predisposición a las adicciones

y a las enfermedades degenerativas, reforzando así aún más la interrelación previamente descrita por diversos autores y por nuestro propio grupo (49).

POTENCIA ASOCIACIÓN	SNP	GEN	ALELO	FENOTIPO	TIPO ASOCIACIÓN
Considerados como asociados	rs34109053	CLU	G	TUA	Mayor presencia
	rs3857384	CARTPT	T	TUA	Menor severidad
	rs13042865	HRH3	G	TUC	Menor severidad
	rs3787430	HRH3	C	TUC	Mayor Presencia
	rs74627870	HRH3	C	TUC	Mayor Presencia
	rs20542	MDK	G	TUC	Mayor severidad
Pendientes de confirmar su asociación en posteriores estudios	rs17515931	CLU	G	Hábitos tóxicos	Menor presencia
	rs867232	CLU	A	Hábitos tóxicos	Menor presencia
	rs1982229	CLU	C	Hábitos tóxicos	Menor presencia
	rs72417182	CLU	AG	Hábitos tóxicos	Mayor presencia
	rs867231	CLU	G	Hábitos tóxicos	Mayor Presencia
	rs9314349	CLU	A	Hábitos tóxicos	Mayor presencia
	rs9331888	CLU	G	Hábitos tóxicos	Menor presencia
	rs5868607	CARTPT	A	Hábitos tóxicos	Mayor presencia
	rs9331950	CLU	G	TUA + TUC	Menor severidad
	rs6062153	HRH3	C	TUA + TUC	Mayor severidad

Tabla 42. Asociación entre SNP de los genes en estudio y trastornos por uso de sustancias (Cocaína: TUC; alcohol: TUA) o consumo ocasional de alcohol y tabaco (hábitos tóxicos).

6. CONCLUSIONES

El nivel de clusterina en saliva es un biomarcador potencial de exposición al tabaco, ya que está significativamente incrementado en fumadores con hábito de muy larga duración o elevado consumo diario de cigarrillos. Sin embargo, la concentración de clusterina no satisface los criterios de un biomarcador de dependencia o adicción al tabaco, ya que no está relacionada con las puntuaciones de los pacientes en los test psicométricos.

El nivel de midkina en suero es un biomarcador potencial de adicción a la cocaína, ya que aparece significativamente incrementado en los cocainómanos durante la abstinencia temprana, pero no tras una abstinencia más prolongada.

Los SNP rs3787430 y rs74627870 del gen HRH3 son biomarcadores potenciales del riesgo de adicción a la cocaína, ya que muestran una distribución significativamente diferente entre adictos y controles. Por otra parte, el SNP rs13042865 del mismo gen es un biomarcador potencial de la severidad de la adicción que presentan los individuos con trastorno por uso de cocaína.

El SNP rs20542 del gen MDK es un biomarcador potencial de la severidad de la adicción que presentan los individuos con trastorno por uso de cocaína.

El SNP rs34109053 del gen CLU es un biomarcador potencial del riesgo de adicción al alcohol ya que muestra una distribución significativamente diferente entre adictos y controles.

El SNP rs3857384 del gen CARTPT es un biomarcador potencial de la severidad de la adicción que presentan los individuos con trastorno por uso de alcohol.

El estudio genético efectuado ha permitido identificar diversos SNP adicionales a los anteriores aparentemente relacionados de forma transversal o específica con los trastornos por abuso de cocaína o de alcohol, así como con el consumo recreativo ocasional de tabaco o alcohol. Todos estos polimorfismos requieren confirmación como biomarcadores de riesgo de adicción en estudios posteriores.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Smith DE. Editor's note: The process addictions and the New ASAM definition of addiction. *J Psychoactive Drugs*. 2012;44(1):1–4.
2. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*. Fifth. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
3. Nations U. *World Drug Report 2018*. United Nations Office on Drugs and Crime. 2018.
4. Slemmer JE, Haasdijk ED, Engel DC, Plesnila N, Weber JT. Aldolase C-positive cerebellar Purkinje cells are resistant to delayed death after cerebral trauma and AMPA-mediated excitotoxicity. *Eur J Neurosci*. 2007;26(3):649–56.
5. EMCDDA. *European Drug Report 2019 Trends and Developments*. Eur Drug Rep. 2019;94.
6. World Health Organization (WHO). *ATLAS on substance use (2010)*. Management Subst Abus. 2010;
7. Pallardo Fernández I. Agonistas parciales, moduladores bioquímicos con múltiples aplicaciones. *Psiquiatría Biológica*. 2016.
8. Baño rodrigo MD, López garcía ML, Guillén Ilera JL. De metadona a buprenorfina. La inducción del tratamiento. *Trastor Adict*. 2013;
9. Presta J, Coloccini R. Alcoholismo. Tratamiento. In: *Fármacos anticraving*. 2008. p. 510–3.
10. Qian L, Cantrell FL. Disulfiram. In: *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*. Elsevier; 2014. p. 208–9.
11. Mitcheson L, Maslin J, Meynen T, Morrison T, Hill R, Wanigaratne S. *Applied Cognitive and Behavioural Approaches to the Treatment of Addiction: A Practical Treatment Guide*. Applied Cognitive and Behavioural Approaches to the Treatment of Addiction: A Practical Treatment Guide. 2010.
12. Bierut LJ. Genetic Vulnerability and Susceptibility to Substance Dependence. *Neuron*. 2011;69(4):618–27.
13. Kwako LE, Momenan R, Litten RZ, Koob GF, Goldman D. Review: Addictions Neuroclinical Assessment: A Neuroscience-Based

- Framework for Addictive Disorders. *Biol Psychiatry*. 2015;
14. Blum K, Barh D, Chen L.C. A, Giordano J, Borsten J, Chen J.H. T, et al. The Addictive Brain: All Roads Lead to Dopamine. *J Psychoactive Drugs*. 2012;44(2):134–43.
 15. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: exploring the brain*. 4rd ed. Philadelphia [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
 16. Tomasi D, Volkow ND. Striatocortical pathway dysfunction in addiction and obesity: differences and similarities. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013;48(1):1–19.
 17. Zhou Y, Proudnikov D, Yuferov V, Kreek MJ. Drug-induced and genetic alterations in stress-responsive systems: Implications for specific addictive diseases. *Brain Res*. 2010;1314:235–52.
 18. Lalanne L, Ayranci G, Kieffer BL, Lutz P-E. The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back. *Front Psychiatry*. 2014;5:1–17.
 19. Plaza-Zabala A. *Involvement of the hypocretin/orexin system in the addictive properties of nicotine*. Universitat Pompeu Fabra; 2012.
 20. Alleva L, Tirelli E, Brabant C. Therapeutic potential of histaminergic compounds in the treatment of addiction and drug-related cognitive disorders. *Behav Brain Res*. 2013;237(1):357–68.
 21. Piazza P, Deroche-Gamonet V. A multistep general theory of transition to addiction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;229(3):387–413.
 22. Alguacil LF, Perez-Garcia C, Bocos C, Herradon G, Toda S. The contribution of genomic and proteomic techniques to the study of the pathogenesis of mental disorders and to the development of Psychopharmacology. In: Domino EF, editor. *History of Psychopharmacology, Vol 3*. Arlington, MA, USA: NPP Books; 2014. p. 489–522.
 23. Rodríguez-Rivera C, Pérez-García C, Muñoz-Rodríguez JR, Vicente-Rodríguez M, Polo F, Ford RM, et al. Proteomic Identification of Biomarkers Associated with Eating Control and Bariatric Surgery

- Outcomes in Patients with Morbid Obesity. *World J Surg.* 2019;
24. Gavin DR, Ross HE, Skinner HA. Diagnostic Validity of the Drug Abuse Screening Test in the Assessment of DSM-III Drug Disorders. *Br J Addict.* 1989;84(3):301–7.
 25. Panula P, Nuutinen S, Miszkiel J, Kruk M, McCreary AC, Przegalinski E, et al. The histaminergic network in the brain: basic organization and role in disease. Vol. 14; 63, *PHARMACOLOGICAL REPORTS.* Nature Publishing Group; 2011. p. 472; 1553-487; 1559.
 26. Brabant C, Alleva L, Quertemont E, Tirelli E. Involvement of the brain histaminergic system in addiction and addiction-related behaviors: A comprehensive review with emphasis on the potential therapeutic use of histaminergic compounds in drug dependence. *Progress in Neurobiology.* 2010.
 27. Vanhanen J, Nuutinen S, Lintunen M, Mäki T, Rämö J, Karlstedt K, et al. Histamine is required for H3 receptor-mediated alcohol reward inhibition, but not for alcohol consumption or stimulation. *Br J Pharmacol.* 2013;170(1):177–87.
 28. Pérez-García C, Morales L, Cano MV, Sancho I, Alguacil LF. Effect of Thyoperamide on the Conditional Place Preference and the Physical Dependence Induced by Morphine in Rat. *Pharmacol Rev Commun.* 1999;10(4):291–8.
 29. Ellenbroek BA, Ghiabi B. The other side of the histamine H3 receptor. *Trends Neurosci.* 2014;
 30. Munzar P, Tanda G, Justinova Z, Goldberg SR. Histamine H3 receptor antagonists potentiate methamphetamine self-administration and methamphetamine-induced accumbal dopamine release. *Neuropsychopharmacology.* 2004;
 31. Panula P. Histamine, histamine H 3 receptor, and alcohol use disorder. *British Journal of Pharmacology.* 2019.
 32. Bahi A, Sadek B, Schwed SJ, Walter M, Stark H. Influence of the novel histamine H3 receptor antagonist ST1283 on voluntary alcohol consumption and ethanol-induced place preference in mice.

- Psychopharmacology (Berl). 2013;228(1):85–95.
33. Brabant C, Charlier Y, Navacerrada MES, Alleva L, Tirelli E. Action of Pitolisant on the stimulant and rewarding effects of cocaine in mice. *Eur J Pharmacol*. 2016;
 34. Cheng Z, Phokaew C, Chou YL, Lai D, Meyers JL, Agrawal A, et al. A regulatory variant of CHRM3 is associated with cannabis-induced hallucinations in European Americans. *Transl Psychiatry*. 2019;
 35. (NCBI) NC for BI. dbSNP: Database of Single Nucleotide Polimorfisms (SNP) [Internet]. Vol. 2016, DSM V. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2016. p. 481–589. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>
 36. Wei Z, Wang L, Zhang M, Xuan J, Wang Y, Liu B, et al. A pharmacogenetic study of risperidone on histamine H3 receptor gene (HRH3) in Chinese Han schizophrenia patients. *J Psychopharmacol*. 2012;
 37. Patnaik R, Sharma A, Skaper SD, Muresanu DF, Lafuente JV, Castellani RJ, et al. Histamine H3 inverse agonist BF 2649 or antagonist with partial h4 agonist activity clobenpropit reduces amyloid beta peptide-induced brain pathology in alzheimer’s disease. *Mol Neurobiol*. 2018;
 38. Millán-Guerrero RO, Baltazar-Rodríguez LM, Cárdenas-Rojas MI, Ramírez-Flores M, Isais-Millán S, Delgado-Enciso I, et al. A280V Polymorphism in the Histamine H3 Receptor as a Risk Factor for Migraine. *Arch Med Res*. 2011;42(1):44–7.
 39. Jones SE, Jomary C. Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002;34(5):427–31.
 40. Nuutinen T, Suuronen T, Kauppinen A, Salminen A. Clusterin: A forgotten player in Alzheimer’s disease. *Brain Res Rev* TA - TT -. 2009;61(2):89–104.
 41. Huang Z, Cheng C, Jiang L, Yu Z, Cao F, Zhong J, et al. Intraventricular apolipoprotein ApoJ infusion acts protectively in Traumatic Brain Injury. *J Neurochem* TA - TT -. 2016;136(5):1017–

- 25.
42. Athanas KM, Mauney SL, Woo T-UW. Increased extracellular clusterin in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;169(1–3):381–5.
 43. Thambisetty M, Simmons A, Velayudhan L, Hye A, Campbell J, Zhang Y, et al. Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;
 44. Freeman WM, Nader MA, Nader SH, Robertson DJ, Gioia L, Mitchell SM, et al. Chronic cocaine-mediated changes in non-human primate nucleus accumbens gene expression. *J Neurochem.* 2001;
 45. Javors MA, Johnson BA. Current status of carbohydrate deficient transferrin, total serum sialic acid, sialic acid index of apolipoprotein J and serum β -hexosaminidase as markers for alcohol consumption. Vol. 98, *Addiction.* 2003. p. 45–50.
 46. Wurst FM, Thon N, Weinmann W, Tippetts S, Marques P, Hahn JA, et al. Characterization of Sialic Acid Index of Plasma Apolipoprotein J and Phosphatidylethanol During Alcohol Detoxification-A Pilot Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012 Feb;36(2):251–7.
 47. Rodriguez-Rivera C, Perez-Garcia C, Munoz-Rodriguez J, Vicente-Rodriguez M, Polo F, Ford R, et al. P.6.f.003 Identification of food craving biomarkers and potential drug targets in obesity: clusterin and serum amyloid p-component. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;
 48. Muramatsu T. Structure and function of midkine as the basis of its pharmacological effects: Structure and function of midkine. *Br J Pharmacol.* 2014;171(4):814–26.
 49. Alguacil LF, Herradón G. Midkine and pleiotrophin in the treatment of neurodegenerative diseases and drug addiction. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2015 Jul 1;10(1):28–33.
 50. Herradon G, Perez-Garcia C. Targeting midkine and pleiotrophin signalling pathways in addiction and neurodegenerative disorders: recent progress and perspectives. *Br J Pharmacol.* 2014;(4):837.

51. Chen H, He D, Lasek AW. Midkine in the mouse ventral tegmental area limits ethanol intake and *Ccl2* gene expression. *Genes, Brain Behav.* 2017;
52. García-Pérez D, Laorden ML, Milanés MV. Acute Morphine, Chronic Morphine, and Morphine Withdrawal Differently Affect Pleiotrophin, Midkine, and Receptor Protein Tyrosine Phosphatase β/ζ Regulation in the Ventral Tegmental Area. *Mol Neurobiol.* 2017;
53. Gramage E, Martín YB, Ramanah P, Pérez-García C, Herradón G. Midkine regulates amphetamine-induced astrogliosis in striatum but has no effects on amphetamine-induced striatal dopaminergic denervation and addictive effects: functional differences between pleiotrophin and midkine. *Neuroscience.* 2011;190:307–17.
54. Gramage E, Pérez-García C, Vicente-Rodríguez M, Bollen S, Rojo L, Herradón G. Regulation of extinction of cocaine-induced place preference by midkine is related to a differential phosphorylation of peroxiredoxin 6 in dorsal striatum. *Behav Brain Res.* 2013;
55. Rogge G, Jones D, Hubert GW, Lin Y, Kuhar MJ. CART peptides: regulators of body weight, reward and other functions. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Oct;9(10):747–58.
56. Douglass J, McKinzie AA, Couceyro P. PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. *J Neurosci.* 1995;
57. Lau J, Herzog H. CART in the regulation of appetite and energy homeostasis. *Front Neurosci.* 2014;
58. Fagergren P, Hurd Y. CART mRNA expression in rat monkey and human brain: Relevance to cocaine abuse. *Physiol Behav.* 2007;
59. Jaworski JN, Jones DC. The role of CART in the reward/reinforcing properties of psychostimulants. *Peptides.* 2006.
60. Kuhar MJ, Adams S, Dominguez G, Jaworski J, Balkan B. CART peptides. *Neuropeptides.* 2002;
61. Jung SK, Hong MS, Suh GJ, Jin SY, Lee HJ, Kim BS, et al. Association between polymorphism in intron 1 of cocaine- and

- amphetamine-regulated transcript gene with alcoholism, but not with bipolar disorder and schizophrenia in Korean population. *Neurosci Lett*. 2004;
62. Lohoff FW, Bloch PJ, Weller AE, Nall AH, Doyle GA, Buono RJ, et al. Genetic variants in the cocaine- and amphetamine-regulated transcript gene (CARTPT) and cocaine dependence. *Neurosci Lett*. 2008;
 63. Busto A, Souza RP, Lobo DSS, Shaikh SA, Zawertailo LA, Busto UE, et al. Cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) gene in the comorbidity of schizophrenia with alcohol use disorders and nicotine dependence. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2010;
 64. Kuhar MJ. CART Peptides and Drugs of Abuse: A Review of Recent Progress. *J Drug Alcohol Res*. 2016;
 65. James MH, Charnley JL, Jones E, Levi EM, Yeoh JW, Flynn JR, et al. Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript (CART) signaling within the paraventricular thalamus modulates cocaine-seeking behaviour. *PLoS One*. 2010;
 66. Jaworski JN, Hansen ST, Kuhar MJ, Mark GP. Injection of CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) peptide into the nucleus accumbens reduces cocaine self-administration in rats. *Behav Brain Res*. 2008;
 67. Salas E, Bocos C, Castillo C Del, Pérez-García C, Morales L, Alguacil LF. Assessing addiction vulnerability with different rat strains and place preference procedures: the role of the cocaine and amphetamine-regulated transcript. *Behav Pharmacol*. 2013;24(5 and 6).
 68. Validation of the Spanish version of the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): Validación de la versión española del Test de Detección de Uso de Alcohol, Tabaco y otras Sustancias (ASSIST). *Psicothema*. 2014;180.
 69. Etter JF. A comparison of the content-, construct- and predictive

- validity of the cigarette dependence scale and the Fagerström test for nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2005;
70. Courvoisier DS, Etter JF. Comparing the predictive validity of five cigarette dependence questionnaires. *Drug Alcohol Depend.* 2010;
 71. DiFranza JR, Wellman RJ, Savageau JA, Beccia A, Ursprung WWSA, McMillen R. What Aspect of Dependence Does the Fagerström Test for Nicotine Dependence Measure? *ISRN Addict.* 2013;
 72. Gálvez BP, Fernández LG, M^o Pura de VM, M^o Angustias OV, Lafuente ML. Validación Española Del Drug Abuse Screening Test (Dast-20 Y Dast-10). *Heal Addict / Salud y Drog.* 2010;10(1):35–50.
 73. Ramachandran P, Boontheung P, Pang E, Yan W, Wong DT, Loo JA. Comparison of N-linked Glycoproteins in Human Whole Saliva, Parotid, Submandibular, and Sublingual Glandular Secretions Identified using Hydrazide Chemistry and Mass Spectrometry. *Clin Proteomics.* 2008;4(3):80–104.
 74. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratziau C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: A high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J.* 2007;
 75. Fagerström K, Balfour DJ. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006;
 76. OMS. La prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST). Oms. 2011.
 77. Motulsky HJ, Brown RE. Detecting outliers when fitting data with nonlinear regression - A new method based on robust nonlinear regression and the false discovery rate. *BMC Bioinformatics.* 2006;
 78. Torrens M, Serrano D, Astals M, Pérez-Domínguez G, Martín-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: Validity of the Spanish versions of the psychiatric research interview for substance and mental disorders and the structured clinical interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry.* 2004;

79. GUZE SB. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Am J Psychiatry. 1995;
80. DSM IV-TR. In: Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. 2010.
81. Miele GM, Carpenter KM, Smith Cockerham M, Trautman KD, Blaine J, Hasin DS. Substance Dependence Severity Scale (SDSS): reliability and validity of a clinician-administered interview for DSM-IV substance use disorders LK - <https://ucm.on.worldcat.org/oclc/93785273>. Drug alcohol Depend TA - TT -. 2000;59(1):63.
82. Pathiraja A, Marazziti D, Cassano GB, Diamond BI, Borison RL. Phenomenology and neurobiology of cocaine withdrawal: Are they related? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995;
83. Ragoussis J, Elvidge GP, Kaur K, Colella S, Fisher EMCE. Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation, Time-of-Flight Mass Spectrometry in Genomics Research. Vol. 2, PLoS Genetics. 2006.
84. Kleinbaum DG, Klein MTA-TT-. Logistic regression a self-learning text LK - <https://ucm.on.worldcat.org/oclc/685180239>. 3rd ed. NV. New York: Springer; 2010. (Statistics for biology and health).
85. Cerda J, Vera C, Rada G. Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. Rev médica Chile. 2013;141:1329–35.
86. Antonio V-M, Francisco G-S, Juan RL, Esperanza TL, Fermín F-C, Antonio J R, et al. Spanish Adaptation Of The Substance Dependence Severity Scale: Preliminar Results LK - <https://ucm.on.worldcat.org/oclc/5649687624>. Adicciones TA - TT -. 2013;25(4):n/a.
87. Mdege ND, Lang J. Screening instruments for detecting illicit drug use/abuse that could be useful in general hospital wards: A systematic review. Addict Behav. 2011;36(12):1111–9.
88. Valladolid GR, Martínez-Raga J, Martínez-Gras I, Ponce Alfaro G, de la CB, Jurado Barba R, et al. Validation of the Spanish version of the

- Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Psicothema*. 2014;26(2):180–5.
89. Villalobos-Gallegos L, Pérez-López A, Mendoza-Hassey R, Graue-Moreno J, Marín-Navarrete R. Psychometric and diagnostic properties of the Drug Abuse Screening Test (DAST): Comparing the DAST-20 vs. the DAST-10. *Salud Ment*. 2015;38(2):89–94.
 90. Etter JF. Comparing the validity of the Cigarette Dependence Scale and the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2008;
 91. Okuyemi KS, Pulvers KM, Cox LS, Thomas JL, Kaur H, Mayo MS, et al. Nicotine dependence among African American light smokers: A comparison of three scales. *Addict Behav*. 2007;
 92. Tiburcio Sainz M, Rosete-Mohedano MG, Natera Rey G, Martínez Vélez NA, Carreño García S, Pérez Cisneros D. Validity and Reliability of the Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in University Students. *Adicciones*. 2016;
 93. DiFranza JR, Savageau JA, Wellman RJ. A comparison of the Autonomy over Tobacco Scale and the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *Addict Behav*. 2012;
 94. Won JC, Park CY, Oh SW, Lee ES, Youn BS, Kim MS. Plasma Clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One*. 2014;
 95. Oberbach A, Blüher M, Wirth H, Till H, Kovacs P, Kullnick Y, et al. Combined proteomic and metabolomic profiling of serum reveals association of the complement system with obesity and identifies novel markers of body fat mass changes. *J Proteome Res*. 2011;
 96. May PC, Robison P, Fuson K, Smalstig B, Stephenson D, Clemens JA. Sulfated glycoprotein-2 expression increases in rodent brain after transient global ischemia. *Mol Brain Res*. 1992;
 97. Park CH, Kim YS, Lee HK, Kim YH, Choi MY, Jung DE, et al. Citicoline reduces upregulated clusterin following kainic acid injection in the rat retina. *Curr Eye Res*. 2007;

98. Zinkie S, Gentil BJ, Minotti S, Durham HD. Expression of the protein chaperone, clusterin, in spinal cord cells constitutively and following cellular stress, and upregulation by treatment with Hsp90 inhibitor. *Cell Stress Chaperones*. 2013;
99. Boggs LN, Fuson KS, Baez M, Churgay L, McClure D, Becker G, et al. Clusterin (Apo J) Protects Against In Vitro Amyloid- β (1-40) Neurotoxicity. *J Neurochem*. 2002;
100. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science* (80-). 2015;
101. Kucher AN. Association of Polymorphic Variants of Key Histamine Metabolism Genes and Histamine Receptor Genes with Multifactorial Diseases. *Russian Journal of Genetics*. 2019.
102. Ellenbroek BA. Histamine H3 receptors, the complex interaction with dopamine and its implications for addiction. *British Journal of Pharmacology*. 2013.
103. Zhang S, Li X, Ma G, Jiang Y, Liao M, Feng R, et al. CLU rs9331888 Polymorphism Contributes to Alzheimer's Disease Susceptibility in Caucasian But Not East Asian Populations. *Mol Neurobiol*. 2016;

8. ANEXOS

ANEXO I. SNP BIOMARCADORES.

GEN	CHR	SNP	POS	ALELO	MAF	MAF EU	TIPO	ALELO WILD
MDK	11	rs20542	46343649	A	0,109	0,1322	A/G	G
HRH ₃	20	rs6062153	30992616	T	0,2083	0,1849	C/T	C
	20	rs6587298	30992565	C	0,3001	0,3638	C/T	C
	20	rs74627870	30990149	C	0,1196	0,1233	C/G	G
	20	rs1739583	30988121	T	0,2644	0,2068	C/T	T
	20	rs3787430	30987514	T	0,1779	0,1441	C/T	C
	20	rs7344029	30985226	C	0,106	0,1213	C/T	T
CARTPT	20	rs13042865	30985101	C	0,0737	0,162	C/G	G
	5	rs3763153	21608006	G	0,3089	0,3429	A/G	A
	5	rs3857384	21608323	A	0,1789	0,1044	A/G	A
	5	rs3763155	21607607	G	0,1156	0,0298	C/G	G
	5	rs3846659	21608532	C	0,272	0,1352	C/G	G
	5	rs3857383	21607775	T	0,3251	0,4195	A/C/G/T	C
	5	rs4991862	21608499	T	0,1312	0,1044	C/T	C
	5	rs6453132	21607778	T	0,261	0,3986	C/T	T
	5	rs6859438	21607825	A	0,1142	0,0298	A/G	G
	5	rs6894603	21608977	G	0,1863	0,1064	G/T	T
	5	rs10515114	21608193	C	0,1354	0,0835	C/T	T
	5	rs35697026	21608546	T	0,1809	0,3091	G/T	G
	5	rs5868607	21610822	-	0,1056	0,1004	-/A (del)	A
	5	rs41271753	21610840	G	0,0897	0,0845	A/G	A
CLU	8	rs4732729	15319638	A	0,4726		A/C	C
	8	rs9331936	15315658	C	0,0653		A/C	A
	8	rs9331931	15316250	C	0,1478		C/G	C
	8	rs9331930	15316440	C	0,2636		A/C	C
	8	rs9331923	15319409	T	0,0581		C/T	C
	8	rs7812347	15318331	A	0,264		A/G	A
	8	rs60056423	15317351	A	0,148		A/C	C
	8	rs66969288	15317786	A	0,148		A/G	G
	8	rs76604252	15319510	C	0,0597		C/T	T
	8	rs9331908	15321764	A	0,4734		A/G	G
	8	rs73679246	15321302	A	0,0715		A/G	G
	8	rs9331888	15327008	G	0,3335		C/G	G
	8	rs34109053	15328743	A	0,2198		A/G	G
	8	rs72417182	15329066:15329067	--	0,2961		--/AG	NS/NC
	8	rs17515931	15328342	A	0,2105		A/C	C
	8	rs73231005	15328924	G	0,2109		C/G	C
	8	rs867230	15326649	C	0,3247		A/C	C
	8	rs545243	15328286	T	0,0603		G/T	G
	8	rs546076	15328357	T	0,0529		C/T	C
	8	rs867232	15325329	C	0,129		C/T	T
	8	rs9331892	15326151	T	0,0571		C/T	C
	8	rs867231	15325538	C	0,1264		C/G	C
	8	rs2070926	15325967	G	0,2352		C/G	C
	8	rs9331896	15325832	G	0,3828		A/G	G
	8	rs4732731	15334320	T	0,0673		C/T	C
	8	rs9331950	15312828	T	0,103		C/T	C
	8	rs9331949	15312832	G	0,0966		A/G	A
	8	rs9331942	15313260	C	0,12		C/T	T
	8	rs73679247	15323778	C	0,0731		A/C	A
	8	rs1532277	15324327	T	0,236		C/T	C
	8	rs1532278	15324461	T	0,2636		C/T	C
	8	rs1982229	15332745	T	0,2342		C/T	T
	8	rs2279590	15314399	A	0,2406		A/G	G
	8	rs3087554	15313588	G	0,242		A/G	G
	8	rs11787077	15323458	T	0,3786		C/T	T
	8	rs10503814	15312721	T	0,0575		C/T	C
	8	rs11136000	15322665	T	0,3782		C/T	T
	8	rs1532276	15324303	T	0,3706		C/T	T
	8	rs4236673	15323075	A	0,2346		A/G	G
	8	rs7982	15320627	T	0,3355		C/T	C
8	rs9314349	15332348	G	0,233		A/G	G	
8	rs9331905	15322390	G	0,1348		A/G	A	
8	rs9331902	15323947	A	0,0715		A/G	G	
8	rs536332	15333913	G	0,3117		A/G	A	

Fig. 23. SNP seleccionados para el genotipado.³

³ MAF. Minor Allele frequency

A continuación, se indica la ubicación funcional de cada SNP dentro del gen.

SNPs CARTPT									
Promotor Lejano	Promotor Central	Promotor Interno	UTR	Péptido Señal	Péptido Activo	Intrón 1	Intrón 2	UTR	Aguas abajo
rs3763153								rs5868607	rs60504496
rs3857384								rs41271753	rs7706164
rs3763155									
rs3846659									
rs3857383									
rs4991862									
rs6453132									
rs6859438									
rs6894603									
rs10515114									
rs35697026									

SNPs MDK											
Promotor 1	Exon 1		Intrón 1		Exón 2	Intrón 2	Exón 3	Intrón 3	Exón 4	Intrón 4	Exón 5
	Promotor 2	Resto	Promotor 3	Resto							
											rs35324223

SNPs HRH3												
Promotor Lejano	Promotor Central	Exon 1			Intrón 1	Exón 2	Intrón 2	Exón 3		Intrón 3	Exón 4	UTR
		Promotor 2	Zona Extracelular Relevante	UTR				Zona Intracelular relevante	Resto			
rs6062153					rs74627870		rs1739583	rs3787430				rs7344029
rs6587298								rs752380770				rs13042865
rs35831640												
rs569254074												

SNPs CLU					
Aminoácidos	otros Intron y UTR	Promotores / UTR	P. Señal (1-21)	86 - 145	291 - 374
Pares de Bases	Entorno Ex1 y Ex2	27610499:27614786	27609051:27610506	27605313:27606512	27599820:27604354
SNPs CLU	rs9314349, rs11787077, rs1982229 y otros	rs9331888, rs34109053, rs72417182, rs867230, rs545243, rs546076, rs11467299, rs17515931, rs73231005	rs2070926, rs867232, rs867231, rs9331892, rs9331896	rs9331908, rs73679246	rs4732729, rs9331936, rs9331931, rs9331930, rs9331923, rs7812347, rs60056423, rs66969288, rs76604252

ANEXO II. BIVARIADAS CASOS VS CONTROLES

Correlaciones bivariadas de Spearman entre variables de cribado de los sujetos de análisis genotípico.

X		EDAD	IMC	SEXO	CS_CTRL
EDAD	Coeficiente de Correlación	1,000	,129**	0,044	,222**
	p – valor (2 colas)		0,000	0,165	0,000
	N	999	837	999	999
IMC	Coeficiente de Correlación	,129**	1,000	,191**	-,106**
	p – valor (2 colas)	0,000		0,000	0,002
	N	837	837	837	837
SEXO	Coeficiente de Correlación	0,044	,191**	1,000	,296**
	p – valor (2 colas)	0,165	0,000		0,000
	N	999	837	999	999
CS_CTRL	Coeficiente de Correlación	,222**	-,106**	,296**	1,000
	p – valor (2 colas)	0,000	0,002	0,000	
	N	999	837	999	999

Sexo = 0 => mujer

Puede comprobarse que las variables EDAD, IMC y SEXO podrían ser variables de confusión respecto de la variable CS_CTRL, que clasifica en caso / control: la mayor edad y el sexo masculino incrementan la probabilidad de estar clasificado como caso.

El hecho de que la variable IMC presente correlación lineal significativa, hace que no se pueda prescindir a priori de ella en la RL, que sería el objetivo por la cantidad de valores perdidos que presenta. Habrá de utilizarse criterios de la RL para decidir si es posible eliminarla de la ecuación.

ANEXO III. RESULTADOS RLs.

En este anexo se incluyen las salidas de SPSS® para todas las modalidades de análisis ejecutadas en todos los conjuntos de datos considerados, tanto con variables de exposición definidas como “ordinales”, como con ellas definidas como “categóricas”. A continuación, se incluye explicación sobre la notación de SPSS®:

- *Wald*: valor del estadístico de Wald
- *Sig.*: p-valor del estadístico de Wald
- *B*: coeficiente del término en la ecuación de la regresión logística en la RLB
- *Exp (B)*: $e^B \equiv \text{OR}$
- *C.I.*: intervalo de confianza.
- *S.E.*: Error estándar
- *df.*: grados de libertad de la distribución χ^2 del estadístico de Wald.
- *Estimate*: coeficiente del término en la ecuación de la regresión logística en RLO. Estimate $\equiv \text{Ln (OR)}$

En las RLO no son posibles las modalidades de ejecución backward y forward, sino sólo la completa, que es la única que aparece en los apartados de comparación de casos entre sí.

CSxCT

VARIABLES exposición ordinales.

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "COMPLETO"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Sex(1)	1,426	0,158	81,269	1	0,000	4,161	3,052	5,673	
Age (Binned)	0,073	0,010	55,908	1	0,000	1,076	1,056	1,097	
rs10503814	0,171	0,264	0,420	1	0,517	1,187	0,707	1,992	
rs10515114	0,043	0,657	0,004	1	0,948	1,044	0,288	3,784	
rs11136000	-23,906	24703,412	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs11787077	44,290	47175,883	0,000	1	0,999	1,72E+19	0,000		
rs13042865	0,231	0,130	3,141	1	0,076	1,260	0,976	1,626	
rs1532276	-19,265	40192,601	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs1532277	22,926	40192,465	0,000	1	1,000	9,05E+09	0,000		
rs1532278	-0,870	2,150	0,164	1	0,686	0,419	0,006	28,296	
rs1739583	-0,082	0,269	0,094	1	0,760	0,921	0,544	1,560	
rs17515931	-2,043	1,529	1,786	1	0,181	0,130	0,006	2,595	
rs20542	0,030	0,140	0,045	1	0,833	1,030	0,782	1,357	
rs2070926	0,180	1,489	0,015	1	0,904	1,197	0,065	22,172	
rs2279590	0,412	0,394	1,091	1	0,296	1,509	0,697	3,267	
rs3087554	-0,067	0,198	0,115	1	0,735	0,935	0,635	1,378	
rs34109053	1,399	1,114	1,577	1	0,209	4,053	0,456	36,001	
rs35697026	0,253	0,709	0,127	1	0,721	1,288	0,321	5,170	
rs3763153	1,648	1,285	1,644	1	0,200	5,195	0,419	64,473	
rs3763155	-1,227	1,992	0,380	1	0,538	0,293	0,006	14,538	
rs3787430	0,384	0,223	2,960	1	0,085	1,468	0,948	2,274	
rs3846659	-0,205	1,498	0,019	1	0,891	0,814	0,043	15,333	
rs3857383	-1,765	1,309	1,818	1	0,178	0,171	0,013	2,228	
rs3857384	2,459	1,539	2,551	1	0,110	11,688	0,572	238,851	
rs4236673	-22,759	40192,465	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs4732729	22,960	24703,412	0,000	1	0,999	9,36E+09	0,000		
rs4991862	1,657	2,066	0,643	1	0,423	5,245	0,091	301,090	
rs536332	0,008	0,136	0,004	1	0,952	1,008	0,772	1,316	
rs545243	-0,298	1,324	0,051	1	0,822	0,742	0,055	9,946	
rs546076	1,422	2,101	0,458	1	0,498	4,147	0,067	254,890	
rs5868607	-0,062	0,207	0,090	1	0,765	0,940	0,626	1,411	
rs60056423	0,412	2,035	0,041	1	0,839	1,510	0,028	81,513	
rs6453132	-0,104	0,251	0,171	1	0,679	0,901	0,551	1,474	
rs6894603	-1,955	1,678	1,358	1	0,244	0,141	0,005	3,795	
rs72417182	-1,059	0,612	2,999	1	0,083	0,347	0,105	1,150	
rs73231005	1,235	1,105	1,248	1	0,264	3,437	0,394	29,966	

rs7344029	-0,158	0,200	0,626	1	0,429	0,854	0,577	1,263
rs73679246	-1,024	2,067	0,245	1	0,620	0,359	0,006	20,627
rs76604252	1,484	2,020	0,540	1	0,463	4,409	0,084	231,028
rs867230	0,387	0,553	0,490	1	0,484	1,472	0,498	4,351
rs867231	1,697	0,995	2,906	1	0,088	5,457	0,776	38,389
rs867232	-1,503	0,766	3,850	1	0,050	0,222	0,050	0,998
rs9314349	-0,017	0,372	0,002	1	0,963	0,983	0,474	2,037
rs9331888	0,994	0,584	2,900	1	0,089	2,701	0,861	8,479
rs9331896	-1,682	1,551	1,175	1	0,278	0,186	0,009	3,891
rs9331905	1,050	1,010	1,081	1	0,298	2,858	0,395	20,692
rs9331908	20,819	24703,412	0,000	1	0,999	1,10E+09	0,000	
rs9331942	1,331	1,457	0,835	1	0,361	3,786	0,218	65,778
rs9331949	-1,141	1,484	0,592	1	0,442	0,319	0,017	5,852
rs1982229	0,030	0,389	0,006	1	0,938	1,031	0,481	2,208
rs41271753	0,182	0,596	0,093	1	0,760	1,200	0,373	3,856
rs4732731	1,092	1,635	0,446	1	0,504	2,981	0,121	73,442
rs6062153	0,068	0,291	0,055	1	0,815	1,070	0,606	1,892
rs74627870	0,345	0,218	2,501	1	0,114	1,412	0,921	2,165
rs7982	-0,705	0,995	0,502	1	0,479	0,494	0,070	3,474
Constant	-50,094	49406,824	0,000	1	0,999	0,000		

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "FORWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Sex(1)	1,353	0,149	82,149	1	0,000	3,869	2,888	5,184
Age (Binned)	0,070	0,009	56,475	1	0,000	1,072	1,053	1,092
rs13042865	0,274	0,123	5,007	1	0,025	1,316	1,035	1,674
rs3787430	0,341	0,154	4,923	1	0,027	1,406	1,041	1,901
Constant	-3,547	0,432	67,560	1	0,000	0,029		

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "BACKWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Sex(1)	1,358	0,150	81,393	1	0,000	3,887	2,894	5,221
Age (Binned)	0,070	0,009	56,469	1	0,000	1,073	1,053	1,093
rs11787077	1,480	0,554	7,141	1	0,008	4,393	1,484	13,010
rs13042865	0,288	0,124	5,434	1	0,020	1,334	1,047	1,699
rs3787430	0,368	0,155	5,664	1	0,017	1,445	1,067	1,957
rs867231	1,477	0,713	4,289	1	0,038	4,380	1,082	17,721
rs867232	-1,365	0,705	3,753	1	0,053	0,255	0,064	1,016
rs9331896	-1,366	0,560	5,949	1	0,015	0,255	0,085	0,765
Constant	-3,890	0,461	71,309	1	0,000	0,020		

VARIABLES EXPOSICIÓN CATEGÓRICAS.

RL VARIABLES "CATEGÓRICAS" MODO "COMPLETO"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Sex(1)	1.498	0.168	79.832	1	0.000	4.471	3.219	6.210
Age (Binned)	0.076	0.010	53.879	1	0.000	1.078	1.057	1.100
rs10503814			2.001	2	0.368			
rs10503814(1)	-2.149	1.523	1.992	1	0.158	0.117	0.006	2.306
rs10503814(2)	-0.105	0.282	0.139	1	0.709	0.900	0.518	1.565
rs10515114			1.559	2	0.459			
rs10515114(1)	2.060	1.883	1.196	1	0.274	7.845	0.196	314.536
rs10515114(2)	2.113	1.701	1.544	1	0.214	8.272	0.295	231.874
rs11136000			0.000	2	1.000			
rs11136000(1)	2.571	66165.045	0.000	1	1.000	13.084	0.000	
rs11136000(2)	-76.661	68713.621	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs11787077			0.000	1	0.999			
rs11787077(1)	-79.821	80140.157	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs13042865			2.686	2	0.261			
rs13042865(1)	-0.329	0.380	0.750	1	0.386	0.719	0.341	1.516
rs13042865(2)	-0.255	0.167	2.333	1	0.127	0.775	0.558	1.075
rs1532276			0.000	1	1.000			
rs1532276(2)	17.529	58827.723	0.000	1	1.000	4.099E+07	0.000	
rs1532277			0.000	2	1.000			
rs1532277(1)	-17.909	69612.780	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs1532277(2)	-62.690	58084.226	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs1532278			0.000	2	1.000			
rs1532278(1)	58.331	63506.667	0.000	1	0.999	2.152E+25	0.000	
rs1532278(2)	40.894	41933.236	0.000	1	0.999	5.753E+17	0.000	
rs1739583			0.442	2	0.802			
rs1739583(1)	0.482	0.764	0.398	1	0.528	1.619	0.362	7.233
rs1739583(2)	0.022	0.306	0.005	1	0.942	1.022	0.561	1.862
rs17515931			4.871	2	0.088			
rs17515931(1)	-14.685	28183.502	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs17515931(2)	-19.281	28183.502	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs20542			0.170	2	0.919			
rs20542(1)	0.190	0.461	0.169	1	0.681	1.209	0.490	2.984
rs20542(2)	0.012	0.176	0.004	1	0.948	1.012	0.717	1.428
rs2070926			0.708	2	0.702			
rs2070926(1)	18.317	40189.582	0.000	1	1.000	9.018E+07	0.000	
rs2070926(2)	-1.765	2.098	0.708	1	0.400	0.171	0.003	10.460
rs2279590			0.718	2	0.698			
rs2279590(1)	-0.387	0.976	0.157	1	0.692	0.679	0.100	4.601
rs2279590(2)	0.014	0.842	0.000	1	0.987	1.014	0.195	5.275
rs3087554			4.568	2	0.102			
rs3087554(1)	-0.958	0.632	2.302	1	0.129	0.384	0.111	1.323

rs3087554(2)	0.229	0.229	1.000	1	0.317	1.257	0.803	1.968
rs34109053			3.657	2	0.161			
rs34109053(1)	-3.620	2.050	3.117	1	0.077	0.027	0.000	1.490
rs34109053(2)	-0.920	1.391	0.438	1	0.508	0.398	0.026	6.084
rs35697026			0.488	2	0.783			
rs35697026(1)	-0.825	1.528	0.291	1	0.589	0.438	0.022	8.760
rs35697026(2)	-0.305	0.988	0.095	1	0.758	0.737	0.106	5.113
rs3763153			0.974	2	0.614			
rs3763153(1)	-2.583	2.696	0.918	1	0.338	0.076	0.000	14.893
rs3763153(2)	-1.286	1.483	0.752	1	0.386	0.276	0.015	5.061
rs3763155(1)	0.273	2.104	0.017	1	0.897	1.314	0.021	81.246
rs3787430			2.044	2	0.360			
rs3787430(1)	-1.144	0.838	1.864	1	0.172	0.319	0.062	1.646
rs3787430(2)	-0.178	0.252	0.502	1	0.479	0.837	0.511	1.370
rs3846659			0.440	2	0.802			
rs3846659(1)	2.196	3.347	0.431	1	0.512	8.988	0.013	6341.916
rs3846659(2)	1.245	1.887	0.435	1	0.509	3.473	0.086	140.163
rs3857383			1.709	2	0.425			
rs3857383(1)	3.330	2.665	1.561	1	0.211	27.940	0.151	5184.093
rs3857383(2)	1.750	1.350	1.679	1	0.195	5.753	0.408	81.149
rs3857384			0.000	2	1.000			
rs3857384(1)	-2.388	45329.753	0.000	1	1.000	0.092	0.000	
rs3857384(2)	18.738	40193.049	0.000	1	1.000	1.373E+08	0.000	
rs4236673			0.000	1	0.999			
rs4236673(2)	42.909	41936.967	0.000	1	0.999	4.317E+18	0.000	
rs4732729			0.000	2	1.000			
rs4732729(1)	-59.489	45185.702	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs4732729(2)	-40.345	27814.762	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs4991862			1.548	2	0.461			
rs4991862(1)	-4.174	4.700	0.789	1	0.374	0.015	0.000	153.957
rs4991862(2)	-1.477	2.864	0.266	1	0.606	0.228	0.001	62.546
rs536332			5.387	2	0.068			
rs536332(1)	-0.030	0.285	0.011	1	0.916	0.971	0.556	1.695
rs536332(2)	-0.385	0.225	2.941	1	0.086	0.680	0.438	1.057
rs545243(1)	0.416	1.390	0.090	1	0.765	1.516	0.099	23.107
rs546076(1)	-2.364	2.227	1.127	1	0.288	0.094	0.001	7.391
rs5868607			0.311	2	0.856			
rs5868607(1)	0.501	1.084	0.213	1	0.644	1.650	0.197	13.814
rs5868607(2)	-0.059	0.231	0.066	1	0.797	0.942	0.599	1.482
rs60056423			2.259	2	0.323			
rs60056423(1)	73.835	38601.981	0.000	1	0.998	1.164E+32	0.000	
rs60056423(2)	34.505	19300.991	0.000	1	0.999	9.668E+14	0.000	
rs6453132			1.431	2	0.489			
rs6453132(1)	0.016	0.532	0.001	1	0.976	1.016	0.358	2.879
rs6453132(2)	0.235	0.312	0.567	1	0.451	1.265	0.686	2.333
rs6894603			0.000	2	1.000			
rs6894603(1)	0.720	45329.753	0.000	1	1.000	2.055	0.000	

rs6894603(2)	-20.478	40193.049	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs72417182			3.031	2	0.220			
rs72417182(1)	1.937	1.323	2.144	1	0.143	6.939	0.519	92.749
rs72417182(2)	0.681	0.729	0.874	1	0.350	1.976	0.474	8.243
rs73231005			3.390	2	0.184			
rs73231005(1)	17.240	28183.502	0.000	1	1.000	3.071E+07	0.000	
rs73231005(2)	20.062	28183.502	0.000	1	0.999	5.160E+08	0.000	
rs7344029			4.573	2	0.102			
rs7344029(1)	-0.901	0.844	1.140	1	0.286	0.406	0.078	2.124
rs7344029(2)	-1.312	0.848	2.393	1	0.122	0.269	0.051	1.419
rs73679246(1)	40.732	19300.991	0.000	1	0.998	4.894E+17	0.000	
rs76604252(1)	-20.403	15140.848	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs7812347			0.000	1	0.988			
rs7812347(1)	0.029	1.876	0.000	1	0.988	1.029	0.026	40.668
rs867230			0.397	2	0.820			
rs867230(1)	-0.188	1.519	0.015	1	0.902	0.829	0.042	16.281
rs867230(2)	0.197	1.347	0.021	1	0.884	1.217	0.087	17.053
rs867231			7.387	2	0.025			
rs867231(1)	-6.289	2.667	5.562	1	0.018	0.002	0.000	0.346
rs867231(2)	-0.892	1.264	0.498	1	0.480	0.410	0.034	4.880
rs867232			5.989	2	0.050			
rs867232(1)	4.369	1.889	5.349	1	0.021	78.951	1.947	3201.135
rs867232(2)	0.934	1.147	0.663	1	0.416	2.544	0.269	24.093
rs9314349			0.270	2	0.874			
rs9314349(1)	0.176	0.780	0.051	1	0.822	1.192	0.258	5.504
rs9314349(2)	-0.110	0.495	0.049	1	0.824	0.896	0.339	2.364
rs9331888			2.575	2	0.276			
rs9331888(1)	-1.970	1.329	2.196	1	0.138	0.139	0.010	1.888
rs9331888(2)	-0.938	0.827	1.287	1	0.257	0.392	0.077	1.979
rs9331896			1.871	2	0.392			
rs9331896(1)	-15.219	40189.582	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs9331896(2)	2.633	1.925	1.871	1	0.171	13.912	0.320	604.963
rs9331905			1.325	2	0.516			
rs9331905(1)	-1.161	2.374	0.239	1	0.625	0.313	0.003	32.854
rs9331905(2)	0.716	1.561	0.211	1	0.646	2.047	0.096	43.648
rs9331908			0.000	2	1.000			
rs9331908(1)	-129.564	59423.090	0.000	1	0.998	0.000	0.000	
rs9331908(2)	-54.430	28197.312	0.000	1	0.998	0.000	0.000	
rs9331942(1)	-1.301	1.490	0.763	1	0.382	0.272	0.015	5.047
rs9331949(1)	1.269	1.518	0.699	1	0.403	3.557	0.182	69.636
rs1982229			0.229	2	0.892			
rs1982229(1)	-0.073	0.823	0.008	1	0.929	0.930	0.185	4.662
rs1982229(2)	-0.212	0.504	0.176	1	0.674	0.809	0.302	2.172
rs41271753			0.768	2	0.681			
rs41271753(1)	-1.423	1.654	0.740	1	0.390	0.241	0.009	6.160
rs41271753(2)	-1.288	1.514	0.724	1	0.395	0.276	0.014	5.362
rs4732731(1)	-0.867	1.648	0.277	1	0.599	0.420	0.017	10.624

rs6062153			0.605	2	0.739			
rs6062153(1)	-0.685	0.888	0.595	1	0.441	0.504	0.088	2.874
rs6062153(2)	-0.061	0.332	0.033	1	0.855	0.941	0.491	1.804
rs74627870			2.820	2	0.244			
rs74627870(1)	-0.065	1.016	0.004	1	0.949	0.937	0.128	6.870
rs74627870(2)	0.355	1.014	0.122	1	0.726	1.426	0.195	10.413
rs7982			0.386	2	0.825			
rs7982(1)	-37.821	19300.991	0.000	1	0.998	0.000	0.000	
rs7982(2)	0.940	1.514	0.386	1	0.534	2.561	0.132	49.770
Constant	115.493	55689.876	0.000	1	0.998	1.439E+50		

RL VARIABLES "CATEGÓRICAS" MODO "FORWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Sex(1)	1.332	0.148	80.672	1	0.000	3.788	2.833	5.066
Age (Binned)	0.069	0.009	55.318	1	0.000	1.071	1.052	1.091
rs536332			6.038	2	0.049			
rs536332(1)	-0.090	0.196	0.209	1	0.647	0.914	0.622	1.343
rs536332(2)	-0.387	0.178	4.725	1	0.030	0.679	0.479	0.963
Constant	-2.262	0.285	62.828	1	0.000	0.104		

RL VARIABLES "CATEGÓRICAS" MODO "BACKWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Sex(1)	1.381	0.155	79.581	1	0.000	3.978	2.937	5.387
Age (Binned)	0.073	0.010	57.152	1	0.000	1.076	1.056	1.096
rs11136000			0.017	2	0.991			
rs11136000(1)	39.114	23580.895	0.000	1	0.999	9.702E+16	0.000	
rs11136000(2)	-0.368	2.808	0.017	1	0.896	0.692	0.003	169.902
rs1532277			0.000	2	1.000			
rs1532277(1)	-41.589	52169.957	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs1532277(2)	-44.742	56840.216	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs1532278			0.000	2	1.000			
rs1532278(1)	4.246	46536.279	0.000	1	1.000	69.799	0.000	
rs1532278(2)	23.072	40191.934	0.000	1	1.000	1.048E+10	0.000	
rs2070926			0.033	2	0.983			
rs2070926(1)	39.586	23580.895	0.000	1	0.999	1.555E+17	0.000	
rs2070926(2)	-0.267	1.462	0.033	1	0.855	0.766	0.044	13.445
rs3087554			4.923	2	0.085			
rs3087554(1)	-0.946	0.540	3.069	1	0.080	0.388	0.135	1.119
rs3087554(2)	0.190	0.197	0.929	1	0.335	1.209	0.822	1.779
rs3787430			5.016	2	0.081			
rs3787430(1)	-1.123	0.594	3.568	1	0.059	0.325	0.102	1.043
rs3787430(2)	-0.241	0.184	1.715	1	0.190	0.786	0.549	1.127
rs3857384			0.000	2	1.000			

rs3857384(1)	-2.516	45787.129	0.000	1	1.000	0.081	0.000	
rs3857384(2)	19.969	40195.789	0.000	1	1.000	4.705E+08	0.000	
rs4236673			0.000	1	1.000			
rs4236673(2)	23.475	40192.703	0.000	1	1.000	1.567E+10	0.000	
rs4732729			0.000	2	1.000			
rs4732729(1)	-58.647	38150.701	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs4732729(2)	-39.575	23580.895	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs536332			5.652	2	0.059			
rs536332(1)	0.080	0.233	0.117	1	0.733	1.083	0.686	1.709
rs536332(2)	-0.307	0.199	2.368	1	0.124	0.736	0.498	1.088
rs60056423			3.497	2	0.174			
rs60056423(1)	-3.818	3.379	1.277	1	0.259	0.022	0.000	16.523
rs60056423(2)	-3.169	2.011	2.485	1	0.115	0.042	0.001	2.162
rs6894603			0.000	2	1.000			
rs6894603(1)	2.212	45787.129	0.000	1	1.000	9.136	0.000	
rs6894603(2)	-20.284	40195.789	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs867231			9.570	2	0.008			
rs867231(1)	-6.754	2.352	8.248	1	0.004	0.001	0.000	0.117
rs867231(2)	-1.369	1.089	1.581	1	0.209	0.254	0.030	2.148
rs867232			4.454	2	0.108			
rs867232(1)	3.375	1.649	4.188	1	0.041	29.236	1.153	741.065
rs867232(2)	0.951	1.031	0.852	1	0.356	2.589	0.343	19.513
rs9314349			3.257	2	0.196			
rs9314349(1)	0.079	0.234	0.114	1	0.736	1.082	0.684	1.711
rs9314349(2)	-0.238	0.164	2.111	1	0.146	0.788	0.572	1.087
rs9331896			1.441	2	0.487			
rs9331896(1)	-34.663	23580.895	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs9331896(2)	2.149	1.791	1.441	1	0.230	8.578	0.257	286.837
rs9331908			0.000	2	1.000			
rs9331908(1)	-51.850	38150.701	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs9331908(2)	-15.843	17313.436	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
Constant	50.042	38150.701	0.000	1	0.999	5.406E+21		

e[CSxCT]

Variables de exposición ordinales

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "COMPLETO"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
rs10503814	0,316	0,303	1,089	1	0,297	1,372	0,758	2,484	
rs10515114	0,272	0,693	0,154	1	0,694	1,313	0,337	5,107	
rs11136000	-20,926	40212,388	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs11787077	35,726	59230,529	0,000	1	1,000	3,2795E+15	0,000		
rs13042865	0,157	0,147	1,140	1	0,286	1,170	0,877	1,559	
rs1532277	56,619	43479,103	0,000	1	0,999	3,8846E+24	0,000		
rs1532278	-35,165	16584,588	0,000	1	0,998	0,000	0,000		
rs1739583	-0,289	0,309	0,873	1	0,350	0,749	0,409	1,373	
rs17515931	-2,581	1,930	1,789	1	0,181	0,076	0,002	3,325	
rs20542	0,109	0,163	0,448	1	0,503	1,116	0,810	1,536	
rs2070926	1,483	1,720	0,744	1	0,389	4,405	0,151	128,153	
rs2279590	0,462	0,454	1,032	1	0,310	1,586	0,651	3,865	
rs3087554	-0,024	0,228	0,011	1	0,916	0,976	0,625	1,525	
rs34109053	1,002	1,275	0,618	1	0,432	2,724	0,224	33,162	
rs35697026	0,002	0,744	0,000	1	0,998	1,002	0,233	4,309	
rs3763153	1,907	1,259	2,296	1	0,130	6,732	0,571	79,327	
rs3763155	-1,685	2,170	0,603	1	0,437	0,185	0,003	13,031	
rs3787430	0,287	0,253	1,282	1	0,257	1,332	0,811	2,189	
rs3846659	-0,019	1,738	0,000	1	0,991	0,981	0,033	29,587	
rs3857383	-1,640	1,293	1,610	1	0,205	0,194	0,015	2,444	
rs3857384	1,849	1,568	1,391	1	0,238	6,352	0,294	137,183	
rs4236673	-58,137	43479,103	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs4732729	20,483	40212,388	0,000	1	1,000	7,8660E+08	0,000		
rs4991862	1,251	2,252	0,309	1	0,579	3,495	0,042	288,880	
rs536332	0,105	0,159	0,440	1	0,507	1,111	0,814	1,516	
rs545243	-20,295	27737,795	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs546076	41,278	37344,274	0,000	1	0,999	8,4456E+17	0,000		
rs5868607	-0,060	0,244	0,061	1	0,805	0,942	0,584	1,518	
rs60056423	23,144	40195,383	0,000	1	1,000	1,1256E+10	0,000		
rs6453132	-0,233	0,288	0,658	1	0,417	0,792	0,451	1,392	
rs6894603	-1,152	1,823	0,399	1	0,527	0,316	0,009	11,259	
rs72417182	-1,375	0,818	2,825	1	0,093	0,253	0,051	1,256	
rs73231005	2,056	1,502	1,875	1	0,171	7,818	0,412	148,381	
rs7344029	0,020	0,229	0,007	1	0,932	1,020	0,651	1,597	
rs73679246	-53,487	25955,885	0,000	1	0,998	0,000	0,000		
rs76604252	38,759	24338,592	0,000	1	0,999	6,8027E+16	0,000		

rs867230	0,003	0,659	0,000	1	0,997	1,003	0,275	3,651
rs867231	1,706	1,196	2,033	1	0,154	5,507	0,528	57,444
rs867232	-1,203	0,781	2,369	1	0,124	0,300	0,065	1,389
rs9314349	0,080	0,418	0,037	1	0,847	1,084	0,478	2,457
rs9331888	1,372	0,794	2,984	1	0,084	3,945	0,831	18,719
rs9331896	-2,095	1,857	1,273	1	0,259	0,123	0,003	4,685
rs9331905	0,424	1,246	0,116	1	0,734	1,528	0,133	17,557
rs9331908	-4,118	56861,200	0,000	1	1,000	0,016	0,000	
rs9331942	21,590	40192,991	0,000	1	1,000	2,3788E+09	0,000	
rs9331949	-21,295	40192,991	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs1982229	-0,137	0,440	0,096	1	0,756	0,872	0,368	2,068
rs41271753	0,112	0,618	0,033	1	0,856	1,119	0,333	3,760
rs6062153	0,341	0,326	1,089	1	0,297	1,406	0,741	2,666
rs74627870	0,341	0,257	1,759	1	0,185	1,406	0,850	2,326
rs7982	-1,083	1,320	0,673	1	0,412	0,339	0,025	4,503
Age (Binned)	0,021	0,013	2,544	1	0,111	1,021	0,995	1,047
Sexo(1)	-0,085	0,193	0,192	1	0,662	0,919	0,629	1,342
Constant	-43,113	80424,775	0,000	1	1,000	0,000		

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "FORWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
rs74627870	0,423	0,192	4,875	1	0,027	1,526	1,049	2,222
Constant	-0,093	0,087	1,144	1	0,285	0,911		

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "BACKWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
rs11136000	-22,160	28086,585	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs11787077	39,337	16496,532	0,000	1	0,998	1,2135E+17	0,000	
rs1532277	59,853	43448,778	0,000	1	0,999	9,8564E+25	0,000	
rs1532278	-38,470	16496,532	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs3787430	0,319	0,178	3,205	1	0,073	1,376	0,970	1,951
rs4236673	-59,764	43448,778	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs4732729	21,362	28086,585	0,000	1	0,999	1893639099,560	0,000	
rs60056423	21,386	28086,585	0,000	1	0,999	1940221199,424	0,000	
rs73679246	-57,856	25779,519	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs76604252	40,440	25756,644	0,000	1	0,999	3,6543E+17	0,000	
rs74627870	0,371	0,196	3,583	1	0,058	1,450	0,987	2,129
Constant	-43,547	56173,170	0,000	1	0,999	0,000		

VARIABLES DE EXPOSICIÓN CATEGÓRICAS

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "COMPLETO"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
rs10503814			0,608	2	0,738			
rs10503814(1)	-20,896	14700,390	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs10503814(2)	-0,260	0,333	0,608	1	0,435	0,771	0,401	1,482
rs10515114			0,614	2	0,736			
rs10515114(1)	0,879	1,973	0,198	1	0,656	2,408	0,050	115,138
rs10515114(2)	1,195	1,776	0,453	1	0,501	3,302	0,102	107,197
rs11136000			0,000	2	1,000			
rs11136000(1)	25,956	89100,520	0,000	1	1,000	1,8730E+11	0,000	
rs11136000(2)	-36,560	70770,037	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs11787077			0,000	1	1,000			
rs11787077(1)	-35,991	94165,835	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs13042865			0,819	2	0,664			
rs13042865(1)	-0,231	0,422	0,299	1	0,585	0,794	0,347	1,815
rs13042865(2)	-0,161	0,198	0,658	1	0,417	0,851	0,577	1,256
rs1532277			0,000	2	1,000			
rs1532277(1)	26,138	89867,941	0,000	1	1,000	2,2479E+11	0,000	
rs1532277(2)	-40,176	66709,095	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs1532278			0,000	2	1,000			
rs1532278(1)	14,236	83022,285	0,000	1	1,000	1,5220E+06	0,000	
rs1532278(2)	19,365	53240,881	0,000	1	1,000	2,5699E+08	0,000	
rs1739583			1,264	2	0,532			
rs1739583(1)	1,141	1,032	1,223	1	0,269	3,131	0,414	23,678
rs1739583(2)	0,209	0,354	0,349	1	0,555	1,232	0,616	2,467
rs17515931			0,000	2	1,000			
rs17515931(1)	25,960	63530,344	0,000	1	1,000	1,8811E+11	0,000	
rs17515931(2)	-19,185	40193,636	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs20542			0,340	2	0,843			
rs20542(1)	-0,009	0,568	0,000	1	0,987	0,991	0,326	3,015
rs20542(2)	-0,121	0,208	0,339	1	0,561	0,886	0,589	1,332
rs2070926			0,000	2	1,000			
rs2070926(1)	-4,860	56841,277	0,000	1	1,000	0,008	0,000	
rs2070926(2)	-23,768	40193,584	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs2279590			1,487	2	0,476			
rs2279590(1)	-0,904	1,066	0,719	1	0,397	0,405	0,050	3,273
rs2279590(2)	-0,223	0,884	0,063	1	0,801	0,800	0,141	4,529
rs3087554			1,783	2	0,410			
rs3087554(1)	-0,896	0,744	1,453	1	0,228	0,408	0,095	1,752
rs3087554(2)	0,050	0,261	0,036	1	0,849	1,051	0,630	1,753
rs34109053			0,031	2	0,985			

rs34109053(1)	-22,724	40193,298	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs34109053(2)	-0,264	1,493	0,031	1	0,860	0,768	0,041	14,328
rs35697026			2,263	2	0,323			
rs35697026(1)	0,388	1,672	0,054	1	0,816	1,475	0,056	39,071
rs35697026(2)	0,926	1,090	0,722	1	0,395	2,525	0,298	21,376
rs3763153			1,464	2	0,481			
rs3763153(1)	-2,921	2,622	1,241	1	0,265	0,054	0,000	9,195
rs3763153(2)	-1,785	1,484	1,446	1	0,229	0,168	0,009	3,079
rs3763155(1)	-19,204	40190,064	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs3787430			3,404	2	0,182			
rs3787430(1)	-2,024	1,221	2,746	1	0,098	0,132	0,012	1,448
rs3787430(2)	0,153	0,294	0,270	1	0,604	1,165	0,655	2,073
rs3846659			0,005	2	0,997			
rs3846659(1)	40,851	80380,128	0,000	1	1,000	5,5108E+17	0,000	
rs3846659(2)	20,381	40190,064	0,000	1	1,000	7,1030E+08	0,000	
rs3857383			1,487	2	0,475			
rs3857383(1)	2,464	2,596	0,901	1	0,343	11,756	0,072	1906,782
rs3857383(2)	1,032	1,323	0,608	1	0,435	2,806	0,210	37,518
rs3857384			0,000	2	1,000			
rs3857384(1)	-1,742	44705,275	0,000	1	1,000	0,175	0,000	
rs3857384(2)	18,760	40194,664	0,000	1	1,000	1,4041E+08	0,000	
rs4236673			0,000	1	0,999			
rs4236673(2)	43,101	66709,455	0,000	1	0,999	5,2302E+18	0,000	
rs4732729			0,000	2	1,000			
rs4732729(1)	-63,023	89769,549	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs4732729(2)	-42,437	56782,205	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs4991862			0,000	2	1,000			
rs4991862(1)	-23,826	81633,704	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs4991862(2)	-2,175	42642,061	0,000	1	1,000	0,114	0,000	
rs536332			2,178	2	0,337			
rs536332(1)	-0,229	0,344	0,446	1	0,504	0,795	0,405	1,559
rs536332(2)	-0,381	0,276	1,912	1	0,167	0,683	0,398	1,172
rs545243(1)	20,595	27903,344	0,000	1	0,999	8,7965E+08	0,000	
rs546076(1)	-41,983	37499,993	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs5868607			0,181	2	0,913			
rs5868607(1)	21,792	27890,065	0,000	1	0,999	2,9122E+09	0,000	
rs5868607(2)	-0,116	0,271	0,181	1	0,670	0,891	0,523	1,516
rs60056423			0,000	2	1,000			
rs60056423(1)	-51,212	99640,913	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs60056423(2)	-47,443	57228,582	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs6453132			1,676	2	0,433			
rs6453132(1)	0,168	0,612	0,075	1	0,784	1,183	0,357	3,921
rs6453132(2)	0,373	0,381	0,957	1	0,328	1,452	0,688	3,066
rs6894603			0,000	2	1,000			
rs6894603(1)	-19,029	46921,900	0,000	1	1,000	0,000	0,000	

rs6894603(2)	-39,503	42646,432	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs72417182			4,422	2	0,110			
rs72417182(1)	3,599	1,900	3,589	1	0,058	36,580	0,883	1515,632
rs72417182(2)	1,444	1,000	2,085	1	0,149	4,237	0,597	30,078
rs73231005			0,000	2	1,000			
rs73231005(1)	-4,281	49199,885	0,000	1	1,000	0,014	0,000	
rs73231005(2)	19,272	40193,636	0,000	1	1,000	2,3424E+08	0,000	
rs7344029			1,805	2	0,406			
rs7344029(1)	-1,138	0,926	1,512	1	0,219	0,320	0,052	1,966
rs7344029(2)	-1,247	0,933	1,786	1	0,181	0,287	0,046	1,790
rs73679246(1)	57,500	31172,966	0,000	1	0,999	9,3735E+24	0,000	
rs76604252(1)	-77,979	44281,091	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs7812347			0,000	1	1,000			
rs7812347(1)	1,730	30074,743	0,000	1	1,000	5,640	0,000	
rs867230			0,151	2	0,927			
rs867230(1)	0,201	1,595	0,016	1	0,900	1,223	0,054	27,861
rs867230(2)	0,390	1,332	0,086	1	0,769	1,478	0,109	20,099
rs867231			0,022	2	0,989			
rs867231(1)	-42,203	22337,043	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs867231(2)	-0,230	1,535	0,022	1	0,881	0,795	0,039	16,106
rs867232			0,003	2	0,999			
rs867232(1)	39,655	22337,043	0,000	1	0,999	1,6669E+17	0,000	
rs867232(2)	-0,072	1,379	0,003	1	0,958	0,930	0,062	13,885
rs9314349			0,009	2	0,996			
rs9314349(1)	-0,082	0,868	0,009	1	0,925	0,921	0,168	5,048
rs9314349(2)	-0,045	0,618	0,005	1	0,941	0,956	0,285	3,207
rs9331888			4,755	2	0,093			
rs9331888(1)	-3,494	1,897	3,391	1	0,066	0,030	0,001	1,252
rs9331888(2)	-1,471	1,102	1,780	1	0,182	0,230	0,026	1,993
rs9331896			0,000	2	1,000			
rs9331896(1)	4,936	56841,277	0,000	1	1,000	139,183	0,000	
rs9331896(2)	23,159	40193,584	0,000	1	1,000	1,1426E+10	0,000	
rs9331905			0,000	2	1,000			
rs9331905(1)	-0,967	36876,993	0,000	1	1,000	0,380	0,000	
rs9331905(2)	21,257	25856,835	0,000	1	0,999	1,7060E+09	0,000	
rs9331908			0,000	2	1,000			
rs9331908(1)	-9,102	135834,801	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331908(2)	6,191	64900,335	0,000	1	1,000	488,336	0,000	
rs9331942(1)	-21,991	40193,107	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331949(1)	21,868	40193,107	0,000	1	1,000	3,1403E+09	0,000	
rs1982229			1,257	2	0,533			
rs1982229(1)	0,364	0,921	0,156	1	0,693	1,439	0,237	8,746
rs1982229(2)	-0,293	0,631	0,216	1	0,642	0,746	0,216	2,571
rs41271753			0,165	2	0,921			
rs41271753(1)	-0,627	1,665	0,142	1	0,706	0,534	0,020	13,950

rs41271753(2)	-0,613	1,513	0,164	1	0,685	0,542	0,028	10,511
rs6062153			1,903	2	0,386			
rs6062153(1)	-1,298	1,099	1,396	1	0,237	0,273	0,032	2,352
rs6062153(2)	-0,401	0,391	1,053	1	0,305	0,669	0,311	1,441
rs74627870			1,362	2	0,506			
rs74627870(1)	0,509	1,470	0,120	1	0,729	1,663	0,093	29,682
rs74627870(2)	0,825	1,471	0,315	1	0,575	2,282	0,128	40,741
rs7982			0,000	2	1,000			
rs7982(1)	20,539	27124,924	0,000	1	0,999	8,3144E+08	0,000	
rs7982(2)	39,963	20811,108	0,000	1	0,998	2,2690E+17	0,000	
Age (Binned)	0,025	0,014	3,267	1	0,071	1,026	0,998	1,054
Sexo(1)	-0,036	0,208	0,030	1	0,864	0,965	0,642	1,450
Constant	77,553	149210,545	0,000	1	1,000	4,7937E+33		

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "FORWARD"									
							95% C.I. for EXP(B)		
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper	
rs3787430			4,996	2	0,082				
rs3787430(1)	-2,244	1,058	4,500	1	0,034	0,106	0,013	0,843	
rs3787430(2)	-0,153	0,196	0,614	1	0,433	0,858	0,584	1,259	
Constant	0,047	0,088	0,279	1	0,597	1,048			

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "BACKWARD"									
							95% C.I. for EXP(B)		
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper	
rs10503814			0,608	2	0,738				
rs10503814(1)	-20,895	14694,234	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs10503814(2)	-0,260	0,333	0,608	1	0,435	0,771	0,401	1,482	
rs10515114			0,614	2	0,736				
rs10515114(1)	0,879	1,973	0,198	1	0,656	2,408	0,050	115,138	
rs10515114(2)	1,195	1,776	0,453	1	0,501	3,302	0,102	107,197	
rs11136000			0,000	2	1,000				
rs11136000(1)	28,129	86090,536	0,000	1	1,000	1,6447E+12	0,000		
rs11136000(2)	-35,020	67483,261	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs11787077			0,000	1	1,000				
rs11787077(1)	-38,976	92070,429	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs13042865			0,819	2	0,664				
rs13042865(1)	-0,231	0,422	0,299	1	0,585	0,794	0,347	1,815	
rs13042865(2)	-0,161	0,198	0,658	1	0,417	0,851	0,577	1,256	
rs1532277			0,000	2	1,000				
rs1532277(1)	25,661	61787,824	0,000	1	1,000	1,3949E+11	0,000		
rs1532277(2)	-20,811	40192,599	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs1739583			1,264	2	0,532				
rs1739583(1)	1,141	1,032	1,223	1	0,269	3,131	0,414	23,678	

rs1739583(2)	0,209	0,354	0,349	1	0,555	1,232	0,616	2,467
rs17515931			0,000	2	1,000			
rs17515931(1)	25,960	63529,571	0,000	1	1,000	1,8808E+11	0,000	
rs17515931(2)	-19,185	40193,463	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs20542			0,340	2	0,843			
rs20542(1)	-0,009	0,568	0,000	1	0,987	0,991	0,326	3,015
rs20542(2)	-0,121	0,208	0,339	1	0,561	0,886	0,589	1,332
rs2070926			0,000	2	1,000			
rs2070926(1)	-4,860	56836,462	0,000	1	1,000	0,008	0,000	
rs2070926(2)	-23,768	40193,234	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs2279590			1,487	2	0,476			
rs2279590(1)	-0,904	1,066	0,719	1	0,397	0,405	0,050	3,273
rs2279590(2)	-0,223	0,884	0,063	1	0,801	0,800	0,141	4,529
rs3087554			1,783	2	0,410			
rs3087554(1)	-0,896	0,744	1,453	1	0,228	0,408	0,095	1,752
rs3087554(2)	0,050	0,261	0,036	1	0,849	1,051	0,630	1,753
rs34109053			0,031	2	0,985			
rs34109053(1)	-22,724	40193,052	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs34109053(2)	-0,264	1,493	0,031	1	0,860	0,768	0,041	14,328
rs35697026			2,263	2	0,323			
rs35697026(1)	0,388	1,672	0,054	1	0,816	1,475	0,056	39,071
rs35697026(2)	0,926	1,090	0,722	1	0,395	2,525	0,298	21,376
rs3763153			1,464	2	0,481			
rs3763153(1)	-2,921	2,622	1,241	1	0,265	0,054	0,000	9,195
rs3763153(2)	-1,785	1,484	1,446	1	0,229	0,168	0,009	3,079
rs3763155(1)	-17,815	17544,529	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs3787430			3,404	2	0,182			
rs3787430(1)	-2,024	1,221	2,746	1	0,098	0,132	0,012	1,448
rs3787430(2)	0,153	0,294	0,270	1	0,604	1,165	0,655	2,073
rs3846659			0,005	2	0,997			
rs3846659(1)	38,073	35089,059	0,000	1	0,999	3,4285E+16	0,000	
rs3846659(2)	18,993	17544,529	0,000	1	0,999	1,7717E+08	0,000	
rs3857383			1,487	2	0,475			
rs3857383(1)	2,464	2,596	0,901	1	0,343	11,756	0,072	1906,782
rs3857383(2)	1,032	1,323	0,608	1	0,435	2,806	0,210	37,518
rs3857384			0,000	2	1,000			
rs3857384(1)	-1,704	44544,718	0,000	1	1,000	0,182	0,000	
rs3857384(2)	18,760	40192,818	0,000	1	1,000	1,4041E+08	0,000	
rs4236673			0,000	1	1,000			
rs4236673(2)	26,037	58248,879	0,000	1	1,000	2,0303E+11	0,000	
rs4732729			0,000	2	1,000			
rs4732729(1)	-63,025	89832,006	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs4732729(2)	-42,438	56817,510	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs4991862			0,000	2	1,000			
rs4991862(1)	-18,428	63436,858	0,000	1	1,000	0,000	0,000	

rs4991862(2)	1,835	55683,480	0,000	1	1,000	6,264	0,000	
rs536332			2,178	2	0,337			
rs536332(1)	-0,229	0,344	0,446	1	0,504	0,795	0,405	1,559
rs536332(2)	-0,381	0,276	1,912	1	0,167	0,683	0,398	1,172
rs545243(1)	20,593	27880,654	0,000	1	0,999	8,7821E+08	0,000	
rs546076(1)	-42,000	37640,662	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs5868607			0,181	2	0,913			
rs5868607(1)	21,791	27874,252	0,000	1	0,999	2,9089E+09	0,000	
rs5868607(2)	-0,116	0,271	0,181	1	0,670	0,891	0,523	1,516
rs60056423			0,000	2	1,000			
rs60056423(1)	-48,223	96584,360	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs60056423(2)	-46,815	57906,019	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs6453132			1,676	2	0,433			
rs6453132(1)	0,168	0,612	0,075	1	0,784	1,183	0,357	3,921
rs6453132(2)	0,373	0,381	0,957	1	0,328	1,452	0,688	3,066
rs6894603			0,000	2	1,000			
rs6894603(1)	-21,687	69114,165	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs6894603(2)	-42,124	66393,149	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs72417182			4,422	2	0,110			
rs72417182(1)	3,599	1,900	3,589	1	0,058	36,580	0,883	1515,632
rs72417182(2)	1,444	1,000	2,085	1	0,149	4,237	0,597	30,078
rs73231005			0,000	2	1,000			
rs73231005(1)	-4,281	49199,027	0,000	1	1,000	0,014	0,000	
rs73231005(2)	19,272	40193,463	0,000	1	1,000	2,3424E+08	0,000	
rs7344029			1,805	2	0,406			
rs7344029(1)	-1,138	0,926	1,512	1	0,219	0,320	0,052	1,966
rs7344029(2)	-1,247	0,933	1,786	1	0,181	0,287	0,046	1,790
rs73679246(1)	57,228	23325,804	0,000	1	0,998	7,1401E+24	0,000	
rs76604252(1)	-94,697	32104,930	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs867230			0,151	2	0,927			
rs867230(1)	0,201	1,595	0,016	1	0,900	1,223	0,054	27,861
rs867230(2)	0,390	1,332	0,086	1	0,769	1,478	0,109	20,099
rs867231			0,022	2	0,989			
rs867231(1)	-42,201	22326,573	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs867231(2)	-0,230	1,535	0,022	1	0,881	0,795	0,039	16,106
rs867232			0,003	2	0,999			
rs867232(1)	39,653	22326,573	0,000	1	0,999	1,6638E+17	0,000	
rs867232(2)	-0,072	1,379	0,003	1	0,958	0,930	0,062	13,885
rs9314349			0,009	2	0,996			
rs9314349(1)	-0,082	0,868	0,009	1	0,925	0,921	0,168	5,048
rs9314349(2)	-0,045	0,618	0,005	1	0,941	0,956	0,285	3,207
rs9331888			4,755	2	0,093			
rs9331888(1)	-3,494	1,897	3,391	1	0,066	0,030	0,001	1,252
rs9331888(2)	-1,471	1,102	1,780	1	0,182	0,230	0,026	1,993
rs9331896			0,000	2	1,000			

rs9331896(1)	4,936	56836,462	0,000	1	1,000	139,195	0,000	
rs9331896(2)	23,159	40193,234	0,000	1	1,000	1,1426E+10	0,000	
rs9331905			0,000	2	1,000			
rs9331905(1)	-0,962	36910,304	0,000	1	1,000	0,382	0,000	
rs9331905(2)	21,261	25907,028	0,000	1	0,999	1,7127E+09	0,000	
rs9331908			0,000	2	1,000			
rs9331908(1)	-10,367	137004,557	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331908(2)	5,559	65504,234	0,000	1	1,000	259,452	0,000	
rs9331942(1)	-21,991	40193,712	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331949(1)	21,868	40193,712	0,000	1	1,000	3,1405E+09	0,000	
rs1982229			1,257	2	0,533			
rs1982229(1)	0,364	0,921	0,156	1	0,693	1,439	0,237	8,746
rs1982229(2)	-0,293	0,631	0,216	1	0,642	0,746	0,216	2,571
rs41271753			0,165	2	0,921			
rs41271753(1)	-0,627	1,665	0,142	1	0,706	0,534	0,020	13,950
rs41271753(2)	-0,613	1,513	0,164	1	0,685	0,542	0,028	10,511
rs6062153			1,903	2	0,386			
rs6062153(1)	-1,298	1,099	1,396	1	0,237	0,273	0,032	2,352
rs6062153(2)	-0,401	0,391	1,053	1	0,305	0,669	0,311	1,441
rs74627870			1,362	2	0,506			
rs74627870(1)	0,509	1,470	0,120	1	0,729	1,663	0,093	29,682
rs74627870(2)	0,825	1,471	0,315	1	0,575	2,282	0,128	40,741
rs7982			0,000	2	1,000			
rs7982(1)	34,800	28248,425	0,000	1	0,999	1,2986E+15	0,000	
rs7982(2)	54,855	20462,782	0,000	1	0,998	6,6595E+23	0,000	
Age (Binned)	0,025	0,014	3,266	1	0,071	1,026	0,998	1,054
Sexo(1)	-0,036	0,208	0,030	1	0,864	0,965	0,642	1,450
Constant	94,438	144007,611	0,000	1	0,999	1,0329E+41		

COxCT

Variables de exposición ordinales

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "COMPLETO"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Age (Binned)	-0,059	0,015	16,423	1	0,000	0,943	0,916	0,970	
Sex(1)	1,652	0,211	61,005	1	0,000	5,216	3,446	7,895	
rs10503814	0,201	0,324	0,386	1	0,534	1,223	0,648	2,307	
rs10515114	0,216	0,833	0,067	1	0,795	1,241	0,243	6,353	
rs11136000	13,794	69605,024	0,000	1	1,000	9,7834E+05	0,000		
rs11787077	86,067	74675,148	0,000	1	0,999	2,3899E+37	0,000		
rs13042865	0,179	0,158	1,283	1	0,257	1,197	0,877	1,632	
rs1532276	-61,307	62931,212	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs1532277	41,950	56841,377	0,000	1	0,999	1,6540E+18	0,000		
rs1532278	-20,804	40193,752	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs1739583	-0,139	0,334	0,173	1	0,677	0,870	0,453	1,674	
rs17515931	-21,390	22576,758	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs20542	0,013	0,177	0,006	1	0,939	1,014	0,716	1,435	
rs2070926	0,310	1,599	0,038	1	0,846	1,364	0,059	31,337	
rs2279590	0,378	0,448	0,712	1	0,399	1,459	0,607	3,509	
rs3087554	-0,126	0,242	0,274	1	0,601	0,881	0,549	1,415	
rs34109053	0,381	1,331	0,082	1	0,775	1,464	0,108	19,888	
rs35697026	0,621	0,891	0,486	1	0,486	1,861	0,325	10,668	
rs3763153	2,565	1,382	3,442	1	0,064	12,996	0,865	195,160	
rs3763155	18,394	40192,530	0,000	1	1,000	9,7370E+07	0,000		
rs3787430	0,372	0,276	1,822	1	0,177	1,451	0,845	2,490	
rs3846659	-20,122	40192,530	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs3857383	-2,697	1,329	4,120	1	0,042	0,067	0,005	0,911	
rs3857384	1,711	1,590	1,158	1	0,282	5,535	0,245	124,973	
rs4236673	-21,629	40192,562	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs4732729	-14,375	69605,024	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs4991862	23,496	40192,530	0,000	1	1,000	1,6007E+10	0,000		
rs536332	-0,119	0,168	0,503	1	0,478	0,888	0,638	1,234	
rs545243	0,448	1,388	0,104	1	0,747	1,565	0,103	23,763	
rs546076	1,662	2,155	0,595	1	0,441	5,270	0,077	359,873	
rs5868607	0,064	0,265	0,058	1	0,810	1,066	0,634	1,791	
rs60056423	-37,732	56842,794	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs6453132	-0,508	0,341	2,220	1	0,136	0,601	0,308	1,174	
rs6894603	-1,824	1,867	0,955	1	0,329	0,161	0,004	6,267	
rs72417182	-1,676	0,767	4,774	1	0,029	0,187	0,042	0,841	
rs73231005	21,423	22576,758	0,000	1	0,999	2,0123E+09	0,000		

rs7344029	-0,109	0,249	0,191	1	0,662	0,897	0,551	1,461
rs73679246	-20,166	27009,643	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs76604252	21,605	27009,643	0,000	1	0,999	2,4162E+09	0,000	
rs867230	0,814	0,675	1,452	1	0,228	2,256	0,601	8,471
rs867231	2,439	1,161	4,416	1	0,036	11,462	1,179	111,476
rs867232	-1,336	0,840	2,529	1	0,112	0,263	0,051	1,364
rs9314349	-0,201	0,462	0,189	1	0,664	0,818	0,331	2,023
rs9331888	1,524	0,737	4,273	1	0,039	4,588	1,082	19,454
rs9331896	-2,120	1,713	1,532	1	0,216	0,120	0,004	3,447
rs9331905	1,288	1,218	1,120	1	0,290	3,627	0,333	39,440
rs9331908	20,706	40195,903	0,000	1	1,000	9,8249E+08	0,000	
rs9331942	2,198	1,483	2,196	1	0,138	9,008	0,492	164,918
rs9331949	-2,125	1,523	1,945	1	0,163	0,119	0,006	2,366
rs1982229	0,206	0,486	0,179	1	0,672	1,228	0,474	3,183
rs41271753	0,512	0,752	0,464	1	0,496	1,669	0,382	7,289
rs4732731	19,311	40194,488	0,000	1	1,000	2,4362E+08	0,000	
rs6062153	0,286	0,356	0,645	1	0,422	1,331	0,663	2,673
rs74627870	0,419	0,271	2,402	1	0,121	1,521	0,895	2,585
rs7982	-0,626	1,165	0,288	1	0,591	0,535	0,055	5,248
Constant	26,371	139210,049	0,000	1	1,000	2,8370E+11		

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "FORWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Age (Binned)	-0,058	0,014	17,690	1	0,000	0,944	0,918	0,969
Sex(1)	1,508	0,193	60,888	1	0,000	4,515	3,092	6,594
rs9331936	2,429	1,169	4,321	1	0,038	11,347	1,149	112,085
rs74627870	0,397	0,199	4,004	1	0,045	1,488	1,008	2,196
Constant	-0,636	0,326	3,812	1	0,051	0,529		

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "BACKWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Age (Binned)	-0,059	0,014	17,763	1	0,000	0,943	0,917	0,969
Sex(1)	1,565	0,200	61,371	1	0,000	4,781	3,232	7,072
rs11787077	2,841	0,973	8,529	1	0,003	17,137	2,546	115,360
rs3763153	1,141	0,430	7,048	1	0,008	3,130	1,348	7,269
rs3787430	0,414	0,198	4,365	1	0,037	1,513	1,026	2,232
rs3857383	-0,625	0,369	2,870	1	0,090	0,535	0,260	1,103
rs4991862	1,335	0,455	8,593	1	0,003	3,798	1,556	9,270
rs60056423	-1,981	0,867	5,223	1	0,022	0,138	0,025	0,754
rs6453132	-0,594	0,293	4,114	1	0,043	0,552	0,311	0,980
rs72417182	-0,902	0,431	4,374	1	0,036	0,406	0,174	0,945
rs867231	2,055	0,884	5,402	1	0,020	7,805	1,380	44,142

rs9331888	0,925	0,465	3,963	1	0,047	2,521	1,014	6,266
rs9331896	-1,850	0,982	3,545	1	0,060	0,157	0,023	1,079
rs41271753	0,793	0,328	5,840	1	0,016	2,211	1,162	4,208
rs74627870	0,404	0,205	3,885	1	0,049	1,498	1,002	2,239
Constant	-1,610	0,526	9,386	1	0,002	0,200		

VARIABLES DE EXPOSICIÓN CATEGÓRICAS

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "COMPLETO"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
rs10503814			0,509	2	0,775			
rs10503814(1)	-20,422	22117,150	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs10503814(2)	-0,253	0,354	0,509	1	0,475	0,777	0,388	1,555
rs10515114			0,053	2	0,974			
rs10515114(1)	0,341	2,133	0,026	1	0,873	1,406	0,021	92,002
rs10515114(2)	0,114	1,799	0,004	1	0,949	1,121	0,033	38,113
rs11136000			0,000	2	1,000			
rs11136000(1)	-94,940	136967,813	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs11136000(2)	-80,906	86345,670	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs11787077			0,000	1	1,000			
rs11787077(1)	2,085	153253,225	0,000	1	1,000	8,042	0,000	
rs13042865			1,618	2	0,445			
rs13042865(1)	-0,299	0,471	0,402	1	0,526	0,742	0,294	1,868
rs13042865(2)	-0,249	0,209	1,418	1	0,234	0,780	0,517	1,175
rs1532276			0,000	1	1,000			
rs1532276(2)	23,588	110345,848	0,000	1	1,000	1,7537E+10	0,000	
rs1532277			0,000	2	1,000			
rs1532277(1)	-0,753	92595,984	0,000	1	1,000	0,471	0,000	
rs1532277(2)	-40,415	73097,142	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs1532278			0,000	1	1,000			
rs1532278(2)	19,543	61055,127	0,000	1	1,000	3,0730E+08	0,000	
rs1739583			0,316	2	0,854			
rs1739583(1)	0,470	1,034	0,207	1	0,649	1,601	0,211	12,140
rs1739583(2)	-0,045	0,386	0,014	1	0,907	0,956	0,449	2,037
rs17515931			0,000	2	1,000			
rs17515931(1)	2,580	45948,177	0,000	1	1,000	13,200	0,000	
rs17515931(2)	-21,186	40194,325	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs20542			0,287	2	0,866			
rs20542(1)	0,239	0,599	0,160	1	0,689	1,270	0,393	4,106
rs20542(2)	-0,070	0,223	0,100	1	0,752	0,932	0,602	1,443
rs2070926			0,678	2	0,713			
rs2070926(1)	17,685	40193,172	0,000	1	1,000	4,7922E+07	0,000	
rs2070926(2)	-1,950	2,369	0,678	1	0,410	0,142	0,001	14,775
rs2279590			0,588	2	0,745			
rs2279590(1)	-0,591	1,053	0,315	1	0,575	0,554	0,070	4,359
rs2279590(2)	-0,191	0,879	0,047	1	0,828	0,826	0,148	4,623
rs3087554			2,789	2	0,248			
rs3087554(1)	-0,826	0,820	1,015	1	0,314	0,438	0,088	2,184
rs3087554(2)	0,297	0,286	1,078	1	0,299	1,346	0,768	2,360

rs34109053			2,534	2	0,282			
rs34109053(1)	18,828	40194,325	0,000	1	1,000	1,5027E+08	0,000	
rs34109053(2)	21,299	40194,325	0,000	1	1,000	1,7779E+09	0,000	
rs35697026			1,176	2	0,555			
rs35697026(1)	-1,424	1,976	0,520	1	0,471	0,241	0,005	11,576
rs35697026(2)	-0,448	1,295	0,120	1	0,730	0,639	0,051	8,084
rs3763153			1,887	2	0,389			
rs3763153(1)	-4,226	3,079	1,883	1	0,170	0,015	0,000	6,107
rs3763153(2)	-2,323	1,736	1,790	1	0,181	0,098	0,003	2,945
rs3763155(1)	-18,760	40199,649	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs3787430			0,675	2	0,714			
rs3787430(1)	-0,613	1,061	0,334	1	0,564	0,542	0,068	4,333
rs3787430(2)	-0,217	0,312	0,481	1	0,488	0,805	0,437	1,485
rs3846659			0,074	2	0,964			
rs3846659(1)	40,096	80399,299	0,000	1	1,000	2,5911E+17	0,000	
rs3846659(2)	20,208	40199,649	0,000	1	1,000	5,9712E+08	0,000	
rs3857383			3,043	2	0,218			
rs3857383(1)	4,831	2,881	2,811	1	0,094	125,334	0,442	35545,756
rs3857383(2)	2,542	1,462	3,023	1	0,082	12,710	0,724	223,267
rs3857384			0,000	2	1,000			
rs3857384(1)	-1,346	44563,712	0,000	1	1,000	0,260	0,000	
rs3857384(2)	19,345	40192,934	0,000	1	1,000	2,5214E+08	0,000	
rs4236673			0,000	1	1,000			
rs4236673(2)	21,581	61056,064	0,000	1	1,000	2,3573E+09	0,000	
rs4732729			0,000	2	1,000			
rs4732729(1)	86,378	165672,514	0,000	1	1,000	3,2623E+37	0,000	
rs4732729(2)	31,936	80359,642	0,000	1	1,000	7,4086E+13	0,000	
rs4991862			0,378	2	0,828			
rs4991862(1)	-44,337	80399,299	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs4991862(2)	-21,304	40199,649	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs536332			5,245	2	0,073			
rs536332(1)	0,175	0,358	0,239	1	0,625	1,191	0,590	2,405
rs536332(2)	-0,345	0,286	1,448	1	0,229	0,708	0,404	1,242
rs545243(1)	-0,163	1,407	0,013	1	0,908	0,849	0,054	13,379
rs546076(1)	-2,710	2,295	1,394	1	0,238	0,067	0,001	5,983
rs5868607			0,592	2	0,744			
rs5868607(1)	0,538	1,479	0,132	1	0,716	1,712	0,094	31,106
rs5868607(2)	-0,189	0,296	0,407	1	0,524	0,828	0,463	1,480
rs60056423			0,000	2	1,000			
rs60056423(1)	111,354	144735,897	0,000	1	0,999	2,2934E+48	0,000	
rs60056423(2)	34,653	74974,414	0,000	1	1,000	1,1207E+15	0,000	
rs6453132			1,967	2	0,374			
rs6453132(1)	0,860	0,736	1,367	1	0,242	2,364	0,559	9,998
rs6453132(2)	0,621	0,443	1,966	1	0,161	1,860	0,781	4,427
rs6894603			0,000	2	1,000			

rs6894603(1)	-0,866	44563,712	0,000	1	1,000	0,420	0,000	
rs6894603(2)	-22,054	40192,934	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs72417182			6,021	2	0,049			
rs72417182(1)	3,624	1,697	4,558	1	0,033	37,491	1,346	1044,281
rs72417182(2)	1,382	0,962	2,064	1	0,151	3,983	0,604	26,241
rs73231005			0,000	1	0,999			
rs73231005(1)	-22,388	22263,044	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs7344029			5,230	2	0,073			
rs7344029(1)	-1,763	1,077	2,676	1	0,102	0,172	0,021	1,418
rs7344029(2)	-2,187	1,085	4,061	1	0,044	0,112	0,013	0,942
rs73679246(1)	39,580	45962,098	0,000	1	0,999	1,5461E+17	0,000	
rs76604252(1)	-41,216	31530,041	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs7812347			0,179	1	0,672			
rs7812347(1)	1,296	3,063	0,179	1	0,672	3,654	0,009	1479,596
rs867230			1,408	2	0,495			
rs867230(1)	-1,364	1,791	0,581	1	0,446	0,256	0,008	8,546
rs867230(2)	-0,416	1,569	0,070	1	0,791	0,660	0,030	14,283
rs867231			5,130	2	0,077			
rs867231(1)	-6,018	3,104	3,759	1	0,053	0,002	0,000	1,068
rs867231(2)	-1,052	1,546	0,463	1	0,496	0,349	0,017	7,232
rs867232			5,541	2	0,063			
rs867232(1)	4,019	2,215	3,293	1	0,070	55,642	0,725	4270,486
rs867232(2)	0,322	1,520	0,045	1	0,832	1,380	0,070	27,158
rs9314349			0,716	2	0,699			
rs9314349(1)	0,638	0,961	0,440	1	0,507	1,892	0,288	12,440
rs9314349(2)	0,089	0,699	0,016	1	0,899	1,093	0,278	4,300
rs9331888			4,344	2	0,114			
rs9331888(1)	-3,074	1,713	3,222	1	0,073	0,046	0,002	1,327
rs9331888(2)	-1,353	1,068	1,605	1	0,205	0,258	0,032	2,096
rs9331896			2,236	2	0,327			
rs9331896(1)	-15,401	40193,172	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331896(2)	3,230	2,160	2,236	1	0,135	25,283	0,366	1744,495
rs9331905			0,000	2	1,000			
rs9331905(1)	-3,236	39689,781	0,000	1	1,000	0,039	0,000	
rs9331905(2)	19,691	27889,242	0,000	1	0,999	3,5628E+08	0,000	
rs9331908			0,000	2	1,000			
rs9331908(1)	-20,944	89910,120	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331908(2)	0,254	56865,187	0,000	1	1,000	1,289	0,000	
rs9331942(1)	-2,498	1,539	2,636	1	0,104	0,082	0,004	1,678
rs9331949(1)	2,588	1,578	2,689	1	0,101	13,305	0,603	293,469
rs1982229			0,316	2	0,854			
rs1982229(1)	-0,568	1,011	0,315	1	0,574	0,567	0,078	4,114
rs1982229(2)	-0,285	0,711	0,160	1	0,689	0,752	0,187	3,033
rs41271753			1,013	2	0,603			
rs41271753(1)	-0,630	1,829	0,119	1	0,731	0,533	0,015	19,201

rs41271753(2)	0,297	1,569	0,036	1	0,850	1,346	0,062	29,116
rs4732731(1)	-19,432	40191,851	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs6062153			1,395	2	0,498			
rs6062153(1)	-1,368	1,168	1,373	1	0,241	0,255	0,026	2,510
rs6062153(2)	-0,113	0,422	0,071	1	0,789	0,893	0,391	2,043
rs74627870			2,455	2	0,293			
rs74627870(1)	0,179	1,363	0,017	1	0,896	1,196	0,083	17,293
rs74627870(2)	0,663	1,365	0,236	1	0,627	1,940	0,134	28,138
rs7982			0,269	2	0,874			
rs7982(1)	-17,390	40191,326	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs7982(2)	0,795	1,532	0,269	1	0,604	2,214	0,110	44,578
Age (Binned)	-0,061	0,016	15,356	1	0,000	0,941	0,913	0,970
Sex(1)	1,815	0,228	63,527	1	0,000	6,143	3,931	9,600
Constant	74,654	115875,107	0,000	1	0,999	2,6411E+32		

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "FORWARD"									
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
rs9331936(1)		-2,398	1,158	4,284	1	0,038	0,091	0,009	0,881
Age (Binned)		-0,058	0,014	17,938	1	0,000	0,943	0,918	0,969
Sex(1)		1,463	0,191	58,921	1	0,000	4,318	2,972	6,273
Constant		1,878	1,218	2,378	1	0,123	6,540		

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "BACKWARD"									
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
rs1532277				3,296	2	0,192			
rs1532277(1)		-1,945	1,071	3,296	1	0,069	0,143	0,018	1,167
rs1532277(2)		-23,106	24851,535	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs1532278				0,000	1	0,999			
rs1532278(2)		21,283	24851,535	0,000	1	0,999	1,7498E+09	0,000	
rs536332				4,799	2	0,091			
rs536332(1)		0,233	0,279	0,700	1	0,403	1,263	0,731	2,180
rs536332(2)		-0,223	0,242	0,849	1	0,357	0,800	0,498	1,285
rs60056423				0,000	2	1,000			
rs60056423(1)		1,020	35962,695	0,000	1	1,000	2,774	0,000	
rs60056423(2)		-21,156	24852,285	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs6894603				5,059	2	0,080			
rs6894603(1)		-1,146	0,536	4,567	1	0,033	0,318	0,111	0,909
rs6894603(2)		-1,253	0,558	5,039	1	0,025	0,286	0,096	0,853
rs7344029				5,559	2	0,062			
rs7344029(1)		-1,670	0,714	5,474	1	0,019	0,188	0,046	0,763
rs7344029(2)		-1,701	0,733	5,387	1	0,020	0,183	0,043	0,768
rs76604252(1)		-3,842	1,563	6,045	1	0,014	0,021	0,001	0,459

rs9331896			3,942	2	0,139			
rs9331896(1)	1,669	1,066	2,451	1	0,117	5,308	0,657	42,909
rs9331896(2)	1,797	0,911	3,892	1	0,049	6,030	1,012	35,944
rs9331905			0,000	2	1,000			
rs9331905(1)	-1,255	35962,695	0,000	1	1,000	0,285	0,000	
rs9331905(2)	21,192	24852,285	0,000	1	0,999	1,5979E+09	0,000	
Age (Binned)	-0,062	0,014	19,129	1	0,000	0,940	0,914	0,966
Sex(1)	1,563	0,199	61,558	1	0,000	4,774	3,231	7,055
Constant	6,280	1,842	11,626	1	0,001	533,907		

e[COxCT]

Variables de exposición ordinales

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "COMPLETO"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
rs10503814	0,230	0,453	0,259	1	0,611	1,259	0,518	3,059	
rs10515114	20,816	10510,432	0,000	1	0,998	1,0970E+09	0,000		
rs11136000	-19,108	42900,298	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs11787077	39,874	63862,668	0,000	1	1,000	2,0752E+17	0,000		
rs13042865	0,170	0,216	0,619	1	0,431	1,185	0,776	1,810	
rs1532277	21,340	40191,661	0,000	1	1,000	1,8534E+09	0,000		
rs1739583	-0,319	0,484	0,434	1	0,510	0,727	0,282	1,877	
rs17515931	-0,269	1,682	0,026	1	0,873	0,764	0,028	20,630	
rs20542	0,275	0,242	1,294	1	0,255	1,317	0,820	2,115	
rs2070926	-1,303	41521,944	0,000	1	1,000	0,272	0,000		
rs2279590	0,545	0,588	0,859	1	0,354	1,724	0,545	5,457	
rs3087554	0,025	0,350	0,005	1	0,943	1,025	0,516	2,037	
rs34109053	0,232	1,533	0,023	1	0,880	1,261	0,062	25,458	
rs35697026	0,393	1,154	0,116	1	0,734	1,481	0,154	14,230	
rs3763153	0,477	1,581	0,091	1	0,763	1,611	0,073	35,707	
rs3763155	19,877	40192,184	0,000	1	1,000	4,2905E+08	0,000		
rs3787430	0,527	0,386	1,861	1	0,173	1,693	0,794	3,610	
rs3846659	-20,225	40192,184	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs3857383	-0,612	1,601	0,146	1	0,702	0,542	0,024	12,500	
rs3857384	21,633	24728,222	0,000	1	0,999	2,4829E+09	0,000		
rs4236673	18,392	73918,567	0,000	1	1,000	9,7189E+07	0,000		
rs4732729	38,428	14997,036	0,000	1	0,998	4,8871E+16	0,000		
rs4991862	42,331	41543,711	0,000	1	0,999	2,4210E+18	0,000		
rs536332	-0,060	0,238	0,064	1	0,801	0,942	0,591	1,500	
rs545243	0,382	1,486	0,066	1	0,797	1,465	0,080	26,948	
rs546076	22,942	40192,970	0,000	1	1,000	9,1912E+09	0,000		
rs5868607	0,501	0,370	1,834	1	0,176	1,651	0,799	3,411	
rs6453132	-0,056	0,499	0,013	1	0,910	0,945	0,355	2,515	
rs6894603	-43,066	26869,187	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs72417182	-39,983	14997,036	0,000	1	0,998	0,000	0,000		
rs7344029	-0,057	0,344	0,028	1	0,868	0,944	0,482	1,852	
rs73679246	61,132	68399,398	0,000	1	0,999	3,5437E+26	0,000		
rs76604252	17,121	54722,363	0,000	1	1,000	2,7267E+07	0,000		
rs867230	19,752	10792,015	0,000	1	0,999	3,7849E+08	0,000		
rs867231	78,389	21516,021	0,000	1	0,997	1,1068E+34	0,000		
rs867232	-39,969	15428,173	0,000	1	0,998	0,000	0,000		

rs9314349	0,331	0,759	0,191	1	0,662	1,393	0,315	6,159
rs9331888	39,971	14997,036	0,000	1	0,998	2,2865E+17	0,000	
rs9331896	-57,567	45591,404	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9331905	0,080	1,876	0,002	1	0,966	1,083	0,027	42,848
rs9331942	21,038	40192,919	0,000	1	1,000	1,3701E+09	0,000	
rs9331949	-21,326	40192,919	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs1982229	-0,191	0,783	0,059	1	0,808	0,826	0,178	3,831
rs41271753	-20,364	10510,432	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs4732731	-18,808	42899,719	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs6062153	0,477	0,518	0,848	1	0,357	1,611	0,584	4,447
rs74627870	0,619	0,406	2,325	1	0,127	1,856	0,838	4,111
rs7982	-20,220	40193,365	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
Sex(1)	0,117	0,317	0,137	1	0,711	1,125	0,604	2,095
Age_4	-0,035	0,022	2,558	1	0,110	0,965	0,924	1,008
Constant	-80,216	29994,073	0,000	1	0,998	0,000		

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "FORWARD"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)		
							Lower	Upper	
							rs3787430	0,488	0,246
Constant	-0,867	0,450	3,721	1	0,054	0,420			

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "BACKWARD"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)		
							Lower	Upper	
							rs10515114	19,382	6269,803
rs1532277	94,506	19152,117	0,000	1	0,996	1,1047E+41	0,000		
rs3787430	0,562	0,271	4,315	1	0,038	1,754	1,032	2,981	
rs3857384	41,519	58096,428	0,000	1	0,999	1,0749E+18	0,000		
rs4732729	56,168	11566,658	0,000	1	0,996	2,4737E+24	0,000		
rs4991862	20,027	6269,803	0,000	1	0,997	4,9822E+08	0,000		
rs546076	22,398	40192,969	0,000	1	1,000	5,3386E+09	0,000		
rs6894603	-61,461	57757,087	1,1324E-06	1	0,999	0,000	0,000		
rs72417182	-57,162	11566,658	0,000	1	0,996	0,000	0,000		
rs73679246	136,322	58240,014	0,000	1	0,998	1,5996E+59	0,000		
rs867230	23,250	52781,943	0,000	1	1,000	1,2516E+10	0,000		
rs867231	93,215	19152,117	0,000	1	0,996	3,0391E+40	0,000		
rs867232	-36,959	8813,205	0,000	1	0,997	0,000	0,000		
rs9331888	57,087	11566,658	0,000	1	0,996	6,2034E+24	0,000		
rs9331896	-60,182	53512,643	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs41271753	-19,041	6269,803	0,000	1	0,998	0,000	0,000		
rs74627870	0,637	0,321	3,935	1	0,047	1,890	1,008	3,545	
rs7982	-56,510	11566,658	0,000	1	0,996	0,000	0,000		
Constant	-113,685	23133,316	0,000	1	0,996	0,000			

VARIABLES DE EXPOSICIÓN CATEGÓRICAS

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "COMPLETO"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Sex(1)	0,410	0,381	1,162	1	0,281	1,507	0,715	3,178	
Age_4	-0,045	0,026	3,022	1	0,082	0,956	0,909	1,006	
rs10503814			2,209	2	0,331				
rs10503814(1)	-24,308	28254,632	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs10503814(2)	-1,774	1,193	2,209	1	0,137	0,170	0,016	1,760	
rs10515114			0,000	2	1,000				
rs10515114(1)	-21,757	62144,770	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs10515114(2)	0,527	47931,960	0,000	1	1,000	1,693	0,000		
rs11136000			0,000	2	1,000				
rs11136000(1)	-59,099	137194,207	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs11136000(2)	-135,778	167725,475	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs11787077			0,000	1	0,999				
rs11787077(1)	-85,942	100483,708	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs13042865			0,977	2	0,614				
rs13042865(1)	-0,621	0,633	0,961	1	0,327	0,538	0,155	1,860	
rs13042865(2)	-0,092	0,321	0,082	1	0,775	0,912	0,486	1,713	
rs1532277			0,000	2	1,000				
rs1532277(1)	62,140	197943,136	0,000	1	1,000	9,7099E+26	0,000		
rs1532277(2)	-20,337	40192,631	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs1739583			0,049	2	0,976				
rs1739583(1)	0,317	1,773	0,032	1	0,858	1,373	0,043	44,293	
rs1739583(2)	-0,040	0,624	0,004	1	0,948	0,960	0,283	3,261	
rs17515931			1,026	2	0,599				
rs17515931(1)	2,775	2,926	0,900	1	0,343	16,045	0,052	4962,326	
rs17515931(2)	0,803	1,658	0,234	1	0,628	2,232	0,086	57,602	
rs20542			1,114	2	0,573				
rs20542(1)	-0,344	0,858	0,161	1	0,688	0,709	0,132	3,808	
rs20542(2)	-0,361	0,351	1,058	1	0,304	0,697	0,351	1,387	
rs2070926			0,000	2	1,000				
rs2070926(1)	35,944	71553,180	0,000	1	1,000	4,0767E+15	0,000		
rs2070926(2)	36,081	54132,283	0,000	1	0,999	4,6728E+15	0,000		
rs2279590			2,664	2	0,264				
rs2279590(1)	-0,791	1,362	0,337	1	0,561	0,454	0,031	6,540	
rs2279590(2)	0,483	1,040	0,216	1	0,642	1,621	0,211	12,436	
rs3087554			0,975	2	0,614				
rs3087554(1)	0,441	1,112	0,157	1	0,692	1,554	0,176	13,749	
rs3087554(2)	-0,348	0,462	0,568	1	0,451	0,706	0,285	1,746	
rs34109053			0,162	1	0,687				
rs34109053(1)	-0,702	1,743	0,162	1	0,687	0,496	0,016	15,101	

rs35697026			1,242	2	0,537			
rs35697026(1)	-2,984	3,015	0,980	1	0,322	0,051	0,000	18,624
rs35697026(2)	-1,345	1,932	0,485	1	0,486	0,261	0,006	11,497
rs3763153			0,340	2	0,844			
rs3763153(1)	1,397	3,860	0,131	1	0,717	4,044	0,002	7810,639
rs3763153(2)	1,107	2,284	0,235	1	0,628	3,026	0,034	266,195
rs3763155(1)	-20,972	40195,615	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs3787430			1,831	2	0,400			
rs3787430(1)	-2,499	1,905	1,721	1	0,190	0,082	0,002	3,435
rs3787430(2)	-0,301	0,483	0,390	1	0,532	0,740	0,287	1,905
rs3846659			0,177	2	0,916			
rs3846659(1)	39,590	80391,230	0,000	1	1,000	1,5621E+17	0,000	
rs3846659(2)	19,360	40195,615	0,000	1	1,000	2,5577E+08	0,000	
rs3857383			0,511	2	0,774			
rs3857383(1)	1,418	3,585	0,157	1	0,692	4,130	0,004	4646,879
rs3857383(2)	0,451	1,823	0,061	1	0,805	1,569	0,044	55,886
rs3857384			0,000	2	1,000			
rs3857384(1)	-29,591	63383,608	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs3857384(2)	-8,068	58440,061	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs4236673			0,000	1	1,000			
rs4236673(2)	53,984	124152,508	0,000	1	1,000	2,7861E+23	0,000	
rs4732729			0,000	2	1,000			
rs4732729(1)	-50,557	121664,582	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs4732729(2)	-46,847	78257,503	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs4991862			0,000	2	1,000			
rs4991862(1)	-77,360	106531,734	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs4991862(2)	-34,612	73280,606	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs536332			0,097	2	0,953			
rs536332(1)	-0,025	0,554	0,002	1	0,964	0,975	0,329	2,889
rs536332(2)	-0,110	0,445	0,061	1	0,805	0,896	0,374	2,145
rs545243(1)	0,397	1,721	0,053	1	0,817	1,488	0,051	43,377
rs546076(1)	-41,233	46975,475	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs5868607			2,704	2	0,259			
rs5868607(1)	21,676	40192,969	0,000	1	1,000	2,5931E+09	0,000	
rs5868607(2)	-0,735	0,447	2,704	1	0,100	0,480	0,200	1,151
rs60056423			0,000	1	1,000			
rs60056423(1)	36,655	85359,699	0,000	1	1,000	8,3014E+15	0,000	
rs6453132			0,108	2	0,947			
rs6453132(1)	0,095	1,144	0,007	1	0,934	1,099	0,117	10,347
rs6453132(2)	0,169	0,696	0,059	1	0,809	1,184	0,303	4,630
rs6894603			0,000	1	0,999			
rs6894603(1)	43,866	41643,746	0,000	1	0,999	1,1240E+19	0,000	
rs72417182			6,157	2	0,046			
rs72417182(1)	87,918	52366,591	0,000	1	0,999	1,5209E+38	0,000	
rs72417182(2)	42,415	26183,295	0,000	1	0,999	2,6337E+18	0,000	

rs7344029			2,018	2	0,365			
rs7344029(1)	-1,624	1,544	1,106	1	0,293	0,197	0,010	4,066
rs7344029(2)	-2,027	1,582	1,643	1	0,200	0,132	0,006	2,922
rs73679246(1)	44,426	118418,878	0,000	1	1,000	1,9685E+19	0,000	
rs76604252(1)	-15,978	83688,343	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs7812347			0,000	1	1,000			
rs7812347(1)	-0,719	47752,733	0,000	1	1,000	0,487	0,000	
rs867230			0,000	2	1,000			
rs867230(1)	-42,214	53563,375	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs867230(2)	-20,567	45151,615	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs867231			0,000	2	1,000			
rs867231(1)	-82,191	45288,665	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs867231(2)	-37,811	22865,739	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs867232			0,000	2	1,000			
rs867232(1)	37,976	50434,779	0,000	1	0,999	3,1103E+16	0,000	
rs867232(2)	14,389	42422,952	0,000	1	1,000	1,7740E+06	0,000	
rs9314349			4,208	2	0,122			
rs9314349(1)	0,440	2,108	0,044	1	0,835	1,553	0,025	96,760
rs9314349(2)	-2,023	1,408	2,064	1	0,151	0,132	0,008	2,089
rs9331888			4,926	2	0,085			
rs9331888(1)	-85,184	52366,591	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9331888(2)	-41,024	26183,295	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9331896			0,000	1	1,000			
rs9331896(1)	15,920	46242,434	0,000	1	1,000	8,2026E+06	0,000	
rs9331905			0,000	2	1,000			
rs9331905(1)	-4,709	73223,702	0,000	1	1,000	0,009	0,000	
rs9331905(2)	19,164	40194,342	0,000	1	1,000	2,1039E+08	0,000	
rs9331908			0,000	1	0,999			
rs9331908(1)	-39,132	56845,205	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9331942(1)	-22,621	40193,957	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331949(1)	23,701	40193,957	0,000	1	1,000	1,9652E+10	0,000	
rs9331950			8,038	2	0,018			
rs9331950(1)	-2,390	2,297	1,083	1	0,298	0,092	0,001	8,262
rs9331950(2)	-2,573	1,209	4,532	1	0,033	0,076	0,007	0,815
rs1982229			3,299	2	0,192			
rs1982229(1)	-0,543	2,159	0,063	1	0,801	0,581	0,008	39,989
rs1982229(2)	1,719	1,425	1,456	1	0,228	5,580	0,342	91,057
rs41271753			0,000	2	1,000			
rs41271753(1)	42,837	52416,072	0,000	1	0,999	4,0180E+18	0,000	
rs41271753(2)	20,957	40193,289	0,000	1	1,000	1,2627E+09	0,000	
rs4732731(1)	22,100	47970,562	0,000	1	1,000	3,9612E+09	0,000	
rs6062153			0,045	2	0,978			
rs6062153(1)	-0,125	2,115	0,004	1	0,953	0,882	0,014	55,712
rs6062153(2)	-0,143	0,677	0,045	1	0,833	0,867	0,230	3,266
rs74627870			2,556	2	0,279			

rs74627870(1)	-20,631	34403,273	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs74627870(2)	-19,839	34403,273	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs7982			0,000	1	0,999			
rs7982(2)	50,251	78501,915	0,000	1	0,999	6,6627E+21	0,000	
Constant	160,167	139191,459	0,000	1	0,999	3,6281E+69		

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "FORWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
rs41271753			2,914	2	0,233			
rs41271753(1)	21,144	20097,620	0,000	1	0,999	1,5232E+09	0,000	
rs41271753(2)	21,673	20097,620	0,000	1	0,999	2,5848E+09	0,000	
Constant	-21,203	20097,620	0,000	1	0,999	0,000		

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "BACKWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
rs11136000			0,000	2	1,000			
rs11136000(1)	-88,076	17606,213	0,000	1	0,996	0,000	0,000	
rs11136000(2)	-101,525	18940,970	0,000	1	0,996	0,000	0,000	
rs17515931			0,560	2	0,756			
rs17515931(1)	0,618	1,528	0,164	1	0,686	1,856	0,093	37,122
rs17515931(2)	0,774	1,054	0,539	1	0,463	2,168	0,275	17,101
rs3857384			0,000	2	1,000			
rs3857384(1)	-51,950	19457,670	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs3857384(2)	17,112	5750,038	0,000	1	0,998	2,7017E+07	0,000	
rs4236673			0,000	1	0,996			
rs4236673(2)	48,825	10719,467	0,000	1	0,996	1,6012E+21	0,000	
rs4732729			9,867	2	0,007			
rs4732729(1)	-29,296	13968,631	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs4732729(2)	-16,455	6984,316	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs4991862			0,874	2	0,646			
rs4991862(1)	-37,632	20015,877	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs4991862(2)	-38,875	20015,877	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs546076(1)	-92,010	42268,511	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs5868607			4,010	2	0,135			
rs5868607(1)	21,613	40192,969	0,000	1	1,000	2,4344E+09	0,000	
rs5868607(2)	-0,687	0,343	4,010	1	0,045	0,503	0,257	0,986
rs6894603			0,000	1	0,997			
rs6894603(1)	68,227	20289,510	0,000	1	0,997	4,2698E+29	0,000	
rs72417182			6,402	2	0,041			
rs72417182(1)	173,988	29666,531	0,000	1	0,995	3,6469E+75	0,000	
rs72417182(2)	85,609	14833,265	0,000	1	0,995	1,5122E+37	0,000	
rs867230			0,000	2	1,000			

rs867230(1)	-54,082	16853,501	0,000	1	0,997	0,000	0,000	
rs867230(2)	-17,487	7722,791	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs867231			0,000	2	1,000			
rs867231(1)	-90,290	32670,287	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs867231(2)	-50,096	10719,466	0,000	1	0,996	0,000	0,000	
rs867232			0,000	2	1,000			
rs867232(1)	57,345	29533,440	0,000	1	0,998	8,0258E+24	0,000	
rs867232(2)	35,068	8131,790	0,000	1	0,997	1,6974E+15	0,000	
rs9331888			3,487	2	0,175			
rs9331888(1)	-171,738	29666,531	0,000	1	0,995	0,000	0,000	
rs9331888(2)	-84,784	14833,265	0,000	1	0,995	0,000	0,000	
rs9331950			7,401	2	0,025			
rs9331950(1)	1,397	0,893	2,448	1	0,118	4,045	0,702	23,291
rs9331950(2)	-0,644	0,471	1,870	1	0,171	0,525	0,208	1,322
rs41271753			0,131	2	0,937			
rs41271753(1)	109,922	22219,117	0,000	1	0,996	5,4754E+47	0,000	
rs41271753(2)	110,053	22219,117	0,000	1	0,996	6,2421E+47	0,000	
rs74627870			4,790	2	0,091			
rs74627870(1)	-90,148	17518,028	0,000	1	0,996	0,000	0,000	
rs74627870(2)	-89,355	17518,028	0,000	1	0,996	0,000	0,000	
Constant	265,222	62499,413	0,000	1	0,997	1,5293E+115		

ALxCT

Variables de exposición ordinales

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "COMPLETO"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Sex(1)	1,020	0,273	13,939	1	0,000	2,773	1,623	4,737	
Age (Binned)	0,436	0,038	133,315	1	0,000	1,547	1,436	1,666	
rs10503814	0,269	0,489	0,304	1	0,581	1,309	0,502	3,412	
rs10515114	0,867	1,182	0,538	1	0,463	2,379	0,234	24,142	
rs11136000	-22,650	27754,375	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs11787077	44,437	48845,087	0,000	1	0,999	1,9894E+19	0,000		
rs13042865	0,446	0,241	3,419	1	0,064	1,562	0,974	2,506	
rs1532277	21,741	40193,463	0,000	1	1,000	2,7665E+09	0,000		
rs1532278	-0,902	2,888	0,098	1	0,755	0,406	0,001	116,552	
rs1739583	-0,398	0,472	0,711	1	0,399	0,671	0,266	1,695	
rs17515931	-1,652	2,433	0,461	1	0,497	0,192	0,002	22,591	
rs20542	0,129	0,267	0,232	1	0,630	1,137	0,673	1,921	
rs2070926	18,727	40193,404	0,000	1	1,000	1,3587E+08	0,000		
rs2279590	0,018	0,697	0,001	1	0,979	1,019	0,260	3,997	
rs3087554	0,050	0,353	0,020	1	0,887	1,051	0,527	2,099	
rs34109053	2,893	1,836	2,482	1	0,115	18,051	0,494	660,028	
rs35697026	-0,167	1,199	0,019	1	0,889	0,846	0,081	8,871	
rs3763153	1,672	1,480	1,277	1	0,259	5,322	0,293	96,740	
rs3763155	-1,275	2,591	0,242	1	0,623	0,279	0,002	44,845	
rs3787430	0,189	0,407	0,216	1	0,642	1,209	0,544	2,684	
rs3846659	-0,514	2,056	0,063	1	0,803	0,598	0,011	33,632	
rs3857383	-2,112	1,987	1,130	1	0,288	0,121	0,002	5,938	
rs3857384	20,320	25989,909	0,000	1	0,999	6,6787E+08	0,000		
rs4236673	-41,760	56841,769	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs4732729	22,351	27754,375	0,000	1	0,999	5,0900E+09	0,000		
rs4991862	2,491	3,054	0,665	1	0,415	12,071	0,030	4802,899	
rs536332	0,101	0,235	0,184	1	0,668	1,106	0,697	1,755	
rs545243	-20,655	25312,009	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs546076	0,633	47499,186	0,000	1	1,000	1,882	0,000		
rs5868607	-0,614	0,352	3,043	1	0,081	0,541	0,271	1,079	
rs60056423	0,819	4,840	0,029	1	0,866	2,268	0,000	29891,762	
rs6453132	0,391	0,434	0,810	1	0,368	1,478	0,631	3,464	
rs6587298	-0,395	0,239	2,736	1	0,098	0,673	0,421	1,076	
rs6894603	-20,407	25989,909	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs72417182	-0,519	0,986	0,277	1	0,599	0,595	0,086	4,112	
rs73231005	-0,306	1,683	0,033	1	0,856	0,736	0,027	19,947	
rs7344029	-0,245	0,369	0,442	1	0,506	0,782	0,380	1,612	

rs73679246	-0,084	2,888	0,001	1	0,977	0,920	0,003	263,930
rs867230	1,006	0,921	1,193	1	0,275	2,734	0,450	16,616
rs867231	0,585	1,788	0,107	1	0,744	1,795	0,054	59,735
rs867232	-2,444	1,256	3,788	1	0,052	0,087	0,007	1,017
rs9314349	-0,093	0,710	0,017	1	0,896	0,911	0,227	3,661
rs9331888	0,679	0,993	0,468	1	0,494	1,972	0,282	13,799
rs9331896	-20,103	40193,404	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331905	0,903	1,681	0,289	1	0,591	2,467	0,092	66,483
rs9331908	21,537	27754,374	0,000	1	0,999	2,2567E+09	0,000	
rs9331942	-17,813	40192,948	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331949	18,272	40192,948	0,000	1	1,000	8,6150E+07	0,000	
rs1982229	-0,018	0,731	0,001	1	0,981	0,982	0,235	4,113
rs41271753	-1,180	1,092	1,167	1	0,280	0,307	0,036	2,613
rs4732731	-0,921	4,485	0,042	1	0,837	0,398	0,000	2617,434
rs6062153	0,379	0,536	0,501	1	0,479	1,461	0,511	4,176
rs74627870	0,574	0,416	1,906	1	0,167	1,775	0,786	4,009
rs7982	-0,760	1,719	0,195	1	0,659	0,468	0,016	13,604
Constant	-57,679	55508,749	0,000	1	0,999	0,000		

El modelo en modo "Forward" no incluye SNP.

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "BACKWARD"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Sex(1)	0,985	0,261	14,294	1	0,000	2,678	1,607	4,464	
Age (Binned)	0,424	0,036	136,401	1	0,000	1,529	1,424	1,642	
rs11136000	-22,019	24554,581	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs11787077	25,529	24554,581	0,000	1	0,999	1,2218E+11	0,000		
rs13042865	0,394	0,218	3,258	1	0,071	1,483	0,967	2,275	
rs34109053	0,899	0,464	3,762	1	0,052	2,458	0,991	6,097	
rs4236673	-1,927	0,624	9,552	1	0,002	0,146	0,043	0,494	
rs4732729	21,334	24554,581	0,000	1	0,999	1,8422E+09	0,000		
rs867232	-2,424	0,795	9,306	1	0,002	0,089	0,019	0,420	
rs9331908	22,944	24554,581	0,000	1	0,999	9,2116E+09	0,000		
Constant	-55,412	49109,161	0,000	1	0,999	0,000			

VARIABLES DE EXPOSICIÓN CATEGÓRICAS

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "COMPLETO"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Sex(1)	0,941	0,299	9,879	1	0,002	2,561	1,425	4,605
Age (Binned)	0,480	0,044	118,626	1	0,000	1,617	1,483	1,762
rs10503814			1,268	2	0,530			
rs10503814(1)	-0,916	1,931	0,225	1	0,635	0,400	0,009	17,613
rs10503814(2)	-0,597	0,532	1,257	1	0,262	0,551	0,194	1,563
rs10515114			1,094	2	0,579			
rs10515114(1)	-13,042	40192,930	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs10515114(2)	-11,695	40192,930	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs11136000			0,000	2	1,000			
rs11136000(1)	-15,949	64894,216	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs11136000(2)	-77,284	68525,864	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs11787077			0,000	1	1,000			
rs11787077(1)	-23,484	105599,636	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs13042865			1,241	2	0,538			
rs13042865(1)	-0,608	0,755	0,650	1	0,420	0,544	0,124	2,389
rs13042865(2)	-0,294	0,318	0,855	1	0,355	0,745	0,399	1,391
rs1532277			0,000	2	1,000			
rs1532277(1)	3,423	64815,414	0,000	1	1,000	30,673	0,000	
rs1532277(2)	-64,382	63670,117	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs1532278			0,000	2	1,000			
rs1532278(1)	20,369	78724,211	0,000	1	1,000	7,0142E+08	0,000	
rs1532278(2)	43,369	49379,973	0,000	1	0,999	6,8394E+18	0,000	
rs1739583			2,967	2	0,227			
rs1739583(1)	1,495	1,385	1,164	1	0,281	4,458	0,295	67,364
rs1739583(2)	0,934	0,556	2,824	1	0,093	2,545	0,856	7,563
rs17515931			0,000	2	1,000			
rs17515931(1)	-32,800	45904,789	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs17515931(2)	-22,679	22175,641	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs20542			0,233	2	0,890			
rs20542(1)	-0,439	0,927	0,224	1	0,636	0,645	0,105	3,964
rs20542(2)	0,009	0,339	0,001	1	0,979	1,009	0,519	1,961
rs2070926			0,000	2	1,000			
rs2070926(1)	2,600	31147,100	0,000	1	1,000	13,467	0,000	
rs2070926(2)	-37,514	48087,711	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs2279590			0,241	2	0,886			
rs2279590(1)	0,514	1,770	0,084	1	0,772	1,672	0,052	53,665
rs2279590(2)	0,686	1,546	0,197	1	0,657	1,986	0,096	41,150
rs3087554			0,754	2	0,686			
rs3087554(1)	-0,947	1,096	0,746	1	0,388	0,388	0,045	3,323

rs3087554(2)	-0,104	0,430	0,059	1	0,808	0,901	0,388	2,091
rs34109053			3,602	2	0,165			
rs34109053(1)	8,211	40193,079	0,000	1	1,000	3680,749	0,000	
rs34109053(2)	-3,421	1,802	3,602	1	0,058	0,033	0,001	1,118
rs35697026			0,074	2	0,964			
rs35697026(1)	-0,423	2,659	0,025	1	0,874	0,655	0,004	120,128
rs35697026(2)	-0,414	1,785	0,054	1	0,816	0,661	0,020	21,855
rs3763153			0,470	2	0,791			
rs3763153(1)	-2,266	3,459	0,429	1	0,512	0,104	0,000	91,183
rs3763153(2)	-1,177	2,086	0,318	1	0,573	0,308	0,005	18,404
rs3763155(1)	-2,817	13,247	0,045	1	0,832	0,060	0,000	1,1282E+10
rs3787430			2,077	2	0,354			
rs3787430(1)	-1,708	1,443	1,401	1	0,237	0,181	0,011	3,065
rs3787430(2)	0,248	0,489	0,257	1	0,613	1,281	0,491	3,340
rs3846659			0,215	2	0,898			
rs3846659(1)	14,287	31,500	0,206	1	0,650	1,6026E+06	0,000	1,0421E+33
rs3846659(2)	9,998	21,780	0,211	1	0,646	2,1988E+04	0,000	7,6097E+22
rs3857383			0,818	2	0,664			
rs3857383(1)	3,778	4,221	0,801	1	0,371	43,745	0,011	1,7118E+05
rs3857383(2)	1,882	2,195	0,736	1	0,391	6,569	0,089	485,042
rs3857384			0,000	2	1,000			
rs3857384(1)	-49,478	69235,941	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs3857384(2)	2,609	47215,549	0,000	1	1,000	13,581	0,000	
rs4236673			0,000	1	0,999			
rs4236673(2)	82,223	68925,427	0,000	1	0,999	5,1152E+35	0,000	
rs4732729			0,000	2	1,000			
rs4732729(1)	-81,288	65189,211	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs4732729(2)	-59,228	46096,880	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs4991862			0,290	2	0,865			
rs4991862(1)	-19,026	47215,560	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs4991862(2)	-11,803	47215,554	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs536332			1,011	2	0,603			
rs536332(1)	-0,412	0,532	0,601	1	0,438	0,662	0,234	1,877
rs536332(2)	-0,044	0,439	0,010	1	0,920	0,957	0,405	2,261
rs545243(1)	20,071	26580,860	0,000	1	0,999	5,2110E+08	0,000	
rs546076(1)	53,473	78917,079	0,000	1	0,999	1,6719E+23	0,000	
rs5868607			2,405	2	0,300			
rs5868607(1)	1,553	1,616	0,924	1	0,336	4,727	0,199	112,192
rs5868607(2)	0,566	0,414	1,865	1	0,172	1,761	0,782	3,966
rs60056423			0,000	2	1,000			
rs60056423(1)	44,361	90637,221	0,000	1	1,000	1,8432E+19	0,000	
rs60056423(2)	-5,542	46633,836	0,000	1	1,000	0,004	0,000	
rs6453132			4,176	2	0,124			
rs6453132(1)	-1,093	0,942	1,346	1	0,246	0,335	0,053	2,125
rs6453132(2)	0,047	0,582	0,006	1	0,936	1,048	0,335	3,279

rs6587298			4,023	2	0,134			
rs6587298(1)	1,213	0,609	3,959	1	0,047	3,362	1,018	11,099
rs6587298(2)	1,021	0,566	3,251	1	0,071	2,777	0,915	8,428
rs6894603			0,000	1	0,999			
rs6894603(1)	53,344	61580,066	0,000	1	0,999	1,4688E+23	0,000	
rs72417182			2,961	2	0,228			
rs72417182(1)	-2,480	2,879	0,742	1	0,389	0,084	0,000	23,634
rs72417182(2)	-0,305	1,506	0,041	1	0,839	0,737	0,038	14,118
rs73231005			0,053	2	0,974			
rs73231005(1)	23,452	22175,642	0,000	1	0,999	1,5318E+10	0,000	
rs73231005(2)	24,331	22175,641	0,000	1	0,999	3,6891E+10	0,000	
rs7344029			1,859	2	0,395			
rs7344029(1)	-0,957	1,570	0,372	1	0,542	0,384	0,018	8,332
rs7344029(2)	-1,502	1,596	0,886	1	0,347	0,223	0,010	5,080
rs73679246(1)	-10,788	48840,849	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs7812347			0,000	1	0,999			
rs7812347(1)	-28,996	18301,232	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs867230			0,411	2	0,814			
rs867230(1)	20,043	26402,182	0,000	1	0,999	5,0633E+08	0,000	
rs867230(2)	19,077	26402,182	0,000	1	0,999	1,9283E+08	0,000	
rs867231			0,054	2	0,973			
rs867231(1)	-21,539	16525,367	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs867231(2)	0,543	2,331	0,054	1	0,816	1,720	0,018	165,730
rs867232			1,161	2	0,560			
rs867232(1)	2,473	3,691	0,449	1	0,503	11,859	0,009	1,6432E+04
rs867232(2)	2,135	1,988	1,153	1	0,283	8,454	0,172	416,215
rs9314349			0,661	2	0,719			
rs9314349(1)	0,291	1,585	0,034	1	0,854	1,338	0,060	29,926
rs9314349(2)	-0,499	1,057	0,223	1	0,637	0,607	0,076	4,820
rs9331888			0,068	2	0,966			
rs9331888(1)	0,585	2,864	0,042	1	0,838	1,795	0,007	491,490
rs9331888(2)	0,234	1,734	0,018	1	0,892	1,264	0,042	37,818
rs9331896			0,000	1	1,000			
rs9331896(2)	18,363	40191,796	0,000	1	1,000	9,4388E+07	0,000	
rs9331905			0,204	2	0,903			
rs9331905(1)	2,053	7,592	0,073	1	0,787	7,792	0,000	2,2595E+07
rs9331905(2)	2,456	5,510	0,199	1	0,656	11,653	0,000	5,7068E+05
rs9331908			0,000	2	1,000			
rs9331908(1)	-76,596	113765,442	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9331908(2)	-19,559	53684,858	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331942(1)	18,634	40192,515	0,000	1	1,000	1,2382E+08	0,000	
rs9331949(1)	-19,228	40192,515	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs1982229			0,035	2	0,983			
rs1982229(1)	0,188	1,648	0,013	1	0,909	1,207	0,048	30,514
rs1982229(2)	0,200	1,065	0,035	1	0,851	1,221	0,151	9,849

rs41271753			2,484	2	0,289			
rs41271753(1)	12,962	40192,930	0,000	1	1,000	4,2577E+05	0,000	
rs41271753(2)	11,033	40192,930	0,000	1	1,000	6,1912E+04	0,000	
rs4732731(1)	1,550	5,147	0,091	1	0,763	4,710	0,000	1,1325E+05
rs6062153			3,141	2	0,208			
rs6062153(1)	-0,487	1,583	0,095	1	0,758	0,614	0,028	13,673
rs6062153(2)	-1,119	0,648	2,980	1	0,084	0,327	0,092	1,164
rs74627870			1,747	2	0,418			
rs74627870(1)	-1,369	2,182	0,394	1	0,530	0,254	0,004	18,313
rs74627870(2)	-0,764	2,189	0,122	1	0,727	0,466	0,006	33,984
rs7982			0,000	2	1,000			
rs7982(1)	-1,971	50158,484	0,000	1	1,000	0,139	0,000	
rs7982(2)	17,766	24778,344	0,000	1	0,999	5,1971E+07	0,000	
Constant	3,950	126802,755	0,000	1	1,000	51,927		

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "FORWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Sex(1)	1,002	0,251	15,943	1	0,000	2,722	1,665	4,451
Age (Binned)	0,406	0,035	136,510	1	0,000	1,501	1,402	1,607
Constant	-11,491	0,877	171,678	1	0,000	0,000		

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "BACKWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Sex(1)	0,860	0,268	10,296	1	0,001	2,364	1,398	3,999
Age (Binned)	0,430	0,038	130,411	1	0,000	1,537	1,428	1,655
rs11136000			0,000	2	1,000			
rs11136000(1)	-90,599	22387,826	0,000	1	0,997	0,000	0,000	
rs11136000(2)	-186,190	43427,271	0,000	1	0,997	0,000	0,000	
rs17515931			0,445	2	0,800			
rs17515931(1)	-22,357	22139,107	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs17515931(2)	-24,423	22139,106	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs2070926			0,000	2	1,000			
rs2070926(1)	21,885	9084,549	0,000	1	0,998	3,1949E+09	0,000	
rs2070926(2)	-112,660	32264,023	0,000	1	0,997	0,000	0,000	
rs4236673			0,000	1	0,997			
rs4236673(2)	95,001	29568,695	0,000	1	0,997	1,8135E+41	0,000	
rs4732729			0,000	2	1,000			
rs4732729(1)	-79,371	44261,941	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs4732729(2)	-58,176	32723,913	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs60056423			0,000	2	1,000			
rs60056423(1)	145,057	38318,884	0,000	1	0,997	9,9436E+62	0,000	

rs60056423(2)	33,589	14128,159	0,000	1	0,998	3,8690E+14	0,000	
rs73231005			0,614	2	0,736			
rs73231005(1)	20,814	22139,107	0,000	1	0,999	1,0950E+09	0,000	
rs73231005(2)	23,150	22139,106	0,000	1	0,999	1,1327E+10	0,000	
rs7812347			0,000	1	0,997			
rs7812347(1)	-55,704	14147,031	0,000	1	0,997	0,000	0,000	
rs867231			0,304	2	0,859			
rs867231(1)	-21,140	9084,549	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs867231(2)	1,205	2,185	0,304	1	0,581	3,335	0,046	241,594
rs9331896			0,000	1	0,997			
rs9331896(2)	113,182	32264,024	0,000	1	0,997	1,4271E+49	0,000	
rs9331908			0,000	2	1,000			
rs9331908(1)	-146,206	52515,473	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs9331908(2)	-54,576	22264,773	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs7982			0,000	2	1,000			
rs7982(1)	1,737	19014,591	0,000	1	1,000	5,679	0,000	
rs7982(2)	56,925	13802,719	0,000	1	0,997	5,2739E+24	0,000	
Constant	134,328	52515,473	0,000	1	0,998	2,1772E+58		

e[ALxCT]

Variables de exposición ordinales

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "COMPLETO"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
rs10503814	-0,159	0,963	0,027	1	0,869	0,853	0,129	5,636	
rs10515114	18,445	11398,985	0,000	1	0,999	1,0251E+08	0,000		
rs11136000	2,258	62503,627	0,000	1	1,000	9,565	0,000		
rs11787077	96,108	53594,808	0,000	1	0,999	5,4876E+41	0,000		
rs13042865	-0,342	0,409	0,702	1	0,402	0,710	0,319	1,582	
rs1532277	30,853	88414,366	0,000	1	1,000	2,5065E+13	0,000		
rs1532278	-10,542	78750,735	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs1739583	-0,499	0,764	0,427	1	0,513	0,607	0,136	2,713	
rs17515931	41,275	43032,977	0,000	1	0,999	8,4270E+17	0,000		
rs20542	-0,190	0,413	0,213	1	0,645	0,827	0,368	1,857	
rs2070926	-21,274	40192,890	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs2279590	21,779	23053,463	0,000	1	0,999	2,8737E+09	0,000		
rs3087554	0,736	0,554	1,766	1	0,184	2,087	0,705	6,180	
rs34109053	1,432	1,617	0,784	1	0,376	4,185	0,176	99,561	
rs35697026	21,112	28320,182	0,000	1	0,999	1,4745E+09	0,000		
rs3763153	21,611	40193,359	0,000	1	1,000	2,4299E+09	0,000		
rs3763155	-0,518	56841,885	0,000	1	1,000	0,596	0,000		
rs3787430	0,701	0,700	1,001	1	0,317	2,015	0,511	7,953	
rs3846659	-22,898	40192,924	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs3857383	-43,804	49168,573	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs3857384	-39,369	16561,750	0,000	1	0,998	0,000	0,000		
rs4236673	-95,018	78122,828	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs4732729	-1,316	46334,520	0,000	1	1,000	0,268	0,000		
rs4991862	105,570	65629,844	0,000	1	0,999	7,0521E+45	0,000		
rs536332	0,471	0,456	1,070	1	0,301	1,602	0,656	3,912	
rs545243	-45,240	7346960450,996	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs5868607	-1,290	0,555	5,412	1	0,020	0,275	0,093	0,816	
rs60056423	1,443	73333,566	0,000	1	1,000	4,232	0,000		
rs6453132	0,879	0,720	1,489	1	0,222	2,409	0,587	9,883	
rs72417182	18,827	15373,537	0,000	1	0,999	1,5018E+08	0,000		
rs73231005	-42,173	43032,977	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs7344029	-0,619	0,632	0,957	1	0,328	0,539	0,156	1,860	
rs73679246	-91,195	62533,699	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs867230	-19,806	15373,537	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs867231	42,521	47249,862	0,000	1	0,999	2,9290E+18	0,000		
rs867232	-22,708	24841,603	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs9314349	1,658	1,290	1,650	1	0,199	5,247	0,418	65,807	

rs9331888	-19,202	15373,537	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9331905	-22,139	40192,299	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331942	-0,347	1,308	0,070	1	0,791	0,707	0,054	9,173
rs1982229	-1,427	1,341	1,132	1	0,287	0,240	0,017	3,325
rs41271753	-19,121	11398,985	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs6062153	0,097	0,895	0,012	1	0,913	1,102	0,191	6,371
rs74627870	0,408	0,699	0,341	1	0,559	1,504	0,382	5,925
rs7982	-23,056	47867,361	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
Sex(1)	-0,594	0,518	1,312	1	0,252	0,552	0,200	1,525
Age_4	0,013	0,061	0,046	1	0,830	1,013	0,899	1,142
Constant	3,273	92669,039	0,000	1	1,000	26,394		

El modelo en modo "Forward" no incluye SNP.

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "BACKWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
rs11787077	59,691	18351,379	0,000	1	0,997	8,3826E+25	0,000	
rs2070926	-58,858	18351,379	0,000	1	0,997	0,000	0,000	
rs2279590	19,899	9982,031	0,000	1	0,998	4,3837E+08	0,000	
rs3763153	19,436	10546,884	0,000	1	0,999	2,7608E+08	0,000	
rs3846659	-20,030	10546,884	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs3857383	-19,860	10546,884	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs4991862	39,786	21093,768	0,000	1	0,998	1,9003E+17	0,000	
rs5868607	-0,947	0,471	4,037	1	0,045	0,388	0,154	0,977
rs73679246	-76,068	57221,818	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs867231	80,297	31618,719	0,000	1	0,998	7,4564E+34	0,000	
rs867232	-22,892	25748,103	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9331905	-57,151	18351,379	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs7982	-20,811	9982,031	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
Constant	1,442	1,061	1,845	1	0,174	4,227		

VARIABLES DE EXPOSICIÓN CATEGÓRICAS

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "COMPLETO"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Sex(1)	-0,600	0,780	0,593	1	0,441	0,549	0,119	2,528	
Age_4	0,104	0,097	1,130	1	0,288	1,109	0,916	1,343	
rs10503814			1,284	2	0,526				
rs10503814(1)	21,660	85043,625	0,000	1	1,000	2,5515E+09	0,000		
rs10503814(2)	-1,965	1,734	1,284	1	0,257	0,140	0,005	4,196	
rs10515114			0,000	2	1,000				
rs10515114(1)	-61,661	42423,427	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs10515114(2)	-24,174	40192,718	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs11136000			0,000	2	1,000				
rs11136000(1)	-13,680	141611,006	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs11136000(2)	-28,632	109435,281	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs11787077			0,000	1	1,000				
rs11787077(1)	-9,620	62439,209	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs13042865			0,943	2	0,624				
rs13042865(1)	1,593	2,069	0,593	1	0,441	4,916	0,085	283,480	
rs13042865(2)	0,501	0,675	0,552	1	0,458	1,651	0,440	6,194	
rs1532277			0,000	2	1,000				
rs1532277(1)	71,753	93514,476	0,000	1	0,999	1,4521E+31	0,000		
rs1532277(2)	-17,200	40193,212	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs1532278			0,000	1	0,999				
rs1532278(1)	-56,057	65458,421	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs1739583			2,243	2	0,326				
rs1739583(1)	-1,939	48846,444	0,000	1	1,000	0,144	0,000		
rs1739583(2)	1,719	1,148	2,243	1	0,134	5,581	0,588	52,946	
rs17515931			0,000	2	1,000				
rs17515931(1)	-2,449	37221,238	0,000	1	1,000	0,086	0,000		
rs17515931(2)	-39,149	56842,093	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs20542			2,357	2	0,308				
rs20542(1)	-0,475	1,897	0,063	1	0,802	0,622	0,015	25,626	
rs20542(2)	1,045	0,721	2,102	1	0,147	2,845	0,692	11,689	
rs2070926			0,000	2	1,000				
rs2070926(1)	16,831	108031,988	0,000	1	1,000	2,0398E+07	0,000		
rs2070926(2)	40,926	78285,475	0,000	1	1,000	5,9405E+17	0,000		
rs2279590			0,000	2	1,000				
rs2279590(1)	53,326	50850,558	0,000	1	0,999	1,4423E+23	0,000		
rs2279590(2)	77,682	45385,150	0,000	1	0,999	5,4583E+33	0,000		
rs3087554			1,187	2	0,552				
rs3087554(1)	-1,086	2,115	0,263	1	0,608	0,338	0,005	21,335	
rs3087554(2)	-1,073	0,993	1,167	1	0,280	0,342	0,049	2,396	

rs34109053			5,256	1	0,022			
rs34109053(2)	-5,142	2,243	5,256	1	0,022	0,006	0,000	0,474
rs35697026			3,282	2	0,194			
rs35697026(1)	-31,788	54495,131	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs35697026(2)	-12,052	27247,566	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs3763153			3,830	2	0,147			
rs3763153(1)	-43,924	80385,773	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs3763153(2)	-25,973	40192,886	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs3763155(1)	3,796	56841,722	0,000	1	1,000	44,541	0,000	
rs3787430			1,033	2	0,597			
rs3787430(1)	-22,938	9310,089	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs3787430(2)	1,248	1,228	1,033	1	0,309	3,483	0,314	38,643
rs3846659			0,000	2	1,000			
rs3846659(1)	-18,648	79876,331	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs3846659(2)	-39,419	69026,208	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs3857383			1,066	2	0,587			
rs3857383(1)	78,831	97115,067	0,000	1	0,999	1,7208E+34	0,000	
rs3857383(2)	38,425	48557,533	0,000	1	0,999	4,8726E+16	0,000	
rs3857384			0,000	1	0,997			
rs3857384(1)	60,749	18054,187	0,000	1	0,997	2,4140E+26	0,000	
rs4732729			0,000	2	1,000			
rs4732729(1)	14,559	135126,533	0,000	1	1,000	2,1034E+06	0,000	
rs4732729(2)	-12,176	83594,619	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs4991862			0,000	1	0,999			
rs4991862(1)	-119,695	65568,115	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs536332			2,152	2	0,341			
rs536332(1)	-2,425	1,654	2,150	1	0,143	0,088	0,003	2,263
rs536332(2)	-1,553	1,304	1,418	1	0,234	0,212	0,016	2,727
rs545243(1)	21,838	40193,183	0,000	1	1,000	3,0496E+09	0,000	
rs5868607			4,596	2	0,100			
rs5868607(1)	22,515	20591,696	0,000	1	0,999	6,0003E+09	0,000	
rs5868607(2)	1,748	0,815	4,596	1	0,032	5,741	1,162	28,369
rs60056423			0,000	2	1,000			
rs60056423(1)	-26,904	143235,095	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs60056423(2)	-60,176	92465,017	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs6453132			7,988	2	0,018			
rs6453132(1)	-2,326	2,352	0,978	1	0,323	0,098	0,001	9,816
rs6453132(2)	1,625	1,520	1,143	1	0,285	5,078	0,258	99,821
rs72417182			0,000	2	1,000			
rs72417182(1)	-14,851	105638,880	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs72417182(2)	5,313	48846,915	0,000	1	1,000	202,986	0,000	
rs73231005			0,000	1	1,000			
rs73231005(2)	18,735	63257,378	0,000	1	1,000	1,3700E+08	0,000	
rs7344029			0,018	2	0,991			
rs7344029(1)	23,326	63255,639	0,000	1	1,000	1,3494E+10	0,000	

rs7344029(2)	23,200	63255,639	0,000	1	1,000	1,1898E+10	0,000	
rs867230			0,000	2	1,000			
rs867230(1)	-35,043	78003,465	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs867230(2)	-58,403	104551,988	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs867231			0,000	2	1,000			
rs867231(1)	22,295	108948,218	0,000	1	1,000	4,8136E+09	0,000	
rs867231(2)	24,100	85167,143	0,000	1	1,000	2,9272E+10	0,000	
rs867232			0,000	1	1,000			
rs867232(2)	18,432	63257,169	0,000	1	1,000	1,0114E+08	0,000	
rs9314349			0,837	2	0,658			
rs9314349(1)	-22,068	29703,661	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9314349(2)	-24,018	29703,661	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9331888			0,000	2	1,000			
rs9331888(1)	38,452	94064,709	0,000	1	1,000	5,0084E+16	0,000	
rs9331888(2)	41,148	56842,354	0,000	1	0,999	7,4169E+17	0,000	
rs9331905			0,000	1	0,999			
rs9331905(2)	25,398	40192,789	0,000	1	0,999	1,0718E+11	0,000	
rs9331908			0,000	1	1,000			
rs9331908(1)	0,950	74946,614	0,000	1	1,000	2,586	0,000	
rs9331942(1)	-2,483	2,617	0,900	1	0,343	0,083	0,000	14,100
rs1982229			0,070	2	0,966			
rs1982229(1)	21,189	29703,661	0,000	1	0,999	1,5927E+09	0,000	
rs1982229(2)	21,767	29703,661	0,000	1	0,999	2,8403E+09	0,000	
rs41271753			0,000	1	0,998			
rs41271753(1)	40,211	13575,454	0,000	1	0,998	2,9069E+17	0,000	
rs6062153			1,942	2	0,379			
rs6062153(1)	21,849	49725,795	0,000	1	1,000	3,0813E+09	0,000	
rs6062153(2)	-2,095	1,503	1,942	1	0,163	0,123	0,006	2,343
rs74627870(1)	-0,293	1,147	0,065	1	0,798	0,746	0,079	7,058
Constant	8,859	196091,231	0,000	1	1,000	7037,560		

El modelo en modo "Forward" no incluye SNP.

RL VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "BACKWARD"								
							95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)		
rs10515114			0,000	2	1,000			
rs10515114(1)	-61,072	42668,423	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs10515114(2)	-21,962	40192,899	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs11136000			0,000	2	1,000			
rs11136000(1)	7,557	95749,623	0,000	1	1,000	1914,379	0,000	
rs11136000(2)	-4,193	63437,826	0,000	1	1,000	0,015	0,000	
rs1532277			0,000	2	1,000			
rs1532277(1)	33,576	56163,922	0,000	1	1,000	3,8170E+14	0,000	

rs1532277(2)	-17,709	20366,670	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs1532278			0,000	1	0,999			
rs1532278(1)	-45,189	52857,978	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs1739583			1,227	2	0,541			
rs1739583(1)	20,765	9338,783	0,000	1	0,998	1,0424E+09	0,000	
rs1739583(2)	0,705	0,636	1,227	1	0,268	2,023	0,582	7,041
rs17515931			0,000	2	1,000			
rs17515931(1)	-15,838	23574,105	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs17515931(2)	-32,730	14247,412	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs2279590			0,000	2	1,000			
rs2279590(1)	77,955	37625,489	0,000	1	0,998	7,1655E+33	0,000	
rs2279590(2)	101,094	35243,220	0,000	1	0,998	8,0252E+43	0,000	
rs34109053			4,162	1	0,041			
rs34109053(2)	-4,068	1,994	4,162	1	0,041	0,017	0,000	0,852
rs35697026			5,303	2	0,071			
rs35697026(1)	-33,622	53349,903	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs35697026(2)	-13,021	26674,952	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs3763153			5,990	2	0,050			
rs3763153(1)	-43,685	49085,728	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs3763153(2)	-25,755	24542,864	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs3787430			0,062	2	0,969			
rs3787430(1)	-23,451	9338,783	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs3787430(2)	0,185	0,740	0,062	1	0,803	1,203	0,282	5,133
rs3846659			0,000	2	1,000			
rs3846659(1)	-35,773	48238,374	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs3846659(2)	-59,995	54122,961	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs3857383			0,871	2	0,647			
rs3857383(1)	79,715	72496,071	0,000	1	0,999	4,1681E+34	0,000	
rs3857383(2)	39,153	36248,035	0,000	1	0,999	1,0096E+17	0,000	
rs3857384			0,000	1	0,997			
rs3857384(1)	59,563	18592,014	0,000	1	0,997	7,3804E+25	0,000	
rs4732729			0,000	2	1,000			
rs4732729(1)	-2,325	93757,254	0,000	1	1,000	0,098	0,000	
rs4732729(2)	-28,966	44683,574	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs4991862			0,000	1	0,998			
rs4991862(1)	-122,450	58878,346	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
rs5868607			4,189	2	0,123			
rs5868607(1)	22,132	21528,568	0,000	1	0,999	4,0903E+09	0,000	
rs5868607(2)	1,404	0,686	4,189	1	0,041	4,070	1,061	15,612
rs60056423			0,000	2	1,000			
rs60056423(1)	33,843	86014,866	0,000	1	1,000	4,9861E+14	0,000	
rs60056423(2)	-20,456	58387,626	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs6453132			10,234	2	0,006			
rs6453132(1)	-1,433	1,769	0,656	1	0,418	0,239	0,007	7,653
rs6453132(2)	1,725	1,163	2,199	1	0,138	5,610	0,574	54,804

rs72417182			0,000	2	1,000			
rs72417182(1)	-45,916	27924,067	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs72417182(2)	18,928	10415,078	0,000	1	0,999	1,6605E+08	0,000	
rs867230			0,000	2	1,000			
rs867230(1)	-43,866	47012,171	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs867230(2)	-64,115	48006,856	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9314349			8,534	2	0,014			
rs9314349(1)	-0,970	0,841	1,330	1	0,249	0,379	0,073	1,971
rs9314349(2)	-2,159	0,765	7,974	1	0,005	0,115	0,026	0,517
rs9331888			0,000	2	1,000			
rs9331888(1)	27,662	30422,777	0,000	1	0,999	1,0316E+12	0,000	
rs9331888(2)	43,393	28584,477	0,000	1	0,999	7,0012E+18	0,000	
rs9331905			0,000	1	1,000			
rs9331905(2)	23,282	40192,933	0,000	1	1,000	1,2920E+10	0,000	
rs41271753			0,000	1	0,998			
rs41271753(1)	40,850	14322,134	0,000	1	0,998	5,5067E+17	0,000	
Constant	89,009	97014,867	0,000	1	0,999	4,5306E+38		

CT²

Variables exposición ordinales.

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "COMPLETO"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
rs10503814	0,099	0,461	0,046	1	0,830	1,104	0,447	2,724	
rs10515114	0,306	1,172	0,068	1	0,794	1,357	0,136	13,509	
rs11136000	2,130	70829,874	0,000	1	1,000	8,411	0,000		
rs11787077	62,099	75837,578	0,000	1	0,999	9,32E+26	0,000		
rs13042865	0,113	0,226	0,251	1	0,616	1,120	0,719	1,745	
rs1532277	2,939	64301,623	0,000	1	1,000	18,903	0,000		
rs1532278	-21,838	50190,973	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs1739583	-0,428	0,523	0,670	1	0,413	0,652	0,234	1,817	
rs17515931	20,460	22383,875	0,000	1	0,999	7,69E+08	0,000		
rs20542	0,152	0,246	0,381	1	0,537	1,164	0,718	1,887	
rs2070926	2,090	42223,464	0,000	1	1,000	8,085	0,000		
rs2279590	-0,571	0,709	0,650	1	0,420	0,565	0,141	2,266	
rs3087554	0,136	0,373	0,134	1	0,714	1,146	0,552	2,379	
rs34109053	-1,193	1,713	0,484	1	0,486	0,303	0,011	8,721	
rs35697026	0,071	1,283	0,003	1	0,956	1,074	0,087	13,289	
rs3763153	19,288	40192,674	0,000	1	1,000	2,38E+08	0,000		
rs3763155	-39,416	56841,086	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs3787430	-0,298	0,359	0,690	1	0,406	0,742	0,367	1,500	
rs3846659	19,724	40192,587	0,000	1	1,000	3,68E+08	0,000		
rs3857383	-19,277	40192,674	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs3857384	-41,937	31303,639	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs4236673	-23,425	62987,819	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs4732729	-21,288	58314,858	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs4991862	0,065	56840,841	0,000	1	1,000	1,068	0,000		
rs536332	-0,244	0,233	1,101	1	0,294	0,783	0,496	1,236	
rs545243	18,894	24258,449	0,000	1	0,999	1,61E+08	0,000		
rs546076	42,838	53489,698	0,000	1	0,999	4,02E+18	0,000		
rs5868607	0,746	0,356	4,382	1	0,036	2,109	1,049	4,242	
rs60056423	-21,383	40200,755	0,000	1	1,000	0,000	0,000		
rs6453132	0,334	0,442	0,569	1	0,451	1,396	0,587	3,322	
rs6894603	41,421	31303,639	0,000	1	0,999	9,75E+17	0,000		
rs72417182	1,552	1,067	2,117	1	0,146	4,720	0,584	38,178	
rs73231005	-20,968	22383,874	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs7344029	0,074	0,353	0,044	1	0,834	1,077	0,539	2,149	
rs73679246	-63,187	37330,286	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs867230	19,067	12932,291	0,000	1	0,999	1,91E+08	0,000		

rs867231	6,020	2,187	7,580	1	0,006	411,548	5,665	29898,632
rs867232	-2,929	1,584	3,417	1	0,065	0,053	0,002	1,193
rs9314349	1,240	0,551	5,057	1	0,025	3,455	1,173	10,179
rs9331888	-1,248	1,038	1,446	1	0,229	0,287	0,038	2,194
rs9331896	-25,590	40194,519	0,000	1	0,999	0,000	0,000	
rs9331905	0,233	1,627	0,021	1	0,886	1,262	0,052	30,622
rs9331908	-1,869	42226,109	0,000	1	1,000	0,154	0,000	
rs9331942	-22,112	40192,991	0,000	1	1,000	0,000	0,000	
rs9331949	21,236	40192,991	0,000	1	1,000	1,67E+09	0,000	
rs1982229	-1,320	0,580	5,182	1	0,023	0,267	0,086	0,832
rs41271753	-0,216	1,039	0,043	1	0,835	0,806	0,105	6,172
rs6062153	0,648	0,544	1,421	1	0,233	1,911	0,659	5,546
rs74627870	-0,286	0,364	0,620	1	0,431	0,751	0,368	1,532
rs7982	1,127	1,334	0,713	1	0,398	3,086	0,226	42,188
Age (Binned)	0,020	0,031	0,423	1	0,516	1,020	0,960	1,084
Sex(1)	1,251	0,269	21,598	1	0,000	3,492	2,061	5,918
Constant	41,163	116629,715	0,000	1	1,000	7,53E+17		

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "FORWARD"									
							95% C.I.for EXP(B)		
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper	
Sex(1)	1,145	0,242	22,382	1	0,000	3,143	1,956	5,051	
Constant	0,863	0,140	38,220	1	0,000	2,370			

RL VARIABLES "ORDINALES" MODO "BACKWARD"									
							95% C.I.for EXP(B)		
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper	
rs11787077	42,073	23403,274	0,000	1	0,999	1,87E+18	0,000		
rs1532278	-39,903	23403,274	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs3857384	-41,083	31807,087	0,000	1	0,999	0,000	0,000		
rs546076	63,143	47271,508	0,000	1	0,999	2,65E+27	0,000		
rs5868607	0,656	0,300	4,771	1	0,029	1,927	1,070	3,472	
rs6453132	0,355	0,194	3,343	1	0,068	1,426	0,975	2,085	
rs6894603	41,048	31807,087	0,000	1	0,999	6,71E+17	0,000		
rs73231005	-0,999	0,640	2,438	1	0,118	0,368	0,105	1,290	
rs73679246	-62,185	32458,535	0,000	1	0,998	0,000	0,000		
rs867230	20,374	10643,129	0,000	1	0,998	7,05E+08	0,000		
rs867231	3,979	1,559	6,514	1	0,011	53,479	2,518	1135,731	
rs867232	-3,122	1,424	4,803	1	0,028	0,044	0,003	0,719	
rs9314349	1,025	0,512	4,007	1	0,045	2,787	1,022	7,603	
rs9331896	-22,629	10643,129	0,000	1	0,998	0,000	0,000		
rs1982229	-1,093	0,531	4,242	1	0,039	0,335	0,118	0,949	

Sex(1)	1,263	0,257	24,174	1	0,000	3,535	2,137	5,847
Constant	-0,394	0,728	0,293	1	0,588	0,674		

VARIABLES EXPOSICIÓN CATEGÓRICAS.

RL VARIABLES "CATEGÓRICAS" MODO "COMPLETO"									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
rs10503814			0.203	2	0.903				
rs10503814(1)	19.680	21835.507	0.000	1	0.999	3.52E+08	0.000		
rs10503814(2)	-0.230	0.510	0.203	1	0.652	0.795	0.292	2.159	
rs10515114			0.116	2	0.944				
rs10515114(1)	-1.520	42320.586	0.000	1	1.000	0.219	0.000		
rs10515114(2)	-1.079	42320.586	0.000	1	1.000	0.340	0.000		
rs11136000			0.000	2	1.000				
rs11136000(1)	-112.329	178934.733	0.000	1	0.999	0.000	0.000		
rs11136000(2)	-69.742	135274.577	0.000	1	1.000	0.000	0.000		
rs11787077			0.000	1	1.000				
rs11787077(1)	44.955	103193.956	0.000	1	1.000	3.34E+19	0.000		
rs13042865			0.084	2	0.959				
rs13042865(1)	0.046	0.704	0.004	1	0.948	1.047	0.263	4.164	
rs13042865(2)	-0.078	0.296	0.070	1	0.792	0.925	0.518	1.652	
rs1532277			0.000	2	1.000				
rs1532277(1)	25.596	127211.731	0.000	1	1.000	1.31E+11	0.000		
rs1532277(2)	-6.994	107112.216	0.000	1	1.000	0.001	0.000		
rs1532278			0.000	1	1.000				
rs1532278(2)	26.541	99284.935	0.000	1	1.000	3.36E+11	0.000		
rs1739583			4.679	2	0.096				
rs1739583(1)	-0.750	1.343	0.312	1	0.576	0.472	0.034	6.567	
rs1739583(2)	1.027	0.676	2.311	1	0.128	2.794	0.743	10.505	
rs17515931			0.000	2	1.000				
rs17515931(1)	-16.182	60693.097	0.000	1	1.000	0.000	0.000		
rs17515931(2)	21.304	40192.984	0.000	1	1.000	1.79E+09	0.000		
rs20542			0.250	2	0.882				
rs20542(1)	0.001	0.808	0.000	1	0.999	1.001	0.205	4.876	
rs20542(2)	-0.165	0.333	0.247	1	0.619	0.848	0.442	1.626	
rs2070926			0.000	2	1.000				
rs2070926(1)	43.082	40535.429	0.000	1	0.999	5.13E+18	0.000		
rs2070926(2)	-2.758	48747.502	0.000	1	1.000	0.063	0.000		
rs2279590			1.358	2	0.507				
rs2279590(1)	-0.343	2.271	0.023	1	0.880	0.709	0.008	60.776	
rs2279590(2)	-1.197	2.092	0.328	1	0.567	0.302	0.005	18.238	
rs3087554			0.613	2	0.736				
rs3087554(1)	0.388	1.114	0.121	1	0.728	1.473	0.166	13.091	
rs3087554(2)	-0.238	0.460	0.267	1	0.605	0.788	0.320	1.942	
rs34109053			0.000	2	1.000				
rs34109053(1)	2.234	56841.529	0.000	1	1.000	9.336	0.000		
rs34109053(2)	-18.031	40192.984	0.000	1	1.000	0.000	0.000		

rs35697026			0.001	2	0.999			
rs35697026(1)	20.657	16766.516	0.000	1	0.999	9.36E+08	0.000	
rs35697026(2)	20.701	16766.515	0.000	1	0.999	9.78E+08	0.000	
rs3763153			0.000	2	1.000			
rs3763153(1)	-60.588	82121.436	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs3763153(2)	-40.386	43552.741	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs3763155(1)	40.656	56842.696	0.000	1	0.999	4.54E+17	0.000	
rs3787430			1.125	2	0.570			
rs3787430(1)	1.247	1.312	0.905	1	0.342	3.482	0.266	45.524
rs3787430(2)	0.280	0.447	0.393	1	0.531	1.323	0.551	3.177
rs3846659			0.000	2	1.000			
rs3846659(1)	-59.369	82237.222	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs3846659(2)	-40.413	43784.343	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs3857383			0.751	2	0.687			
rs3857383(1)	39.961	80391.091	0.000	1	1.000	2.26E+17	0.000	
rs3857383(2)	19.603	40195.545	0.000	1	1.000	3.26E+08	0.000	
rs3857384			0.000	2	1.000			
rs3857384(1)	18.228	61088.706	0.000	1	1.000	8.25E+07	0.000	
rs3857384(2)	-0.867	46003.052	0.000	1	1.000	0.420	0.000	
rs4236673			0.000	1	1.000			
rs4236673(2)	30.189	110604.779	0.000	1	1.000	1.29E+13	0.000	
rs4732729			0.000	2	1.000			
rs4732729(1)	61.769	144199.379	0.000	1	1.000	6.70E+26	0.000	
rs4732729(2)	39.200	92348.077	0.000	1	1.000	1.06E+17	0.000	
rs4991862			0.000	2	1.000			
rs4991862(1)	19.181	123856.163	0.000	1	1.000	2.139E+08	0.000	
rs4991862(2)	21.029	75155.044	0.000	1	1.000	1.357E+09	0.000	
rs536332			1.913	2	0.384			
rs536332(1)	0.511	0.523	0.956	1	0.328	1.667	0.598	4.643
rs536332(2)	-0.053	0.386	0.019	1	0.891	0.948	0.445	2.020
rs545243(1)	-18.394	21810.563	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs546076(1)	-17.756	77995.780	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs5868607			4.979	2	0.083			
rs5868607(1)	19.091	28004.311	0.000	1	0.999	1.95E+08	0.000	
rs5868607(2)	-0.902	0.404	4.979	1	0.026	0.406	0.184	0.896
rs60056423			0.000	2	1.000			
rs60056423(1)	46.343	144589.647	0.000	1	1.000	1.34E+20	0.000	
rs60056423(2)	60.344	79790.965	0.000	1	0.999	1.61E+26	0.000	
rs6453132			0.907	2	0.635			
rs6453132(1)	-0.896	0.941	0.907	1	0.341	0.408	0.064	2.582
rs6453132(2)	-0.405	0.538	0.569	1	0.451	0.667	0.232	1.913
rs6894603			0.000	1	1.000			
rs6894603(1)	-18.112	40194.425	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs72417182			9.474	2	0.009			
rs72417182(1)	-4.587	2.968	2.388	1	0.122	0.010	0.000	3.423
rs72417182(2)	-3.977	1.569	6.424	1	0.011	0.019	0.001	0.406
rs73231005			0.000	1	0.999			

rs73231005(1)	19.325	21276.696	0.000	1	0.999	2.47E+08	0.000	
rs7344029			0.030	2	0.985			
rs7344029(1)	-0.160	1.899	0.007	1	0.933	0.852	0.021	35.239
rs7344029(2)	-0.220	1.924	0.013	1	0.909	0.802	0.018	34.827
rs73679246(1)	43.240	70787.583	0.000	1	1.000	6.013E+18	0.000	
rs7812347			0.000	1	1.000			
rs7812347(1)	-3.567	56840.612	0.000	1	1.000	0.028	0.000	
rs867230			0.000	2	1.000			
rs867230(1)	-36.923	30425.071	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs867230(2)	-17.511	27586.273	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs867231			0.000	2	1.000			
rs867231(1)	-29.760	31390.955	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
rs867231(2)	-41.815	21706.319	0.000	1	0.998	0.000	0.000	
rs867232			1.010	2	0.603			
rs867232(1)	22.926	35851.972	0.000	1	0.999	9.05E+09	0.000	
rs867232(2)	21.001	35851.972	0.000	1	1.000	1.32E+09	0.000	
rs9314349			4.844	2	0.089			
rs9314349(1)	-2.595	1.195	4.721	1	0.030	0.075	0.007	0.776
rs9314349(2)	-1.464	0.821	3.181	1	0.074	0.231	0.046	1.156
rs9331888			10.379	2	0.006			
rs9331888(1)	7.364	2.990	6.066	1	0.014	1578.769	4.499	554046.510
rs9331888(2)	5.511	1.850	8.871	1	0.003	247.427	6.584	9298.974
rs9331896			0.000	1	0.999			
rs9331896(2)	43.226	42644.942	0.000	1	0.999	5.93E+18	0.000	
rs9331905			0.000	2	1.000			
rs9331905(1)	-1.993	56841.453	0.000	1	1.000	0.136	0.000	
rs9331905(2)	-21.366	40192.869	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs9331908			0.000	1	1.000			
rs9331908(1)	20.006	61266.592	0.000	1	1.000	4.88E+08	0.000	
rs9331942(1)	22.317	40193.236	0.000	1	1.000	4.92E+09	0.000	
rs9331949(1)	-21.171	40193.236	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs1982229			5.112	2	0.078			
rs1982229(1)	2.685	1.272	4.459	1	0.035	14.659	1.213	177.208
rs1982229(2)	1.662	0.821	4.103	1	0.043	5.272	1.055	26.331
rs41271753			0.301	2	0.860			
rs41271753(1)	-18.149	40194.138	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs41271753(2)	-18.797	40194.138	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
rs6062153			1.033	2	0.597			
rs6062153(1)	-0.978	1.612	0.368	1	0.544	0.376	0.016	8.857
rs6062153(2)	-0.672	0.688	0.953	1	0.329	0.511	0.133	1.967
rs74627870			0.587	2	0.746			
rs74627870(1)	0.259	1.728	0.023	1	0.881	1.296	0.044	38.292
rs74627870(2)	-0.070	1.733	0.002	1	0.968	0.933	0.031	27.838
rs7982			0.000	2	1.000			
rs7982(1)	1.666	46005.518	0.000	1	1.000	5.289	0.000	
rs7982(2)	-18.288	22381.901	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
Age (Binned)	0.021	0.035	0.348	1	0.555	1.021	0.953	1.093

Sex(1)	1.534	0.304	25.524	1	0.000	4.635	2.556	8.402
Constant	-16.227	131805.051	0.000	1	1.000	0.000		

Modo forward sin resultados utilizables.

RL VARIABLES "CATEGÓRICAS" MODO "BACKWARD"								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
rs1532278			0.000	1	0.997			
rs1532278(2)	36.364	10171.787	0.000	1	0.997	6.20E+15	0.000	
rs17515931			6.230	2	0.044			
rs17515931(1)	3.673	1.595	5.303	1	0.021	39.354	1.728	896.435
rs17515931(2)	2.176	0.984	4.889	1	0.027	8.811	1.280	60.640
rs4732729			0.000	2	1.000			
rs4732729(1)	84.448	371693.635	0.000	1	1.000	4.74E+36	0.000	
rs4732729(2)	68.498	194829.012	0.000	1	1.000	5.60E+29	0.000	
rs5868607			3.213	2	0.201			
rs5868607(1)	39.320	61705.112	0.000	1	0.999	1.19E+17	0.000	
rs5868607(2)	-0.527	0.294	3.213	1	0.073	0.591	0.332	1.050
rs60056423			0.000	2	1.000			
rs60056423(1)	5.361	365065.053	0.000	1	1.000	212.906	0.000	
rs60056423(2)	49.977	183054.409	0.000	1	1.000	5.07E+21	0.000	
rs72417182			8.039	2	0.018			
rs72417182(1)	-1.232	2.145	0.330	1	0.566	0.292	0.004	19.541
rs72417182(2)	-2.379	1.216	3.827	1	0.050	0.093	0.009	1.005
rs867230			0.000	2	1.000			
rs867230(1)	-37.926	11227.552	0.000	1	0.997	0.000	0.000	
rs867230(2)	-18.713	6369.103	0.000	1	0.998	0.000	0.000	
rs867231			0.000	2	1.000			
rs867231(1)	17.211	13899.015	0.000	1	0.999	2.98E+07	0.000	
rs867231(2)	-37.185	10527.904	0.000	1	0.997	0.000	0.000	
rs9331888			7.683	2	0.021			
rs9331888(1)	4.238	2.355	3.237	1	0.072	69.243	0.685	7002.934
rs9331888(2)	3.599	1.504	5.724	1	0.017	36.556	1.917	697.215
rs9331896			0.000	1	0.997			
rs9331896(2)	38.517	9180.382	0.000	1	0.997	5.34E+16	0.000	
rs9331908			0.000	1	0.999			
rs9331908(1)	55.575	66193.778	0.000	1	0.999	1.37E+24	0.000	
rs41271753			0.005	2	0.998			
rs41271753(1)	-35.919	13849.990	0.000	1	0.998	0.000	0.000	
rs41271753(2)	-35.943	13849.990	0.000	1	0.998	0.000	0.000	
rs7982			0.000	2	1.000			
rs7982(1)	13.491	364973.462	0.000	1	1.000	7.23E+05	0.000	
rs7982(2)	-67.880	183375.790	0.000	1	1.000	0.000	0.000	
Sex(1)	1.409	0.269	27.418	1	0.000	4.092	2.415	6.934
Constant	-23.587	67627.441	0.000	1	1.000	0.000		

CS2

VARIABLES exposición ordinales.

RLO VARIABLES "ORDINALES" MODO "COMPLETO"								
	Estimate	EXP (B)	Std. Error	Wald	df	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
[DSM_GRP = 0]	19,550		1913,932	0,000	1	0,992	-3731,687	3770,787
[DSM_GRP = 1]	20,670		1913,932	0,000	1	0,991	-3730,567	3771,907
Age	-0,031	0,969	0,019	2,676	1	0,102	-0,068	0,006
rs10503814	-1,576	0,207	1,092	2,082	1	0,149	-3,717	0,565
rs10515114	0,398	1,489	1,280	0,097	1	0,756	-2,110	2,906
rs11136000	-6,175	0,002	1080,522	0,000	1	0,995	-2123,960	2111,609
rs11787077	-23,236	0,000	2293,121	0,000	1	0,992	-4517,671	4471,198
rs13042865	-0,217	0,805	0,258	0,706	1	0,401	-0,722	0,289
rs1532276	-3,898	0,020	1781,876	0,000	1	0,998	-3496,311	3488,515
rs1532277	2,527	12,514	1353,356	0,000	1	0,999	-2650,001	2655,055
rs1532278	16,175	1,06E+07	1353,355	0,000	1	0,990	-2636,351	2668,701
rs1739583	-0,706	0,494	0,503	1,969	1	0,161	-1,693	0,280
rs17515931	-14,269	0,000	544,197	0,001	1	0,979	-1080,875	1052,336
rs20542	0,123	1,131	0,259	0,226	1	0,635	-0,385	0,632
rs2070926	-0,558	0,573	2,423	0,053	1	0,818	-5,307	4,192
rs2279590	0,143	1,154	0,849	0,028	1	0,866	-1,522	1,808
rs3087554	0,568	1,765	0,364	2,441	1	0,118	-0,145	1,282
rs34109053	12,609	2,99E+05	544,193	0,001	1	0,982	-1053,989	1079,208
rs35697026	0,769	2,158	1,335	0,332	1	0,564	-1,847	3,386
rs3763153	0,001	1,001	1,572	0,000	1	0,999	-3,079	3,081
rs3763155	-12,898	0,000	956,966	0,000	1	0,989	-1888,517	1862,720
rs3787430	-0,325	0,722	0,433	0,564	1	0,453	-1,174	0,523
rs3846659	11,532	1,02E+05	956,964	0,000	1	0,990	-1864,084	1887,147
rs3857383	-1,237	0,290	1,381	0,803	1	0,370	-3,943	1,469
rs3857384	14,949	3,11E+06	704,881	0,000	1	0,983	-1366,593	1396,492
rs4236673	0 ^a				0			
rs4732729	11,678	1,18E+05	956,965	0,000	1	0,990	-1863,939	1887,295
rs4991862	-12,072	0,000	956,966	0,000	1	0,990	-1887,691	1863,548
rs536332	-0,149	0,862	0,252	0,346	1	0,556	-0,643	0,346
rs545243	13,219	5,51E+05	956,964	0,000	1	0,989	-1862,396	1888,834
rs546076	0,469	1,599	1091,995	0,000	1	1,000	-2139,802	2140,740
rs5868607	0,329	1,389	0,355	0,857	1	0,355	-0,367	1,025
rs60056423	31,191	3,52E+13	956,967	0,001	1	0,974	-1844,429	1906,811
rs6453132	0,545	1,725	0,589	0,859	1	0,354	-0,608	1,699

rs66969288	0 ^a				0			
rs72417182	-1,918	0,147	1,715	1,250	1	0,263	-5,279	1,443
rs73231005	3,310	27,394	2,170	2,326	1	0,127	-0,944	7,564
rs7344029	0,278	1,321	0,366	0,579	1	0,447	-0,439	0,996
rs73679246	29,463	6,24E+12	654,018	0,002	1	0,964	-1252,389	1311,315
rs73679247	0 ^a				0			
rs76604252	1,773	5,889	803,898	0,000	1	0,998	-1573,839	1577,385
rs7812347	0 ^a				0			
rs867230	1,355	3,877	1,201	1,272	1	0,259	-1,000	3,710
rs867231	-0,742	0,476	1,528	0,236	1	0,627	-3,737	2,252
rs867232	0,409	1,505	1,068	0,146	1	0,702	-1,685	2,502
rs9314349	0,690	1,994	0,618	1,247	1	0,264	-0,521	1,902
rs9331888	1,162	3,197	1,638	0,503	1	0,478	-2,049	4,373
rs9331892	0 ^a				0			
rs9331896	0,174	1,190	1,971	0,008	1	0,930	-3,690	4,037
rs9331905	2,167	8,729	2,249	0,928	1	0,335	-2,242	6,575
rs9331908	-20,012	0,000	1353,357	0,000	1	0,988	-2672,542	2632,519
rs9331923	0 ^a				0			
rs9331930	0 ^a				0			
rs9331931	0 ^a				0			
rs9331936	0 ^a				0			
rs9331942	-16,698	0,000	1305,615	0,000	1	0,990	-2575,656	2542,260
rs9331949	16,849	2,08E+07	1305,615	0,000	1	0,990	-2542,109	2575,808
rs9331950	-1,499	0,223	1,029	2,120	1	0,145	-3,517	0,519
rs1982229	-0,720	0,487	0,655	1,211	1	0,271	-2,003	0,563
rs41271753	-1,336	0,263	1,160	1,326	1	0,249	-3,610	0,938
rs4732731	12,204	2,00E+05	956,964	0,000	1	0,990	-1863,412	1887,819
rs6062153	1,020	2,773	0,545	3,502	1	0,061	-0,048	2,088
rs74627870	0,230	1,259	0,433	0,284	1	0,594	-0,617	1,078
rs752380770	0 ^a				0			
rs7982	-17,262	0,000	0,000		1		-17,262	-17,262
rs6894603	-13,845	0,000	704,883	0,000	1	0,984	-1395,391	1367,700
rs6859438	0 ^a				0			
Cons_Yrs	0,042	1,043	0,019	4,967	1	0,026	0,005	0,079
rs6587298	-0,270	0,764	0,235	1,321	1	0,250	-0,729	0,190
[Sex=Hombre]	0,074	1,077	0,321	0,053	1	0,818	-0,555	0,703
[Sex=Mujer]	0 ^a				0			
[Addiction=Alcohol]	0,899	2,458	0,351	6,570	1	0,010	0,212	1,587
[Addiction=Cocaín]	0 ^a				0			

VARIABLES EXPOSICIÓN CATEGÓRICAS.

RLO VARIABLES "CATEGÓRICAS" MODO "COMPLETO"									
	Estimate	Exp(B)	Std. Error	Wald	df	Sig.	Estimate (95% CI)		
							Lower Bound	Upper Bound	
[DSM_GRP = 0]	3,349	28,481	51,746	0,004	1	0,948	-98,070	104,769	
[DSM_GRP = 1]	4,635	102,979	51,746	0,008	1	0,929	-96,785	106,054	
Age	-0,046	0,955	0,022	4,241	1	0,039	-0,090	-0,002	
Cons_Yrs	0,055	1,056	0,022	6,455	1	0,011	0,013	0,097	
[Sex=Hombre]	0,034	1,035	0,363	0,009	1	0,924	-0,677	0,746	
[Sex=Mujer]	0 ^a				0				
[Addiction=Alcohol]	1,101	3,007	0,418	6,922	1	0,009	0,281	1,921	
[Addiction=Cocaín]	0 ^a				0				
[rs10503814=0]	12,928	4,12E+05	15,409	0,704	1	0,401	-17,274	43,130	
[rs10503814=1]	2,639	14,004	1,557	2,874	1	0,090	-0,412	5,691	
[rs10503814=2]	0 ^a				0				
[rs10515114=0]	-7,825	0,000	14,798	0,280	1	0,597	-36,829	21,178	
[rs10515114=1]	-7,769	0,000	14,687	0,280	1	0,597	-36,555	21,017	
[rs10515114=2]	0 ^a				0				
[rs11136000=0]	12,133	1,86E+05	37,756	0,103	1	0,748	-61,869	86,134	
[rs11136000=1]	22,706	7,26E+09	51,907	0,191	1	0,662	-79,030	124,442	
[rs11136000=2]	0 ^a				0				
[rs11787077=0]	-131,137	0,000	45,328	8,370	1	0,004	-219,978	-42,296	
[rs11787077=1]	0 ^a				0				
[rs11787077=2]	0 ^a				0				
[rs13042865=0]	-0,237	0,789	0,714	0,110	1	0,740	-1,636	1,162	
[rs13042865=1]	0,792	2,208	0,369	4,598	1	0,032	0,068	1,516	
[rs13042865=2]	0 ^a				0				
[rs1532276=0]	0 ^a				0				
[rs1532276=1]	-162,609	0,000	26,398	37,945	1	0,000	-214,347	-110,870	
[rs1532276=2]	0 ^a				0				
[rs1532277=0]	148,524	3,19E+64	26,553	31,287	1	0,000	96,481	200,568	
[rs1532277=1]	151,328	5,26E+65	18,679	65,633	1	0,000	114,717	187,938	
[rs1532277=2]	0 ^a				0				
[rs1532278=0]	-13,888	0,000	27,097	0,263	1	0,608	-66,997	39,221	
[rs1532278=1]	0 ^a				0				
[rs1532278=2]	0 ^a				0				
[rs1739583=0]	-0,263	0,769	1,815	0,021	1	0,885	-3,820	3,295	
[rs1739583=1]	1,169	3,220	0,699	2,796	1	0,095	-0,201	2,540	
[rs1739583=2]	0 ^a				0				
[rs17515931=0]	6,144	465,699	16,957	0,131	1	0,717	-27,092	39,379	
[rs17515931=1]	4,819	123,902	7,029	0,470	1	0,493	-8,957	18,596	

[rs17515931=2]	0 ^a				0			
[rs20542=0]	-0,940	0,391	0,825	1,297	1	0,255	-2,557	0,678
[rs20542=1]	0,105	1,110	0,356	0,086	1	0,769	-0,593	0,803
[rs20542=2]	0 ^a				0			
[rs2070926=0]	-157,999	0,000	15,641	102,039	1	0,000	-188,655	-127,343
[rs2070926=1]	-162,217	0,000	10,933	220,141	1	0,000	-183,646	-140,789
[rs2070926=2]	0 ^a				0			
[rs2279590=0]	0,563	1,756	1,928	0,085	1	0,770	-3,216	4,342
[rs2279590=1]	1,197	3,309	1,443	0,688	1	0,407	-1,632	4,025
[rs2279590=2]	0 ^a				0			
[rs3087554=0]	2,877	17,757	3,446	0,697	1	0,404	-3,877	9,631
[rs3087554=1]	-0,718	0,488	0,438	2,691	1	0,101	-1,576	0,140
[rs3087554=2]	0 ^a				0			
[rs34109053=0]	-5,064	0,006	12,720	0,158	1	0,691	-29,995	19,867
[rs34109053=1]	-2,355	0,095	6,667	0,125	1	0,724	-15,423	10,713
[rs34109053=2]	0 ^a				0			
[rs35697026=0]	-0,956	0,384	2,949	0,105	1	0,746	-6,737	4,824
[rs35697026=1]	-0,601	0,548	1,632	0,135	1	0,713	-3,800	2,599
[rs35697026=2]	0 ^a				0			
[rs3763153=0]	1,223	3,397	3,178	0,148	1	0,700	-5,006	7,452
[rs3763153=1]	0,062	1,064	1,811	0,001	1	0,973	-3,488	3,612
[rs3763153=2]	0 ^a				0			
[rs3763155=0]	2,012	7,475	10,822	0,035	1	0,853	-19,199	23,222
[rs3763155=1]	0 ^a				0			
[rs3787430=0]	0,190	1,209	5,783	0,001	1	0,974	-11,145	11,524
[rs3787430=1]	0,138	1,148	0,512	0,072	1	0,788	-0,867	1,142
[rs3787430=2]	0 ^a				0			
[rs3846659=0]	-6,031	0,002	21,468	0,079	1	0,779	-48,108	36,047
[rs3846659=1]	-4,508	0,011	10,851	0,173	1	0,678	-25,774	16,759
[rs3846659=2]	0 ^a				0			
[rs3857383=0]	0,336	1,400	2,893	0,013	1	0,908	-5,335	6,007
[rs3857383=1]	1,434	4,197	1,460	0,966	1	0,326	-1,427	4,295
[rs3857383=2]	0 ^a				0			
[rs3857384=0]	-10,394	0,000	18,116	0,329	1	0,566	-45,900	25,112
[rs3857384=1]	-6,241	0,002	14,647	0,182	1	0,670	-34,948	22,466
[rs3857384=2]	0 ^a				0			
[rs4236673=0]	0 ^a				0			
[rs4236673=1]	0 ^a				0			
[rs4236673=2]	0 ^a				0			
[rs4732729=0]	0,510	1,666	24,969	0,000	1	0,984	-48,428	49,448
[rs4732729=1]	2,129	8,407	16,559	0,017	1	0,898	-30,325	34,584
[rs4732729=2]	0 ^a				0			
[rs4991862=0]	12,642	3,09E+05	22,618	0,312	1	0,576	-31,688	56,972

[rs4991862=1]	11,684	1,19E+05	12,677	0,849	1	0,357	-13,162	36,530
[rs4991862=2]	0 ^a				0			
[rs536332=0]	0,259	1,296	0,570	0,207	1	0,649	-0,858	1,376
[rs536332=1]	0,207	1,230	0,434	0,228	1	0,633	-0,643	1,058
[rs536332=2]	0 ^a				0			
[rs545243=0]	-4,594	0,010	10,659	0,186	1	0,666	-25,487	16,298
[rs545243=1]	0 ^a				0			
[rs546076=0]	-2,078	0,125	12,252	0,029	1	0,865	-26,092	21,935
[rs546076=1]	0 ^a				0			
[rs5868607=0]	2,480	11,937	4,511	0,302	1	0,583	-6,362	11,321
[rs5868607=1]	-0,423	0,655	0,437	0,934	1	0,334	-1,280	0,435
[rs5868607=2]	0 ^a				0			
[rs60056423=0]	-31,262	0,000	52,595	0,353	1	0,552	-134,347	71,823
[rs60056423=1]	-18,283	0,000	28,848	0,402	1	0,526	-74,824	38,258
[rs60056423=2]	0 ^a				0			
[rs6453132=0]	-0,340	0,712	1,239	0,075	1	0,784	-2,768	2,088
[rs6453132=1]	-0,220	0,802	0,722	0,093	1	0,760	-1,636	1,195
[rs6453132=2]	0 ^a				0			
[rs66969288=0]	0 ^a				0			
[rs66969288=1]	0 ^a				0			
[rs66969288=2]	0 ^a				0			
[rs72417182=0]	6,181	483,373	4,523	1,867	1	0,172	-2,685	15,047
[rs72417182=1]	5,671	290,395	2,895	3,836	1	0,050	-0,004	11,346
[rs72417182=2]	0 ^a				0			
[rs73231005=0]	-6,684	0,001	11,755	0,323	1	0,570	-29,723	16,354
[rs73231005=1]	-7,967	0,000	3,270	5,936	1	0,015	-14,376	-1,558
[rs73231005=2]	0 ^a				0			
[rs7344029=0]	-0,657	0,518	1,032	0,406	1	0,524	-2,681	1,366
[rs7344029=1]	0,464	1,590	1,039	0,199	1	0,655	-1,573	2,501
[rs7344029=2]	0 ^a				0			
[rs73679246=0]	-16,330	0,000	24,596	0,441	1	0,507	-64,537	31,878
[rs73679246=1]	0 ^a				0			
[rs73679247=0]	0 ^a				0			
[rs73679247=1]	0 ^a				0			
[rs76604252=0]	0,424	1,527	14,144	0,001	1	0,976	-27,299	28,146
[rs76604252=1]	0 ^a				0			
[rs7812347=0]	-1,781	0,169	7,484	0,057	1	0,812	-16,449	12,888
[rs7812347=1]	0 ^a				0			
[rs7812347=2]	0 ^a				0			
[rs867230=0]	-5,434	0,004	10,737	0,256	1	0,613	-26,478	15,610
[rs867230=1]	-4,368	0,013	10,649	0,168	1	0,682	-25,241	16,505
[rs867230=2]	0 ^a				0			
[rs867231=0]	8,120	3359,779	11,337	0,513	1	0,474	-14,100	30,339

[rs867231=1]	3,538	34,398	2,316	2,334	1	0,127	-1,001	8,077
[rs867231=2]	0 ^a				0			
[rs867232=0]	-2,701	0,067	2,302	1,377	1	0,241	-7,213	1,810
[rs867232=1]	-2,403	0,090	1,632	2,170	1	0,141	-5,601	0,795
[rs867232=2]	0 ^a				0			
[rs9314349=0]	-1,046	0,351	1,502	0,485	1	0,486	-3,989	1,897
[rs9314349=1]	-0,182	0,834	1,066	0,029	1	0,864	-2,272	1,908
[rs9314349=2]	0 ^a				0			
[rs9331888=0]	-3,285	0,037	3,723	0,779	1	0,378	-10,582	4,012
[rs9331888=1]	-1,532	0,216	2,090	0,537	1	0,464	-5,629	2,566
[rs9331888=2]	0 ^a				0			
[rs9331892=0]	0 ^a				0			
[rs9331892=1]	0 ^a				0			
[rs9331896=0]	157,764	3,28E+68	10,852	211,328	1	0,000	136,493	179,034
[rs9331896=1]	162,063	2,42E+70	0,000		1		162,063	162,063
[rs9331896=2]	0 ^a				0			
[rs9331905=0]	-10,030	0,000	16,295	0,379	1	0,538	-41,967	21,907
[rs9331905=1]	-1,948	0,143	9,842	0,039	1	0,843	-21,238	17,342
[rs9331905=2]	0 ^a				0			
[rs9331908=0]	34,995	1,58E+15	59,927	0,341	1	0,559	-82,460	152,451
[rs9331908=1]	16,005	8,93E+06	29,287	0,299	1	0,585	-41,396	73,406
[rs9331908=2]	0 ^a				0			
[rs9331923=0]	0 ^a				0			
[rs9331923=1]	0 ^a				0			
[rs9331930=0]	0 ^a				0			
[rs9331930=1]	0 ^a				0			
[rs9331930=2]	0 ^a				0			
[rs9331931=0]	0 ^a				0			
[rs9331931=1]	0 ^a				0			
[rs9331931=2]	0 ^a				0			
[rs9331936=0]	0 ^a				0			
[rs9331936=1]	0 ^a				0			
[rs9331942=0]	8,640	5653,224	14,619	0,349	1	0,554	-20,012	37,292
[rs9331942=1]	0 ^a				0			
[rs9331949=0]	-9,441	0,000	14,605	0,418	1	0,518	-38,067	19,186
[rs9331949=1]	0 ^a				0			
[rs9331950=0]	5,278	195,964	2,692	3,844	1	0,050	0,001	10,554
[rs9331950=1]	3,023	20,561	1,561	3,751	1	0,053	-0,036	6,083
[rs9331950=2]	0 ^a				0			
[rs1982229=0]	0,695	2,004	1,564	0,198	1	0,657	-2,371	3,761
[rs1982229=1]	0,762	2,143	1,107	0,474	1	0,491	-1,408	2,932
[rs1982229=2]	0 ^a				0			
[rs41271753=0]	9,052	8534,520	14,643	0,382	1	0,536	-19,648	37,752

[rs41271753=1]	8,395	4424,556	14,546	0,333	1	0,564	-20,115	36,904
[rs41271753=2]	0 ^a				0			
[rs4732731=0]	-3,810	0,022	10,668	0,128	1	0,721	-24,719	17,098
[rs4732731=1]	0 ^a				0			
[rs6062153=0]	2,662	14,326	4,526	0,346	1	0,556	-6,209	11,533
[rs6062153=1]	-1,823	0,162	0,749	5,929	1	0,015	-3,291	-0,356
[rs6062153=2]	0 ^a				0			
[rs74627870=0]	-1,402	0,246	2,376	0,348	1	0,555	-6,059	3,255
[rs74627870=1]	-1,660	0,190	2,374	0,489	1	0,484	-6,313	2,993
[rs74627870=2]	0 ^a				0			
[rs752380770=2]	0 ^a				0			
[rs7982=0]	20,308	6,60E+08	34,339	0,350	1	0,554	-46,996	87,611
[rs7982=1]	6,770	871,567	14,580	0,216	1	0,642	-21,805	35,346
[rs7982=2]	0 ^a				0			
[rs6894603=0]	3,882	48,503	19,288	0,041	1	0,841	-33,922	41,685
[rs6894603=1]	-1,634	0,195	15,998	0,010	1	0,919	-32,990	29,721
[rs6894603=2]	0 ^a				0			
[rs6859438=0]	0 ^a				0			
[rs6859438=1]	0 ^a				0			
[rs6587298=0]	0,831	2,295	0,548	2,300	1	0,129	-0,243	1,904
[rs6587298=1]	0,547	1,728	0,483	1,279	1	0,258	-0,401	1,494
[rs6587298=2]	0 ^a				0			

CO²

Variables de exposición ordinales

RLO VARIABLES "ORDINALES" MODO "COMPLETO"								
	Estimate	Exp (B)	Std. Error	Wald	df	Sig.	Estimate, 95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
[DSM_GRP = 0]	16.413		1096.944	0.000	1	0.988	-2133.558	2166.384
[DSM_GRP = 1]	17.299		1096.944	0.000	1	0.987	-2132.672	2167.271
Age	-0.013	0.987	0.024	0.273	1	0.601	-0.060	0.035
Cons_Yrs	0.058	1.059	0.027	4.670	1	0.031	0.005	0.110
rs10503814	-4.832	0.008	1.733	7.779	1	0.005	-8.228	-1.437
rs10515114	2.855	17.377	1.972	2.096	1	0.148	-1.010	6.720
rs11136000	-10.749	0.000	1788.606	0.000	1	0.995	-3516.353	3494.854
rs11787077	-18.482	0.000	1866.852	0.000	1	0.992	-3677.446	3640.482
rs13042865	-0.788	0.455	0.384	4.217	1	0.040	-1.539	-0.036
rs1532277	28.763	3.10E+12	2259.423	0.000	1	0.990	-4399.624	4457.150
rs1532278	3.491	32.830	2328.318	0.000	1	0.999	-4559.928	4566.910
rs1739583	-0.910	0.403	0.682	1.780	1	0.182	-2.246	0.427
rs17515931	-10.405	0.000	1.393	55.813	1	0.000	-13.135	-7.675
rs20542	0.391	1.479	0.342	1.307	1	0.253	-0.279	1.062
rs2070926	-0.879	0.415	942.152	0.000	1	0.999	-1847.463	1845.705
rs2279590	0.875	2.400	1.160	0.570	1	0.450	-1.398	3.148
rs3087554	0.468	1.597	0.503	0.867	1	0.352	-0.517	1.453
rs34109053	14.071	1.29E+06	0.000		1		14.071	14.071
rs35697026	1.882	6.568	2.078	0.820	1	0.365	-2.191	5.955
rs3763153	-3.125	0.044	2.503	1.558	1	0.212	-8.031	1.781
rs3763155	21.428	2.02E+09	531.581	0.002	1	0.968	-1020.452	1063.307
rs3787430	-0.245	0.783	0.617	0.158	1	0.691	-1.454	0.964
rs3846659	-19.158	0.000	531.570	0.001	1	0.971	-1061.017	1022.701
rs3857383	1.301	3.673	1.454	0.800	1	0.371	-1.550	4.152
rs3857384	14.158	1.41E+06	829.193	0.000	1	0.986	-1611.030	1639.346
rs4732729	13.755	9.41E+05	548.468	0.001	1	0.980	-1061.224	1088.733
rs4991862	0 ^a				0			
rs536332	-0.487	0.614	0.350	1.944	1	0.163	-1.172	0.198
rs545243	12.450	2.55E+05	1368.745	0.000	1	0.993	-2670.241	2695.141
rs546076	14.193	1.46E+06	1615.950	0.000	1	0.993	-3153.012	3181.398
rs5868607	0.187	1.206	0.497	0.142	1	0.706	-0.787	1.162
rs60056423	0 ^a				0			
rs6453132	0.171	1.187	0.752	0.052	1	0.820	-1.302	1.645
rs6894603	3.464	31.949	984.949	0.000	1	0.997	-1927.000	1933.928
rs72417182	-15.617	0.000	548.465	0.001	1	0.977	-1090.588	1059.354
rs73231005	0 ^a				0			

rs7344029	0.239	1.270	0.461	0.268	1	0.604	-0.665	1.144
rs73679246	58.051	1.63E+25	1806.941	0.001	1	0.974	-3483.487	3599.589
rs76604252	0 ^a				0			
rs7812347	0 ^a				0			
rs867230	13.692	8.84E+05	766.052	0.000	1	0.986	-1487.741	1515.126
rs867231	-2.884	0.056	2.243	1.653	1	0.199	-7.281	1.513
rs867232	2.170	8.757	1.542	1.980	1	0.159	-0.853	5.193
rs9314349	0.904	2.470	0.746	1.471	1	0.225	-0.557	2.366
rs9331888	13.911	1.10E+06	548.464	0.001	1	0.980	-1061.060	1088.882
rs9331896	0.305	1.356	2.453	0.015	1	0.901	-4.504	5.113
rs9331905	16.264	1.16E+07	548.468	0.001	1	0.976	-1058.714	1091.241
rs9331908	0 ^a				0			
rs9331936	0 ^a				0			
rs9331942	-14.786	0.000	1441.032	0.000	1	0.992	-2839.157	2809.584
rs9331949	16.003	8.91E+06	1441.032	0.000	1	0.991	-2808.368	2840.373
rs9331950	-3.369	0.034	1.659	4.126	1	0.042	-6.620	-0.118
rs1982229	-1.379	0.252	0.833	2.741	1	0.098	-3.011	0.253
rs41271753	-3.470	0.031	1.960	3.134	1	0.077	-7.312	0.372
rs4732731	0 ^a				0			
rs6062153	1.028	2.795	0.778	1.745	1	0.186	-0.497	2.553
rs74627870	-0.625	0.536	0.567	1.213	1	0.271	-1.736	0.487
rs7982	-16.626	0.000	1441.032	0.000	1	0.991	-2840.996	2807.744
[Sex=Hombre]	0.069	1.071	0.437	0.025	1	0.875	-0.788	0.926
[Sex=Mujer]	0 ^a				0			

VARIABLES DE EXPOSICIÓN CATEGÓRICAS

RLO VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "COMPLETO"								
	Estimate	Exp (B)	Std. Error	Wald	df	Sig.	Estimate, 95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
[DSM_GRP = 0]	5.548		5649.361	0.000	1	0.999	-11066.996	11078.093
[DSM_GRP = 1]	6.683		5649.361	0.000	1	0.999	-11065.862	11079.228
Age	-0.019	0.981	0.030	0.429	1	0.513	-0.077	0.039
Cons_Yrs	0.048	1.049	0.030	2.573	1	0.109	-0.011	0.107
[Sex=Hombre]	0.423	1.527	0.510	0.689	1	0.406	-0.576	1.422
[Sex=Mujer]	0 ^a				0			
[rs10503814=1]	31.985	7.78E+13	1201.685	0.001	1	0.979	-2323.275	2387.245
[rs10503814=2]	0 ^a				0			
[rs10515114=0]	-6.492	0.002	2413.278	0.000	1	0.998	-4736.429	4723.445
[rs10515114=1]	-18.783	0.000	1844.712	0.000	1	0.992	-3634.352	3596.786
[rs10515114=2]	0 ^a				0			
[rs11136000=0]	34.675	1.15E+15	6728.076	0.000	1	0.996	-13152.111	13221.461
[rs11136000=1]	-31.527	0.000	5667.754	0.000	1	0.996	-11140.121	11077.068
[rs11136000=2]	0 ^a				0			
[rs11787077=0]	-65.586	0.000	4412.708	0.000	1	0.988	-8714.335	8583.162
[rs11787077=1]	0 ^a				0			
[rs11787077=2]	0 ^a				0			
[rs13042865=0]	0.087	1.091	1.248	0.005	1	0.945	-2.360	2.533
[rs13042865=1]	1.453	4.275	0.563	6.669	1	0.010	0.350	2.555
[rs13042865=2]	0 ^a				0			
[rs1532277=0]	-28.849	0.000	5912.828	0.000	1	0.996	-11617.778	11560.080
[rs1532277=1]	15.322	4.51E+06	4076.885	0.000	1	0.997	-7975.225	8005.869
[rs1532277=2]	0 ^a				0			
[rs1532278=0]	40.029	2.42E+17	4750.620	0.000	1	0.993	-9271.015	9351.072
[rs1532278=1]	0 ^a				0			
[rs1532278=2]	0 ^a				0			
[rs1739583=0]	-13.100	0.000	1844.711	0.000	1	0.994	-3628.667	3602.467
[rs1739583=1]	1.603	4.970	1.158	1.917	1	0.166	-0.666	3.873
[rs1739583=2]	0 ^a				0			
[rs17515931=0]	-1.193	0.303	1812.959	0.000	1	0.999	-3554.528	3552.141
[rs17515931=1]	-14.630	0.000	467.837	0.001	1	0.975	-931.573	902.312
[rs17515931=2]	0 ^a				0			
[rs20542=0]	-2.226	0.108	1.070	4.324	1	0.038	-4.324	-0.128
[rs20542=1]	0.228	1.256	0.554	0.169	1	0.681	-0.859	1.314
[rs20542=2]	0 ^a				0			
[rs2070926=0]	29.536	6.72E+12	3372.509	0.000	1	0.993	-6580.461	6639.532
[rs2070926=1]	6.124	456.914	2004.126	0.000	1	0.998	-3921.890	3934.139

[rs2070926=2]	0 ^a				0			
[rs2279590=0]	-11.279	0.000	508.492	0.000	1	0.982	-1007.905	985.348
[rs2279590=1]	1.053	2.867	1.765	0.356	1	0.551	-2.406	4.513
[rs2279590=2]	0 ^a				0			
[rs3087554=0]	14.172	1.43E+06	923.750	0.000	1	0.988	-1796.345	1824.689
[rs3087554=1]	-1.088	0.337	0.661	2.707	1	0.100	-2.384	0.208
[rs3087554=2]	0 ^a				0			
[rs34109053=0]	-90.720	0.000	2424.238	0.001	1	0.970	-4842.139	4660.699
[rs34109053=1]	0 ^a				0			
[rs34109053=2]	0 ^a				0			
[rs35697026=0]	-19.455	0.000	704.127	0.001	1	0.978	-1399.520	1360.609
[rs35697026=1]	-2.474	0.084	2.575	0.924	1	0.337	-7.520	2.572
[rs35697026=2]	0 ^a				0			
[rs3763153=0]	23.874	2.34E+10	704.137	0.001	1	0.973	-1356.210	1403.958
[rs3763153=1]	3.427	30.785	3.129	1.200	1	0.273	-2.705	9.559
[rs3763153=2]	0 ^a				0			
[rs3763155=0]	-31.840	0.000	1129.409	0.001	1	0.978	-2245.440	2181.761
[rs3763155=1]	0 ^a				0			
[rs3787430=0]	0.314	1.369	1375.017	0.000	1	1.000	-2694.670	2695.298
[rs3787430=1]	0.003	1.003	0.773	0.000	1	0.997	-1.512	1.517
[rs3787430=2]	0 ^a				0			
[rs3846659=0]	24.767	5.70E+10	1836.605	0.000	1	0.989	-3574.913	3624.447
[rs3846659=1]	11.441	9.31E+04	918.301	0.000	1	0.990	-1788.396	1811.279
[rs3846659=2]	0 ^a				0			
[rs3857383=0]	-5.408	0.004	3.745	2.085	1	0.149	-12.749	1.933
[rs3857383=1]	-0.936	0.392	1.877	0.248	1	0.618	-4.616	2.744
[rs3857383=2]	0 ^a				0			
[rs3857384=0]	-12.555	0.000	1905.560	0.000	1	0.995	-3747.384	3722.274
[rs3857384=1]	3.794	44.448	1691.828	0.000	1	0.998	-3312.128	3319.716
[rs3857384=2]	0 ^a				0			
[rs4732729=0]	-48.528	0.000	6019.380	0.000	1	0.994	-11846.296	11749.241
[rs4732729=1]	-22.765	0.000	3695.965	0.000	1	0.995	-7266.722	7221.193
[rs4732729=2]	0 ^a				0			
[rs4991862=0]	-5.043	0.006	2297.405	0.000	1	0.998	-4507.874	4497.788
[rs4991862=1]	0 ^a				0			
[rs4991862=2]	0 ^a				0			
[rs536332=0]	0.605	1.830	0.834	0.525	1	0.469	-1.030	2.239
[rs536332=1]	0.704	2.022	0.625	1.268	1	0.260	-0.522	1.930
[rs536332=2]	0 ^a				0			
[rs545243=0]	-12.893	0.000	1312.679	0.000	1	0.992	-2585.697	2559.911
[rs545243=1]	0 ^a				0			
[rs546076=0]	21.875	3.16E+09	0.000		1		21.875	21.875
[rs546076=1]	0 ^a				0			
[rs5868607=0]	13.663	8.59E+05	1751.555	0.000	1	0.994	-3419.322	3446.649
[rs5868607=1]	0.218	1.243	0.697	0.098	1	0.755	-1.148	1.584

[rs5868607=2]	0 ^a				0			
[rs60056423=0]	56.436	3.23E+24	4098.641	0.000	1	0.989	-7976.753	8089.625
[rs60056423=1]	0 ^a				0			
[rs60056423=2]	0 ^a				0			
[rs6453132=0]	1.703	5.488	1.697	1.007	1	0.316	-1.623	5.028
[rs6453132=1]	0.693	1.999	0.961	0.520	1	0.471	-1.191	2.577
[rs6453132=2]	0 ^a				0			
[rs6894603=0]	-3.206	0.041	0.000		1		-3.206	-3.206
[rs6894603=1]	-14.020	0.000	1794.870	0.000	1	0.994	-3531.900	3503.860
[rs6894603=2]	0 ^a				0			
[rs72417182=0]	32.927	1.99E+14	1807.839	0.000	1	0.985	-3510.373	3576.226
[rs72417182=1]	28.623	2.70E+12	969.544	0.001	1	0.976	-1871.649	1928.896
[rs72417182=2]	0 ^a				0			
[rs73231005=0]	0 ^a				0			
[rs73231005=1]	0 ^a				0			
[rs73231005=2]	0 ^a				0			
[rs7344029=0]	-0.136	0.873	1.206	0.013	1	0.910	-2.500	2.228
[rs7344029=1]	0.545	1.724	1.202	0.205	1	0.650	-1.810	2.900
[rs7344029=2]	0 ^a				0			
[rs73679246=0]	-4.681	0.009	3855.241	0.000	1	0.999	-7560.815	7551.453
[rs73679246=1]	0 ^a				0			
[rs76604252=0]	0 ^a				0			
[rs76604252=1]	0 ^a				0			
[rs7812347=0]	5.947	382.490	2690.420	0.000	1	0.998	-5267.179	5279.072
[rs7812347=1]	0 ^a				0			
[rs7812347=2]	0 ^a				0			
[rs867230=0]	-28.680	0.000	2124.049	0.000	1	0.989	-4191.739	4134.379
[rs867230=1]	-14.428	0.000	1751.555	0.000	1	0.993	-3447.412	3418.556
[rs867230=2]	0 ^a				0			
[rs867231=0]	-19.987	0.000	2624.674	0.000	1	0.994	-5164.252	5124.279
[rs867231=1]	-65.324	0.000	1680.273	0.002	1	0.969	-3358.599	3227.951
[rs867231=2]	0 ^a				0			
[rs867232=0]	23.296	1.31E+10	1131.725	0.000	1	0.984	-2194.844	2241.436
[rs867232=1]	24.988	7.12E+10	1131.723	0.000	1	0.982	-2193.147	2243.124
[rs867232=2]	0 ^a				0			
[rs9314349=0]	-1.445	0.236	1.839	0.617	1	0.432	-5.049	2.160
[rs9314349=1]	-1.012	0.364	1.225	0.682	1	0.409	-3.413	1.389
[rs9314349=2]	0 ^a				0			
[rs9331888=0]	-21.692	0.000	1744.196	0.000	1	0.990	-3440.252	3396.869
[rs9331888=1]	-15.165	0.000	849.891	0.000	1	0.986	-1680.921	1650.590
[rs9331888=2]	0 ^a				0			
[rs9331896=0]	48.662	1.36E+21	2659.379	0.000	1	0.985	-5163.625	5260.950
[rs9331896=1]	16.051	9.35E+06	909.586	0.000	1	0.986	-1766.705	1798.806
[rs9331896=2]	0 ^a				0			
[rs9331905=0]	-75.582	0.000	3672.103	0.000	1	0.984	-7272.772	7121.608

[rs9331905=1]	-15.013	0.000	2001.989	0.000	1	0.994	-3938.840	3908.814
[rs9331905=2]	0 ^a				0			
[rs9331908=0]	-7.013	0.001	2536.818	0.000	1	0.998	-4979.085	4965.059
[rs9331908=1]	0 ^a				0			
[rs9331908=2]	0 ^a				0			
[rs9331936=0]	0 ^a				0			
[rs9331936=1]	0 ^a				0			
[rs9331942=0]	26.955	5.08E+11	1.309	423.812	1	0.000	24.388	29.521
[rs9331942=1]	0 ^a				0			
[rs9331949=0]	-28.025	0.000	0.000		1		-28.025	-28.025
[rs9331949=1]	0 ^a				0			
[rs9331950=0]	48.969	1.85E+21	2010.735	0.001	1	0.981	-3891.999	3989.937
[rs9331950=1]	31.491	4.75E+13	1201.686	0.001	1	0.979	-2323.770	2386.752
[rs9331950=2]	0 ^a				0			
[rs1982229=0]	2.479	11.935	2.037	1.482	1	0.224	-1.513	6.472
[rs1982229=1]	2.016	7.506	1.331	2.295	1	0.130	-0.592	4.623
[rs1982229=2]	0 ^a				0			
[rs41271753=0]	6.335	563.831	2413.277	0.000	1	0.998	-4723.600	4736.270
[rs41271753=1]	18.960	1.72E+08	1844.711	0.000	1	0.992	-3596.606	3634.526
[rs41271753=2]	0 ^a				0			
[rs4732731=0]	0 ^a				0			
[rs6062153=0]	26.031	2.02E+11	2074.454	0.000	1	0.990	-4039.823	4091.886
[rs6062153=1]	-2.696	0.068	1.306	4.261	1	0.039	-5.255	-0.136
[rs6062153=2]	0 ^a				0			
[rs74627870=0]	60.673	2.24E+26	1917.114	0.001	1	0.975	-3696.802	3818.148
[rs74627870=1]	59.372	6.09E+25	1917.114	0.001	1	0.975	-3698.103	3816.846
[rs74627870=2]	0 ^a				0			
[rs7982=0]	0 ^a				0			
[rs7982=1]	15.960	8.54E+06	1844.711	0.000	1	0.993	-3599.607	3631.527
[rs7982=2]	0 ^a				0			

AL²

Variables de exposición ordinales

RLO VARIABLES "ORDINALES" MODO "COMPLETO"								
	Estimate	Std. Error	Wald	df	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
[DSM_GRP = 0]	20,714	3137,267	0,000	1	0,995	-6128,216	6169,644	
[DSM_GRP = 1]	23,473	3137,267	0,000	1	0,994	-6125,457	6172,403	
Age	-0,106	0,045	5,402	1	0,020	-0,195	-0,017	
Cons_Yrs	0,071	0,038	3,539	1	0,060	-0,003	0,145	
rs10503814	0,156	0,888	0,031	1	0,861	-1,584	1,896	
rs10515114	-7,828	299,373	0,001	1	0,979	-594,588	578,932	
rs11136000	-7,092	2524,947	0,000	1	0,998	-4955,896	4941,713	
rs11787077	5,795	2070,015	0,000	1	0,998	-4051,359	4062,950	
rs13042865	-0,120	0,461	0,067	1	0,795	-1,023	0,783	
rs1532276	0 ^a			0				
rs1532277	12,330	3001,861	0,000	1	0,997	-5871,210	5895,870	
rs1532278	-22,519	3062,902	0,000	1	0,994	-6025,697	5980,659	
rs1739583	-0,484	0,999	0,235	1	0,628	-2,443	1,475	
rs17515931	-3,255	1576,295	0,000	1	0,998	-3092,735	3086,226	
rs20542	-0,099	0,526	0,035	1	0,851	-1,131	0,933	
rs2070926	-10,224	1166,577	0,000	1	0,993	-2296,673	2276,225	
rs2279590	-2,596	1,584	2,685	1	0,101	-5,701	0,509	
rs3087554	0,808	0,660	1,500	1	0,221	-0,485	2,101	
rs34109053	14,030	1060,094	0,000	1	0,989	-2063,716	2091,776	
rs35697026	0,083	3,014	0,001	1	0,978	-5,825	5,990	
rs3763153	13,210	1955,793	0,000	1	0,995	-3820,074	3846,495	
rs3763155	-25,212	2765,910	0,000	1	0,993	-5446,296	5395,872	
rs3787430	-0,569	0,783	0,529	1	0,467	-2,103	0,964	
rs3846659	-1,567	1978,571	0,000	1	0,999	-3879,495	3876,360	
rs3857383	-27,022	1978,573	0,000	1	0,989	-3904,954	3850,909	
rs3857384	-6,512	2,797	5,423	1	0,020	-11,994	-1,031	
rs4236673	0 ^a			0				
rs4732729	12,725	1568,633	0,000	1	0,994	-3061,738	3087,189	
rs4991862	20,949	2782,066	0,000	1	0,994	-5431,801	5473,698	
rs536332	0,028	0,506	0,003	1	0,956	-0,964	1,019	
rs545243	0 ^a			0				
rs546076	0 ^a			0				
rs5868607	0,403	0,642	0,395	1	0,530	-0,855	1,662	
rs60056423	2,034	1637,166	0,000	1	0,999	-3206,753	3210,820	
rs6453132	13,555	299,355	0,002	1	0,964	-573,169	600,280	
rs66969288	0 ^a			0				
rs6859438	0 ^a			0				

rs6894603	0 ^a			0			
rs72417182	10,504	1166,578	0,000	1	0,993	-2275,947	2296,954
rs73231005	-8,071	1166,579	0,000	1	0,994	-2294,524	2278,382
rs7344029	0,535	0,999	0,287	1	0,592	-1,422	2,492
rs73679246	-13,930	1566,236	0,000	1	0,993	-3083,696	3055,835
rs73679247	0 ^a			0			
rs76604252	0 ^a			0			
rs7812347	0 ^a			0			
rs867230	0,758	1,782	0,181	1	0,670	-2,735	4,252
rs867231	-7,248	6,770	1,146	1	0,284	-20,518	6,022
rs867232	3,457	1,778	3,782	1	0,052	-0,027	6,942
rs9314349	-2,028	2,493	0,661	1	0,416	-6,915	2,859
rs9331888	-11,675	1166,577	0,000	1	0,992	-2298,125	2274,774
rs9331892	0 ^a			0			
rs9331896	0 ^a			0			
rs9331905	12,982	1127,228	0,000	1	0,991	-2196,345	2222,310
rs9331908	1,412	0,000		1		1,412	1,412
rs9331923	0 ^a			0			
rs9331930	0 ^a			0			
rs9331931	0 ^a			0			
rs9331936	0 ^a			0			
rs9331942	0,126	1,765	0,005	1	0,943	-3,333	3,585
rs9331949	0 ^a			0			
rs1982229	2,053	2,513	0,667	1	0,414	-2,873	6,979
rs41271753	-5,564	3,170	3,081	1	0,079	-11,776	0,648
rs4732731	10,650	1955,794	0,000	1	0,996	-3822,635	3843,935
rs6062153	1,300	0,993	1,715	1	0,190	-0,646	3,246
rs74627870	2,750	1,502	3,351	1	0,067	-0,194	5,695
rs752380770	0 ^a			0			
rs7982	0 ^a			0			
[Addiction=Alcohol]	0 ^a			0			
[Sex=Hombre]	-0,897	0,704	1,622	1	0,203	-2,277	0,483
[Sex=Mujer]	0 ^a			0			

VARIABLES DE EXPOSICIÓN CATEGÓRICAS

RLO VARIABLES "CATEGORICAS" MODO "COMPLETO"								
	Estimate	Std. Error	Wald	df	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
[DSM_GRP = 0]	-23,808	29,829	0,637	1	0,425	-82,271	34,655	
[DSM_GRP = 1]	-21,037	29,816	0,498	1	0,480	-79,475	37,401	
Age	-0,095	0,054	3,098	1	0,078	-0,200	0,011	
Cons_Yrs	0,066	0,045	2,093	1	0,148	-0,023	0,155	
[Addiction=Alcohol]	0 ^a			0				
[Sex=Hombre]	-0,731	0,735	0,989	1	0,320	-2,172	0,710	
[Sex=Mujer]	0 ^a			0				
[rs10503814=0]	70051,154	40,192	3037705,538	1	0,000	69972,378	70129,929	
[rs10503814=1]	-0,168	1,058	0,025	1	0,874	-2,242	1,907	
[rs10503814=2]	0 ^a			0				
[rs10515114=0]	-2,423	5,180	0,219	1	0,640	-12,576	7,730	
[rs10515114=1]	0 ^a			0				
[rs11136000=0]	-0,902	23,860	0,001	1	0,970	-47,668	45,863	
[rs11136000=1]	1,301	18,676	0,005	1	0,944	-35,304	37,906	
[rs11136000=2]	0 ^a			0				
[rs11787077=0]	2,318	24,407	0,009	1	0,924	-45,520	50,155	
[rs11787077=1]	0 ^a			0				
[rs11787077=2]	0 ^a			0				
[rs13042865=0]	-1,416	1,187	1,423	1	0,233	-3,742	0,910	
[rs13042865=1]	0,945	0,667	2,004	1	0,157	-0,363	2,253	
[rs13042865=2]	0 ^a			0				
[rs1532276=0]	0 ^a			0				
[rs1532276=1]	0 ^a			0				
[rs1532276=2]	0 ^a			0				
[rs1532277=0]	-9,209	21,663	0,181	1	0,671	-51,668	33,251	
[rs1532277=1]	-3,838	14,720	0,068	1	0,794	-32,690	25,013	
[rs1532277=2]	0 ^a			0				
[rs1532278=0]	3,142	19,169	0,027	1	0,870	-34,428	40,713	
[rs1532278=1]	0 ^a			0				
[rs1532278=2]	0 ^a			0				
[rs1739583=0]	2,087	5,003	0,174	1	0,677	-7,719	11,893	
[rs1739583=1]	0,570	1,254	0,206	1	0,650	-1,888	3,027	
[rs1739583=2]	0 ^a			0				
[rs17515931=0]	70053,547	34,583	4103416,448	1	0,000	69985,767	70121,328	
[rs17515931=1]	1,585	13,632	0,014	1	0,907	-25,134	28,303	
[rs17515931=2]	0 ^a			0				
[rs20542=0]	-0,170	3,128	0,003	1	0,957	-6,301	5,961	
[rs20542=1]	0,163	0,624	0,069	1	0,793	-1,059	1,386	

[rs20542=2]	0 ^a			0			
[rs2070926=0]	2,746	8,415	0,107	1	0,744	-13,747	19,240
[rs2070926=1]	0 ^a			0			
[rs2070926=2]	0 ^a			0			
[rs2279590=0]	1,576	10,761	0,021	1	0,884	-19,516	22,668
[rs2279590=1]	0,754	10,601	0,005	1	0,943	-20,024	21,533
[rs2279590=2]	0 ^a			0			
[rs3087554=0]	1,666	4,162	0,160	1	0,689	-6,491	9,824
[rs3087554=1]	-0,713	0,806	0,782	1	0,376	-2,294	0,867
[rs3087554=2]	0 ^a			0			
[rs34109053=0]	0 ^a			0			
[rs34109053=1]	-1,732	10,735	0,026	1	0,872	-22,773	19,309
[rs34109053=2]	0 ^a			0			
[rs35697026=0]	1,824	8,091	0,051	1	0,822	-14,034	17,683
[rs35697026=1]	2,895	4,892	0,350	1	0,554	-6,692	12,483
[rs35697026=2]	0 ^a			0			
[rs3763153=0]	-9,834	21,688	0,206	1	0,650	-52,342	32,673
[rs3763153=1]	-6,647	12,130	0,300	1	0,584	-30,421	17,126
[rs3763153=2]	0 ^a			0			
[rs3763155=0]	5,416	14,777	0,134	1	0,714	-23,546	34,378
[rs3763155=1]	0 ^a			0			
[rs3787430=0]	1,553	10,167	0,023	1	0,879	-18,374	21,479
[rs3787430=1]	0,591	0,879	0,452	1	0,501	-1,132	2,315
[rs3787430=2]	0 ^a			0			
[rs3846659=0]	-4,161	23,915	0,030	1	0,862	-51,035	42,712
[rs3846659=1]	-5,499	15,171	0,131	1	0,717	-35,234	24,235
[rs3846659=2]	0 ^a			0			
[rs3857383=0]	13,521	23,730	0,325	1	0,569	-32,988	60,031
[rs3857383=1]	7,522	11,975	0,395	1	0,530	-15,948	30,992
[rs3857383=2]	0 ^a			0			
[rs3857384=0]	4,550	20,589	0,049	1	0,825	-35,803	44,904
[rs3857384=1]	-0,888	20,590	0,002	1	0,966	-41,244	39,469
[rs3857384=2]	0 ^a			0			
[rs4236673=0]	0 ^a			0			
[rs4236673=1]	0 ^a			0			
[rs4236673=2]	0 ^a			0			
[rs4732729=0]	1,850	35,654	0,003	1	0,959	-68,031	71,731
[rs4732729=1]	2,837	37,008	0,006	1	0,939	-69,697	75,372
[rs4732729=2]	0 ^a			0			
[rs4991862=0]	-10,352	16,294	0,404	1	0,525	-42,288	21,583
[rs4991862=1]	0 ^a			0			
[rs4991862=2]	0 ^a			0			
[rs536332=0]	-0,040	1,168	0,001	1	0,973	-2,329	2,249
[rs536332=1]	0,123	0,880	0,019	1	0,889	-1,602	1,848
[rs536332=2]	0 ^a			0			

[rs545243=0]	0 ^a			0			
[rs546076=0]	0 ^a			0			
[rs5868607=0]	2,139	5,022	0,181	1	0,670	-7,703	11,982
[rs5868607=1]	-0,646	0,763	0,717	1	0,397	-2,142	0,850
[rs5868607=2]	0 ^a			0			
[rs60056423=0]	-70058,133	0,000		1		-70058,133	-70058,133
[rs60056423=1]	2,288	20,078	0,013	1	0,909	-37,064	41,641
[rs60056423=2]	0 ^a			0			
[rs6453132=0]	-4,648	3,513	1,751	1	0,186	-11,533	2,237
[rs6453132=1]	-3,052	2,236	1,863	1	0,172	-7,434	1,331
[rs6453132=2]	0 ^a			0			
[rs66969288=0]	0 ^a			0			
[rs66969288=1]	0 ^a			0			
[rs66969288=2]	0 ^a			0			
[rs6859438=0]	0 ^a			0			
[rs6859438=1]	0 ^a			0			
[rs6894603=0]	0 ^a			0			
[rs6894603=1]	0 ^a			0			
[rs6894603=2]	0 ^a			0			
[rs72417182=0]	3,855	15,132	0,065	1	0,799	-25,804	33,513
[rs72417182=1]	2,796	7,836	0,127	1	0,721	-12,563	18,155
[rs72417182=2]	0 ^a			0			
[rs73231005=0]	-4,988	18,656	0,071	1	0,789	-41,553	31,577
[rs73231005=1]	-5,948	8,037	0,548	1	0,459	-21,700	9,805
[rs73231005=2]	0 ^a			0			
[rs7344029=0]	-1,634	4,267	0,147	1	0,702	-9,997	6,728
[rs7344029=1]	-0,503	4,353	0,013	1	0,908	-9,035	8,029
[rs7344029=2]	0 ^a			0			
[rs73679246=0]	0 ^a			0			
[rs73679246=1]	0 ^a			0			
[rs73679247=0]	0 ^a			0			
[rs73679247=1]	0 ^a			0			
[rs76604252=0]	0 ^a			0			
[rs7812347=0]	6,347	16,286	0,152	1	0,697	-25,574	38,267
[rs7812347=1]	0 ^a			0			
[rs7812347=2]	0 ^a			0			
[rs867230=0]	-1,343	2,049	0,430	1	0,512	-5,359	2,673
[rs867230=1]	0 ^a			0			
[rs867230=2]	0 ^a			0			
[rs867231=0]	-1,029	15,613	0,004	1	0,947	-31,631	29,572
[rs867231=1]	7,533	5,992	1,580	1	0,209	-4,212	19,278
[rs867231=2]	0 ^a			0			
[rs867232=0]	0 ^a			0			
[rs867232=1]	-3,250	2,997	1,176	1	0,278	-9,123	2,623
[rs867232=2]	0 ^a			0			

[rs9314349=0]	5,236	6,943	0,569	1	0,451	-8,373	18,845
[rs9314349=1]	2,268	2,963	0,586	1	0,444	-3,540	8,075
[rs9314349=2]	0 ^a			0			
[rs9331888=0]	1,150	15,141	0,006	1	0,939	-28,526	30,825
[rs9331888=1]	1,713	8,162	0,044	1	0,834	-14,284	17,711
[rs9331888=2]	0 ^a			0			
[rs9331892=0]	0 ^a			0			
[rs9331896=0]	0 ^a			0			
[rs9331896=1]	0 ^a			0			
[rs9331896=2]	0 ^a			0			
[rs9331905=0]	0 ^a			0			
[rs9331905=1]	-3,319	10,318	0,103	1	0,748	-23,542	16,905
[rs9331905=2]	0 ^a			0			
[rs9331908=0]	0 ^a			0			
[rs9331908=1]	-2,333	20,692	0,013	1	0,910	-42,888	38,221
[rs9331908=2]	0 ^a			0			
[rs9331923=0]	0 ^a			0			
[rs9331930=0]	0 ^a			0			
[rs9331930=1]	0 ^a			0			
[rs9331930=2]	0 ^a			0			
[rs9331931=0]	0 ^a			0			
[rs9331931=1]	0 ^a			0			
[rs9331931=2]	0 ^a			0			
[rs9331936=0]	0 ^a			0			
[rs9331942=0]	-1,865	2,492	0,560	1	0,454	-6,748	3,018
[rs9331942=1]	0 ^a			0			
[rs9331949=0]	0 ^a			0			
[rs9331949=1]	0 ^a			0			
[rs1982229=0]	-6,196	7,001	0,783	1	0,376	-19,918	7,526
[rs1982229=1]	-1,865	2,971	0,394	1	0,530	-7,689	3,958
[rs1982229=2]	0 ^a			0			
[rs41271753=0]	4,698	4,861	0,934	1	0,334	-4,830	14,225
[rs41271753=1]	0 ^a			0			
[rs4732731=0]	-2,550	10,404	0,060	1	0,806	-22,940	17,841
[rs4732731=1]	0 ^a			0			
[rs6062153=0]	-0,500	7,360	0,005	1	0,946	-14,926	13,926
[rs6062153=1]	-1,737	1,278	1,846	1	0,174	-4,243	0,769
[rs6062153=2]	0 ^a			0			
[rs74627870=0]	-8,042	11,410	0,497	1	0,481	-30,404	14,320
[rs74627870=1]	-6,977	11,391	0,375	1	0,540	-29,302	15,348
[rs74627870=2]	0 ^a			0			
[rs752380770=2]	0 ^a			0			
[rs7982=0]	0 ^a			0			
[rs7982=1]	0 ^a			0			
[rs7982=2]	0 ^a			0			

ANEXO IV. CUESTIONARIOS DAST – 20 Y ASSIST

TEST AUTOADMINISTRADO DAST - 20

CUESTIÓN	SÍ	NO
¿Ha consumido algún tipo de droga sin prescripción médica?		
¿Ha abusado de los medicamentos?		
¿Ha consumido más de una droga al mismo tiempo?		
¿Puede pasar la semana sin consumir drogas?		
¿Siempre que quiere es capaz de parar de consumir drogas?		
¿Ha tenido pérdidas de memoria o le han aparecido “imágenes del pasado” como consecuencia de su consumo de drogas?		
¿Se ha sentido mal consigo mismo o culpable por su consumo de drogas?		
¿Su pareja o sus familiares suelen quejarse de su consumo de drogas?		
¿El consumo de drogas le ha creado problemas de pareja o con sus padres?		
¿Ha perdido amigos por su consumo de drogas?		
¿Ha desatendido a su familia a consecuencia de su consumo de drogas?		
¿Ha tenido problemas en el trabajo debido a su consumo de drogas?		
¿Ha perdido su trabajo por el consumo de drogas?		
¿Se ha peleado con alguien mientras estaba bajo el efecto de alguna droga?		
¿Ha realizado alguna actividad ilegal para obtener drogas?		
¿Ha sido detenido por posesión de drogas ilegales?		
¿Ha notado síntomas de abstinencia cuando deja de consumir drogas?		
¿Ha tenido problemas de salud como consecuencia del consumo de drogas? (Por ejemplo, pérdida de memoria, hepatitis, convulsiones,		

hemorragias, etc.)		
¿Ha solicitado ayuda a alguien por un problema con las drogas?		
¿Ha recibido algún tratamiento por un problema de drogas?		

TEST A ADMINISTRAR ASSIST

INTRODUCCIÓN

Las siguientes preguntas son acerca de su experiencia con el consumo de alcohol, tabaco y otras drogas durante su vida y en los últimos tres meses. Estas sustancias se pueden fumar, tragar, esnifar, inhalar o inyectar (ver tarjeta de respuestas).

Alguna de las sustancias que aparecen en la lista pueden haber sido recetadas por un médico (por ejemplo, anfetaminas, sedantes, calmantes). En esta entrevista no registraremos aquellos medicamentos usados bajo prescripción médica. No obstante, si usted tomara estos medicamentos por otras razones, o los tomara más frecuentemente o a dosis más altas que las prescritas, o de una manera que no se pretendía que usted los usara, por favor sírvase informarlo en la entrevista.

PREGUNTA 1 | A lo largo de la vida, ¿cuál de las siguientes sustancias ha consumido alguna vez? (solo las que consumió sin receta médica)

a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	No	Sí
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	No	Sí
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	No	Sí
d Cocaína (coca, crack, etc.)	No	Sí
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	No	Sí
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	No	Sí
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	No	Sí
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	No	Sí
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	No	Sí
j Otras, especifique: _____	No	Sí

Si todas las respuestas fueron negativas pregunte: "¿Ni siquiera cuando estaba en la escuela?"

Si la respuesta es negativa para todas las preguntas, detenga la entrevista.

Si la respuesta es afirmativa a cualquiera de estas preguntas, haga la pregunta 2 para cada sustancia que se haya consumido alguna vez.

PREGUNTA 2 | En los últimos tres meses, ¿con qué frecuencia ha consumido las sustancias que mencionó (primera droga, segunda droga, etc.)?

	Nunca	Una o dos veces	Mensualmente	Semanalmente	Diariamente o casi diariamente
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	0	2	3	4	6
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	2	3	4	6
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	2	3	4	6
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	2	3	4	6
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	2	3	4	6
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	2	3	4	6
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	2	3	4	6
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	2	3	4	6
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	2	3	4	6
j Otras, especifique: _____	0	2	3	4	6

Si la respuesta es "Nunca" a todas las secciones de la pregunta 2, pase a la pregunta 6.

Si se ha consumido alguna sustancia de la pregunta 2 en los últimos tres meses, continúe con las preguntas 3, 4 y 5 para cada sustancia consumida.

PREGUNTA 3 En los últimos tres meses, ¿con qué frecuencia ha sentido un fuerte deseo o ansias de consumir (primera droga, segunda droga, etc.)?	Nunca	Una o dos veces	Mensualmente	Semanalmente	Diariamente o casi diariamente
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	0	3	4	5	6
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	3	4	5	6
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	3	4	5	6
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	3	4	5	6
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	3	4	5	6
f Inhalantes (óxido nítrico, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	3	4	5	6
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	3	4	5	6
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	3	4	5	6
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	3	4	5	6
j Otras, especifique: _____	0	3	4	5	6

PREGUNTA 4 En los últimos tres meses, ¿con qué frecuencia el consumo de (primera droga, segunda droga, etc.) le ha causado problemas de salud, sociales, legales o económicos?	Nunca	Una o dos veces	Mensualmente	Semanalmente	Diariamente o casi diariamente
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	0	4	5	6	7
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	4	5	6	7
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	4	5	6	7
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	4	5	6	7
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	4	5	6	7
f Inhalantes (óxido nítrico, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	4	5	6	7
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	4	5	6	7
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	4	5	6	7
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	4	5	6	7
j Otras, especifique: _____	0	4	5	6	7

PREGUNTA 5 En los últimos tres meses, ¿con qué frecuencia dejó de hacer lo que habitualmente se esperaba de usted por el consumo de (primera droga, segunda droga, etc.)?	Nunca	Una o dos veces	Mensualmente	Semanalmente	Diariamente o casi diariamente
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)					
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	5	6	7	8
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	5	6	7	8
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	5	6	7	8
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	5	6	7	8
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	5	6	7	8
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	5	6	7	8
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	5	6	7	8
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	5	6	7	8
j Otras, especifique: _____	0	4	5	6	7

Haga las preguntas 6 y 7 para todas las sustancias usadas alguna vez (es decir, las mencionadas en la pregunta 1).

PREGUNTA 6 ¿Un amigo, un familiar o alguien más alguna vez ha mostrado preocupación por sus hábitos de consumo de (primera droga, segunda droga, etc.)?	No, nunca	Sí, en los últimos 3 meses	Sí, pero no en los últimos 3 meses
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	0	6	3
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	6	3
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	6	3
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	6	3
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	6	3
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	6	3
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	6	3
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	6	3
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	6	3
j Otras, especifique: _____	0	6	3

Haga las preguntas 6 y 7 para todas las sustancias usadas alguna vez (es decir, las mencionadas en la pregunta 1).

PREGUNTA 7 ¿Ha intentado <i>alguna vez</i> reducir o eliminar el consumo de (primera droga, segunda droga) y no lo ha logrado?	No, nunca	Sí, en los últimos 3 meses	Sí, pero no en los últimos 3 meses
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	0	6	3
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	6	3
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	6	3
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	6	3
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	6	3
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	6	3
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	6	3
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	6	3
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	6	3
j Otras, especifique: _____	0	6	3
Haga las preguntas 6 y 7 para todas las sustancias usadas alguna vez (es decir, las mencionadas en la pregunta 1).			


ANEXO V. PUBLICACIÓN. Pallardo-Fernández I, Muñoz-Rodríguez JR, González-Martín C, Alguacil LF Human clusterin gene polymorphisms associated with substance use disorders. Rev Toxicol (en prensa)

Re: Revisión de manuscrito para la Revista de Toxicología

Emilia.Ferrer@uv.es <Emilia.Ferrer@uv.es>

Lun 27/01/2020 11:33

Para: Luis Fernando Alguacil Merino <lalguacil@ceu.es>

 1 archivos adjuntos (226 KB)
contestacion aceptado.pdf;

Estimado Luis F. Alguacil

Gracias por sus comentarios. Adjunto decisión del equipo editorial de la Revista de Toxicología.

atentamente

- > Estimada Dra. Ferrer,
- >
- > Adjunto la versión revisada de nuestro manuscrito "Human clusterin gene polymorphisms associated with substance use disorders", para la cual hemos considerado todos los comentarios de los referees. Adjunto asimismo nuestra contestación a dichos comentarios.
- >
- > En nuestra opinión, el artículo ha mejorado sensiblemente como consecuencia de la revisión efectuada.
- >
- > Envío también el manuscrito a través de la web de la revista.
- >
- > Esperando su contestación, reciba mi agradecimiento por la celeridad en su trabajo editorial y un cordial saludo,
- >
- > Luis F. Alguacil PhD
- > Professor of Pharmacology
- > Universidad CEU San Pablo
- > Urb. Montepríncipe, 28925 Alcorcón, Madrid, Spain
- > Phone# +34 91 3724700 ext. 14725
- > [cid:bb633cfd-2232-4050-a30f-dfa98bbd9254]
- >
- > _____
- > De: Emilia.Ferrer@uv.es <Emilia.Ferrer@uv.es>
- > Enviado: jueves, 23 de enero de 2020 13:56
- > Para: Luis Fernando Alguacil Merino <lalguacil@ceu.es>
- > Asunto: Revista de Toxicología
- >
- > Estimado Luis
- >
- >
- > Adjunto decisión del equipo editorial de la Revista de Toxicología
- >

- >
- > Atentamente
- >
- >
- > Dra. Emilia Ferrer
- > Profesora Titular de Universidad
- > Co-Editora Revista de Toxicología
- > Area de Toxicologia
- > Facultat de Farmàcia
- > Avda Vicent Andrés Estellés s/n
- > 46100 Burjassot
- > Valencia
- > Spain
- >
- > Tel. 00-34-963544950
- > Fax. 00-34-963544954
- > E-mail: emilia.ferrer@uv.es

> CLÀUSULA DE CONFIDENCIALITAT

- >
- > Aquest missatge ha estat generat des d'un compte de la
 - > Universitat de València per a les finalitats pròpies
 - > de la institució. El seu contingut es considera
 - > confidencial i, llevat que la seua naturalesa així ho
 - > exigisca, no se'n permet la reproducció o distribució
 - > sense autorització expressa. Si heu rebut indegudament
 - > el correu, us demanem que advertiu d'aquest fet al
 - > remitent i que l'elimineu. En el lloc web
 - > institucional de la Universitat de València podeu
 - > consultar les nostres condicions d'ús i polítiques de
 - > privacitat pel que fa a l'enviament de correu
 - > electrònic (<http://links.uv.es/E0GKasq>,
 - > <http://links.uv.es/26uC3dX>). Podeu comunicar qualsevol
 - > incidència relacionada

> CLÁUSULA

- >
- >
- >
- >
- >
- >
- > Este mensaje y sus archivos adjuntos, enviados desde FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO-CEU, pueden contener información confidencial y está destinado a ser leído sólo por la persona a la que va dirigido, por lo que queda prohibida la difusión, copia o utilización de dicha información por terceros. Si usted lo recibiera por error, por favor, notifíquelo al remitente y destruya el mensaje y cualquier documento adjunto que pudiera contener. Cualquier información, opinión, conclusión, recomendación, etc. contenida en el presente mensaje no relacionada con la actividad de FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO-CEU, y/o emitida por persona no autorizada para ello, deberá considerarse como no proporcionada ni aprobada por FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO-CEU, que

pone los medios a su alcance para garantizar la seguridad y ausencia de errores en la correspondencia electrónica, pero no puede asegurar la inexistencia de virus o la no alteración de los documentos transmitidos electrónicamente, por lo que declina cualquier responsabilidad a este respecto.

>

> This message and its attachments, sent from FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO-CEU, may contain confidential information and is intended to be read only by the person it is directed. Therefore any disclosure, copying or use by third parties of this information is prohibited. If you receive this in error, please notify the sender and destroy the message and any attachments may contain. Any information, opinion, conclusion, recommendation,... contained in this message and which is unrelated to the business activity of FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO-CEU and/or issued by unauthorized personnel, shall be considered unapproved by FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO-CEU. FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO-CEU implements control measures to ensure, as far as possible, the security and reliability of all its electronic correspondence. However, FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO-CEU does not guarantee that emails are virus-free or that documents have not be altered, and does not take responsibility in this respect.

>

--

Dra. Emilia Ferrer
Profesora Titular de Universidad
Co-Editora Revista de Toxicología
Area de Toxicologia
Facultat de Farmàcia
Avda Vicent Andrés Estellés s/n
46100 Burjassot
Valencia
Spain

Tel. 00-34-963544950
Fax. 00-34-963544954
E-mail: emilia.ferrer@uv.es

CLÀUSULA DE CONFIDENCIALITAT

Aquest missatge ha estat generat des d'un compte de la Universitat de València per a les finalitats pròpies de la institució. El seu contingut es considera confidencial i, llevat que la seua naturalesa així ho exigisca, no se'n permet la reproducció o distribució sense autorització expressa. Si heu rebut indegudament el correu, us demanem que advertiu d'aquest fet al remitent i que l'elimineu. En el lloc web institucional de la Universitat de València podeu consultar les nostres condicions d'ús i polítiques de privacitat pel que fa a l'enviament de correu

electrònic (<http://links.uv.es/E0GKasq>,
<http://links.uv.es/26uC3dX>). Podeu comunicar qualsevol
incidència relacionada

CLÀUSULA



Estimado Alguacil LF

Con referencia al manuscrito “Human clusterin gene polymorphisms associated with substance use disorders”, cuyos autores son Pallardo-Fernández I, Muñoz-Rodríguez JR, González-Martín C, Alguacil LF., el equipo editorial le comunica que el artículo está ACEPTADO para su publicación en la Revista de Toxicología.

Atentamente,

Dra. Emilia Ferrer
Co-Editor
Revista Española de Toxicología
Laboratory of Food Chemistry and Toxicology
Faculty of Pharmacy
Avda Vicent Andrés Estellés s/n
46100 Burjassot
Valencia
Spain

Phone: 00-34-963544950
emilia.ferrer@uv.es

Fax: 34 963544954

e-mail:

1 **Title: Human clusterin gene polymorphisms associated with substance use**
2 **disorders**

3 Running head: Clusterin and substance use disorders

4 Título: Asociación entre polimorfismos del gen humano de clusterina y trastornos por
5 consumo de sustancias

6

7 Pallardo-Fernández I¹, Muñoz-Rodríguez JR², González-Martín C¹, Alguacil LF^{1,*}

8

9 ¹ Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities

10 ² Unidad de Investigación Traslacional, Hospital General Universitario de Ciudad Real

11

12 *Autor de contacto: Luis F Alguacil, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-

13 CEU. Campus Montepíncipe, 28925 Alcorcón. Tel.: +34 91 3724700 ext. 14725.

14 Correo-e: lalguacil@ceu.es

15

16 **Keywords**

17 Clusterin; Substance Use Disorder; Addiction; Alcohol; Cocaine

18

19

20 Abstract

21 Previous work revealed that the levels of clusterin in biological fluids are associated
22 with loss of control over eating and with the duration and intensity of tobacco use in
23 humans. In non-human primates, chronic cocaine upregulates clusterin gene expression
24 in the nucleus accumbens, a key area in addiction. All these findings have led to suggest
25 that clusterin could be associated with the presence of different kind of addictive
26 behaviours. In this work possible associations between clusterin gene polymorphisms
27 and drug use disorder were studied. Forty-four selected single nucleotide
28 polymorphisms (SNPs) of the clusterin gene were studied in DNA samples from 499
29 subjects diagnosed of substance use disorder (addicted to alcohol, cocaine or both) and
30 500 control subjects. Genotyping was performed by using a multiplexing assay and data
31 were analysed with logistic regression. Four SNPs (rs867231, rs867232, rs9331896 and
32 rs11787077) were found significantly associated with the presence of substance use
33 disorder. These associations further extend the hypothesis that clusterin could be a
34 relevant protein in addiction.

35

36

37 **Resumen**

38 Estudios previos han encontrado una asociación entre los niveles de clusterina en
39 fluidos biológicos y la pérdida de control sobre la ingesta, así como entre dichos niveles
40 y la duración e intensidad del consumo de tabaco. Por otra parte, la administración
41 crónica de cocaína a primates no humanos incrementa la expresión del gen de clusterina
42 en el Núcleo Accumbens, una región cerebral clave en las adicciones. Estos
43 antecedentes sugieren que la clusterina podría estar implicada en distintos tipos de
44 trastornos adictivos. En este trabajo se han estudiado posibles asociaciones entre
45 polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) del gen
46 de clusterina y trastornos por consumo de sustancias (TCS). Se genotiparon 44 SNP en
47 muestras de ADN procedentes de 499 sujetos diagnosticados de TCS (adictos al
48 alcohol, cocaína o ambas drogas) y 500 sujetos control. Para la secuenciación y el
49 genotipado se utilizó la plataforma Sequenom y el análisis estadístico de los resultados
50 se realizó mediante regresión logística. Se detectó una asociación significativa entre 4
51 SNP (rs867231, rs867232, rs9331896 y rs11787077) y la presencia de TCS. Estos
52 resultados apoyan la hipótesis de que clusterina es una proteína relevante en las
53 adicciones.

54

55 **Introduction**

56 Recent proteomic studies performed in morbid obese patients revealed that the plasma
57 concentration of clusterin positively correlated with loss of eating control, one of the
58 main dimensions of food craving in these subjects (Rodríguez-Rivera et al., 2019).
59 Clusterin is a multifunction protein that was already known to mediate the effects of
60 both leptin and ghrelin on appetite (Gil et al., 2013), therefore the possibility exists that
61 changes in the levels or function of this protein could be potentially associated to
62 pathological conditions where problematic eating behaviours are expected to play a key
63 role, i.e. the food addiction phenotype of obesity (Davis et al., 2011). This association
64 could extend to substance use disorders (SUD), if we bear in mind the close relationship
65 reported between the neurobiology of food and drug addiction (Volkow et al., 2013).
66 According to this idea, previous studies in non-human primates revealed that chronic
67 treatment with cocaine alters clusterin gene expression in the nucleus accumbens, a
68 brain area deeply involved in different kind of addictions (Freeman et al., 2001). Recent
69 reports of human studies are in agreement with these findings: thus, salivary levels of
70 clusterin in nicotine addicts depended on the length of tobacco use and the number of
71 daily cigarettes consumed, and decreased after smoking cessation (Pallardo-Fernández
72 et al., 2018). Up to our knowledge the possible consequences of genetic variability in
73 the clusterin gene on the risk of developing addictions have not been studied, despite the
74 fact that this variability is known to be relevant in other diseases where clusterin is also
75 involved, i.e. Alzheimer's disease (Foster et al., 2019). Accordingly, this work has
76 explored possible associations between selected single nucleotide polymorphisms
77 (SNPs) of the human clusterin gene and SUD.

78

79 **Materials and Methods**

80 Genetic variants of the clusterin gene were studied in 499 subjects diagnosed of SUD
81 according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text
82 rev.; American Psychiatric Association, 2000) and 500 control subjects (table 1). The
83 SUD group included patients that abused alcohol, cocaine or both drugs with
84 predomination of males, which is in accordance with the reported sex-biased proportion
85 of addicts that seek treatment (European Monitoring Centre for Drugs and Drug
86 Addiction, 2019).

87 DNA samples were collected and processed following standard operating procedures
88 with the appropriate approval of the ethical and scientific committees of the biobanks
89 involved and San Pablo CEU University (USP 191-17). Samples from drug addicts
90 were provided by the Spanish Biobank of the Addiction Disease Network (Biobanco
91 RTA), integrated in the Valencian Biobanking Network (Spain); these samples were
92 prepared by extracting genomic DNA from peripheral blood using the Real Blood DNA
93 kit (Durviz-Real Laboratory SL, Valencia, Spain) following manufacturer's
94 instructions. Briefly, the protocol consists in a four-step process: lysis of red blood cells,
95 lysis of white blood cells followed by RNA digestion, protein precipitation that leaves
96 DNA in the supernatant, and DNA concentration and purification by isopropanol
97 precipitation. The quantity and quality of the obtained DNA was measured by
98 spectrophotometry using a NanoDrop 1000 spectrophotometer (Thermo Fisher
99 Scientific, Wilmington DE, USA). DNA samples were taken to a final concentration of
100 50 ng/ μ l and stored at -80 °C. Samples from control subjects were provided by the
101 National DNA Bank Carlos III (BNADN, Spain); genomic DNA was also obtained in
102 this facility from peripheral blood, using the Genra Puregene Blood kit (Qiagen,
103 Vedbaek, Denmark). The steps were similar to those followed in the former procedure:

104 red blood cell lysis followed by white cell lysis, protein precipitation and DNA
105 precipitation with isopropanol. The DNA obtained was washed with 70% ethanol,
106 resuspended in DNA Hydration Solution (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH = 7-8),
107 normalized to 100 ng/ μ l and stored at -80 °C. The concentration and purity of the DNA
108 was determined with a NanoDrop 2000c spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific,
109 Wilmington DE, USA). A ratio of 260nm/280nm absorbances higher than 1.8 was
110 considered indicative of optimal quality, and integrity was confirmed by loading 1 μ l of
111 the samples in 0.7% agarose gel to check the presence of a single band after
112 electrophoresis.

113 Genomic DNA samples were sent to the Spanish National Center for Genotyping
114 (CEGEN-PRB3-ISCI) to study 44 SNPs of the clusterin gene with a minor allele
115 frequency greater than 5% that were selected from the dbSNP database (National Center
116 for Biotechnology Information NCBI, USA) (table 2). Samples were normalized to 20
117 ng DNA/ μ l with Milli Q water in a Evo Freedom liquid handling robot (Tecan,
118 Männedorf, Switzerland), then analysed by using a multiplexing platform (Sequenom
119 iPLEX Gold, Agena Bioscience, San Diego CA, USA) based on a simple single-base
120 primer extension assay and Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation, Time-of-
121 Flight mass spectrometry (MALDI-TOF) for allelic discrimination. Briefly, polymerase
122 chain reaction (PCR) primers were designed in a region of approximately 100 base pairs
123 around each SNP of interest, and an extension primer was designed immediately
124 adjacent to the SNP; PCR products were single-nucleotide-extended using
125 dideoxynucleotide triphosphates (ddNTPs) with some of their atoms substituted in order
126 to generate weight differences between alleles. Mass spectrometry was then used for
127 allele differentiation by weight (Ragoussis et al., 2006).

128 The genotypes of drug addicts were compared to those of controls to investigate SNPs
129 associated with SUD by using logistic regression. The model obtained fitted with data
130 as shown by the Log Likelihood ratio test ($p = 4.39 \times 10^{-17}$), Nagelkerke's R^2 (0.31) and
131 the percentage of subjects properly classified by the adjusted logistic model (70%). The
132 level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

133

134 **Results**

135 Table 3 depicts four clusterin gene polymorphisms and the corresponding genotypes
136 that were found to be significantly associated with the presence of SUD. As it is shown,
137 three of these SNPs were located within the signal peptide exon, while the remaining
138 one was intronic.

139

140 **Discussion**

141 The results obtained clearly show the existence of associations between several clusterin
142 gene variants and the presence of SUD. Some Odds Ratios reached high values, which
143 is expected when the corresponding genotype is highly predominant in the total sample
144 (Cerdeira et al., 2013). These associations further extend the hypothesis that clusterin
145 could be a relevant protein in addiction, as it was suggested by the antecedents
146 previously commented (Freeman et al., 2001; Pallardo-Fernández et al., 2018;
147 Rodríguez-Rivera et al., 2019). A biological interpretation of these results cannot be yet
148 provided, bearing in mind that the functional consequences of the genetic variants
149 detected are largely unknown and thus require additional, specific work to be fully
150 understood. Despite of this, it is important to note that rs867232, rs867231 and
151 rs9331896 could impact the signal peptide function, and hence could influence clusterin

152 transportation and cellular location (Jarjanazi et al., 2008). By turn, the intronic SNP
153 rs11787077 could affect splicing.

154 A neuroprotective role has been proposed for clusterin after being studied in models of
155 neuronal damage induced by ischemia (May et al., 1992), β -amyloid deposition (Boggs
156 et al., 1996), excitotoxicity (Park et al., 2007) and trauma (Huang et al., 2016).
157 Accordingly, those genotypes linked to altered clusterin function could affect the
158 vulnerability to suffer different diseases related with neuronal injury, such as dementia
159 and drug addiction. In fact, the latter parallelism is observed in the case of rs9331896,
160 since the T allele is associated with higher risk of both SUD and Alzheimer's disease
161 (Lambert et al., 2013), as well as other kinds of dementia (Nordestgaard et al., 2018).
162 We did not find in the literature additional associations between the remaining three
163 SNPs identified in our study and any other disease. All these findings strongly
164 recommend further investigations on the role of clusterin gene variants and clusterin
165 function in drug addiction.

166

167 **Acknowledgements**

168 This work was supported by the Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
169 (Plan Nacional sobre Drogas, PNSD 2016I025), Spain. We want to particularly
170 acknowledge the patients, the biobanks BNADN and Biobanco RTA (integrated in
171 Valencian Biobanking Network) for its collaboration, as well as Prof. Santiago Angulo
172 for helpful statistical advice. The genotyping service carried out at CEGEN-PRB3-
173 ISCIII is supported by grant PT17/0019 of the PE I+D+i 2013-2016, funded by ISCIII
174 and ERDF.

175

176 **References**

177 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders
178 (4th ed., text rev.). Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.

179 Boggs LN, Fuson KS, Baez M, Churgay L, McClure D, Becker G, May PC . Clusterin
180 (Apo J) protects against in vitro amyloid-beta (1-40) neurotoxicity. *J. Neurochem.* 1996;
181 67 (3), 1324-1327.

182 Cerda J, Vera C, Rada G. Odds ratio: theoretical and practical issues. *Rev. Med. Chile*
183 2013; 141, 1329-1335.

184 Davis C, Curtis C, Levitan RD, Carter JC, Kaplan AS, Kennedy JL. Evidence that 'food
185 addiction' is a valid phenotype of obesity. *Appetite* 2011; 57 (3), 711-717.

186 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report
187 2019: Trends and Developments. Brussels: Publications Office of the European Union;
188 2019.

189 Foster EM, Dangla-Valls A, Lovestone S, Ribe EM, Buckley N. Clusterin in
190 Alzheimer's disease: mechanisms, genetics, and lessons from other pathologies. *Front.*
191 *Neurosci.* 2019; 13, 164.

192 Freeman WM, Nader MA, Nader SH, Robertson DJ, Gioia L, Mitchell SM, Daunais JB,
193 Porrino LJ, Friedman DP, Vrana KE. Chronic cocaine-mediated changes in non-human
194 primate nucleus accumbens gene expression. *J. Neurochem.* 2001; 77 (2), 542-549.

195 Gil SY, Youn BS, Byun K, Huang H, Namkoong C, Jang PG, Lee JY, Jo YH, Kang
196 GM, Kim HK, Shin MS, Pietrzik CU, Lee B, Kim YB, Kim MS. Clusterin and LRP2
197 are critical components of the hypothalamic feeding regulatory pathway. *Nat. Commun.*
198 2013; 4, 1862.

- 199 Huang Z, Cheng C, Jiang L, Yu Z, Cao F, Zhong J, Guo Z, Sun X. Intraventricular
200 apolipoprotein ApoJ infusion acts protectively in Traumatic Brain Injury. *J. Neurochem.*
201 2016; 136 (5), 1017-1025.
- 202 Jarjanazi H, Savas S, Pabalan N, Dennis JW, Ozcelik H. Biological implications of
203 SNPs in signal peptide domains of human proteins. *Proteins* 2008; 70 (2), 394-403.
- 204 Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R et al. Meta-analysis of
205 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat.*
206 *Genet.* 2013; 45 (12), 1452-1458.
- 207 May PC, Robison P, Fuson K, Smalstig B, Stephenson D, Clemens JA. Sulfated
208 glycoprotein-2 expression increases in rodent brain after transient global ischemia.
209 *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1992; 15 (1-2), 33-39.
- 210 Nordestgaard LT, Tybjaerg-Hansen A, Rasmussen KL, Nordestgaard BG, Frikke-
211 Schmidt R. Genetic variation in clusterin and risk of dementia and ischemic vascular
212 disease in the general population: Cohort studies and meta-analyses of 362,338
213 individuals. *BMC Medicine* 2018; 16 (1), 39.
- 214 Pallardo-Fernández I, Iglesias V, Rodríguez-Rivera C, González-Martín C, Alguacil LF.
215 Clusterin as a potential biomarker of tobacco dependence / addiction. 3rd ENSP-CNPT
216 International Conference on Tobacco Control. *Tob. Prev. Cessation Suppl:* 74.
217 European Network for Smoking and Tobacco Prevention; 2018, p74.
- 218 Park CH, Kim YS, Lee HK, Kim YH, Choi MY, Jung DE, Yoo JM, Kang SS, Choi
219 WS, Cho GJ. Citicoline reduces upregulated clusterin following kainic acid injection in
220 the rat retina. *Curr. Eye Res.* 2007; 32 (12), 1055-1063.

221 Ragoussis J, Elvidge GP, Kaur K, Colella S. Matrix-Assisted Laser
222 Desorption/Ionisation, Time-of-Flight Mass Spectrometry in Genomics Research. PLoS
223 Genetics (2006); 2 (7), e100.

224 Rodríguez-Rivera C, Pérez-García C, Muñoz-Rodríguez JR, Vicente-Rodríguez M,
225 Polo F, Ford RM, Segura E, León A, Salas E, Sáenz-Mateos L, González-Martín C,
226 Herradón G, Beato-Fernández L, Martín-Fernández J, Alguacil LF. Proteomic
227 identification of biomarkers associated with eating Control and bariatric surgery
228 outcomes in patients with morbid obesity. World J. Surg. 2019; 43 (3), 744-750.

229 Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD. The addictive dimensionality of obesity.
230 Biol. Psychiatry 2013; 73 (9), 811-818.

231

232 **Table 1.** Main characteristics of the subjects included in the study. Numbers represent
233 means \pm SD.

	Drug addicts	Controls
Sex (females : males)	108 : 391	250 : 250
Age (years)	44.4 \pm 10.6	40.2 \pm 3.9
Body mass index (kg/m ²)	25.4 \pm 4.6	26.2 \pm 4.4
Length of drug consumption (years)	21.8 \pm 11.4	
Severity of drug dependence (SDSS/DSM-IV score)	7.5 \pm 3.1	

234

235

236 **Table 2.** SNPs selected for this study. MAF, Minor Allele Frequency

SNP	Locus	MAF	Type	Wild allele
<i>rs4732729</i>	15319638	0.4726	A/C	C
<i>rs9331936</i>	15315658	0.0653	A/C	A
<i>rs9331931</i>	15316250	0.1478	C/G	C
<i>rs9331930</i>	15316440	0.2636	A/C	C
<i>rs9331923</i>	15319409	0.0581	C/T	C
<i>rs7812347</i>	15318331	0.2640	A/G	A
<i>rs60056423</i>	15317351	0.1480	A/C	C
<i>rs66969288</i>	15317786	0.1480	A/G	G
<i>rs76604252</i>	15319510	0.0597	C/T	T
<i>rs9331908</i>	15321764	0.4734	A/G	G
<i>rs73679246</i>	15321302	0.0715	A/G	G
<i>rs9331888</i>	15327008	0.3335	C/G	G
<i>rs34109053</i>	15328743	0.2198	A/G	G
<i>rs72417182</i>	15329066:15329067	0.2961	--/AG	-
<i>rs17515931</i>	15328342	0.2105	A/C	C
<i>rs73231005</i>	15328924	0.2109	C/G	C
<i>rs867230</i>	15326649	0.3247	A/C	C
<i>rs545243</i>	15328286	0.0603	G/T	G
<i>rs546076</i>	15328357	0.0529	C/T	C
<i>rs867232</i>	15325329	0.1290	C/T	T
<i>rs9331892</i>	15326151	0.0571	C/T	C
<i>rs867231</i>	15325538	0.1264	C/G	C
<i>rs2070926</i>	15325967	0.2352	C/G	C
<i>rs9331896</i>	15325832	0.3828	T/C	C
<i>rs4732731</i>	15334320	0.0673	C/T	C
<i>rs9331950</i>	15312828	0.1030	C/T	C
<i>rs9331949</i>	15312832	0.0966	A/G	A
<i>rs9331942</i>	15313260	0.1200	C/T	T
<i>rs73679247</i>	15323778	0.0731	A/C	A
<i>rs1532277</i>	15324327	0.2360	C/T	C
<i>rs1532278</i>	15324461	0.2636	C/T	C
<i>rs1982229</i>	15332745	0.2342	C/T	T
<i>rs2279590</i>	15314399	0.2406	A/G	G
<i>rs3087554</i>	15313588	0.2420	A/G	G
<i>rs11787077</i>	15323458	0.3786	C/T	T
<i>rs10503814</i>	15312721	0.0575	C/T	C
<i>rs11136000</i>	15322665	0.3782	C/T	T
<i>rs1532276</i>	15324303	0.3706	C/T	T
<i>rs4236673</i>	15323075	0.2346	A/G	G
<i>rs7982</i>	15320627	0.3355	C/T	C
<i>rs9314349</i>	15332348	0.2330	A/G	G
<i>rs9331905</i>	15322390	0.1348	A/G	A
<i>rs9331902</i>	15323947	0.0715	A/G	G
<i>rs536332</i>	15333913	0.3117	A/G	A

238 **Table 3.** Clusterin gene variants significantly associated with drug use disorder. +,
 239 increased risk; -, decreased risk; OR = odds ratio; c.i. = 95% confidence interval

240

SNP	Locus	Association	Genotype	OR	c.i.
<i>rs867232</i>	Signal peptide exon	-	A_	0.24	0.06 – 1.00
			AA	0.12	0.03 – 0.50
<i>rs867231</i>	Signal peptide exon	+	G_	4.38	1.08 – 17.72
			GG	8.76	2.16 – 35.44
<i>rs11787077</i>	UTR / intron	+	T_	4.39	1.48 – 13.01
			TT	8.79	2.97 – 26.02
<i>rs9331896</i>	Signal peptide exon	-	C_	0.26	0.09 – 0.77
			CC	0.13	0.04 – 0.38

241