

11241

41



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA, PSICOLOGIA Y SALUD MENTAL

FACTORES GENETICOS IMPLICADOS EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRIA
P R E S E N T A :
DRA. MA. LUISA MOYA PALAZUELOS

276275

ASESORES DE TESIS: DR. HUMBERTO NICOLINI

DR. FRANCISCO PAEZ AGRAZ



MEXICO, D.F.

PSICOLOGIA MEDICA
FEBRERO 2000
DEPTO. DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL
U. N. A. M.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**PROYECTO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN PSIQUIATRIA**

**NOMBRE DEL PROYECTO :FACTORES GENETICOS IMPLICADOS EN EL
TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO**

NOMBRE DE LA ALUMNA : MA LUISA MOYA PALAZUELOS

TUTORES


DR. FRANCISCO PAEZ AGRAZ

HOSPITAL PSIQUIATRICO

FRAY BERNARDINO

TUTOR METODOLOGICO


DR HUMBERTO NICOLINI

INSTITUTO MEXICANO

DE PSIQUIATRIA

TUTOR TEORICO

INVESTIGACION CLINICA Y GENETICA DEL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

I.- ANTECEDENTES:

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se manifiesta por la presencia de dos síntomas principales. En primer lugar las obsesiones que son ideas persistentes o bien pensamientos o imágenes o impulsos que se experimentan como intrusivos, es decir ajenos a la voluntad de las personas y generalmente con temas que ocasionan gran sufrimiento a quien los padece. Otra característica de estos pensamientos es que se manifiestan de manera repetitiva y por periodos prolongados de tiempo de manera que en ocasiones cursa con gran incapacidad debido al tiempo dedicado a dichas ideas.

Con gran frecuencia las obsesiones se acompañan de conductas que se ejecutan también de manera repetitiva, estereotipada y que se perciben como innecesarias; a estas conductas se les conoce como compulsiones y constituye el otro síntoma cardinal de la enfermedad. Al igual que las obsesiones las conductas compulsivas consumen gran cantidad de tiempo y frecuentemente dichos actos se realizan en respuesta a una obsesión. Las conductas compulsivas disminuyen un poco la intensidad de la ansiedad que causan los pensamientos obsesivos. Por el contrario favorecen la persistencia del padecimiento y que su intensidad sea mayor, debido a la gran incapacidad y sufrimiento que ocasiona la presencia simultanea de los dos síntomas.

I.1.- EPIDEMIOLOGIA:

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es una enfermedad que ha sido reconocida desde hace varios siglos que hasta hace poco había sido vista como una rara enfermedad y había gran resistencia a la intervención psiquiátrica. De acuerdo con los datos epidemiológicos de Estados Unidos se presume que tiene una prevalencia a lo largo de la vida del 2-3 % en la población general (Karno 1987).

Es decir que en México si estas cifras se extrapolan y se estiman sobre la población total existen más de dos millones de personas afectadas por esta enfermedad (Nicolini 1996). El TOC hace su aparición en los primeros años de la vida adulta y es muy raro que inicie después de los 50 años de edad.

También se ha descrito que los varones tienen una edad de inicio del padecimiento más temprana, en mujeres con frecuencia se describe la aparición del padecimiento después del primer embarazo. Así cuando se estima el sexo por el número de individuos afectados después de la segunda década las cifras son similares, por lo que se ha establecido que este padecimiento se observa en igual proporción en hombres y mujeres. Se trata de una enfermedad de elevada prevalencia que se subdiagnostica incluso en las Instituciones de Atención dedicadas a la Salud Mental. Así mismo la prevalencia de TOC es dos veces más frecuente que la esquizofrenia (Nicolini 1996). Y constituye el cuarto diagnóstico psiquiátrico más frecuente después de las fobias, trastorno de abuso de sustancias y trastorno depresivo mayor.

1.2.- COMORBILIDAD:

Se ha visto que existe una importante serie de síndromes psiquiátricos presentes al mismo tiempo que el TOC, los cuales se les denomina comórbidos. Dentro de estos síndromes los más frecuentes son : la depresión (de la cual se sabe que hasta el 80 % de los individuos TOC llegan a cumplir criterios diagnósticos para esta), el síndrome o Trastorno de la Tourette (TT) (aproximadamente el 70 % con TT cumple también con los criterios diagnósticos para TOC, mientras que por el contrario, hasta un 40 % de los pacientes con TOC también presenta TT), Tics Motores y vocales Crónicos (TCMV) (los pacientes con TOC tiene una prevalencia de este padecimiento dos veces mayor que la población general) trastorno de ansiedad y anorexia nervosa (hasta un 10 % de los pacientes con TOC la presentan), personalidad obsesivo compulsiva (hasta un 7 %) tricotilomanía , trastorno dismórfico corporal , esquizofrenia (hasta un 11%), hipocondriasis, despersonalización, bulimia, juego patológico, trastorno límite de la personalidad, onicofagia, trastorno delirante, corea de Sydenham , enfermedad de Parkinson , epilepsia y autismo.

Todos estos padecimientos de comorbilidad con el TOC constituyen lo que se ha denominado el espectro obsesivo compulsivo (Nicolini 1996), el cual comparte como común denominador, una falta de habilidad para inhibir conductas repetitivas. Esta hipótesis del espectro obsesivo compulsivo plantea la posibilidad del padecimiento sea la expresión de una misma enfermedad, que pudiera compartir una base etiológica común, es decir que pudiera ser regulada por un mismo gen o grupo de genes. Sin embargo este amplio grupo de síntomas no puede considerarse como un diagnóstico, propiamente dicho pues es considerada una hipótesis la cual esta por demostrarse.(Paul 1994).

De esta manera haciendo un intento de estudiar detenidamente la probable relación de TOC con la variedad de síntomas comórbidos que forman parte del espectro que integran el espectro obsesivo compulsivo, surge la necesidad de proponer un enfoque en el estudio del TOC, donde cada padecimiento se analice por separado, comparando así tanto las características clínicas como genéticas que pudieran compartir el TOC con cada uno de los padecimientos comórbidos.

Tomando en cuenta este enfoque, resulta importante destacar la posible relación del TOC con uno de los padecimientos comórbidos que más llama la atención en la investigación: los tics. Esta consideración no pretende ignorar en ningún momento el resto de los padecimientos que conforman el resto del espectro obsesivo compulsivo, ni tampoco el TOC propiamente dicho. De esta forma se puede decir que los tics suelen tener una prevalencia relativamente frecuente, ya se sabe que la del TT es de 4-5 casos por 10.000 personas con una relación hombre mujer de 3:1 (Kaplan 1996). Por su parte los TCMV tienen una prevalencia de 1-2 % de la población general, es decir de 100 a 1000 veces más frecuente que el TT con una proporción hombre mujer, igualmente de 3:1. De esta manera podemos ver que los TCMV comparten una prevalencia muy semejante a la del TOC (4 % vs 3 %), mientras que la prevalencia del TT contra TOC (0.04 % vs 3 %) es más heterogénea. Estos datos harían suponer que dentro del subgrupo de pacientes TOC con tics se esperaría ver más pacientes con TOC con TCMV que con TT.

I.3.- LOCALIZACION ANATOMICA DE LA LESION:

Con frecuencia se ha consignado el paralelismo de TOC con la presencia de lesiones en el sistema nervioso central o con la presencia de ciertas enfermedades del sistema nervioso. La efectividad de la psicocirugía para aliviar a un 30 % de los pacientes con TOC resistentes a tratamiento farmacológico exhibe otro dato a favor de la localización neurológica del padecimiento. Los estudios de imagenología sustentaron las observaciones anteriores de una localización anatómica. Luxenberg y colaboradores encontraron en Tomografía por Computadora de 10 pacientes TOC que el volumen del núcleo caudado se encontraba disminuido en comparación con los controles. Por otro lado mediante la técnica de imágenes dinámicas como la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP), Baxter y colaboradores encontraron que 14 pacientes con TOC que sus índices metabólicos se encontraban significativamente aumentados en el giro orbital izquierdo con respecto a aquel en el hemisferio ipsilateral, estuvo significativamente elevado al compararlo con los controles y sujetos con depresión, además de encontrarse un aumento en ambos núcleos caudados de la actividad metabólica.

Otras estructuras del lóbulo frontal (corteza anterior y corteza prefrontal) y de los ganglios basales han sido consideradas en otros estudios de acuerdo a la información anterior la corteza prefrontal derecha es el sitio donde podría asentarse la lesión anatómica del TOC . (Nicolini 1996).

I.4.- ESTUDIOS NEUROPSICOLOGICOS :

Por su parte los estudios neuropsicologicos aun no han podido ser explicados uniformemente, por lo que los resultados hasta ahora obtenidos no han sido contundentes en cuanto a la identificación de un síndrome preciso acompañante del TOC. Por otro lado existe una serie de hallazgos frecuentes como son las alteraciones visoespaciales, así como las alteraciones en los lóbulos frontales, que aun no definen un síndrome y que se han encontrado en pacientes con TOC.

I.5.- ESTUDIOS BIOQUIMICOS:

Desde el punto de vista farmacológico, se ha visto que los neurotransmisores más involucrados en la fisiopatología del TOC han sido la serotonina y la dopamina (Goodman et al, 1990) . Por ejemplo en los pacientes con TOC se vio una respuesta al tratamiento farmacológico con Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (IRS) mejoran la sintomatología en un 30 al 50 % de los casos, respuesta más elevada a la observada con los controles. Sin embargo en un 50 al 70 % de los casos la sintomatología no mejora con dicho tratamiento, mientras que los pacientes que además de recibir un IRS reciben un antagonista dopaminérgico manifiestan un resultado más alentados (Mac Dougle et al 1990; Orozco 1995). Por otro lado se ha visto que la risperidona un antagonista mixto (para receptores 5HT₂,D₂,D₃,D₄) ha mostrado mejoría de la sintomatología en algunos pacientes con TOC más aun si se da una terapia combinada (risperidona y IRS), misma que ha mostrado una importante mejoría en algunos pacientes con TOC y tics y algún trastorno del espectro psicótico.

Otros datos resultan coherentes al relacionarlos y al analizarlos con estudios de trastornos con tics, pues se sabe que en caso de estos últimos existe una importante afección del sistema dopaminérgico (Mac Dougle et al, 1994; Maraziti et al 1991) . Esto se debe a que se ha visto, que en algunos casos los fármacos antagonistas al

sistema dopaminérgico disminuyen o eliminan los tics y los estimulantes dopaminérgicos los pueden exacerbar. (Kaplan 1996) .

I.6.- EVIDENCIAS GENÉTICAS:

Desde un enfoque molecular en ciertos estudios genéticos se ha visto una concordancia significativamente mayor de padecer el TOC entre los gemelos monocigotos comparada con los dicigóticos (Kaplan 1996, Nicolini 1996). Además en este mismo contexto se ha visto que el 35 % de los familiares de primer grado de los pacientes con TOC también presentan dicho padecimiento (Kaplan, 1996). Estos datos no solo son interesantes por si mismos, si no que su interés aumenta aun más así comparamos como los pacientes que padecen tics tienen un patrón de herencia similar al TOC. De esta forma el TT ha mostrado también una mayor concordancia de ser padecido entre gemelos monocigóticos contra los dicigóticos (Nicolini 1996). También se ha encontrado evidencia de que los hijos de las madres con TT o TCMV presentan mayor riesgo de padecer la misma enfermedad a lo largo de la vida, comparado con la población general (Nicolini ,1996 ; Stiengard 1992).

Estos y otros estudios genéticos relacionados con el TOC indican una importante posibilidad de que esta enfermedad efectivamente este involucrada con una etiología genética. Sin embargo las estrategias metodológicas que han aparecido dentro de la psiquiatría genética, han ido variando a través del tiempo, con el fin de que llegue a una comprensión cada vez más precisa del padecimiento así que su interrelación con la gamma de patologías que constituye el supuesto espectro obsesivo compulsivo. Así una de las primeras metodologías que se utilizaron en este campo fue el ENLACE GENICO (linkage) clásico, el cual tiene por objeto identificar un posible gen causal de determinada patología genética. En este caso de establecer la posibilidad de que dos alelos (el alelo de la enfermedad y el alelo marcador) se segregen juntos a través de la descendencia de cada familia, basados en la hipótesis de que sus loci se encuentran muy cercanos el uno del otro. Por lo tanto si se detecta un enlace génico entre un marcador genético y la enfermedad se deduce que se ha encontrado el gen etiológicamente responsable de la enfermedad (Nicolini 1996).

Hay algunos estudios de TOC y tics en los que pudiera encontrarse un modelo de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida , y hasta ahora este enfoque no ha podido determinar la etiopatogenia del TOC ni del trastorno con tics, entre otros (Paul, 1996).Este es un problema muy frecuente en psiquiatría pues las enfermedades psiquiátricas suelen ser por un lado multifactoriales , y por el otro suelen tener un mecanismo psiconeurofisiológico muchas veces desconocido y complejo, por lo que se hace difícil obtener concretos a través de estrategias multicausales.

Por todo esto se ha pensado en una búsqueda con un enfoque distinto donde se intente estudiar al TOC como una enfermedad oligo o poligenética .

Ante esta situación ha surgido una posible alternativa metodológica que si bien no representa la solución al cuestionamiento de poder identificar la etiología genética del TOC y sus correlaciones con otras patologías incluyendo los tics, así asegura una nueva forma de abarcar el problema. Esta alternativa la constituyen los estudios de ASOCIACION, los cuales tratan de identificar los genes con efectos discretos, que participan conjuntamente para generar determinados trastornos complejos (Rich , 1996). Por ejemplo para el caso del estudio del TOC y su comorbilidad con tics, se han utilizado marcadores en las regiones polimórficas de los genes que codifican diferentes proteínas relacionadas con el funcionamiento de las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas . De los estudios realizados en los pacientes con TOC con o sin tics, no

se ha observado asociación alelica para el polimorfismo MscI del receptor dopaminérgico D3 (Catalano, 1994). Tampoco se encontraron cambios estructurales en la secuencia de tres de los exones del gene DRD2 en muestras obtenidas en sujetos con TOC (Noveliti, 1994) ni el gene D4 para el receptor de dopamina en relación al TT. Sin embargo han resultado de particular interés los siguientes resultados, igualmente obtenidos a partir de los genes receptores dopaminérgicos : 1) es el caso de la asociación alelica positiva para variantes moleculares al sistema polimórfico DRD2 / TaqI-A en relación con el TT (Comings ,1991) ; así como también para 2) una forma alelica para el sistema VNTR (número de variables de repeticiones en tandem) el cual esta presente con una secuencia del gen DRD4 en TT (Catalano, 1994).

La experiencia en México en lo que concierne a los pacientes con TOC, ha sido por una parte analizar las variantes moleculares de los genes a los receptores D2 y D3 a dopamina y para el receptor serotoninérgico 5HT2A (Nicolini, 1996). Los resultados obtenidos en dichas investigaciones no mostraron ninguna diferencia entre los pacientes TOC contra los controles.

Dentro de este mismo estudio al analizar la frecuencia del gen DRD4, específicamente en su región VNTR, tampoco se encontró diferencia entre los pacientes TOC y los controles, sin embargo en aquellos pacientes que además de tener TOC presentaban tics comórbidos si había una mayor frecuencia del uno de los fragmentos del VNTR : el de 7 repeticiones (alelo 7) (Cruz, 1996).

Esta variante de 7 repeticiones (7R) del polimorfismo VNTR del gene DRD4, además de mostrar las posibles asociaciones arriba mencionadas llama mucho la atención por que es uno de los primeros genes encontrados, que codifica para un receptor y tiene cualidades distintas a otros, esto es, se compone de un polimorfismo de (48 pb) genotípico y fenotípico es decir, este polimorfismo el cual se puede repetir de dos a diez veces se expresa en el receptor DRD4 para dopamina, mostrando así una distinta funcionalidad dependiendo de las repeticiones contenidas en dicho gen y por supuesto en dicha proteína. Por otra parte se ha visto la localización del polimorfismo esta ubicada en el tercer exon del gene para el receptor DRD4 el cual se predice codifica para la tercera asa citoplasmática del receptor la que por analogía con otros receptores pertenecientes a la misma familia, parece ser el sitio de enlace para la proteína G (Van et al 1992).

Continuando, por un lado, con el estudio de asociación arriba mencionado , y aunado por el otro, otra estrategia más la cual constituye una metodología cuadyuvante a la primera , con características no paramétricas , surge el DESEQUILIBRIO DE SPIELMAN (Spielman et al, 1993) . Esta prueba permite utilizar la información de la familia para comparar directamente la frecuencia de los alelos que son transmitidos por los padres a sus hijos afectados (disease alleles) en comparación con aquellos que no son transmitidos (control alleles) Esto evita el posible sesgo de estratificación poblacional que surge en los estudios de asociación al comparar casos y controles . Así mismo esta metodología exige que todos los sujetos y su familiares tengan un mismo origen étnico. Pues se ha visto que las frecuencias alelicas de los distintos genes estudiados con pacientes mexicanos son diferentes a los descritos en otras poblaciones. Por ejemplo en el caso del sistema polimórfico TaqIA del receptor D2 a dopamina en sujetos en población urbana de origen mexicano se han visto diferencias al compararlos con los alelos de los caucásicos blancos, asiáticos y negros (Barr , 1993). Pero semejanzas con los grupos indígenas de los Estados Unidos, América Central y Sudamérica. Esta selección de pacientes evita asociaciones causales poco sólidas o difíciles de replicar , que se ha visto cuando no se toma el origen étnico de la familia.

Finalmente cabe mencionar de que existe evidencia experimental la cual apoya la presencia de un COMPONENTE GENETICO en la estructura de personalidad humana . Cloninger Cr planteo un modelo el cual define el temperamento (componente genético de la personalidad a partir de cuatro características: Búsqueda de novedades, evitación al daño, dependencia a la recompensa, y persistencia. (Cloninger , 1987). Investigaciones recientes han sugerido asociación entre la posesión de variantes moleculares de ciertos genes y algunos de estos rasgos temperamentales .Específicamente han reportado para el polimorfismo VNTR del DRD4 una asociación significativa entre el alelo 7 y la búsqueda de novedades (Benjamin et al ,1996) .En base al modelo multidimensional descrito por Cloninger se puede aplicar el Inventario de Temperamento y Carácter (ITC) cuya versión en español ha sido validada por el grupo del laboratorio de Investigación del Instituto Mexicano de Psiquiatría (Sánchez y Carmona , 1996) .

II.- HIPOTESIS:

Los pacientes que presentan TOC y también tics tienen una relación con el gen DRD4 a dopamina específicamente con el alelo 7.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

Los datos disponibles están de acuerdo de que el TOC tiene un componente genético importante, se sabe de que el gen y su expresión proteica el receptor DRD4 para la dopamina , específicamente la región polimorfica VNTR con 7 repeticiones esta posiblemente involucrada con el TOC y su comorbilidad con el trastorno con tics (TT y TCMV). Sin embargo se desconoce cuales son las características clínicas, así como la heredabilidad y la asociación alelica entre dicha región polimorfica y este probable subgrupo de pacientes que a partir de una muestra estadísticamente significativa en pacientes y sus padres mexicanos.

Las investigaciones que se han estado realizando actualmente en el Instituto Mexicano de Psiquiatría, han arrojado resultados contundentes por lo que el propósito de este estudio es continuar con las investigaciones previas, para así ampliar el universo de trabajo, teniendo una muestra mayor por lo que el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez en conjunto con el Instituto Mexicano de Psiquiatría llevará a cabo un estudio familiar a los pacientes con este padecimiento.

IV.- JUSTIFICACION:

Con estos antecedentes resulta de particular interés investigar la asociación genética y clínica de los pacientes con TOC y tics, con una muestra estadísticamente significativa en las familias mexicanas, que confirme datos de investigaciones previas en las que se han utilizado como método estadístico el estudio de casos y controles, mismo que como ya se dijo corre el riesgo metodológico de dar sesgo por estratificación poblacional pues no considera la capacidad de transmisión genética de las enfermedades en cuestión como lo hace el método de desequilibrio de Spielman. Por otro lado la asociación con el rasgo temperamental de búsqueda de novedades y el alelo 7R, resulta un interrogante a que debe explorarse en esta muestra en particular , a través de la aplicación del Inventario de Temperamento y Carácter.

II.- HIPOTESIS:

Los pacientes que presentan TOC y también tics tienen una relación con el gen DRD4 a dopamina específicamente con el alelo 7.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

Los datos disponibles están de acuerdo de que el TOC tiene un componente genético importante, se sabe de que el gen y su expresión proteica el receptor DRD4 para la dopamina , específicamente la región polimorfica VNTR con 7 repeticiones esta posiblemente involucrada con el TOC y su comorbilidad con el trastorno con tics (TT y TCMV). Sin embargo se desconoce cuales son las características clínicas, así como la heredabilidad y la asociación alelica entre dicha región polimorfica y este probable subgrupo de pacientes que a partir de una muestra estadísticamente significativa en pacientes y sus padres mexicanos.

Las investigaciones que se han estado realizando actualmente en el Instituto Mexicano de Psiquiatría, han arrojado resultados contundentes por lo que el propósito de este estudio es continuar con las investigaciones previas, para así ampliar el universo de trabajo, teniendo una muestra mayor por lo que el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez en conjunto con el Instituto Mexicano de Psiquiatría llevará acabo un estudio familiar a los pacientes con este padecimiento.

IV.- JUSTIFICACION:

Con estos antecedentes resulta de particular interés investigar la asociación genética y clínica de los pacientes con TOC y tics, con una muestra estadísticamente significativa en las familias mexicanas, que confirme datos de investigaciones previas en las que se han utilizado como método estadístico el estudio de casos y controles, mismo que como ya se dijo corre el riesgo metodológico de dar sesgo por estratificación poblacional pues no considera la capacidad de transmisión genética de las enfermedades en cuestión como lo hace el método de desequilibrio de Spielman. Por otro lado la asociación con el rasgo temperamental de búsqueda de novedades y el alelo 7R, resulta un interrogante a que debe explorarse en esta muestra en particular , a través de la aplicación del Inventario de Temperamento y Carácter.

II.- HIPOTESIS:

Los pacientes que presentan TOC y también tics tienen una relación con el gen DRD4 a dopamina específicamente con el alelo 7.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

Los datos disponibles están de acuerdo de que el TOC tiene un componente genético importante, se sabe de que el gen y su expresión proteica el receptor DRD4 para la dopamina , específicamente la región polimorfa VNTR con 7 repeticiones esta posiblemente involucrada con el TOC y su comorbilidad con el trastorno con tics (TT y TCMV). Sin embargo se desconoce cuales son las características clínicas, así como la heredabilidad y la asociación alelica entre dicha región polimorfa y este probable subgrupo de pacientes que a partir de una muestra estadísticamente significativa en pacientes y sus padres mexicanos.

Las investigaciones que se han estado realizando actualmente en el Instituto Mexicano de Psiquiatría, han arrojado resultados contundentes por lo que el propósito de este estudio es continuar con las investigaciones previas, para así ampliar el universo de trabajo, teniendo una muestra mayor por lo que el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez en conjunto con el Instituto Mexicano de Psiquiatría llevará a cabo un estudio familiar a los pacientes con este padecimiento.

IV.- JUSTIFICACION:

Con estos antecedentes resulta de particular interés investigar la asociación genética y clínica de los pacientes con TOC y tics, con una muestra estadísticamente significativa en las familias mexicanas, que confirme datos de investigaciones previas en las que se han utilizado como método estadístico el estudio de casos y controles, mismo que como ya se dijo corre el riesgo metodológico de dar sesgo por estratificación poblacional pues no considera la capacidad de transmisión genética de las enfermedades en cuestión como lo hace el método de desequilibrio de Spielman. Por otro lado la asociación con el rasgo temperamental de búsqueda de novedades y el alelo 7R, resulta un interrogante a que debe explorarse en esta muestra en particular , a través de la aplicación del Inventario de Temperamento y Carácter.

V.- OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Analizar las características clínicas y genéticas que comparten los pacientes TOC así como sus familiares y compararlas contra los distintos subgrupos, que vayan apareciendo según los síntomas comórbidos que se presenten en especial en el trastorno con tics.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- 1) Estudiar y analizar las frecuencias de los alelos y genotipos de los polimorfismos DRD4, en el grupo de los pacientes con TOC y sus controles familiares.
- 2) Aplicar y analizar una batería de pruebas que se describirá posteriormente pero que nos ayudara con los criterios de inclusión y exclusión y a clasificar en subgrupos a los pacientes principalmente si estos presentan características clínicas de tics.
- 3) Buscar una correlación genética del gen DRD4 con los pacientes TOC con tics.
- 4) Buscar una correlación genética a partir del gen estudiado DRD4 con los rasgos de personalidad encontrados especialmente en el Inventario de Temperamento y Carácter (ITC) especialmente con la búsqueda de novedades.

VI.- METODOLOGIA:

METODOLOGIA PRIMERA PARTE:

TIPO DE ESTUDIO:

Se trata de un estudio familiar donde se trabajara con pacientes que cumplan los criterios diagnósticos del DMS IV propuestos para TOC tomando como controles a ambos padres biológicos, no importando que estos últimos no cumplan con los criterios diagnósticos para TOC.

UNIVERSO DE TRABAJO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se trabajara en conjunto con pacientes del Instituto Mexicano de Psiquiatría y del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez , con las familias que sean reclutadas donde el hijo será el portador del TOC y los controles serán ambos padres biológicos.

Se obtendrá muestras sanguíneas de los pacientes con TOC y sus padres biológicos.

Únicamente se podrán incluir en protocolo aquellos hermanos del paciente que estén afectados por el TOC (los que formarán un cuarteto . Los pacientes serán capturados del Instituto Mexicano de Psiquiatría y del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez.

CRITERIOS DE SELECCION:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1) Que cumplan los criterios diagnósticos para TOC mediante la evaluación de la entrevista clínica estructurada (DIS) Diagnostic Interview Schedule , versión en Español.
- 2) Que tengan una puntuación de 16 o más en la escala de Yale Brown para el trastorno obsesivo compulsivo (Y-Brown), versión en español (Nicolini , 1996).
- 3) Que tengan una puntuación de 7 o más en la escala de evaluación global del Trastorno Obsesivo compulsivo del Instituto Nacional de Salud Mental (NIM HOCS) (Tec et al 1995).
- 4) Que tengan una evaluación menor de 17 en la escala de Montgomery y Asberg (MADRS) (Lang et al, 1991).
- 5) Que presenten antecedentes del padecimiento de al menos 6 meses de duración.
- 6) Que el paciente cuente con ambos padres biológicos que estos y sus abuelos sean o hayan sido mexicanos. Se formarán tríos (padre, madre y probando) y en mucho menor frecuencia se formaran cuartetos (si hay un hermano afectado) .En el caso de que se encontrara un paciente con TOC y su hijo también presentara el mismo padecimiento entonces se formaran dos tríos : el primero por los abuelos y su probando y el segundo por el probando y su hijo.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1) Que el paciente padezca cualquier condición médica concomitante que le impida ser evaluado.
- 2) Que el paciente no tenga diagnóstico de TOC de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM IV mediante la evaluación a través de la entrevista estructurada (DIS).
- 3) Que el paciente no pertenezca a un grupo étnico definido.
- 4) Que el paciente no cuente con ambos padres biológicos o que estos no estén dispuestos a participar.

EVALUACION:

A todos los participantes se les hará una valoración inicial basada en una batería de pruebas. Algunas de esta batería de pruebas serán para determinar la aceptación de los probandos y de los hermanos afectados dentro del estudio (criterios de inclusión y exclusión). El resto de las valoraciones se aplicara para evaluar a los pacientes a sus padres y a sus hermanos (si los hay) . El objetivo de la siguiente batería de pruebas entra dentro de los criterios diagnósticos del denominado espectro obsesivo compulsivo, así como para determinar si dentro del TOC con o sin tics se forma algunos de los grupos clínicamente detectables y posteriormente genéticamente detectables.

- 1) HOJA DE DIAGNOSTICO: Elaborada por el psiquiatra especificando la afección en el eje I.
- 2) DIS DIAGNOSTIC INTERVIEW SCHEDULE: Aplicada por el médico psiquiatra se evalúa si se cumplen con los criterios diagnósticos del DSM IV para el TOC , versión en español, APA-DSM-IV.
- 3) HOJA DE CONSENTIMIENTO: Firmada por cada participante.
- 4) FORMATO DE DATOS CLINICO DEMOGRAFICOS: Incluye los datos generales, de los pacientes TOC , la edad de inicio del padecimiento, así como del familiar y el Instituto que los refirió al IMP.
- 5) HISTORIA CLINICA MEDICA: Evalúa otras patologías médicas preexistentes o anteriores, además de los padecimientos psiquiátricos.
- 6) HISTORIA PSIQUIATRICA: Evaluará todas las patologías en especial aquellas que forman parte de los criterios de inclusión y exclusión.
- 7) EXAMEN FISICO: Continuación de la historia clínica.
- 8) HISTORIA FAMILIAR Y SOCIAL: Evalúa el grado de estudios, ocupación, estado civil, antecedentes de abuso de sustancias, y de trastornos psiquiátricos del paciente con TOC.

- 9) ETNICIDAD: Permitirá seleccionara pacientes y a sus familiares mexicanos.Esto evitará errores debido a la heterogenicidad étnica.
- 10) ESCALA DE YALE BROWN: Aplicada por el médico la escala se basa en tres secciones. 1) Se colocan los síntomas que padece el paciente en una lista sin que esta se describa.2) La lista de verificación de síntomas se mencionan al paciente todos los posibles síntomas que podría tener, este deberá rectificar con los síntomas principales que padece .En esta sección es importante verificar que la sintomatología corresponda al TOC y no a otros trastornos como la fobia simple y la hipocondriasis.3) Versión extensa son 19 apartados donde el paciente tiende a calificar el grado de severidad que se presenta o no cada obsesión o compulsión, valorándolo de 0 (ninguna) al 4 (extremo). (Nicolini,1996).
- 11) ESCALA DE SEVERIDAD DE TICS DE YALE: Aplicada por el médico se divide en tres apartados: 1) Lista de tics motores complejos (lentos “con propósito “) 2) Lista de tics motores 3) Lista de tics fónicos , la cual se divide en dos tipos 3.1) Síntomas fónicos simples (rápidos sonidos sin significado) y 3.2) Síntomas fónicos complejos (lenguaje, palabras, frases o declaraciones). Por otra parte con una escala del 0 al 5 se miden las siguientes características de los tics : la cantidad, la frecuencia, la intensidad y complejidad, la interferencia con el discurso, así como el deterioro en las áreas de la vida personal.
- 12) ESCALA DE EVALUACION GLOBAL DEL TOC DEL INSTITUTO DE ENFERMEDADES MENTALES: Aplicada por el médico , valora el estado clínico del paciente calificando del 1 al 15 , según la intensidad se basa en tres características específicas: 1) .La sintomatología ,2) la perdida de tiempo por las obsesiones y compulsiones y 3) La ayuda necesaria de terceros para funcionar en actividades diarias. (Tec et al 1995).
- 13) LA ESCALA GLOBAL DEL SINDROME DE TOURETTE: Es aplicada por el médico , valora los tipos de tics a partir de dos escalas básicas, las cuales al final se suman y se da una puntuación global. La primera escala califica del 0 al 5 a los tics motores simples, motores complejos, fónicos o vocales simples y complejos. La segunda escala califica del 0 al 25 la áreas de la vida afectadas por la conducta del paciente, cuando hay agitación motora, cuando hay problemas en la escuela o aprendizaje.
- 14) ESCALA DE DEPRESION DE HAMILTON: La aplica el médico valora los síntomas : 1) ánimo deprimido, 2) sentimientos de culpa, 3) suicidio, 4) insomnio inicial, intermedio o terminal 5) trabajo y actividades, 6) retardo,7) agitación, 8) ansiedad, 9) ansiedad somática, 10) síntomas somáticos gastrointestinales, 11) síntomas somáticos en general, 12) síntomas genitales, 13) hipocondriasis, 14) pérdida de peso, 15) introspección, 16) variaciones diurnas, 17) despersonalización o desrealización 18) síntomas paranoides, 19) síntomas obsesivos compulsivos. (Koeter et al , 1992).

- 15) ESCALA DE EVALUACION DE MONTGOMERY Y ASBERG: La aplica el médico con una escala del 0 al 6, valora los siguientes síntomas: tristeza aparente, tristeza reportada, tristeza interior, sueño reducido, apetito reducido, incapacidad para sentir, dificultad en la concentración, lasitud, ideas pesimistas o suicidas. (Lang et al ,1991).
- 16) ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON: Aplicada por el médico , valora del 0 al 4, los siguientes síntomas: estado ansioso, tensión, temores, insomnio, compresión intelectual, estado depresivo, estado somático muscular, sistema cardiovascular, síntomas gastrointestinales, genitourinarios, del sistema vegetativo, así como comportamiento durante la entrevista.
- 17) ESCALA DE SINTOMAS NEGATIVOS Y POSITIVOS PARA LA ESQUIZOFRENIA: Aplicada por el médico con valores del 1 al 7 , se divide a su vez en tres subescalas: 1) Subescala positiva que como su nombre lo dice valora síntomas positivos de la esquizofrenia,2) Subescala negativa, valora síntomas negativos de la esquizofrenia, 3) Subescala de psicopatología general valora depresión, tensión, preocupación somática y trastorno motor. (Gueffi, 1997).
- 18) ESCALA DE IMPRESIÓN CLINICA GLOBAL: Evalúa la severidad de la enfermedad y la mejoría global del paciente. (Chinchilla et al, 1995).
- 19) LISTA DE SINTOMAS LIMITADOS: (SLC-90) El paciente tiene que decidir calificando cualitativamente (ninguno, bajo, medio, alto) sus síntomas desde la última visita al médico psiquiatra. (Kim et al ,1992).
- 20) INVENTARIO DE TEMPERAMENTO Y CARÁCTER: (ITC) Califica como falso y verdadero las 240 preguntas auto-aplicables . Solo define el perfil de personalidad del paciente sin dar diagnóstico patológico , por lo tanto no hay respuestas acertadas o erróneas. (Sánchez de Carmona, 1996).
- 21) AUDIT: En 10 preguntas y con una escala del 0 al 4 , valora el hábito de consumo alcohólico.
- 22) CUESTIONARIO DE TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD: (PDQ) Son 152 preguntas auto aplicables mismas que se responden como falso o verdadero y que tienen como objetivo determinar uno o varios trastornos psicopatológicos. (Lopez,1996).
- 23) REGISTRO DE MEDICAMENTOS: El paciente debe mencionar todos los medicamentos con los que se encuentra.
- 24) MEDICACION CONCOMITANTE: Se deberá indicar los medicamentos que el paciente utilizó al inicio o durante el estudio, los cuales sean ajenos al mismo.
- 25) PEDIGREE: De la familia de cada paciente de TOC . Basado en 33 padecimientos psiquiátricos. Evalúa en lo posible las tres generaciones más próximas al paciente tanto en ascendencia como en descendencia.

MATERIAL Y METODOS SEGUNDA PARTE:

El estudio se realizó en el Instituto Mexicano de Psiquiatría con pacientes tanto de esta Institución como del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez.

ESTUDIO FAMILIAR

Se valoraron 14 familias, que acudieron al servicio de consulta externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez y del Instituto Mexicano de Psiquiatría, a las 14 familias se les realizó extracción de ADN, Y se les realizó una valoración completa que consistió en la aplicación de la batería de pruebas antes descrita.

CASO INDICE O PROBANDO TOC:

Fueron considerados como probando 14 individuos. Que acudieron al servicio de consulta externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez y del IMP , que cumplieron con los criterios diagnósticos del DMS IV (Diagnostic a Stadistical Manual of Mental Disorder four Edition) , para TOC mediante la evaluación de la Entrevista Clínica Estructurada (DIS)(Diagnostic Interview Schedule) versión en español. A todos los pacientes se les realizó una valoración completa a través de la batería de pruebas antes descritas además de la extracción del DNA.

Al subagrupar a los individuos TOC se tomaron en cuenta las siguientes variables: edad de inició,(inicio temprano menor de 16) , comorbilidad con tics, comorbilidad con otros trastornos del espectro TOC. Presencia de síndrome depresivo asociado, y tipo de obsesiones que predominaron.

De los 14 individuos fueron 9 hombres y 5 mujeres, con una edad promedio de 23.8. (rango de 16 a 36).

CONTROLES FAMILIARES

Se utilizaron como controles a ambos padres biológicos, de los 14 participantes formando un total de 28 individuos 14 hombres y 14 mujeres, con una edad promedio de 52.6 años(rango de 33 a 77). Se le realizó una valoración clínica y genética completa al igual que los probando.

Al subagrupar a los controles familiares se tomaron en cuenta las siguientes variables:

- Presencia de un trastorno psiquiátrico
- Comorbilidad con un trastorno del espectro TOC
- Valoración dimensional y categórica de la personalidad.

**ESTA TESTIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

EXTRACCION DEL DNA GENOMICO:

Se obtuvo una muestra de sangre (30 cc tubos vacutainer con EDTA como anticoagulante) de cada uno de los probandos y sus familiares, se congelo la muestra a -80°C hasta su procesamiento.

Se extrajo el DNA a partir de los leucocitos mediante la técnica de Lihari y col (Lihari 1991). Las muestras se disuelven a una concentración apropiada Tris-EDTA y se almacenan a -20°C .

Se realizó un análisis cuantitativo y del ADN, por fluorimetría utilizando buffer estándar y colorante y se expone a luz UV a 280 y 260 longitudes de onda respectivamente.

ANALISIS DEL POLIMORFISMO DEL VNTR DRD4

Se lleva a cabo una amplificación por PCR de la región que contiene el polimorfismo VNTR, utilizando el método descrito por Lister y su grupo.

Se lleva a cabo electroforesis en gel de agarosa al 3 % para la detección de alelos interesados.

RIESGO RELATIVO POR HAPLOTIPO:

El genotipo del gen DRD4 de los pacientes TOC y sus padres se compararon entre ellos utilizando el Riesgo Relativo por Haplotipo (HRR), se aplicó la razón de Momios de productos cruzados para identificar la existencia de riesgo genético, posteriormente se realizó una chi cuadrada para ver si dicha relación era estadísticamente significativa.

RESULTADOS:

TOC VS CONTROLES FAMILIARES:

La frecuencia de alelos y genotipos de los polimorfismos del gen DRD4 en el grupo de pacientes TOC y sus controles familiares se analizaron de acuerdo a un Análisis de Riesgo Relativo por Haplotipo (HRR) y una prueba estándar de chi cuadrada. No se observó ninguna relación estadísticamente significativa para ninguno de los polimorfismos estudiados como se puede observar en el cuadro 1.

Cuadro 1. FRECUENCIA DE ALELOS DEL GEN DRD4 EN PACIENTES TOC Y SUS CONTROLES FAMILIARES.

ALELOS	ALELO TRASMITIDO	ALELO NO TRASMITIDO
ALELO LARGO (7,6)	10	8
ALELO CORTO (4,5)	18	20
	HRR=1.3	$\chi^2=0.14$ P=0.7

ANALISIS DEL SUBGRUPO DE PACIENTES TOC CON TICS VS SIN TICS:

De los 14 pacientes se diagnosticaron 6 pacientes con tics y 8 sin tics, la frecuencia de alelos cortos y largos transmitidos no mostró una tendencia significativa en los pacientes TOC con tics y sin tics. Como mostró una prueba estándar de chi cuadrada Cuadro 2.

Cuadro 2. FRECUENCIA DE ALELOS CORTOS Y LARGOS TRASMITIDOS EN PACIENTES TOC CON TIC Y SIN TIC.

	ALELO CORTO	ALELO LARGO
TOC CON TICS	9	3
TOC SIN TICS	9	7
	$\chi^2=0.39$ p=0.53	

VALORACION DEL ITC DE PROBANDOS VS CONTROL (SANCHEZ DE C):

El análisis estadístico del ITC de los 14 pacientes se realizó con una t de student, comparando los rangos obtenidos con control previo de Sánchez y Carmona. Encontrando que los pacientes TOC tienen una tendencia significativa de Evitación al daño elevada como se muestra en el cuadro 3.

Cuadro 3. RELACION DE LAS SUBESCALAS DEL ITC EN TOC

BUSQUEDA DE LA NOVEDAD	T= -2.45	P=0.025
EVITACION AL DAÑO	T= 7.124	P=0.000
PERSISTENCIA	T= 1.247	P= 0.204
DEPENDENCIA A LA RECOMPENSA	T= 0.419	P= 0.676

VALORACION DEL ITC DE CONTROLES FAMILIARES VS CONTROL (SANCHEZ DE CARMONA):

El análisis estadístico del ITC de los 28 controles familiares se realizó con una t de student , comparándolo con los rangos obtenidos con un control previo de Sánchez de Carmona , encontrando también que los controles tienen una tendencia significativa de evitación al daño como se muestra en el Cuadro 4.

Cuadro 4. RELACION DE LAS SUBESCALAS DEL ITC EN CONTROLES FAMILIARES:

BUSQUEDA DE LO NOVEDOSO	T= 2.902	P=0.004
EVITACION AL DAÑO	T= 2.31	P=0.022
PERSISTENCIA	T=-1.59	P= 0.113
DEPENDENCIA A LA RECOMPENSA	T=-0.35	P=0.726

RESULTADOS DE CARACTERISTICAS CLINICAS:

PROBANDO TOC:

De los 14 probandos 9 hombres y 5 mujeres con una edad promedio de 23.8 años , se encontró que 8 pacientes tenían una edad de inicio temprano y 6 una edad de inicio tardío , 6 de los pacientes también tenían el diagnóstico comórbido con tics., el tipo de obsesiones que predominaron en los pacientes fueron las de contaminación que presentaron 8 de los 14 pacientes , aunque la mayoría de los pacientes presento tanto obsesiones de contaminación y agresión juntas (12 pacientes) .Cuando se estudio si tenían un trastorno del espectro obsesivo asociado encontramos que 8 pacientes 57 % tenían un trastorno del espectro positivo encontrando que predomino el trastorno explosivo intermitente en 8 pacientes, seguido de la combinación de comportamiento sexual compulsivo, t explosivo, y compras compulsivas en 3 pacientes, otros 2 pacientes con comportamiento sexual compulsivo, 2, con tricotilomania y uno con robo.

Cuando realizamos una asociación entre el gen DRD4 y el trastorno explosivo intermitente tampoco encontramos una relación estadísticamente significativa.

CONTROLES FAMILIARES:

De los 28 controles familiares 14 hombres y 14 mujeres con edad promedio de 52.6 años (rango de 33 a 77), encontramos que había 14 individuos sanos y 14 individuos con un trastorno psiquiátrico del eje I asociado encontrando que el trastorno de ansiedad generalizada en 12 controles familiares un 85.7 % de los cuales 4 se combino con pánico y dos con agorafobia, y dos con fobia y ansiedad generalizada, dos controles presentaron depresión y uno dependencia al alcohol además de la ansiedad generalizada.

Dentro de los trastornos del espectro obsesivo compulsivo encontramos en los controles a 8 con t explosivo intermitente, uno con comportamiento sexual compulsivo y uno con tricotilomania.

En el análisis estadísticos de la prueba de personalidad aplicada encontramos que al igual que los probando TOC tuvieron una tendencia a la evitación al daño significativa.

No realizamos la asociación entre el gen DRD4 y la búsqueda de lo novedoso por que la subescala se reportó con una puntuación muy baja.

CONCLUSIONES:

Como es de nuestro conocimiento la neuroquímica del TOC se encuentra en crecimiento, es posible que aparezcan numerosas hipótesis de numerosos genes candidatos que quizá jueguen un rol en el desarrollo de TOC. El siguiente paso que suministraría una evidencia muy sólida de que esta enfermedad depende de un gen sería la localización cromosómica del mismo. Recientemente gracias al avance en las técnicas de biología molecular está a disposición un gran número de marcadores genéticos, distribuidos a través del genoma, con una resolución de aproximadamente 10cM (1cM= a un millón de pares de bases) Asimismo la cantidad de genes que codifica para las enzimas y receptores que resultan de interés, dada la relevancia de las diferentes teorías de esta enfermedad han sido clonados (D2, D3, D4, 5HT2A, oxigenasa de triptófano, hidroxilasa de tirosina, y monoaminooxidasa, etc) (Nicolini, 1993, Comings 1989). Estos elementos generan un elemento propicio para encontrar un gen que provoca la enfermedad. Estas hipótesis de los genes candidatos han sido estudiadas por una gran variedad de métodos, estos incluyen estudios familiares, estudios en gemelos, análisis de segregación, análisis de linkage, y estudios de asociación, todos tienen diferentes objetivos, y los pacientes con TOC han sido sujetos de estudio utilizando cada uno de estas metodologías. Cuando se han estudiado a través de estudios de asociación, el cual es un tipo de estudio de casos y controles, pero se ha visto que estos estudios tienen severas limitaciones metodológicas como el problema de la estratificación de la población que conduce a diferencia en la variabilidad poblacional, este problema como se ha dicho anteriormente se disminuye cuando se realizan estudios familiares como el Haplotipo de Riesgo Relativo (HRR).

El estudio que realizamos fue un ESTUDIO FAMILIAR, que tuvo algunas limitaciones por el tamaño de la muestra, ya que solo se lograron estudiar 14 familias, por lo que en esta pequeña muestra no se pudo comprobar la hipótesis propuesta a pesar de que hay diversos estudios en otros países y también en México que apoyan la hipótesis propuesta. Encontrando que en nuestra muestra de la población mexicana los alelos del gen DRD4 y sus polimorfismos se distribuyen de igual forma en los pacientes TOC y sus controles familiares según un Análisis de Riesgo Relativo por Haplotipo. Cuando valoramos al subgrupo de pacientes TOC con tics y sin tics no encontramos una asociación significativa de pacientes con tics, datos que nos llama la atención ya que es lo propuesto por la hipótesis, además de que existen reportes en diversos países como el de Billet que encontró una asociación de este alelo largo del gen DRD4 en los pacientes con la presencia de tics. Esto podría deberse a diferencias raciales o étnicas en las frecuencias de los alelos que podrían producir resultados difíciles de replicar, debido a la posibilidad de que los grupos genéticos en comparación estén compuestos con un bagaje genético distinto, encontrando en esta muestra de población mexicana un predominio de homocigotos 44 y heterocigotos 47.

En cuanto a las valoraciones clínicas también encontramos que en nuestra muestra fue significativa la presencia de Evitación al daño en los pacientes TOC, esta no la asociamos con el gen DRD4 por que esta conducta esta más implicada con las vías serotoninérgicas, por lo que podría ser parte de estudios posteriores.

Encontramos también en los pacientes una alta comorbilidad con el trastorno explosivo intermitente parte del espectro obsesivo compulsivo, y no encontramos asociaciones con el gen DRD4.

La hipótesis propuesta no pudo ser confirmada, por lo pero el objetivo para estudios posteriores sería replicar y extender hallazgos de otros estudios, en una muestra más amplia y homogénea de pacientes con el objeto de solventar los posibles problemas de estratificación poblacional asociados a este tipo de análisis.

BIBLIOGRAFIA

Allen Aj, Leonard HL y Swedo SE (1995) .Case Study : A new infection – triggered , autoimmune subtypes of pediatric OCD and Tourette Syndrome. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 32: 307-11

American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorder (4th edition).American Psychiatric Press, Washington DC (1994).

Asgari V, Sanyal , Buchwal S Patersons A (1995) Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different dopamine D4 receptor variant, *Neurochem* 65: 1157-1165.

Aywardo EH, Harris GJ , Hoehn –Sarich R, (1995) . Normal caudate Nucleus in obsessive compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 53: 577-84.

Barr CL, Kidd KK (1993) Population frequencies of the A1 allele at the dopamine D2 receptor locus. *Biol Psychiatry* 34(4) : 204-9.

Barr CL ,Wigg KD, (1996) .No evidence for major gene effect of dopamine D4 receptor gene in susceptibility to Gilles de la Tourette Syndrome in five Canadian families. *Am J Med Genet* 67: 301-5.

Benjamin J, Patterson C DH (1996) Population and family association between the dopamine D4 receptor gene and measures of novelty seeking . *Nature Genet* 12: 81-84.

Caraveo, J Gonzalez . Concurrent validity of the DIS experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic Journal Behavioral Sciences* 13: 63-7.

Catalano M ,Acuito G (1994) Lack of association between obsessive compulsive disorder and the dopamine D3 receptor : some preliminary findings. *Am J Med Genet* 54(3) : 253-5.

Cloninger CR, (1987) .a systematic method for clinical description and classification of personality variants .*Arch Gen Psychiatry* 44: 573-8.

Como PG. Obsessive compulsive disorder in Tourette Syndrome. *Behav Neurol Mov disorder* 65: 281-91.

Cruz Camarena , Mejia, Paez, Nicolini H (1996) .Dopamine receptor gene D4 in obsessive compulsive disorder with tics. *Neurociencias* 11: 231:1-4.

Cruz Camarena , Mejia, Paez, Nicolini H , (1996) Dopamine D2 TaqI polymorphism and alcoholism in Mexican population. *Arch Med Res* 26(4):421-26.

Devor EJ (1992) The dopamine receptor gene and tourette syndrome JAMA267: 651.

Epstein RP (1996) Dopamine receptor exon III polymorphism asociated with the human personality trait of novelty seeking. Nat Genet 12. 78-80.

Falk CT, Rubenstein (1987) Haplotype Relative Risk : an easy reliable way construc a proper control sample for risk calculation . Ann Hum genet 51(3) 227-33.

Goodman WK , Mc Dougle (1990) .Beyond de serotonine hypothesis a role for dopamine in some forms of OCD . J Clin Psychiatry 51:8 supp 36-43.

Kaplan H, Sadock .Sinopsis de psiquiatria , ciencias de la conducta, psiquiatría clínica, 7 ed p 614-22 Williams an Wilking Panamerica Argentina, 1996.

Karno M, (1987) .The epidemiology of obsesive compulsive disorder in five US comunitis .Arch Gen Psychiatri 45: 1094-99.

Lahari DH (1991) A rapid no enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. Nucleis acids Res 19:5444.

Lopez J, Paez F ,Sanchez de Carmona M , Nicolini H. Estudio sobre la traducción y la validación del cuestionario revisado diagnósticos de la personalidad PDQ-R. suplemento de la revista de Salud Mental 19: 39-42.

Nicolini H, Trastorno Obsesivo compulsivo A2 Pfizer y Asociación Psiquiatria Mexicana, México 1996.

Nicolini H, Cruz Camarena, DRD2, DRD3 , y 5HT2A receptor gene polimorphis in OCD Mol Psychiatry 1: 461-65.

Nicolini H, Cruz Camarena, Understanding the genetic Basis of OCD CNS espectrum Vol 4, num5 May 1999.

Nicolini H, Hanna G, Segregation analisis of obsesive compulsive disorder preliminary results . Ursus Medical Journal 1: 25-8.

Nicolini H, Sanchez de Carmona, Paez F. Traducción al español y confiabilidad de la escala de Yale Brown para el trastorno obsesivo compulsivo . Salud Mental 19 sup 3 13-16.

Pauls DI, (1992) .The genetic Gilles de Tourette Syndrome. Psych Clin Of North America 15: 759-66.

Sanchez de Carmona, Paez F, Nicolini H 1996. Traducción y confiabilidad del inventario de temperamento y Carácter (ITC) .Salud Mental 19 sup 3 5-9.