

11262



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR
ZUBIRÁN"

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS.

"Frecuencia de los polimorfismos C17T y A118G en el gen del receptor μ en
pacientes con trastorno obsesivo compulsivo"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

P R E S E N T A

NORA ALICIA URRACA GUTIÉRREZ

Facultad de Medicina



TUTOR: DR. HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ.

COTUTOR: M.C. MARÍA DEL CARMEN ESMER SÁNCHEZ

MEXICO, D.F.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA


Esta investigación se realizó en el departamento de Genética Psiquiátrica del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón del Fuente Muñiz".

Becaria del CONACyT durante la elaboración del presente trabajo.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Nora Alicia Uslacia Gtz.

FECHA: 19/07/04.

FIRMA: 

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	17
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
- Grupos de estudio	19
- Procedimiento	20
- Determinación de genotipos	20
- Análisis estadístico	23
RESULTADOS	24
- Descripción de la muestra	24
- Resultados del polimorfismo C17T	27
- Resultados del polimorfismo A118G	28
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36
APÉNDICE	42
- Criterios DSM-IV para Trastorno obsesivo compulsivo	42
- DIS	43
- Lista de verificación de la escala de Yale-Brown	44
- Definición operacional de tics	48
- Escala global para el síndrome de Tourette	48
- Escala global de severidad de tics de Yale	50

RESUMEN.

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se caracteriza por obsesiones y compulsiones recurrentes que causan malestar a los pacientes.

Su etiología se desconoce, aunque se sugiere que tiene un componente genético basado en los estudios de familia, gemelos, análisis de segregación y estudios de asociación. Se han evaluado varios genes candidatos por la posible disfunción serotoninérgica y dopaminérgica. Postulamos al gen que codifica por el receptor opioide mu como posible candidato porque algunas observaciones sustentan el probable papel del sistema opioide. El antagonista opioide, naloxona, exacerba rápidamente los síntomas TOC y el agonista opioide, tramadol, se reportó como efectivo en el tratamiento de algunos pacientes. Estudiamos dos polimorfismos de cambio de una sola base (C17T y A118G) en 51 tríos con TOC. El análisis de genotipos se realizó por prueba de desequilibrio de transmisión (TDT). La variante alélica +17T del polimorfismo C17T tuvo una baja frecuencia (1%), que no permitió el análisis estadístico. En cambio, para el polimorfismo A118G fue posible realizar comparaciones estadísticas. Los resultados muestran una tendencia a la significancia estadística en la transmisión del alelo A en TDT, para pacientes con tics comórbidos ($p=0.065$). Después de subagrupar esta muestra el tamaño para las comparaciones se redujo, por lo que se necesita replicar el estudio en una muestra mayor de pacientes TOC con tics.

INTRODUCCIÓN

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) de acuerdo con el DSM-IV, se caracteriza por la presencia de obsesiones y/o compulsiones de carácter recurrente, tan graves que provocan pérdida significativa de tiempo, un acusado deterioro de la actividad general o una gran sensación de malestar.

Las obsesiones son ideas, pensamientos, imágenes o impulsos no deseados y molestos que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos o inapropiados y causan ansiedad. Mientras que las compulsiones son comportamientos o actos mentales de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión.

La prevalencia del TOC a lo largo de la vida en la población americana se estima en alrededor del 2.5%, en Argentina del 3%, 2.5% en Brasil y en México del 2.8% (Bellodi y cols., 1992; Nicolini H y cols., 1999a). Es el cuarto diagnóstico más frecuente en psiquiatría después de las fobias, el abuso de sustancias y el trastorno depresivo mayor (Kaplan y Sadock.,1998).

El TOC aparece en los primeros años de la vida adulta, muy raramente inicia después de los 50 años de edad y por lo general aparece más temprano en los varones. En las mujeres, el cuadro habitualmente se instala después del primer embarazo (Nicolini H., 2000) y las obsesiones frecuentemente son de tipo agresivo, de contaminación y rituales de limpieza. A diferencia de los hombres en los que se presentan obsesiones relacionadas con el sexo, simetría y exactitud. También se ha observado que existe relación entre género y la comorbilidad del

TOC, las mujeres muestran una mayor asociación con trastornos de la alimentación y trastorno depresivo mayor, mientras que los hombres presentan una mayor frecuencia de fobia social, abuso de alcohol y tics (Bogetto y cols., 1999).

El tratamiento de los pacientes con TOC se basa principalmente en la terapia conductual y la farmacológica. De ésta última, la clomipramina y los inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS) son la primera opción, sin embargo estos medicamentos tienen un inicio de acción lento (8 a 10 semanas para la disminución de los síntomas) y tasas de respuesta parcial (50%) requiriéndose de varias estrategias para potenciación (Friedman y cols., 2000) y a pesar de ello un 20% de pacientes permanecen refractarios a múltiples tratamientos (Leonard y cols., 1993).

La etiología del TOC se desconoce, pero como en otras enfermedades complejas, se piensa que está determinada por dos o más loci de susceptibilidad, con una contribución variable de los factores del medio ambiente. Diversos estudios apoyan a un fuerte componente genético:

1) Estudios en familias: desde 1936 existen reportes de estudios en familias, donde se reporta la prevalencia de la enfermedad entre los familiares de los afectados y después se compara con la prevalencia en la población o con un grupo control. Los estudios en los que se interrogan los antecedentes familiares se denominan "estudios de historia familiar" y en los que se entrevista directamente a los familiares del probando se llaman "estudios familiares", ambos demuestran que la frecuencia del trastorno es mayor entre

los familiares de primer grado que en la población general. La prevalencia de la enfermedad para los familiares en primer grado por los estudios de historia familiar van del 0.5% al 37%, y en los estudios familiares la prevalencia tiene un rango del 1.7% al 30%. Esta gran dispersión entre los estudios se atribuye, a que se utiliza una definición clínica diferente, sobretodo en los estudios realizados antes de 1991 donde se carecía de instrumentos diagnósticos y criterios consistentes para el diagnóstico (Nicolini y cols., 1999b). En un meta-análisis basado en 5 estudios de familias, se calculó que los familiares en primer grado tienen, en promedio, 4 veces más riesgo (IC al 95%= 2.2-7.1) de padecer TOC que la población en general (Hettema J y cols., 2001). También se ha observado agregación familiar de patologías relacionadas con el TOC de tal forma que es más frecuente la presencia de tics motores o enfermedad de Gilles de la Tourette en familiares de sujetos con TOC. (Pauls y cols., 1986a).

- 2) **Estudios de gemelos:** Estos se basan en comparar la concordancia de la enfermedad entre gemelos monocigóticos (MZ) y gemelos dicigóticos (DZ) aunque existen pocos estudios de este tipo. Se ha observado que existe mayor concordancia entre MZ (53-87%) que en los DZ (22-47%) y que ésta depende de la muestra estudiada y los criterios diagnósticos utilizados (Rasmussen y Tsuang., 1986). Estos estudios han permitido estimar la heredabilidad del padecimiento de tal forma que Clifford y cols (1984) la reportan del 47% para síntomas obsesivos, y Jonnal y cols (2000) del 33% para las obsesiones y del 26% para las compulsiones.

Encontrar los loci de mayor susceptibilidad es una herramienta clave para entender las causas de cualquier enfermedad. Las estrategias para la identificación de estos loci son los estudios realizados en familias (estudios de segregación o ligamiento) o en la población en general (estudios de asociación) (Gambaro y cols., 2000).

- 3) **Estudios de segregación:** investigan la posible naturaleza monogénica de las enfermedades. Nicolini (1991) realizó un estudio con 24 familias y concluyó que, estadísticamente, el modelo dominante con penetrancia reducida es el más factible. Cavallini (1999) obtuvo el mismo modelo al estudiar 107 familias, pero con una penetrancia mayor para las mujeres. Nestadt G (2000) estudió 153 familias y sus resultados también apuntaron al modelo dominante.
- 4) **Estudios de ligamiento:** son un método exitoso para encontrar genes de efecto mayor, pero son limitados para encontrar genes de menor efecto, además que se necesita precisar el modelo genético, la frecuencia del gen de la enfermedad y la penetrancia de dicho genotipo (Risch y cols., 1996; Gambaro y cols 2000). Existen pocos estudios, el primero es de Weissbecker (1989) que estudió una familia multigeneracional con TOC y tics y el máximo LOD score encontrado fue de 1.3 para la región 4p13. En una familia inglesa, con varios individuos afectados de TOC, tics y/o enfermedad de la Tourette, Brett (1995) analizó varias regiones con genes candidatos pero sus resultados fueron negativos.
- 5) **Estudios de asociación:** sirven para comparar la frecuencia de un marcador o un polimorfismo entre los casos y los controles en una población homogénea. Como las frecuencias alélicas varían ampliamente entre las diferentes

poblaciones, se debe ser muy estricto en la selección de los controles. Existe el problema de que la población está aparentemente estratificada por antecedentes poblacionales que hacen las frecuencias alélicas diferentes entre los casos y los controles, por lo que actualmente se considera que esta sea una de las causas por la cual los resultados no son reproducibles. (Cardon L y Palmer L., 2003). Si se encuentra una diferencia significativa en la frecuencia de un alelo entre casos y controles se asume que el polimorfismo se encuentra en el mismo locus de susceptibilidad o muy cercano a él (desequilibrio de ligamiento). Los estudios de asociación tienen mayor poder para encontrar genes de efecto menor que los estudios de ligamiento, aunque se necesitaría evaluar cada gen de interés del genoma humano. Cuando se utilizan como controles internos a los padres, se denominan estudios de tríos, este tipo de metodología evita eficientemente el sesgo poblacional, de tal forma que si un alelo está asociado a la enfermedad se transmitirá más frecuentemente que el 50% teóricamente esperado (Risch y cols., 1996).

En el TOC los genes candidatos más utilizados en los estudios de asociación son los que codifican para:

A) Receptores a dopamina D2, D3 y D4

En un estudio realizado por Nicolini (1996a) no encontró diferencias estadísticamente significativas en 67 pacientes con TOC comparados con 54 controles en los genes que codifican para DRD2 y DRD3, sin embargo, al agrupar a los pacientes con tics, en los homocigotos DRD2/A2A2 si se encontraron diferencias significativas ($p=.008$).

En un estudio de casos y controles se encontró mayor prevalencia de un polimorfismo con 7 repetidos en el gen que codifica para DRD4 en pacientes con TOC y tics (Cruz y cols., 1997). Sin embargo otro estudio solo encontró tendencia a la significancia en el mismo tipo de pacientes (Billet y cols., 1997).

B) Enzimas: Monoaminoxidasa A (MAO-A) y Catecol-orto-metiltransferasa (COMT)

Camarena (1998) analizó un polimorfismo en el gen de la MAO-A y encontró una mayor frecuencia del alelo de baja actividad en mujeres. Por su parte, Karayiorgou (1999), encontró un desequilibrio en la transmisión del alelo de baja actividad del gen de la COMT y de un alelo de alta actividad de la MAO-A (MAOA*297CGG) en varones, que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el analizado por Camarena (1998). Posteriormente Camarena (2001), corroboró sus resultados en un estudio de familias y con una muestra mayor. Otros investigadores encontraron mayor frecuencia del alelo de baja actividad de COMT en mujeres (Alsobrook y cols., 2002).

C) Transportador de serotonina (SLC6A4).

McDougle(1998) estudió el gen del transportador de serotonina (SLC6A4) en 34 familias europeo-americanas, encontrando un desequilibrio de transmisión del alelo largo. Sin embargo Kinnear y cols (2000) no encontraron asociación al estudiar a una población africana. Camarena y cols (2001) en un estudio de casos y controles y en uno con 43 familias tampoco encontraron asociación.

D) Receptores de serotonina

Son varios los genes que codifican para los receptores de serotonina que se han estudiado, en particular para el gen 5-HT_{2A} no se encontró asociación con el polimorfismo T102C, (Nicolini y cols., 1996a) pero en el mismo gen, para el polimorfismo 1438G/A se encontró asociación con el alelo A en un grupo de niños y adolescentes con trastorno obsesivo-compulsivo (Walitz S y cols., 2002). Con respecto al gen que codifica para 5HT_{2C} no se encontró asociación con el polimorfismo CYS23 (Cavallini y cols., 1998). Además, en un estudio se encontró transmisión preferencial del alelo G del gen que codifica para 5-HT_{1D} β (Mundo y cols., 2000), pero otro estudio más reciente también analizando familias nucleares no encontró la asociación (Di Bella y cols., 2002)

E) Otro posible gen candidato es el que codifica para el receptor opiáceo μ .

Se ha postulado que el sistema opiáceo endógeno puede jugar un papel en la fisiopatología del TOC basado en las respuestas farmacológicas a medicamentos como:

- 1) Naloxona** (antagonista opiáceo): cuando se administra este medicamento, rápidamente se exacerban los síntomas del TOC (Insel y cols., 1983; Keuler y cols., 1996).
- 2) Naltrexona** (antagonista opiáceo): que tiene eficacia en el tratamiento de conducta auto-lesiva compulsiva (Carrion V., 1995).
- 3) Tramadol:** que se utiliza primariamente para analgesia, ya que se une a receptores opiáceos (su mayor afinidad es con el receptor μ) e inhibe la

recaptura de norepinefrina y serotonina (Lee y cols., 1993). Recientemente se reportó que disminuyó los tics y los síntomas del TOC, en un paciente refractario a otros medicamentos (Shapira y cols., 1997a). Además, en un ensayo clínico abierto Shapira (1997b) observó que en 6 pacientes refractarios a tratamiento, la escala de severidad para obsesiones y compulsiones de Yale-Brown disminuyó el 26%, en un periodo de 6 semanas. Goldsmith (1999) lo propone como eficaz en el tratamiento inicial del TOC, ya que disminuyó la sintomatología de una paciente en lo que actuaba el IRS.

- 4) **Morfina** (agonista opiáceo): en un estudio doble ciego aleatorizado, 8 pacientes refractarios al tratamiento convencional fueron tratados con morfina y los resultados preliminares mostraron diferencias significativas en la disminución del puntaje de la escala de severidad de Yale-Brown en comparación con el grupo placebo ($p=0.006$) (Franz y cols., 2001).
- 5) **Metadona** (agonista opiáceo): existe el caso publicado de un paciente con tics, refractario a tratamiento y después darle metadona, los tics disminuyeron importantemente (Meuldijk R y Colon E., 1992)

Otro hallazgo importante ha sido demostrar la relación entre la adicción y el TOC fundamentado por la presencia de obsesiones y compulsiones en los pacientes adictos. Así el DSM-IV utiliza en la definición de adicción el término compulsivo: "la dependencia a opiáceos incluye signos y síntomas que reflejan administración compulsiva de sustancias opiáceas". Marks desde 1990 sugería que las rutinas repetitivas encaminadas para obtener químicos deberían llamarse adicciones químicas y al comportamiento excesivo sin tener como meta el conseguir una

sustancia externa debería llamarse adicciones del comportamiento, lo que incluye al TOC, bulimia, hipersexualidad y cleptomanía.

En la adicción a la heroína no solamente es importante la experiencia de la administración, sino también todo el estilo de vida o ritual involucrado en la búsqueda y uso de la droga, que ha sido catalogado como compulsivo. Friedman valoró a 71 pacientes opioide-dependientes en búsqueda de obsesiones y compulsiones, utilizando tres escalas: Inventario de Rituales en el uso de opioides (IRO), Escala de Yale Brown modificada para el uso de drogas (Y-BOCS-du) y el inventario Obsesivo Compulsivo de Maudsley (MOCI)) y concluyó que la dependencia opioide puede considerarse una forma de compulsión y que la severidad de las obsesiones y compulsiones es comparable con lo reportado en el TOC. La incidencia del TOC en la población adicta es aproximadamente del 10 al 12%, es decir 4 veces más que en la población general (Friedman y cols., 2000).

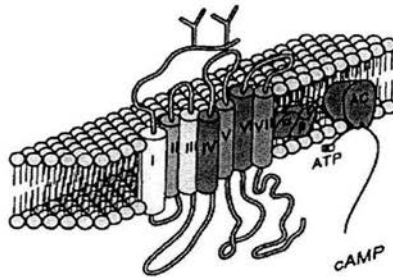
Un gen candidato en la adicción a opiáceos es el que codifica para el receptor μ .

El receptor opioide μ tiene una estructura secundaria de siete dominios transmembranales comunes a los receptores acoplados a proteína G (ver figura 1).

Participa en muchas de las acciones de los opioides que incluyen respuesta inmune, percepción al dolor, motilidad gastrointestinal y respiración. También interviene en acciones farmacológicas como analgesia, tolerancia a opiáceos y la recompensa a opiáceos. Es el sitio primario de acción de los opioides endógenos

(como la β endorfina) y de los opiáceos sintéticos más comúnmente utilizados como: morfina y metadona.

Figura 1. Estructura del receptor opioide mu.



El gen del receptor μ está localizado en 6q24-25, está compuesto por 4 exones. El ARN mensajero es de ~90kb y la proteína está compuesta de 400 aminoácidos (Herz., 1997). Se han encontrado diferentes polimorfismos de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphisms, SNPs) a lo largo del gen (La Forge y cols., 2000; Hoehe y cols., 2000), como se muestra en la tabla 1. Los dos polimorfismos más frecuentes que se encuentran en la región codificadora del gen son C17T y A118G.

Tabla 1. Polimorfismos de un solo nucleótido encontrados a lo largo del gen.

Promotor	Exon I	Exon II	Intron 2	Exon III	Exon IV
T-1793A	G-54T	C440G	G31A	C779A	G1401C
G-1748A	G-38T	A454G	C691G	T820C	
T-1595C	C12G			G942A	
T-1469C	C17T				
	G24A				
	A118G				

Ambos polimorfismos ubicados en el extremo amino-terminal condicionan un cambio de aminoácido: C17T (Ala6Val) y A118G (Asn40Asp). Bond y cols (1998) encontraron que la variante G118 le confiere mayor afinidad en la unión del receptor μ , a la β endorfina.

Existe una gran heterogeneidad en los estudios de poblaciones en ambos polimorfismos. La tabla 2 muestra las frecuencias alélicas encontradas para el polimorfismo C17T y la tabla 3 para A118G.

Tabla 2. Frecuencias alélicas encontradas para el polimorfismo C17T.

Frecuencia alélica de C	Población estudiada	Autor
0.160	Caucásicos / Afroamericanos	Berretini y cols 1997
<0.01	Caucásico/Indio Americanos	Bergen y cols 1997
0.066	Caucásicos / Afroamericanos / Hispanos	Bond y cols 1998
0.036	Caucásicos / Afroamericanos / Hispanos	Gelernter y cols 1998

Tabla 3. Frecuencias alélicas reportadas para el polimorfismo A118G.

Frecuencia alélica de G	Población estudiada	Autor
0.139	Caucásico/Indio Americanos	Bergen y cols 1997
0.105	Caucásicos / Afroamericanos / Hispanos	Bond y cols 1998
0.092	Caucásicos	Sander y cols 1998
0.130	Caucásicos	Town y cols 1999
0.141	Caucásicos / Afroamericanos / Hispanos	Gelernter y cols 1998
0.093	Caucásicos	Smolka y cols 1999
0.321	Chinos	Li y cols 2000

En México no existen estudios con este gen, solo un reporte de 7 poblaciones diferentes realizado en los Estados Unidos, donde se incluyó a los mayas buscando un polimorfismo de repetidos dinucleótidos (Gelernter y cols., 1998).

Bond y colaboradores (1998) encontraron que la variante C17T estaba presente con una mayor frecuencia entre las personas dependientes, este mismo grupo encontró que, en los hispanos la variante alélica +118G fue significativamente más frecuente en el grupo de los sujetos no dependientes a opioides.

JUSTIFICACIÓN.

El gen que codifica para el receptor opioide μ es un buen gen candidato para su estudio en el TOC, basado en que:

- 1) Existen reportes de pacientes con TOC que responden a medicamentos como el tramadol y la morfina, que se unen al receptor μ (Meuldijk., 1992;Shapira, 1997b; Franz., 2001).
- 2) La severidad de las obsesiones y compulsiones en pacientes adictos a opiáceos, es comparable con lo reportado en el TOC y existen estudios que han demostrado asociación con el gen del receptor μ (Friedman., 2000).

Previo al presente trabajo, no existen estudios que relacionen a este gen con el trastorno obsesivo compulsivo, por lo que se buscó la asociación de los polimorfismos más frecuentes de la región codificadora del gen: C17T y A118G. Además existe un estudio que demuestra que el polimorfismo A118G es funcional y afecta un sitio de glucosilación..

El Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF) tiene como línea de investigación desde hace varios años la genética del trastorno obsesivo-compulsivo y a lo largo del tiempo se han estudiado polimorfismos en varios genes para tratar de establecer la asociación con el padecimiento.

OBJETIVOS.

Objetivo principal:

Describir la transmisión de los alelos de riesgo del gen que codifica para el receptor μ humano en el TOC.

Objetivos secundarios:

- 1.- Describir la frecuencia de los polimorfismos C17T y A118G del gen del receptor μ en pacientes mexicanos originarios del Distrito Federal con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo.
- 2.- Correlacionar la presencia de los polimorfismos C17T y A118G con género, presencia de tics, tipo de obsesiones y tipo de compulsiones.

HIPOTESIS

Hipótesis principal

1. El polimorfismo +17T o el +118A se transmiten preferencialmente en los pacientes TOC.

Hipótesis secundaria

1. La frecuencia alélica de los polimorfismos C17T y A118G son diferentes a lo encontrado en otras poblaciones.
2. Algunas características clínicas (género, presencia de tics, tipo de obsesiones y compulsiones) muestran una mayor asociación con el polimorfismo C17T o con A118G.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, retro-proyectivo, comparativo y transversal

1. Grupos de estudio

La muestra estuvo compuesta por 51 pacientes con TOC y sus respectivos controles (padre y madre).

Se calculó el tamaño de muestra utilizando la fórmula para comparar dos proporciones, con un poder del 90% y una α de 0.05, basado en el estudio de Bond y cols (1998) la muestra necesaria es de 27 tríos para el polimorfismo A118G y de 53 para C17T.

Criterios de inclusión para pacientes

1. Aceptar el estudio y firmar la carta de consentimiento informado.
2. Diagnóstico clínico confirmado de trastorno obsesivo compulsivo de acuerdo a los criterios del DSM-IV (ver apéndice)
3. Ambos padres disponibles, para la toma de muestra

Criterios de exclusión para pacientes

1. Aquel paciente que después de aplicados los instrumentos, el TOC no fuera el diagnóstico principal.
2. Aquel paciente que tuviera dificultad en responder los instrumentos.

2. Procedimiento

La selección de pacientes se realizó en la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, a los que cumplieron los criterios de inclusión se les realizó:

- Entrevista psiquiátrica estructurada para el diagnóstico DIS (versión en español) (Caraveo y cols., 1991) (ver apéndice)
- Lista de verificación de síntomas de la Escala de Yale Brown (versión español) (Nicolini H y cols., 1996b) (ver apéndice)
- Escala global para el síndrome de Tourette y al que presentó tics se le realizó además la escala global de severidad de tics de Yale (ver apéndice)
- Toma de muestra al paciente y padres.

Se obtuvo sangre periférica (10-20 ml), por punción venosa empleando tubos Vacutainer Becton-Dickinson con EDTA (Etilendiaminotetracético) y se almacenaron a -70°C hasta el momento de su procesamiento para la extracción de ADN.

- Extracción ADN genómico por el método modificado de Lahiri (1991)

3. Determinación de genotipos.

3.1 Para el polimorfismo A118G se utilizó la metodología descrita por Sander y cols (1998) que utiliza amplificación alelo-específica por PCR (PASA). Esta metodología es un tipo de PCR que se basa en la utilización de oligonucleótidos que amplifican un alelo pero no el otro, de esta manera se

diseña un primer forward y dos primers reverse, cada uno específico para un alelo (Sarkar y cols., 1990).

Las secuencias de los oligonucleótidos que se utilizaron como secuencias iniciadoras fueron sintetizadas comercialmente (Oligosys, USA) y son:

Primer Forward: 5' TGGCAGCGGCGAAAGGAAG 3'

Primer Reverse: 5' CGCATGGGTTCGGACAGGTT 3' (específico para A118)

Primer Reverse: 5' CGCATGGGTTCGGACAGGTC 3' (específico para G118)

Condiciones de la reacción:

	μ l	Concentración final
DNA		200 ng
Buffer 10xl (Perkin Elmer)	5.0	1X
MgCl₂	3.0	1.5Mm
Primer F	1.0	1.0 μ M
Primer R	1.0	1.0 μ M
dNTP mix	1.0	200 μ M
AmpliTaq gold (5U/ml)	0.5	2.5 unidades/reacción
H₂O		
Volumen final	50.0	

Las condiciones del PCR fueron: desnaturalización del ADN a 94 ° C durante 6 minutos, seguido de 30 ciclos de:

- 1) 94 °C por 30 segundos Desnaturalización
- 2) 62 °C por 30 segundos Hibridación con los primers
- 3) 72 °C por 1 minuto Extensión.

Se finalizó la reacción en el paso de extensión a 72 ° C por 10 minutos.

Comprobación de genotipos

La presencia o ausencia del alelo-específico de 206 pares de bases se visualizó en un gel de agarosa al 2.0% utilizando 5 µl de producto de muestra del PCR, a 80 voltios por 45 minutos, teñido con bromuro de etidio. Se utilizaron como controles un blanco (sin ADN) y muestras secuenciadas con los diferentes genotipos (A/A, A/G Y G/G).

3.2 Para el polimorfismo C17T también se utilizó amplificación alelo-específica por PCR (PASA), y dado que la metodología para este polimorfismo no está descrita, diseñé los primers y son:

Primer Forward: 5' TCCCCTCCGCCTGACG 3'

Primer Reverse: 5' CTGGCGTTCGTGGGGG 3' (específico para C17)

Primer Reverse: 5' CTGGCGTTCGTGGGGA 3' (específico para T17)

Condiciones de la reacción:

	µl	Concentración final
DNA		200ng
Buffer 10xl (Perkin Elmer)	5.0	1X
MgCl ₂	3.0	1.5mM
Primer F	1.0	1.0µM
Primer R (específico)	1.0	1.0µM
dNTP mix	1.0	200µM
AmpliTaq gold (5U/ml)	0.5	2.5 unidades/reacción
H ₂ O		
Volumen final	50.0	

Las condiciones del PCR fueron: desnaturalización del ADN a 94° C durante 6 minutos, seguido de 35 ciclos de:

1) 94 °C por 30 segundos Desnaturalización

- 2) 56 °C por 30 segundos Hibridación con los primers
3) 72 °C por 1 minuto Extensión.

Se finalizó la reacción en el paso de extensión a 72° C por 10 minutos.

Comprobación de genotipos

La presencia o ausencia del alelo-específico de 297 pares de bases se visualizó en un gel de agarosa al 2.0% utilizando 5 µl de producto de muestra del PCR, a 80 voltios por 45 minutos teñido con bromuro de etidio. Se utilizaron como controles un blanco (sin ADN) y muestras secuenciadas con los diferentes genotipos (C/C, C/T Y T/T).

4. Análisis estadístico.

Se realizó X^2 para el análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg.

Se realizó HRR (haplotype relative risk) y TDT (transmission disequilibrium test) para el análisis de la transmisión de los alelos

CONSIDERACIONES ETICAS.

Se obtuvo consentimiento informado por escrito del paciente, donde se le explicó que solo se contempla en el estudio la toma de una muestra de sangre periférica que no lo pone en riesgo ni ético ni moral.

RESULTADOS

A) Descripción de la muestra.

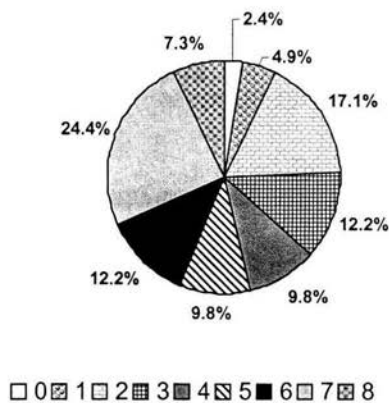
Se estudiaron los polimorfismos C17T y A118G en 51 tríos (probando, padre y madre), el 30% de los pacientes tuvieron un familiar en primer grado afectado.

La distribución por género en los pacientes fue de 29 hombres (57%) y 22 mujeres (43%), con una edad promedio de 28.36 ± 8.44 y una edad de inicio del padecimiento de 17.95 ± 6.53 años.

La distribución de las variantes clínicas fue:

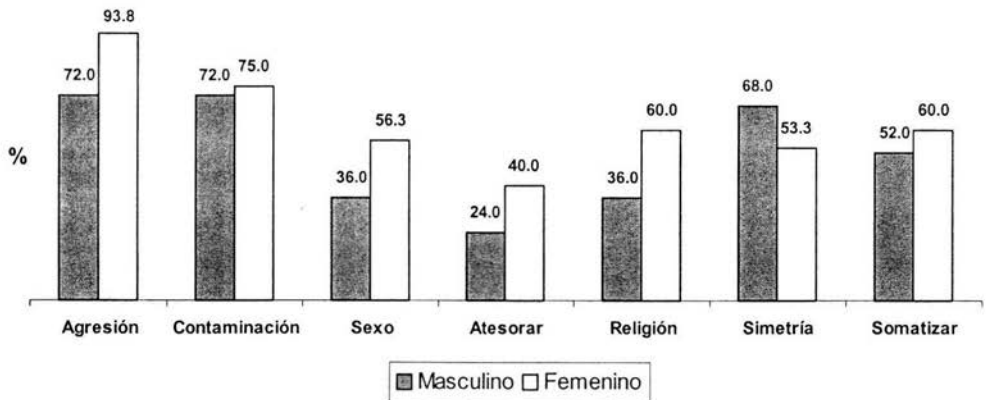
- 1) **Tics:** 17 de los 51 (33.3%) pacientes presentaron tics.
- 2) **Obsesiones:** la mayoría de pacientes presentaban más de un tipo de obsesión (figura 2), los picos de distribución fueron para la presencia de 7 obsesiones en el 24.4% de los pacientes y 2 obsesiones en el 17.1% de pacientes.

Figura 2. Porcentajes del número de obsesiones de los pacientes.



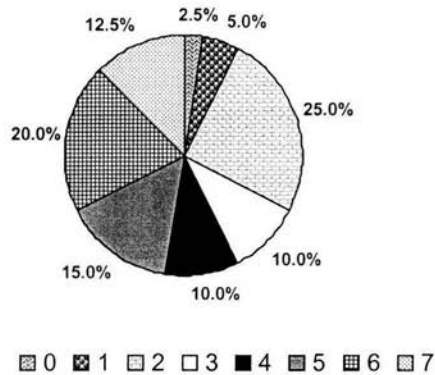
En las mujeres la obsesión más frecuente fue la de agresión (93.8%) seguida por la de contaminación (75%), mientras que en los hombres las obsesiones de contaminación y agresión fueron las más frecuentes en el 72% seguidas de la simetría en el 68%. Como se muestra en la figura 3, las obsesiones de agresión, sexo, atesorar, religión y somatizar se presentaron con mayor frecuencia en mujeres, mientras que la obsesión de simetría fue mayor en los hombres y no se encontraron diferencias en género para la obsesión de contaminación.

Figura 3. Distribución de los diferentes tipo de obsesiones por sexo.



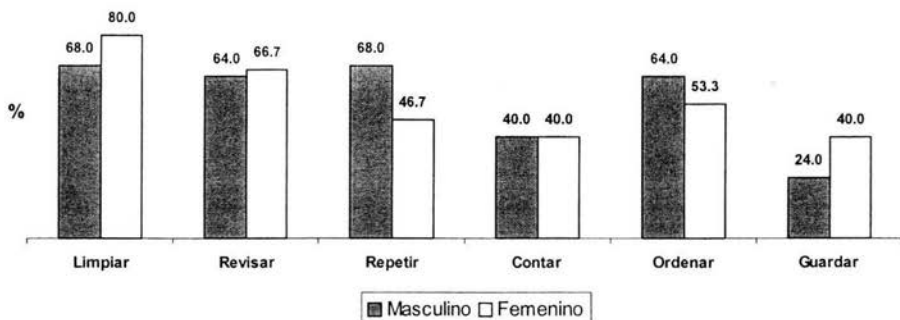
3) Compulsiones: al estudiar la muestra por el número de compulsiones se observa que 25% de los pacientes mostraron 2 compulsiones y el 20%, 6 compulsiones (figura 4).

Figura 4. Porcentaje del número de compulsiones en los pacientes



La compulsión más frecuente en las mujeres fue la de limpiar (80%), seguida de la de revisar (66.7%), en cambio en los hombres la compulsión de limpiar y repetir se presentó en el 68%, seguido por la compulsión de revisar y ordenar en el 64% (figura 5). Mientras que las compulsiones de limpiar y guardar fueron más frecuentes en las mujeres, las de repetir y ordenar lo fueron en los hombres y no se observaron diferencias en las de revisar y contar.

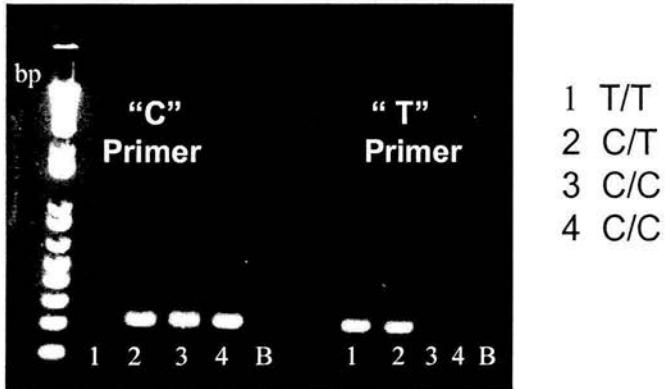
Figura 5. Distribución de las diferentes tipo de compulsiones por sexo



B) Resultados del polimorfismo C17T

La presencia o ausencia del alelo-específico de 297 pares de bases se visualizó en un gel de agarosa al 2.0%, como se observa en la figura 6.

Figura 6. Gel de agarosa al 2% para el polimorfismo C17T



El cálculo de las frecuencias alélicas y de los genotipos se basó en los 94 sujetos no consanguíneos (padre y madre) de los pacientes estudiados, ya que tuvimos 4 familias con 2 hermanos afectados. Las frecuencias alélicas, para el polimorfismo C17T fueron:

	No. de ALELOS	FRECUENCIA
C	187	0.99
T	1	0.01

La frecuencia de los genotipos fueron:

GENOTIPOS	CASOS	FRECUENCIA
c/c	93	0.99
c/t	1	0.01
t/t	0	0

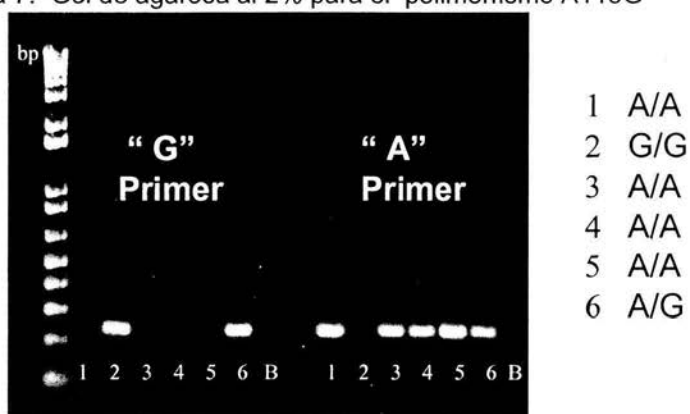
Estas frecuencias alélicas no permiten el cálculo del HRR ni del TDT.

La muestra se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ($X^2=0.003$, $p=0.95$)

C) Resultados del polimorfismo A118G.

La presencia o ausencia del alelo-específico de 206 pares de bases se visualizó en un gel de agarosa al 2.0%, como se observa en la figura 7.

Figura 7. Gel de agarosa al 2% para el polimorfismo A118G



Las frecuencias alélicas de los 94 sujetos no consanguíneos (padre y madre), para el polimorfismo A118G fueron:

	No. de ALELOS	FRECUENCIA
A	156	0.83
G	32	0.17

La frecuencia de los genotipos fue:

GENOTIPOS	CASOS	FRECUENCIA
a/a	64	0.68
a/g	28	0.30
g/g	2	0.02

El polimorfismo se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ($X^2=0.279$, $p=0.6$)

El HRR en los 51 tríos estudiados no se calculó porque no hubo ni casos ni controles virtuales g/g. Mientras que el TDT para la muestra de 30 tríos que tenían un padre heterocigoto (en ningún trío ambos padres fueron heterocigotos) tampoco se encontró una diferencia significativa (tabla 4).

Tabla 4. TDT de pacientes TOC para el polimorfismo A118G.

Alelo transmitido	Alelo no transmitido	
	A	G
A	30	16
G	14	0

X^2 McNemar =0.134, $p>0.10$.

Posteriormente se analizó la muestra por subgrupos de acuerdo a género, tics, tipo de obsesiones o tipo de compulsiones por HRR y TDT, este análisis estratificado tampoco demostró diferencias estadísticamente significativas en género, tipo de obsesiones ni por tipo de compulsiones.

De los 17 pacientes con tics, solo 10 cumplieron con el criterio para ser analizados con TDT (tabla 5). Al aplicar la corrección de Bonferroni ($p=0.025$) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5. TDT en pacientes TOC con tics para el polimorfismo A118G.

Alelo transmitido	Alelo No transmitido	
	A	G
A	10	8
G	2	0

X^2 McNemar = 3.6, $p=0.065$.

DISCUSION

Este es el primer estudio de asociación con el gen del receptor mu como candidato para el TOC. En esta población de estudio el polimorfismo C17T mostró una frecuencia alélica de la variante +17T muy baja (1%), a diferencia de otros estudios que han encontrado frecuencias mayores para el polimorfismo C17T, entre ellos Berrettini y cols (1997) que reportan una frecuencia del 16% en caucásico y afroamericanos, Bond y cols (1998) del 6.6% en caucásicos, afroamericanos e hispanos y Gelernter y cols (1999) del 3.6% en caucásicos, afroamericanos e hispanos. Por lo tanto ese polimorfismo no es útil para su uso como marcador genético en mexicanos originarios de la ciudad de México.

En el polimorfismo A118G, la frecuencia alélica de la variante +118G fue del 17%, con un comportamiento similar a la frecuencia de la población hispánica de los Estados Unidos de Norteamérica $A=0.86$ y $G=0.14$ (Bond y cols., 1998), por lo que resulta un marcador útil que pudiera utilizarse en estudios posteriores. La frecuencia de la variante en +118G va del 9% en caucásicos al 32% en chinos (Smolka y cols., 1999; Li y cols., 2000).

En nuestro estudio se pudieron analizar 30 tríos dado que para el análisis del TDT, requiere al menos un padre heterocigoto para conocer el alelo que se está transmitiendo, aunque no se demostró asociación.

La falta de significancia en este tipo de estudios puede deberse a diversos factores entre ellos la dificultad en tener un diagnóstico de certeza con la inclusión de falsos positivos y falsos negativos, la existencia de múltiples factores ambientales y de varios loci de susceptibilidad que en conjunto contribuyen a que

la muestra en estudio no sea homogénea (Nicolini y cols., 1999b; Gambaro y cols., 2000; Nestadt y cols., 2002). Otros factores, difíciles de distinguir en este momento, que pueden contribuir a la dificultad diagnóstica en los padecimientos psiquiátricos son la heterogeneidad genética, la no penetrancia y las fenocopias. Por ello varios estudios han tratado de estratificar a las enfermedades de acuerdo a su gravedad, la edad de inicio del padecimiento y la respuesta a ciertos fármacos.

En un intento por hacer más homogéneo este estudio se analizaron diferentes subtipos de la muestra, basándonos en las diferencias por género, en la edad de inicio del padecimiento, el tipo de obsesiones y compulsiones y la comorbilidad (Bogetto y cols., 1999). Sin embargo al analizar por género no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Esto podría indicar que cuando menos este gen no condiciona diferente susceptibilidad para la presentación del cuadro clínico.

La variabilidad fenotípica en los pacientes con TOC hace posible la existencia de múltiples subvariedades clínicas del mismo padecimiento. Existen estudios previos como el de Baer y cols (1994) que realizaron un estudio de una cohorte de 107 individuos con TOC utilizando la escala de Yale-Brown e identificaron 3 subtipos a través de un análisis de factores: los de pacientes con obsesiones de simetría/atesoramiento, las obsesiones de contaminación/limpieza y las obsesiones puras (agresión, sexuales o religiosas). En otro estudio de Leckman y cols (1997) basándose en los síntomas de obsesiones y compulsiones, definieron cuatro factores: agresión/sexuales, atesoramiento, simetría/orden y contaminación. De acuerdo a lo reportado en estos dos estudios de análisis de

factores, nos pareció importante estratificar a los pacientes por el tipo de obsesiones y el tipo de compulsiones, sin embargo al compararlos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Un subgrupo importante son los pacientes con TOC y tics, de acuerdo a varios hallazgos: 1) existe comorbilidad del TOC con el síndrome de la Tourette, se ha encontrado que el 50% de los pacientes con este síndrome desarrollan obsesiones y compulsiones (Peterson., 1996) en el transcurso de la vida, 2) se ha demostrado agregación familiar de trastornos con tics y el TOC (Pauls DL y Leckman JF., 1986b), 3) existen diferencias en los síntomas obsesivo-compulsivos de los pacientes con o sin tics (Miguel EC y cols., 2001; Stein D., 2002) por lo que analizamos la distribución de los alelos de riesgo teniendo en cuenta la presencia de tics. El análisis estadístico con el TDT de los 10 tríos estudiados, muestran una tendencia a la significancia (0.06) para la transmisión del alelo +118A. Este es un hallazgo interesante porque algunos pacientes con TS disminuyen los tics con la administración de un antagonista opiáceo, lo que podría indicar que dicha atenuación está modulada por el sistema opioide (Kurlan y cols., 1991; Mc Conville y cols., 1994). No obstante, al corregir por Bonferroni ($p=0.025$) se pierde dicha tendencia.

Antes de descartar esta posible asociación es importante que se amplíe el tamaño de la muestra de acuerdo a lo calculado (27 tríos). También sería interesante tener un grupo de pacientes refractarios al tratamiento convencional y analizar dicho polimorfismo, porque son los que han respondido al uso de fármacos que se unen al receptor μ , en este estudio fue imposible analizar a este tipo de pacientes por

ser una muestra muy pequeña (4 pacientes refractarios a dos de los cuales se les administró tramadol).

Los dos polimorfismos analizados son del tipo de alteraciones no conservadoras, y se ha reportado que hasta un 60% de ellos tienen menos del 5% de heterocigotos (Risch N., 2000), como se observó en el C17T, pero el A118G mostró un adecuado porcentaje (30%) de heterocigotos para encontrar asociaciones. Estos polimorfismos no son los únicos descritos en el gen (Bond y cols., 2000), existe uno de repetidos dinucleótidos que tiene una heterocigosidad observada, que cuando menos en mayas es del 71% lo que lo hace un polimorfismo atractivo para estudios de asociación (Gelernter y cols., 1998).

Basado en las evidencias farmacológicas y en la similitud con los pacientes adictos, el gen para el receptor opioide mu sigue siendo un candidato interesante para el estudio del TOC, a pesar de no haber encontrado una asociación. Por lo que se debe mejorar la manera de definir los fenotipos clínicos, teniendo en cuenta la existencia de endofenotipos, y para ello se han adaptado los criterios sugeridos para encontrar marcadores en genética psiquiátrica, que son: 1) el endofenotipo se asocia con la enfermedad en la población, 2) es heredable, 3) se manifiesta en un individuo tenga o no activa la enfermedad, 4) en las familias, el endofenotipo y la enfermedad co-segregan y 5) el endofenotipo encontrado en los individuos afectados, también se encuentra en sus familiares no afectados en un rango mayor que en la población en general (Gottesman I Gould TD., 2003). Los datos neuropsicológicos, bioquímicos, endocrinológicos, neuroanatómicos, cognitivos y neurofisiológicos son factibles endofenotipos porque pueden definirse y cuantificarse para establecer grupos de estudios más homogéneos.

Sin duda el TOC es una entidad compleja donde más de dos loci y factores ambientales influyen para su presentación por lo que será necesario continuar buscando posibles genes involucrados en la patogénesis de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- 1) Este es el primer estudio de asociación analizando al gen del receptor mu como candidato para el TOC
- 2) La frecuencia alélica de la variante +17T es baja (1%) en la población estudiada y esto pudiera indicar que por lo menos en nuestra población no sería útil estudiarlo como alelo de riesgo.
- 3) La frecuencia alélica del polimorfismo A118G, lo hace un marcador útil para utilizarse en estudios de asociación en nuestra población.
- 4) En el TDT no se encontró transmisión alélica preferencial, pero tomando en cuenta el tamaño de la muestra y la tendencia encontrada vale la pena volver a analizar el gen con una muestra más grande para tener mayor poder estadístico.
- 5) El gen para el receptor opioide mu sigue siendo un candidato interesante para el estudio del TOC.

BIBLIOGRAFIA

Albores Lilia, Estañol B (2000) Tics: diagnóstico, fisiopatología y tratamiento. *Salud Mental* 24(6):26-34

Asociación Psiquiátrica Americana (1996). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV. Masson (ed) Capítulo Trastornos de Ansiedad. pags: 428-434

Alsobrook J, Zohar A, Leboyer M, Chabane N, Ebstein R y Pauls D. (2002) Association between the COMT locus and obsessive-compulsive disorder in females but not males. *Am Journal Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*114:116-120

Baer Lee. (1994). Factor Analysis of Symptom subtypes of Obsessive Compulsive Disorder and Their Relation to Personality and Tic Disorders. *J Clin Psychiatry* 55:3(suppl): 18-23

Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. (1992) Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 42: 111-120

Bergen AW, Kokozka J, Peterson R, Long J.C, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D (1997). Mu opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence *Mol Psychiatry* 2:490-494

Berrettini WH, Hoehe MR., Ferraro TN, DeMaria PA, Gottherl E. (1997). Human mu opioid receptor gene polymorphisms and vulnerability to substance abuse. *Addict Biol* 2:303-308

Billet EA, Riochter MA, Swinson RP. (1997) Investigation of dopamine system genes in obsessive -compulsive disorder *Mol Psychiatry* 2(5):403-406

Boggetto F, Venturello S, Albert U, Maina G y Ravizza L. (1999). Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 14:434-41

Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong J, Leal S, Tischfield J, Kredd MJ, Yu L. (1998). Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters β -endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci* 95:9608-9613

Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling H. (1995). Exclusion of the 5-HT1A serotonin neuroreceptor and tryptophan oxygenase genes in a large British kindred multiply affected with Tourette's syndrome, chronic motor tics, and obsessive-compulsive behavior. *Am J Psychiatry* 152:437-440

Camarena B, Cruz C, De La Fuente JR, King N, Nicolini H A higher frequency of a low activity-related allele of the MAO-A gene in females with obsessive-compulsive disorder.(1998). *Psychiatr Genet* 8(4):225-227

Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Gómez A, De la Fuente JR, Nicolini H. (2001). Additional Evidence That Genetic Variation of Mao-A Gene Supports a Gender Subtype in Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J. Med Genetics* 00:1-4.

Caraveo J, González C, Ramos L. (1991). Concurrent validity of the DIS experiences with psychiatric patient in Mexico City. *Hispanice J Behav Sci* 13:63-67

Cardon L y Palmer L (2003). Population stratification and spurious allelic association. *Lancet* 361:598-604

Cavallini MC, Di Bella D, Pasquale L, Henin M Bellodi L (1998) 5HT2C CYS23/SER23 polymorphism is not associated with obsessive-compulsive disorder *Psychiatry Res* 77:97-104

Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. (1999). Complex segregation analysis for obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet* 88(1):38-43

Carrion Victor. (1995). Naltrexone for the treatment of trichotillomania: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 15(6): 444-445

Clifford CA, Murray RM, Fulker DW. (1984). Genetic and environmental influences on obsessional traits and symptoms. *Psychol Med* 14:791-800

Cruz C, Camarena B, King N, Nicolini H. (1997) Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive - compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett.* 231:1-4

Di Bella D, Cavallini MC, Bellodi L. (2002). No association between obsessive-compulsive disorder and the 5HT (1Dbeta) receptor gene. *159(10):1783-5*

Franz B, Bullock K, Elliot M, Koran L (2001) Oral morphine in treatment resistant obsessive compulsive disorder. 5th International Obsessive Compulsive Disorder Conference. Sardinia, Italia.

Friedman I, Reuven D Shilony E. (2000). Compulsivity and obsessionality in opioid addiction. *J Nerv Ment Dis* 188:155-162

Gambaro G, Anglani F, D'Angelo A. (2000). Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 355:308-11

Gelernter J, Kranzler H, Lacobelle J. (1998). Population studies of polymorphisms at loci of neuropsychiatric interest (Tryptophan Hydroxylase (TPH), Dopamine Transporter Protein (SLC6A3), D3 Dopamine Receptor (DRD3), Apolipoprotein E (APOE), μ Opioid Receptor (OPRM1), and Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF). *Genomics* 52:289-297

Goldsmith T, Shapira N and Keck P. (1999). Rapid remission of OCD with tramadol hydrochloride. *Am J Psychiatry* 156(4): 660-661

Gottesman II, Gould TD. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160:636-45

Herz A. (1997). Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology* 129:99-111

Hettema J, Neale M, Kendler K. (2001) A review and meta-Analysis of the Genetic Epidemiology of Anxiety Disorders. *Am J Psychiatry* 158:1568-1578

Hoehe M, Köpke K, Wendel B, Rohde K, Flachmeier C, Kidd K, Berrettini W, Church G. (2000) Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of μ opioid receptor gene variation with substance dependence. *Human Molecular Genetics* 9(19): 2895-2908

Insel, T and Pickar, D. (1983). Naloxone administration in obsessive-compulsive disorder: report of two cases. *Am J Psychiatry* 140:1219-1220

Jonnal AH, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS (2000) Obsessive and compulsive symptoms in a general populations sample of female twins. *Am J Med Genet* 96(6):791-6

Kaplan H, Sadock, B. (1998). *Synopsis of Psychiatry*. Williams &Wilkins. Anxiety Disorders, cap 6, p: 609-617

Karayiorgou M, Sobin C, Blundell L, Brandi L, Malinova L, Golberg P, Ott J y Gogos A. (1999) Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 45:1178-1189

Keuler D, Altemus M, Michelson D Greenberg B and Murphy D. (1996). Behavioral effects of naloxone infusion in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 40:154-156.

Kinnear CJ, Niehaus DJ, Moolman-Smook JC, du Touit PL, van Kradenberg J, Weyers JB, Potgieter A, Marais V, Emsley RA, Knowles JA, Corfield VA, Brink PA, Stein DJ. (2000). Obsessive-compulsive disorder and the promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene (SLC6A4): a negative

association study in the Afrikaner population. *Int J Neuropsychopharmacol* 3(4): 327-331

Kurlan R, Majumdar L, Deeley Cm Nydgikjar GS, Plumb S, Como PG. (1991). A controlled trial of propoxyphene and naltrexone in patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 30:19-23

LaForge KS, Yuferov V, Kreek MJ. (2000). Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eur J. Pharmacology* 410: 249-268

Lahiri DK, Nurnberg J. (1991). A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19:5444.

Leckman J, Grice D, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson B, Cohen D, Rasmussen S, Goodman W, McDougle C, Pauls D. (1997). Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 154: 911-917

Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. (1993). Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 46:313-340

Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC. (1993). A 2-to 7 year follow-up study of 54 obsessive compulsive children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 50:429-439

Li T, Liu X, Zhu A.H. , Zhao J, Hu X, Sham P.C, Collier D.A., (2000). Association analysis of polymorphisms in the μ opioid gene and heroin abuse in Chinese subjects. *Addict Biol* 5:181-186

Marks IM (1990) Behavioural (non-chemical) addictions. *Br J Addict* 85:1389-1394

Mc Conville BJ, Norman AN, Fogelson MH, Erenberg G. (1994). Sequential use of opioid antagonists and agonists in Tourette's syndrome (letter). *Lancet* 343:601

McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. (1998) Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 3:270-273

Meuldijk R and Colon E (1992). Methadone treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 149(1): 139-140.

Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MT, (2001). The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Adv Neurol* 85:43-55

Mundo E, Richter M, Sam F, Macciardi F y Kennedy J (2000). Is the 5-HT1D β receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry* 157:1160-1161

Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu J, Liang K, Grados M y Cullen B. (2002) Obsessive-Compulsive disorder: defining the phenotype. *J Clin Psychiatry* 63(suppl6):5-7

Nestadt G, Lan T, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ 3rd, Lian KY, Hoenhn-Saric R, Cullen B, Grados M, Beaty TH, Shugart YY. (2000). Complex segregation analysis provides compelling evidence for major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *Am J Hum Genet* 67(6):1611-6

Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weisbecker K, Spence MA. (1991) Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders: preliminary results. *Ursus Medicus Journal* 1:25-28

Nicolini H, Cruz C, Camarena B.. (1996a). DRD2, DRD3, and 5-HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1:461-465.

Nicolini H, Herrera K, Páez F, Sánchez de Carmona M, Orozco B, Lodeiro G, de la Fuente JR. (1996b). Traducción al español y confiabilidad de la Escala Yale-Brown para el trastorno Obsesivo-Compulsivo. *Salud Mental* 19: 13-16

Nicolini H. (1999a). Bases Genéticas de la Mente. Publicaciones del Instituto Mexicano de Psiquiatría. IV: Hallazgos de la Genética y la biología molecular en la Psiquiatría, pags: 37, 80-89

Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Páez F De la Fuente JR. (1999b). Understanding the genetic basis of obsessive-compulsive disorder. *CNS spectrums* 4(5): 32-48

Nicolini H. (2000) El trastorno obsesivo compulsivo. *Psicología Iberoamericana*. 8(1): 1-72

Pauls D., Towbin KE, Leckman JF Zahner GEP, Cohen DJ. (1986a) Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 43: 1180-1182

Pauls DL, Leckman JF. (1986) The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 315:993-997

Peterson B. (1996). Considerations of natural history and pathophysiology in the psychopharmacology of Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 57(suppl9):24-34

Rasmussen SA, Tsuang MT. (1986). Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 143:317-322

Risch N y Merikangas K. (1996) The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273:1516-1517

Risch N. (2000). Searching for genetics determinants in the new millenium. *Nature* 405:847-856.

Sander T, Gscheidel N, Wendel B, Samochowiec J, Smolka M, Rommelspacher H, Schmidt L, Hoehe M. (1998). Human μ -opioid receptor variation and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 22:2108-2110.

Sarkar G, Casady J, Bottema C, Sommer Steve. (1990). Characterization of polymerase chain reaction amplification of specific alleles. *Analytical Biochemistry* 186:64-68

Shapira N, Keck P, Goldsmith T, McConville B, Eis M, McElroy S. (1997a). Open-label pilot study of tramadol hydrochloride in treatment -refractory obsessive-compulsive disorder 6:170-173.

Shapira NA, McConville BJ, Pagnucco ML, Morman AB, Keck PF (1997b). Novel use of tramadol hydrochloride in the treatment of Tourette's syndrome (letter) *J Clin Psychiatry* 58:174-175

Smolka M, Sander T, Schmidt L Samochowiec J. Rommelspacher H, Gscheidel W, Wendel F, Hoehe M.R. (1999). μ -opioid receptor variants and dopaminergic sensitivity in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology* 24:629-638

Stein D. (2002). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 360:397-405

Town T, Abdullah L, Crawford F, Schinka J, Ordorica P.I. Francis E, Hughes P, Duara R, Mullan M (1999). Association of a functional μ -opioid receptor allele (+118A) with alcohol dependency. *Neuropsychiatr Genet* 88:458-461

Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Gerber G, Gorg T, Herpertz-Dahlmann B, Schulz E, Remschmidt H, Heebrand J, Hinn A. (2002). 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatry* 7(10):1054-7

Weissbecker KA, Bsxtter L, schwart J, Sparkes RS, Spnce MA. (1989). Linkage analysis of obsessive-compulsive disorder. *Cytogenet cell Genet.* 51:1105

APÉNDICE.

Criterios DSM-IV para el diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo.

A. Se cumple para las obsesiones y compulsiones:

Las obsesiones se definen por (1), (2), (3) y (4):

- (1) pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos o inapropiados, y causan ansiedad o malestar significativos
- (2) los pensamientos, impulsos o imágenes no se reducen a simples preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real.
- (3) la persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o bien intenta neutralizarlos mediante otros pensamientos o actos
- (4) la persona reconoce que estos pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos son el producto de su mente (y no vienen impuestos como en la inserción del pensamiento)

Las compulsiones se definen por (1) y (2):

- (1) comportamientos (p. Ej., lavado de manos, puesta en orden de objetos, comprobaciones) o actos mentales (p. Ej., rezar, contar o repetir palabras en silencio) de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o con arreglo a ciertas reglas que debe seguir estrictamente.
- (2) El objetivo de estos comportamientos u operaciones mentales es la prevención o reducción del malestar o la prevención de algún acontecimiento o situación negativos; sin embargo, estos comportamientos u operaciones mentales o bien no están conectados de forma realista con aquello que pretenden neutralizar o prevenir o bien resultan claramente excesivos

B. En algún momento del curso del trastorno la persona ha reconocido que estas obsesiones o compulsiones resultan excesivas o irracionales.

C. Las obsesiones o compulsiones provocan un malestar clínico significativo, representan una pérdida de tiempo (suponen más de 1 hora al día) o interfieren marcadamente con la rutina diaria del individuo, sus relaciones laborales (o académicas) o su vida social.

D. Si hay otro trastorno del Eje I el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita a él (p. ej., preocupaciones por la comida en un trastorno alimentario, arranque de cabellos en la tricotilomanía, inquietud por la propia apariencia en el trastorno dismórfico corporal, preocupación por las drogas en un trastorno por consumo de sustancias, preocupación por estar padeciendo una grave enfermedad en la hipocondría, preocupación por las necesidades o fantasías sexuales en una parafilia o sentimientos repetitivos de culpabilidad en el trastorno depresivo mayor)

E. El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. Ej., drogas, fármacos) o de una enfermedad médica.

Especificar si:

Con poca conciencia de enfermedad: si, durante la mayor parte del tiempo del episodio actual, el individuo no reconoce que las obsesiones o compulsiones son excesivas o irracionales.

CEDULA DE ENTREVISTA DIAGNOSTICA (DIS)

Es una entrevista altamente estructurada para el diagnóstico psiquiátrico. Tiene 263 reactivos en un protocolo de 73 páginas. El tiempo de administración es entre 45 y 75 minutos. Cubre el periodo de toda la vida y el episodio actual del trastorno. Las preguntas son cerradas y solo aceptan respuestas de sí y no. No miden severidad de los trastornos. Tiene una sensibilidad de 0.86, especificidad de 0.77.

Por su extensión no se transcribió en este apéndice pero se encuentra a la disposición de quien lo deseara consultar.

LISTA DE VERIFICACION DE SINTOMAS DE LA ESCALA DE YALE-BROWN PARA OBSESIONES Y COMPULSIONES.

Cheque todo lo que corresponda, pero marque los síntomas principales con una "p"
(El evaluador debe detectar si las conductas reportadas son síntomas genuinos del TOC y no síntomas de otros trastornos tales como fobia simple o hipocondriasis. Los reactivos señalados con un "*" pueden o no formar parte de TOC).

Obsesiones de agresión	Presente	Pasada
Temor de lastimarse a sí mismo	()	()
Temor de lastimar a los demás	()	()
Imágenes horribles o violentas	()	()
Temor a expresar repentinamente obscenidades o insultos	()	()
Temor de hacer algo fuera de lugar*	()	()
Temor de actuar de acuerdo a impulsos indeseables (e.g. apuñalar a un amigo)	()	()
Temor de robarse cosas	()	()
Temor de dañar a otros por no ser suficientemente cuidadoso (e.g., deportes)	()	()
Temor de ser responsable de que algo terrible puede pasar (e.g., incendio, asalto)	()	()
Otras	()	()

Obsesiones de Contaminación	Presente	Pasada
Preocupación o repugnancia por desechos o secreciones del cuerpo (e.g. orina, heces fecales, saliva).	()	()
Preocupación por suciedad o gérmenes	()	()
Preocupación excesiva por contaminantes ambientales (e.g. asbestos, radiaciones, desechos tóxicos)	()	()
Preocupación excesiva por artículos domésticos de limpieza (e.g. blanqueadores, solventes)	()	()
Preocupación excesiva por animales (e.g. insectos)	()	()
Se molesta por sustancias pegajosas o residuos	()	()
Preocupación por enfermarse por contaminantes	()	()
Preocupación por enfermar a otros por esparcir contaminantes (agresivo)	()	()
No se preocupa por las consecuencias e la contaminación menos que le afecten directamente	()	()
Otros	()	()

	Presente	Pasada
Obsesiones Sexuales		
Pensamientos, imágenes o impulsos sexuales prohibido o perversos	()	()
El contenido involucra niño o incesto	()	()
El contenido involucra homosexualidad *	()	()
Conducta sexual hacia otros (agresiva)*	()	()
Otros	()	()

	Presente	Pasada
Obsesiones de Atesorar / Coleccionar		
Distinguir de los pasatiempos y el interés por objetos con valor económico o sentimental	()	()

	Presente	Pasada
Obsesiones Religiosas (Escrupulosidad)		
Preocupación con sacrilegios y blasfemias	()	()
Preocupación excesiva con lo debido y lo indebido y con la moralidad	()	()

	Presente	Pasada
Obsesiones con la necesidad de simetría y exactitud		
Acompañadas por pensamiento mágico (e.g. preocupación de que la madre tenga un accidente a menos que las cosas de encuentren en el lugar correcto	()	()
No acompañadas por pensamiento mágico	()	()

	Presente	Pasada
Obsesiones Varias		
Necesidad de saber o recordar	()	()
Temor de decir ciertas cosas	()	()
Temor de no decir las cosas correctamente	()	()
Temor de perder las cosas	()	()
Imágenes intrusivas (no violentas)	()	()
Sonidos, palabras o música intrusivos y sin sentido	()	()
Perturbado por ciertos sonidos / ruidos *	()	()
Número de buena y mala suerte	()	()
Colores con significado especial	()	()
Miedos supersticiosos	()	()
Otros	()	()

	Presente	Pasada
Obsesiones Somáticas		
Preocupaciones con enfermedades o padecimientos*	()	()
Preocupación excesiva por alguna parte del cuerpo o la apariencia (dismorfofobia)*	()	()

	Presente	Pasada
Compulsiones de Limpieza / Lavado		
Lavado de manos excesivo o ritualizado	()	()
Baño, lavado de diente, arreglo personal excesivo o ritualizado o rutinas para hacer sus necesidades	()	()
Se incluyen en la limpieza utensilios domésticos u otros objetos inanimados	()	()
Otras medidas para eliminar el contacto con contaminantes	()	()
Otros	()	()

	Presente	Pasada
Compulsiones de Revisar		
Revisar cerraduras, estufa o aparatos, etc	()	()
Revisar que no hizo / hará daño a otros	()	()
Revisar que no se hizo / hará daño a sí mismo	()	()
Revisar que nada terrible ocurrió / ocurrirá	()	()
Revisar que no se hayan hecho errores	()	()
Chequeo ligado a obsesiones somáticas	()	()
Otros	()	()

	Presente	Pasada
Rituales de repetición		
Releer o re-escribir	()	()
Necesidad de repetir actividades rutinarias (e.g. entrar/salir por la puerta, sentarse/pararse a la silla)	()	()
Otros	()	()

	Presente	Pasada
Compulsiones de Contar		
	()	()

	Presente	Pasada
Compulsiones de Ordenar / Arreglar		
	()	()

	Presente	Pasada
Compulsiones de Guardar / Coleccionar		
(Distinguir de los pasatiempos y del interés por objetos con valor sentimental o económico) (E.g leer cuidadosamente la publicidad enviada pro correo, amontonar periódicos viejos, rebuscar en la basura, coleccionar objetos inútiles)	()	()

	Presente	Pasada
Compulsiones varias		
Rituales mentales (otros diferentes a revisar / contar	()	()
Hacer listas en exceso	()	()
Necesidad de decir, preguntar o confesar	()	()
Necesidad de tocar, acariciar o confesar	()	()
Rituales que incluyen parpadeo o fijar la mirada*	()	()
Medidas para prevenir:	()	()
- Daño a sí mismo		
- Daño a otros		
- Terribles consecuencias		
Conductas ritualizadas al comer*	()	()
Conductas supersticiosas	()	()
Tricotilomania*	()	()
Otras conductas de autodaño o automutilación		
Otras	()	()

DEFINICION OPERACIONAL DE TICS.

Los tics son movimientos súbitos, repetitivos, estereotipados, parcialmente voluntarios, que pueden ser suprimidos. Se presentan como salvas durante el día y disminuyen hasta casi desaparecer por la noche.

Tics motores

Simple: son movimientos motores súbitos y muy breves, como el rápido parpadeo, ciertas gesticulaciones, elevación de los hombros, etc

Complejos: con el tiempo los pacientes desarrollan movimientos motores estereotipados de mayor duración y que, a diferencia de los tics simples, parecen tener un propósito.

Tics vocales

Simple: ladridos, gemidos, aclaramiento de garganta.

Complejos: resoplidos, sílabas, palabras o incluso frases (Albore L y Estañol B., 2000)

ESCALA GLOBAL PARA EL SINDROME DE TOURETTE

Clave para Frecuencia	Clave para Trastorno
0= nada	
1= 1 o menos en 5 minutos (Raro)	1 = Camuflajeado
2= 1 en 2-4.9 min (Ocasional)	2= Audible o visible, sin problemas
3= desde 1 en 1.9; 4 en 1 min (Frecuente)	3= Algún problema
4=5 o más en 1 min (Casi Siempre)	4=Funcionalidad deteriorada
5=Virtualmente incontables (Siempre)	5=No puede funcionar

	Frecuencia	Trastorno	
Motor Simple (MS) Tics, espasmos y/o movimientos involuntarios	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	FXD=
Motor Complejos (MC) Acciones premeditadas (acciones sistemáticas), rituales, tocarse a sí mismo, a otros objetos, voluntario	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	FXD=
Fónico Simple (FS) Ruidos, aclaramiento de garganta, toser, involuntario	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	FXD=
Fónico Complejo (FC) Insultos, coprolalia, palabras, lenguaje distinguible, voluntario	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5	FXD=

Conducta(C):

0 Sin problema

5 Problemas sutiles

10 Algunos problemas, al menos una relación deteriorada

15 Claro deterioro en más de un área

CALIFICACIÓN

()

- 20 Claro deterioro, afecta todas las áreas
- 25 Conducta social inaceptable, supervisión constante

Agitación Motora (AM)

- 0 Movimiento anormal
- 5 Movimientos inesperados, problema no visible
- 10 Aumenta la agitación motora, claramente visible, algún problema
- 15 Clara agitación motora, problema moderado
- 20 Generalmente en movimiento pero ocasionalmente se detiene, funcionalidad deteriorada
- 25 Movimientos sin parar, claramente no puede funcionar

CALIFICACIÓN
()

Escuela y Problemas de Aprendizaje	
0 Sin problemas	CALIFICACIÓN ()
5 Bajas calificaciones	
10 Debería cursar algunas clases especiales o repetir	
15 Todas las clases especiales	
20 Escuela especial	
25 Incapaz para mantenerse en la escuela, atado al hogar	

Trabajo y Problemas Ocupacionales	
0 Sin problemas	CALIFICACIÓN ()
5 Trabajo estable, algunas dificultades	
10 Problemas serios	
15 Pérdida de muchos empleos	
20 Casi nunca está empleado	
25 Desempleado	

Puntuación Global

$$((MS + MC) / 2) + ((C+AM + Problemas de Escuela o Trabajo) \times 2/3)$$

ESCALA GLOBAL DE SEVERIDAD DE TICS DE YALE.

Lista de síntomas de Tics Motores

Marque los tics motores que ha presentado durante la semana pasada.

- () Parpadear
- () Movimientos oculares
- () Movimientos nasales
- () Movimientos orales
- () Gestos faciales
- () Movimientos / Espasmo de la cabeza
- () Encogimientos de hombros
- () Movimientos de brazo
- () Movimientos de mano
- () Aumentar el tono abdominal (tensar el abdomen)
- () Movimientos de pierna, pie o tobillo
- () Otros (describa): _____

Tics Motores Complejos (lentos, "con propósito")

- () Movimientos oculares
- () Movimientos orales
- () Expresiones o movimientos faciales
- () Movimientos o gesticulación de cabeza
- () Movimientos de hombros
- () Movimientos de brazo
- () Movimientos de mano
- () Tics de escritura
- () Posturas distónicas
- () Encorvarse o girar
- () Rotar
- () Movimientos de pierna, pie o tobillo
- () Bloquear
- () Tics relacionados a conductas compulsivas (tocar, golpetear, asear, evening-up)
- () Copropaxia
- () Conducta auto-abusiva
- () Paroxismos de tics (exhibición), duración _____ segundos
- () Conducta desinhibida (describir):* _____
- () Otras (describir): _____

Lista de síntomas de tics fónicos.

Marque los tics fónicos que ha presentado en la última semana

Síntomas Fónicos Simples (rápido, sonidos sin significado)

- () Sonidos, ruidos (encierre en un círculo toser, aclarar la garganta, aspirar o ruidos de animales o pájaros)
- () Otros (enliste): _____

Síntomas Fónicos Complejos (Lenguaje: palabras, frases, declaraciones):

- () Sílabas (enliste) _____
- () Palabras (enliste) _____

- () Coprolalia (enliste) _____
- () Ecolalia _____
- () Palalalia _____
- () Bloqueo _____
- () Discurso atípico (describir) _____
- () Discurso desinhibido (describir)* _____

*No incluye desinhibiciones en evaluación de conductas de tics

NUMERO

	Motor	Fónico	
Ninguna			0
Tic único			1
Tics discretos múltiples (2-5)			2
Tics discretos múltiples (>5)			3
Tics discretos múltiples más al menos un patrón de múltiples tics simultáneos o secuenciales en donde es difícil distinguir tics discretos			4
Tics discretos múltiples más varios (>2) paroxismos de múltiples tics simultáneos o secuenciales en donde es difícil distinguir tics discretos			5

FRECUENCIA

	Motor	Fónico	
NINGUNA. Sin evidencia de conducta específica de tic			0
RARAMENTE. Conductas específicas de tics se han presentado durante la semana previa. Estas conductas ocurren infrecuentemente, no diariamente. Si ocurren tics o ataques son efímeros y no comunes			1
OCASIONALMENTE. Conductas específicas de tics usualmente se presentan diario, pero existen largos intervalos libres in tics durante el día. Los ataques de tics pueden ocurrir ocasionalmente y no duran más de algunos minutos cada vez.			2
FRECUENTEMENTE. Conductas específicas de tics se presentan diariamente. Es frecuente encontrar intervalos libres de tics de hasta 3 horas. Los ataques de tics ocurren regularmente pero podrían limitarse a una sola puesta			3
CASI SIEMPRE. Conductas específicas de tics se presentan virtualmente cada hora del día, y regularmente ocurren periodos sostenidos de conductas de tic. Los ataques de tics son comunes y no se limitan a una sola puesta			4
SIEMPRE. Conductas específicas de tics se presentan virtualmente todo el tiempo. Los intervalos libres de tics son difíciles de identificar y no duran más de 5 a 10 minutos a lo mucho			5

INTENSIDAD

	Motor	Fónico	
AUSENTE			0
INTENSIDAD MINIMA. Los tics no son visibles ni audibles (basados solamente en la experiencia privada del paciente) o los tics son			1

menos enérgicos que acciones voluntarios comparables y típicamente no son percatadas dado su intensidad			
INTENSIDAD MEDIA. Los tics no son más enérgicos que acciones o expresiones voluntarias comparables y típicamente no son percibidas dado su intensidad			2
INTENSIDAD MODERADA. Los tics son más enérgicos que acciones o expresiones voluntarias comparables. Pueden llamar la atención al individuo por su carácter enérgico y exagerado			3
INTENSIDAD MARCADA. Los tics son más enérgicos que acciones o expresiones voluntarias comparables y típicamente tienen un carácter "exagerado". Estos tics generalmente llaman la atención al individuo por su carácter enérgico y exagerado			4
INTENSIDAD SEVERA. Los tics son extremadamente enérgicos y exagerados en expresión. Estos tics llaman la atención al individuo y pueden ser un riesgo de lesión física (accidental, provocado o autoaplicado) dado su fuerte expresión.			5

COMPLEJIDAD

	Motor	Fónico	
NINGUNA. Si está presente, todos los tics son claramente "simples" (repentinos, cortos, sin propósito) en carácter			0
LIMITROFE. Algunos tics son claramente "simples" sin carácter			1
MEDIA. Algunos tics son claramente "complejos" (aparentemente con propósito) y conducta mímicas "automáticas" cortas, como asear, sílabas, expresiones significativas y cortas como "ah-ah", "hola" que pueden ser ágilmente camuflajeadas.			2
MODERADA. Algunos tics son más complejos (con mayor propósito y sustento en apariencia) y pueden ocurrir en ataques sincrónicos que pueden ser difíciles de camuflagear pero pueden ser racionalizados o "explicados" como una conducta o discurso normal (recoger, golpetear, decir "apuesta" o "cariño", ecolalia efímera)			3
MARCADA. Algunos tics son muy "complejos" en carácter y tienden a ocurrir en ataques con sustento que puede ser difícil de camuflagear y no es fácilmente racionalizable como una conducta o discurso normal por su duración y/o carácter inusual, inapropiado, extraño u obsceno (contorsión facial larga, tocarse los genitales, ecolalia, discurso atípico, ataques más largos diciendo "que quieres decir" repetidamente, o decir "fu" o "sh"			4
SEVERA. Algunos tics comprometen largos ataques de conducta o discurso que serían imposible de camuflagear o de racionalizar exitosamente como normal por su duración y/o carácter extremadamente inusual, inapropiado, extraño u obsceno (exhibiciones o expresiones más largas generalmente relacionado a coprolaxia, conducta autoabusiva, o coprolalia			5

INTERFERENCIA

	Motor	Fónico	
NINGUNA			0
MINIMA. Cuando se presentan los tics, no interrumpe el flujo de la conducta o del discurso			1

MEDIA. Cuando se presentan los tics, ocasionalmente interrumpe el flujo de la conducta y del discurso			2
MODERADA. Cuando se presentan los tics, frecuentemente interrumpen el flujo de la conducta o del discurso			3
MARCADA. Cuando se presentan los tics, frecuentemente interrumpen el flujo de la conducta o del discurso, y ocasionalmente rompen la acción o comunicación que se pretendía			4
SEVERA. Cuando se presentan los tics, frecuentemente rompen la acción o comunicación que se pretendía			5

DETERIORO

	Motor	Fónico	
NINGUNO			0
MINIMO. Los tics asociados con dificultades sutiles en la autoestima, vida familiar, aceptación social, funcionalidad escolar o laboral (preocupación infrecuente acerca de tics vis a vis del futuro, periódico, ligero aumento en la tensión familiar por los tics, amigos o conocidos ocasionalmente notan o comentan acerca de los tics de una manera preocupante)			1
MEDIO. Tics asociados con dificultades menores en la autoestima, vida familiar, aceptación social, o funcionalidad escolar o laboral			2
MODERADO. Tics asociados con algunos problemas en autoestima, vida familiar, aceptación social, funcionalidad escolar o laboral (episodios de disforia, aflicción periódica y trastorno en la familia frecuente bromeo por afrontar o evitación social episódica, interferencia periódica en el desarrollo escolar o laboral por los tics)			3
MARCADO. Tics asociados con algunas dificultades en la autoestima, vida familiar, aceptación social, funcionalidad escolar o laboral			4
MARCADO. Tics asociados con extremas dificultades en la autoestima, vida familiar, aceptación social, funcionalidad escolar o laboral (depresión severa, ideación suicida, desorganización familiar, separación/divorcio, cambio de residencia), desorganización de vida social restringida por la severidad de tics por estigma social o evitación social, retiro de escuela o pérdida de trabajo			5