

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD  
MENTAL.**

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN GENÉTICA ENTRE EL  
POLIMORFISMO uVNTR DEL PROMOTOR DEL GEN DE LA  
MONO AMINO OXIDASA TIPO A (MAOA) Y EL TRASTORNO  
DISOCIAL EN ADOLESCENTES.**

**TESIS**

**Que para obtener el grado de:  
Médico Especialista en Psiquiatría.**

**PRESENTA:**

**John Leonardo Díaz Galvis.  
Investigador Principal.**

**Dr. Francisco de la Peña O.  
Tutor Metodológico.**

**Dr. Lino Palacios Cruz.  
Tutor Teórico.**

**Dra. Nora Alicia Urraca Gutierrez.  
Dr. Carlos Cruz Fuentes.  
Cotutores.**

**Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la  
Fuente.  
Febrero de 2005.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN GENÉTICA  
ENTRE EL POLIMORFISMO uVNTR DEL  
PROMOTOR DEL GEN DE LA MONO AMINO  
OXIDASA TIPO A (MAOA) Y EL  
TRASTORNO DISOCIAL EN  
ADOLESCENTES.**

**VISTO BUENO:**

---

**Dr. Francisco De la Peña Olvera.**  
**Tutor Metodológico.**

---

**Dr. Lino Palacios Cruz.**  
**Tutor Teórico.**

**Ciudad de México, D.F, Febrero 15 de 2005.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

El precio que debe pagar un estudiante sudamericano por hacer una especialización en un país extranjero es alto, este trabajo es la prueba de que tantísimo esfuerzo y sacrificio, en mi caso particular, ha valido la pena.

Por supuesto, debo agradecer antes que nada a Ernesto y Gladys, a quienes debo la entereza para enfrentarme a situaciones difíciles, la perseverancia y terquedad por alcanzar lo que me propongo y el trabajo duro como la forma mas digna de salir adelante en la vida, su ejemplo es suficiente lección de fortaleza y carácter frente a la adversidad. Agradezco a Vivian su lucha por ser mejor cada día, de ella he aprendido que las cosas hay que tomarlas de frente y sin rodeos, enfrentando lo que viene con lo que tenemos a mano, es una mujer muy valiente y la quiero muchísimo.

Carlos fue una persona maravillosa que le dió a mi vida mucha alegría, aún hoy en los momentos difíciles (que no son pocos) pienso en él, siento su compañía y sobre todo su energía, su temple y su coraje. Carlitos, lamento mucho que no estés aquí.

Juan Diego, llegaste a renovar, a transformar y a llenarnos con tu presencia, le das motivos a esta lucha y alimentas cada día nuestro amor por la familia.

El reconocer lo que somos, entenderlo, vivirlo, aceptarlo por encima de todo, no es cosa fácil, solo una persona que nos enfrenta a nuestros miedos, a nuestra fragilidad, a nuestra oscuridad, a nuestra locura, puede transformar nuestra existencia y hacerla real, sin engaños ni ataduras. Ramón, Gracias por todo.

Alice, sin ti no hubiera nacido este proyecto, gracias por insistir y por brindarme todo tu apoyo, eres una persona muy generosa, muy correcta y muy inteligente.

A Sofía, Alipio, Secundino, Feliza, a mi familia (Díaz Ariza, Galvis Zuleta) en la que encuentro regocijo, sentido de pertenencia y ánimos para seguir adelante; A Mario Fabián por ser parte de nosotros, Consuelo que es parte de la familia, Grandes amigos: Cesar, Lalo, Xiomara, Hugo, Julian, Huber, Mónica, Fabian elias, Silvia Marcela, Andrea, Carlos, Jonathan, Julia, Yomara, Alexander, Versalles, Nestor, John Jairo, Maritza, Oscar y familia, Mincho, Segundo, Sol, Ana, Inés, Leandro, Fabián, Pineda, Andrea, Camilo, Pato, Briceida, Luis, Rogelio, Humberto, Alejandra, Camilo, Ana, Lino, Nora, Paco, Carlos, Bety, Pedro, Alejandro, Yalí, Armando, Maby, Memo, Carmen, Doris, Ivan, Rodrigo, Erandi, Claudia, muchas gracias por su compañía y amistad.

## **RECONOCIMIENTOS A ESTA INVESTIGACIÓN**

- 1. MEJOR TESIS DE PSIQUIATRÍA.  
GENERACIÓN 2002-2006.  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
UNAM.  
FEBRERO DE 2006.**
- 2. PRIMER PUESTO. CATEGORÍA: ESTUDIANTES.  
4TO. CONCURSO DE CARTELES.  
XX REUNIÓN DE INVESTIGACIÓN.  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA.  
MÉXICO D.F.  
OCTUBRE DE 2005.**
- 3. PRIMER PUESTO. CATEGORÍA: NEUROCIENCIAS.  
CONCURSO ORGANÓN DE INVESTIGACIÓN EN  
PSIQUIATRÍA.  
XIX CONGRESO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA.  
ASOCIACIÓN MEXICANA DE PSIQUIATRÍA.  
MÉXICO D.F.  
NOVIEMBRE DE 2005.**
- 4. PRIMER PUESTO.  
PREMIOS ESFUERZA BRAIN AWARDS.  
ELLI LILLY MÉXICO.  
MAYO DE 2006.**



## INDICE GENERAL

Página	
Indice de cuadros y figuras	5
Indice de anexos	7
I. Antecedentes	8
I.1 Definición de trastorno disocial	8
I.2 Epidemiología	9
I.3 Comorbilidad	11
I.4 Clasificación	11
I.5 Factores de riesgo y protectores	12
I.6 Genética del Trastorno disocial	14
I.6.1 Estudios de epidemiología genética	15
I.6.1.1 Estudios en gemelos	15
I.6.1.2 Estudios de adopción	17
I.6.2 Serotonina y agresividad	18
I.6.3 Monoaminoxidasa	19
I.6.4 Genética Molecular	23
I.6.4.1 Estudios de asociación	23
II. Justificación	27
III. Hipótesis	28
IV. Objetivos	28
V. Metodología	29
V.1 Tipo de estudio	29
V.2 Tamaño de la muestra	29
V.3 Población	29
V.4 Sujetos	30
V.4.1 Características generales	30
V.4.2 Criterios de Inclusión y Exclusión	30
V.5 Procedimiento	31
V.6 Análisis estadístico	32
VI. Costos del estudio	32
VII. Consideraciones éticas	32

VIII.	Resultados .....	33
IX.	Discusión .....	39
X.	Conclusiones .....	42
XI.	Bibliografía .....	43
XII.	Anexos .....	49



## INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

	<b>Página</b>
• Cuadro 1. Prevalencia estimada de T. Disocial en estudios transversales realizados en comunidad abierta .....	10
• Cuadro 2. Principales estudios de gemelos con T. Disocial.....	14
• Cuadro 3. Características de la MAOA-A y MAOB.....	19
• Cuadro 4. Frecuencias de alelos del polimorfismo uVNTR del gen de la Mono amino oxidasa A (MAOA) reportadas en diferentes poblaciones.....	22
• Cuadro 5. Principales estudios de asociación genética de la MAOA.....	25
• Cuadro 6. Comorbilidad por grupo diagnóstico.....	35
• Cuadro 7. Factores de riesgo para Trastorno Disocial.....	36
• Cuadro 8. Frecuencia alélica en el grupo de estudio.....	37
• Cuadro 9. Frecuencia del genotipo comparado por grupo diagnóstico.....	37

Figura 1.	
Esquema del cromosoma X y del gen de la MAOA.....	20
Figura 2.	
Polimorfismo u VNTR del gen de la MAOA.....	21
Figura 3.	
Frecuencias alélicas en 5 grupos étnicos mexicanos.....	22
Figura 4.	
Análisis discriminante del diagnóstico del T. Disocial.....	34
Figura 5.	
Patrón de bandas esperado en la genotipificación.....	65
Figura 6.	
Fotografía del gel de tipificación de la MAO-A.....	66

## INDICE DE ANEXOS

Anexo 1.		
Consentimiento informado	.....	49
Anexo 2.		
Definiciones operacionales	.....	53
Anexo 3.		
Extracción del DNA genómico	.....	64



## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN:**

Recientemente los estudios de genética molecular han mostrado resultados controversiales al demostrar que los niveles de actividad bajos en la enzima Monoamino Oxidasa tipo A pudieran tener un efecto sobre variables ambientales en el riesgo de presentar alteraciones conductuales como la agresividad.

### **OBJETIVO:**

Establecer la asociación entre variables psicosociales, variantes alélicas del polimorfismo uVNTR del promotor del gen de la Monoamino oxidasa tipo A y la severidad clínica en un grupo de adolescentes con trastornos externalizados (TDAH, TOD, TC) del comportamiento.

### **METODOLOGÍA:**

Se reclutaron 79 adolescentes masculinos en la Clínica de la adolescencia del INPRF que fueron diagnosticados por un psiquiatra certificado según los criterios del DSM-IV para trastornos externalizados. A los pacientes que aceptaron participar previo consentimiento informado, se les extrajo una muestra de sangre para el genotipo y se les entrevistó para recabar información sobre variables psicosociales.

En el análisis estadístico se utilizó el análisis de trayectoria, la regresión lineal múltiple y una vez establecidas las relaciones más relevantes, éstas se sometieron a un análisis de ecuaciones estructurales para establecer el modelo. Las variables dependientes se contrastaron contra las variantes alélicas del genotipo utilizando ANOVA simple.

### **RESULTADOS:**

Se encontró una asociación robusta entre las variables psicosociales que se compactaron en tres variables latentes y la severidad clínica. El nivel socioeconómico se mostró como variable moderadora del efecto de las variantes alélicas del genotipo y una variable latente que fue denominada factores ambientales, esta última se asoció con una mayor severidad de problemas conductuales.

### **DISCUSIÓN:**

En la muestra de pacientes incluidos se pudo demostrar que las variantes genéticas en el polimorfismo de la MAO-A ejercen un efecto moderador sobre variables ambientales adversas y que esta interacción se asocia con una mayor severidad en los problemas de comportamiento.

## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND**

Externalized disorders (Beitchman et al) of the adolescent behavior include dissocial disorder, defiant negativistic disorder, and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Currently, these disorders are

considered as part of a clinical spectrum whose somatic presentation and severity will depend on different psychosocial variables. In recent years it has been described that allelic variants in the gene codifying for MAO-A could be associated to the increased risk for these conduct disorders.

## **OBJECTIVE**

To establish the association between psychosocial variables, genetic variations of the MAO-A and the clinical severity in a group of adolescents with externalized disorders.

## **METHODS**

Seventy-nine male adolescents were included in this study, all from first time visit to the Adolescent Clinic of the Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. All subjects met or fulfilled DSM-IV criteria for externalized disorders as assessed by a certified Paidopsychiatrist. Clinical severity was assessed by BPRS-C. Blood samples were taken from all patients who accepted to participate (with signed informed consent) to determine genotype and all were interviewed to get information about psychosocial variables. Statistical analysis used factorial analysis to establish latent variables. Trajectories analysis, multiple linear regression analysis were also used. Once relevant correlations were determined, these were submitted to structural equations analysis to set the model. All dependent variables were compared to the allelic variations of the MAO-A genotype using simple ANOVA analysis.

## **RESULTS**

We found a robust association between psychosocial variables, which were grouped in three latent variables. Low socioeconomic status was found as a moderator variable of the allelic variations of the genotype and the latent variable denominated as “environmental factors” was associated with more severity in conduct problems.

## **DISCUSSION**

In the study sample we were able to demonstrate that the psychosocial variables interact between them and are associated with more clinical severity in adolescents with conduct disorders; the allele 1 variant of VNTR MAO-A, exert a moderator effect over psychosocial variables.

**Key Words:** Externalized Disorders; Monoamine oxidase A; Psychosocial adversity; Psychopathology; Genetic.

## I. ANTECEDENTES.

### I.1 Definición de Trastorno Disocial.

El trastorno disocial (TD) se caracteriza por un conjunto de comportamientos persistentes, de agresividad y violación de los derechos de los demás; La mayoría de los pacientes con este diagnóstico proceden con agresividad y crueldad, hacen uso de armas, incurrir en delitos, peleas físicas y comportamientos irresponsables, además de tener otras manifestaciones. (1, 2)

Para recibir el diagnóstico de trastorno disocial, según el sistema de clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana –DSM IV-, un niño o adolescente debe manifestar por lo menos tres de 13 problemas de conducta en forma persistente durante doce meses y por lo menos uno en los últimos seis. Estos comportamientos disociadores pueden llegar a evolucionar con el tiempo a formas más violentas de conducta. Ver anexo. (1, 2)

La evolución del trastorno disocial se da a lo largo del desarrollo del niño, existe una variedad de síntomas que van apareciendo con el tiempo hasta establecer un patrón de violación de los derechos de los demás. Sin embargo, no todos los pacientes con trastorno disocial parecen iniciar tales comportamientos a edades tempranas; Esta heterogeneidad clínica, favorecida también por la heterogeneidad taxonómica ha planteado la necesidad de investigar este problema con un enfoque biológico y psicosocial.

La agresividad es un rasgo que aparece hasta en 80% de los adolescentes con diagnóstico de trastorno de conducta, sin embargo, la definición del concepto de agresividad es muy amplia y variable, dependiendo de la disciplina que la estudie (3, 4). En términos generales se trata de una conducta deliberadamente dirigida a infligir daño físico a personas o propiedades. (5)



## **I.2 Epidemiología.**

El TD, también llamado trastorno de conducta, es una de las causas más frecuentes de referencia a los servicios de salud mental en el grupo de población entre los 13 y 19 años de edad. (3, 6)

Este trastorno tiene marcadas diferencias de género, con una incidencia de 6-16% en varones y de 2-9% en mujeres, mostrando una relación de género de cuatro a uno que es mayor en los varones; También existe una diferencia relacionada con la edad que presenta tasas más elevadas en adolescentes que en escolares con un pico de prevalencia para los hombres a la edad de 10-13 años y para las mujeres a los 16. (3) Se trata de uno de los trastornos psiquiátricos que tiene mayor relación con la violencia y el comportamiento agresivo, y que además genera mayores costos para la sociedad. (6, 7)

Dado que en el diagnóstico de trastorno disocial existen criterios para diversos comportamientos de agresividad maladaptativa, la prevalencia de este trastorno puede dar un buen estimado de las cifras de agresividad maladaptativa en muestras comunitarias; Esta prevalencia varía con relación al lugar y la muestra que se estudia con valores que van desde 0.9% hasta 20%. Es así como los centros de rehabilitación juvenil, las comunidades vulnerables, y los hogares disfuncionales, tendrán tasas mucho más elevadas que los estudios realizados en comunidades abiertas o instituciones educativas. (Ver cuadro 1). (3)

Además de los estudios realizados en comunidades, el sistema de justicia también aporta datos importantes de la epidemiología de los problemas de conducta en los jóvenes, se sabe que 75% de los adolescentes privados de la libertad por diversos delitos tienen un diagnóstico de trastorno disocial; De esta población 84% comenzó a padecer el trastorno antes de los diez años de edad. (8, 9)

Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos (The National Adolescent Student Health Survey), han demostrado que en los últimos años

ha habido una marcada tendencia al aumento de la conducta violenta por parte de los adolescentes de entre 13 y 16 años. Cerca de 40% de los adolescentes arrestados, en el momento de su detención tenía cargos por conducta violenta, es decir eran reincidentes en la violación de la norma. (3, 10, 11)

Las tasas de homicidios y de suicidios cometidos por niños y adolescentes aumentaron en 67% y 17% respectivamente, entre 1978 y 1991, en los Estados Unidos de Norteamérica; El número de asesinatos cometidos por menores de 18 años se triplicó entre 1984 y 1994. (12)

**Cuadro 1.**

Prevalencias estimadas de Trastorno Disocial en estudios transversales realizados en comunidad abierta.

ESTUDIO	EDAD	SEGUIMIENTO Meses.	CRITERIOS DX	PREVALENCIA (%)
<b>Canada.</b>	4-16	6	DSM-III	5.5%
<b>Puerto Rico.</b>	4-16	6	DSM-III	1.5%
<b>Pittsburgh</b>	7-11	12	DSM-III	2.6%
<b>Nueva Zelanda.</b>	11	12	DSM-III	3.4%
<b>New Cork.</b>	9-18	6	DSM-III R	6.3%
<b>Columbia.</b>	14-16	6	DSM-III	8.7%
<b>Alemania.</b>	8	6	CIE-9	0.9%
<b>Holanda.</b>	4-16	12	DSM-III R	20%

Connor, DF. (2002).(3)

### **I.3 Comorbilidad.**

El diagnóstico de trastorno disocial se presenta a menudo asociado con otras entidades psiquiátricas; La asociación encontrada con el trastorno por déficit de atención (TDAH) es más la regla que la excepción: cerca de 50% de los adolescentes con TDAH tienen comorbilidad con el TD o con el trastorno desafiante oposicionista (TDO). (13, 14)

La asociación del TDAH con el TD aumenta con la edad de los pacientes siendo más frecuente en adolescentes que en pre-adolescentes; El hallazgo de estos padecimientos tiene un significado clínico y de salud pública de extrema importancia ya que la severidad de los síntomas en niños que presentan ambos problemas es mayor que la mostrada por menores con uno solo de los trastornos; A su vez, estos pacientes han estado sometidos a situaciones adversas de índole psicosocial más graves. (15, 16)

Al menos la mitad de los jóvenes afectados por un TD tiene también un trastorno mental interiorizado como la depresión o un trastorno de ansiedad (17). La tendencia suicida en pacientes con depresión comórbida es más alta que en aquellos adolescentes que tienen solo depresión; Se ha documentado que entre 25 y 30% de estos pacientes presenta ideación suicida (18); Igual prevalencia de conducta suicida se encontró en menores infractores que presentaban depresión. (19)

Con relación al uso de sustancias se calcula que hasta 91% de los individuos consumidores de cualquier sustancia ilícita en edad juvenil presenta también un TD. Además, se ha encontrado que el consumo de sustancias se relaciona con el aumento de la conducta violenta. (20-22)

### **I.4 Clasificación.**

Existen dos subtipos del trastorno: el que se inicia de forma temprana denominado tipo de inicio infantil y un segundo subtipo de TD que se denomina

tipo de inicio en la adolescencia. Si el comportamiento disruptivo empezó antes de los diez años el diagnóstico corresponderá al primer subtipo, de lo contrario se hará el diagnóstico del subtipo de inicio en la adolescencia.

El subtipo de TD de comienzo en la infancia, se caracteriza por la existencia de antecedentes familiares de sociopatía y de violencia; existe una progresión hacia comportamientos cada vez más graves y los pacientes tienden a ser más agresivos; En este subgrupo de pacientes se han encontrado mayores alteraciones neurobiológicas, déficits en el proceso de información afectiva, menores respuestas autonómicas ante los sucesos adversos, entre otros; algunas de tales alteraciones con un correlato en pacientes que posteriormente desarrollarán trastorno antisocial de la personalidad. (23-33)

Aunque estos representan solo entre 3% y 5% del total de adolescentes con TD, se cree que son los responsables al menos de la mitad de los delitos cometidos por este grupo etáreo. En una muestra de adolescentes reclusos por violación de la ley se encontró que 73% presentaba un trastorno disocial y de estos 85% pertenecía al subtipo de inicio infantil. (8)

Los pacientes con el subtipo de comienzo en la adolescencia exhiben comportamientos menos agresivos sobre todo en el aspecto físico, los actos delictivos se producen en un grupo cerrado, y son menos graves que los del trastorno disocial de inicio infantil; La mayoría de estos pacientes abandonan tales conductas al entrar en la vida adulta, lo que se ha relacionado con un pronóstico favorable. (2)

### **I.5 Factores de riesgo y protectores.**

Se han propuesto factores de riesgo y factores protectores que se asocian con la presencia del TD. El reconocimiento de estos es importante puesto que facilita la posible identificación temprana de adolescentes con alto riesgo de exhibir conductas violentas; De la misma manera el conocimiento de estos factores podría mejorar el enfoque psicoterapéutico de los adolescentes con este problema. (3)

Las características de los factores familiares y ambientales asociados con la conducta antisocial durante la adolescencia también se asocian con la conducta antisocial en la edad adulta pero en una menor proporción, es decir, la conducta antisocial que persiste hasta la edad adulta tiene componentes genéticos más prominentes. (34)

Dentro de los factores de riesgo individual encontramos además de una importante influencia genética (la cual será discutida en un apartado diferente), los rasgos de personalidad (35, 36), el apego entre el cuidador y el niño, la exposición in utero a diversas sustancias como el alcohol, la nicotina, la cocaína, la hiperactividad, el déficit cognoscitivo (37), la sobreexigencia académica o por el contrario un fracaso académico persistente y el consumo de sustancias (38), y más.

Uno de los principales factores de riesgo asociados con la presencia de conducta antisocial es el haber sido víctima de maltrato durante la infancia, diversos estudios han replicado hallazgos que implican una alteración en el procesamiento de la información social en aquellos individuos que sufrieron maltrato durante la infancia, algunos estudios incluso han descrito que la experiencia de abuso físico recurrente es un mayor predictor de conducta violenta que el ser víctima de abuso sexual. (39, 40)

Por otra parte los factores de riesgo familiar comprenden patrones de crianza coercitivos, disfunción familiar, estructura de la familia, psicopatología de los padres, abuso infantil o negligencia en la crianza; Cada uno de estos factores de riesgo ha mostrado una correlación diferente con la presencia de conducta disocial, encontrando que la composición familiar y la psicopatología de los padres muestran correlaciones más elevadas (0.68, 0.63 respectivamente). (41-44)

En cuanto a los factores de riesgo ambientales el hecho de pertenecer a una pandilla aumenta el riesgo de conducta violenta (16); el bajo nivel socioeconómico y las privaciones sociales, tener amigos cercanos con

problemas de conducta (45), si la comunidad en la que vive el adolescente es violenta, aumentarán el riesgo de conducta disocial en el individuo (46), además, la facilidad con la cual el adolescente accede al uso de armas también influye en el comportamiento disocial. (42, 47)

Es importante señalar que estos factores no operan en forma independiente uno de otro, sino que están mediados por una compleja interacción entre factores de riesgo y de protección en tiempos específicos del desarrollo. La mayoría de estos factores y los resultados conductuales se dan por correlación y no por causalidad. (3, 48)

Los factores protectores son aquellas variables que modifican, disminuyen o alteran la respuesta de un individuo a un ambiente adverso que lo predispone a un resultado maladaptativo. (49)

Los factores que han sido identificados como protectores son: alto coeficiente intelectual, elevada autoestima, competencia académica, habilidades sociales, buenas relaciones entre padres e hijos, presencia de apoyo social, amigos sin psicopatología, acceso a oportunidades de desarrollo, sentido de pertenencia al grupo, entre otros. (3, 50)

## **I.6 GENÉTICA DEL TRASTORNO DISOCIAL.**

El estudio genético de la conducta humana es extremadamente difícil porque intervienen fenómenos genéticamente complejos; la transmisión familiar no sigue patrones mendelianos de herencia y diversos factores contribuyen potencialmente en la expresión final del rasgo observado. (51)

A pesar de que en los últimos años se han realizado avances significativos en la comprensión de la influencia genética de la conducta humana y de algunos de los trastornos psiquiátricos, el trastorno disocial parece ser la excepción. (16) Las razones para ello son diversas y tienen que ver con la alta variabilidad en las tasas de conducta violenta que se presentan de una población a otra, diferencia que puede explicarse por causas meramente ambientales.

Sin embargo, la investigación genética del comportamiento perturbador en el adolescente podría generar explicaciones sobre la relación o causalidad que presentan los múltiples factores de riesgo y los factores protectores que han sido descritos.(16)

## **I.6.1 Estudios de Epidemiología genética.**

### **I.6.1.1. Estudios en gemelos.**

El método más ampliamente usado en el estudio de gemelos es la comparación de monogigotos contra dicigotos. Este diseño se basa en el principio de que los gemelos monogigotos comparten la totalidad del material genético mientras que los dicigotos solamente la mitad. Se asume en este diseño que el ambiente es compartido por los dos tipos de gemelos, lo cual nos permite establecer diferencias en las influencias genéticas o ambientales que podrían presentarse en los diferentes fenómenos observados. (16)

Con relación al TD, los estudios en gemelos sugieren una diferencia en la importancia que confieren las influencias genéticas y ambientales en diferentes subcomponentes del trastorno de conducta, por ejemplo la agresividad o la delincuencia como tal. (52-55)

En un estudio publicado en 1995 donde se incluyeron gemelos con TD se encontró que para la agresividad, la heredabilidad era de 60 % contra 15 % de la varianza explicada por el ambiente, mientras que para la delincuencia, estos estimados fueron de 35% y de 37 % respectivamente. El autor concluyó que el rasgo de agresividad era mas heredable que el rasgo delincuencia. (56) Otro estudio publicado en 1999 replicó estos hallazgos mostrando que el rasgo agresividad tiene un fuerte componente genético (57).

En Inglaterra, fue publicado un informe realizado con 258 pares de gemelos que tuvo como objetivo determinar la heredabilidad de la conducta antisocial agresiva y de la no agresiva. Los resultados mostraron que los dos rasgos de

conducta tienen una heredabilidad similar que fue de 68 %, demostrando que tanto la conducta disocial agresiva como la disocial no agresiva tienen un importante componente genético.(58)

En la bibliografía se han publicado más de diez artículos realizados con gemelos donde se intenta encontrar las correlaciones de trastornos del comportamiento entre gemelos monocigóticos y dicigóticos. Los resultados son muy diversos pero en general muestran mayor concordancia en los monocigotos, con varianzas que van desde 0.2 en algunos estudios hasta 0.81 en otros. (16, 59)

Se concluye a partir de los estudios realizados en gemelos que los diferentes rasgos que se pueden encontrar en el trastorno disocial varían ampliamente en su heredabilidad, algunos de ellos tienen un mayor componente ambiental y podrían interactuar con una vulnerabilidad genética que acentuara la intensidad con la que se presenta el rasgo; Sin embargo, los datos aún no son concluyentes al respecto (58). En el cuadro 2 se resumen los principales hallazgos de los estudios realizados con gemelos.

Cuadro 2.  
Principales estudios de gemelos con T Disocial

ESTUDIO	MUESTRA	N	ENTREVISTA	FUENTE	CONCORDANCIAS		VARIANZA H2
					MZ	DZ	
Eaves, 1997.	Población general. 8-17 años.	1400 pares	CAPA	Madre.	0.66	0.32	0.69
Slutske, 1997.	Población general.	2882 pares	Reporte retrospectivo.	DSM-III	0.70	0.34	0.71
Gjonne, 1997.	Población general.	905 pares del mismo sexo	CBCL externalizados.	Madre.	0.94	0.67	0.46
Thapar, 1996.	Población general.	197 pares del mismo sexo	Cuestionario de Rutter.	Madre.	0.62	--	---
Schmitz, 1994.	Población general.	232 pares.	CBCL externalizados	madre	0.55	0.45	0.03
Lyons, 1995.	Población general.	3226 pares de hombres	Entrevista telefónica.	Auto reporte	0.39	---	0.07

Hill,(2001). (16)



### **I.6.1.2 Estudios de adopción.**

Los diseños de estudios de adopción comprenden la comparación entre sujetos adoptados que comparten las mismas influencias ambientales pero no los genes, y sujetos que comparten el material genético que podrían compartir influencias ambientales (gemelos biológicos) o no compartirlas (parientes biológicos de hijos adoptados). Los estudios de adopción pueden ser más contundentes que los estudios de gemelos, cuando se investigan las correlaciones genético-ambientales de un rasgo en particular; Esto se debe a que desde el comienzo del estudio se separa la influencia tanto ambiental como genética. Sin embargo, el principal problema de este tipo de estudios es la pérdida de la información sobre los padres biológicos de hijos adoptados. (16)

Algunos estudios han intentado resolver esta dificultad utilizando registros legales de antecedentes criminales de los padres biológicos, sin embargo, hay trastornos psiquiátricos diferentes de la sociopatía que pueden llevar a actos delictivos.

Uno de los estudios de adopción más importantes que se ha publicado es el de Cadoret y colaboradores (1995); Ellos midieron la conducta antisocial de 95 hombres y 102 mujeres cuyos padres biológicos tenían un diagnóstico de trastorno antisocial de la personalidad y que habían sido criados en un hogar donde los padres no tenían este diagnóstico.

Los autores midieron los efectos de la influencia genética y ambiental en la presentación del TD. Encontraron: 1. Que la carga biológica de trastorno de conducta predice un aumento de la agresividad en el adolescente, de TD y de la conducta antisocial en el adulto. Y 2. Que el ambiente adoptivo adverso predice también la presencia de trastorno antisocial en la edad adulta en forma independiente de la carga biológica. Concluyeron que un ambiente adoptivo adverso interactúa con una carga biológica de TD resultando en un aumento significativo de la agresividad y de TD. Esta interacción no se da en ausencia de una carga biológica para el TD. (60)

## **I.6.2 Serotonina y agresividad.**

Algunas líneas de evidencia sugieren que la serotonina podría estar relacionada con la conducta agresiva (61, 62), este sistema ha sido vinculado con la inhibición conductual. (63)

Específicamente, la disminución en la transmisión serotoninérgica podría llevar a una incapacidad para adoptar una actitud pasiva o para aceptar situaciones que requieren una fuerte tendencia hacia la inhibición de la conducta. (64)

Estos hallazgos orientaron las investigaciones hacia la Monoamino oxidasa (MAO), ya que esta enzima es la encargada del metabolismo de la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. Al respecto, se pueden encontrar estudios tanto en el área de la neurociencia básica como en al área de investigaciones clínicas.

Uno de los principales estudios relacionados con este tema en el área de la neurociencia, fue el documentado por Cases y colaboradores; En este estudio, la agresividad en ratones transgénicos es elevada por la delección del gen de la MAO-A, este tipo de modelos se conoce como Knock-out. (65) En los cerebros de estos animales, las concentraciones de serotonina estaban aumentadas hasta nueve veces. (66)

En los ratones adultos se observaron modificaciones en los circuitos tálamo corticales debido a las alteraciones generadas en el desarrollo de las conexiones talámicas por el exceso de serotonina; estas modificaciones podrían desarrollarse a partir de la alteración en los niveles de la enzima. Una deficiencia de la MAO-A podría hacer a los ratones más susceptibles a los efectos del ambiente, las sustancias, las drogas o los neurotransmisores. (65)

Estudios clínicos también avalan la relación entre los niveles de serotonina y de agresividad. Uno de ellos señaló que la serotonina en el sistema nervioso central tiene una correlación negativa con la agresividad, la impulsividad y los rasgos de personalidad relacionados con la ansiedad (67), este hallazgo fue

replicado por otros estudios, los que utilizando diferentes metodologías como tomografía por emisión de positrones o medición sérica de los niveles de prolactina, exploraron la relación de la actividad serotoninérgica ante un reto farmacológico con d,l-fenfluramina (agonista serotoninérgico). (68-70)

En una de estas investigaciones, se encontró que los niveles de actividad de la MAO se hallaban disminuidos en criminales violentos al compararlos contra sujetos sanos (71); Este hallazgo fue replicado con delincuentes juveniles. (72)

### **I.6.5 MONOAMINOOXIDASA**

La Mono amino oxidasa (MAO) es la enzima que se encarga de catalizar la desaminación oxidativa de un número de aminas biógenas en el cerebro y en tejidos periféricos por la producción de peróxido de hidrógeno; Entre las aminas que son su sustrato se incluyen: la norepinefrina, la dopamina y la serotonina.

Se han propuesto y designado dos isoformas de la enzima: el tipo A y el B. Esta clasificación está basada en la selectividad de los sustratos y en la sensibilidad a los inhibidores, en particular a la clorgilina; Posteriormente se han encontrado características diferenciales para las dos isoformas, el cuadro 3 resume las diferencias existentes entre las dos isoenzimas.

Cuadro 3.  
Características de la MAO-A y MAO-B.

	<b>MAO-A</b>	<b>MAO-B</b>
Preferencia por sustratos:	Serotonina Norepinefrina	Feniletilamina Benzilamina
Inhibidores selectivos:	Clorgilina	Deprenil
Distribución en tejido humano:		
Placenta	si	no
Linfocitos y plaquetas	no	si
Higado	si	si
Cerebro	si	si
Distribución neural:		
Neuronas catecolaminérgicas	si	no
Neuronas serotoninérgicas	no	si
Astrocitos	no	si

Camarena, B y Cols. (2002).(73)

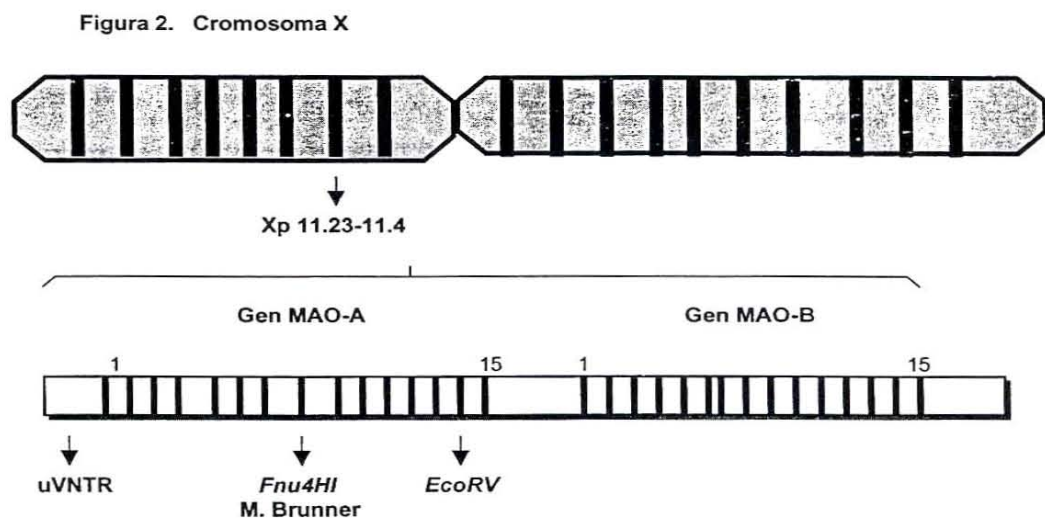
La principal función de la enzima en el cerebro es la de regular los niveles de neurotransmisores liberados por las neuronas mediante su degradación metabólica.

Los genes que codifican la MAO se encuentran localizados en el cromosoma X en la gran mayoría de los mamíferos. En 1989, los genes de la MAO-A y de la MAO-B fueron rastreados en sitios adyacentes a la región Xp11.23-11.4. (61)

Los dos genes se encuentran constituidos por 15 exones, presentando una organización idéntica entre exón-intrón, lo cual ha llevado a sugerir que las dos isoenzimas provienen de la duplicación de un gen común ancestral. (74)

Figura 1.

Esquema del cromosoma X y del gen de la MAO-A



La descripción de las regiones promotoras de los genes de la MAO fue realizada por Zhu y cols en 1992 (75). Se piensa que las diferencias en la región promotora de los dos genes intervienen en la expresión celular y en el tejido específico característico para cada isoenzima.

En 1998, Sabol y sus colaboradores documentaron un nuevo polimorfismo en la región del promotor del gen de la MAO-A, que fue denominado MAOA-

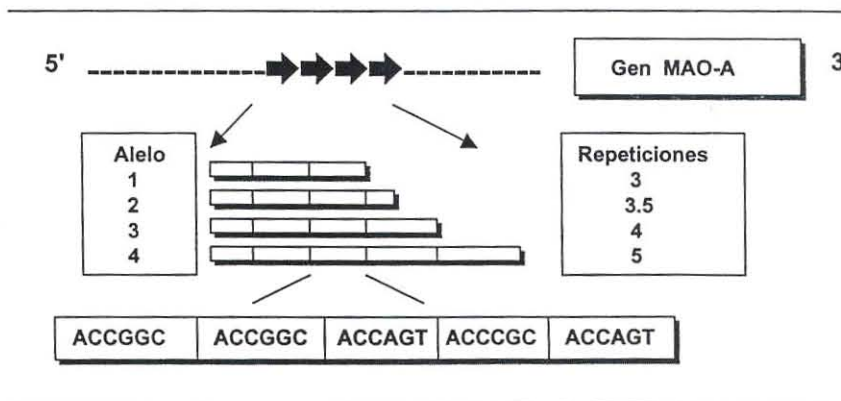
uVNTR (Fig.2) (Upstream variable number of tandem repeats); El polimorfismo está localizado 1.2 Kb antes del sitio de inicio de la secuencia codificadora y presenta 4 variantes: el alelo 1, el cual contiene 3 repeticiones de una secuencia de 30 pb; el alelo 2, con 3.5 repeticiones; el alelo 3 con 4 repeticiones, y el alelo 4, con 5. Ha sido descrito en diferentes grupos étnicos mostrando marcada variabilidad. (76)

El análisis de la expresión de cada una de las variantes mostró que los alelos con 3.5 o 4 (denominados alelos 2 y 3 respectivamente) copias de la secuencia repetida transcriben en forma mas eficiente que aquéllos con 3 o 5 (denominados alelos 1 y 4 respectivamente) copias de la secuencia; Parece que los alelos 2 y 3 actúan como activadores de la transcripción y los alelos 1 y 4 no poseen esta habilidad.

Figura 2.

Polimorfismo uVNTR del gen de la MAO-A

Figura 4. Polimorfismo uVNTR del gen de la MAO-A.



Cuadro 4.

Frecuencias de alelos del polimorfismo u VNTR del gen de la Mono amino oxidasa A (MAOA) reportadas en diferentes poblaciones.

Población	n	Alelos	Frecuencias n (%)			Referencia
			Mujeres	Hombres	Total	
Mexicana	110	1 3	44(40) 66(60)	19(35) 36(65)	63(38) 102(62)	Camarena et al., 2002
Blancos no Hispánicos	1629*	1		539(33)		Sabol et al., 1998
		2		8(0.5)		
		3		1056(65)		
		4		26(1.5)		
Hispánicos **	92*	1		27(29)		Sabol et al., 1998
		3		65(71)		
Afro-Americanos (Negros)	88*	1		52(59)		Sabol et al., 1998
		2		2(2)		
		3		32(37)		
		4		2(2)		
Japoneses	254	1	152(59)	78(62)	230(60)	Kunugi et al., 1999
		3	106(41)	47(38)	153(40)	

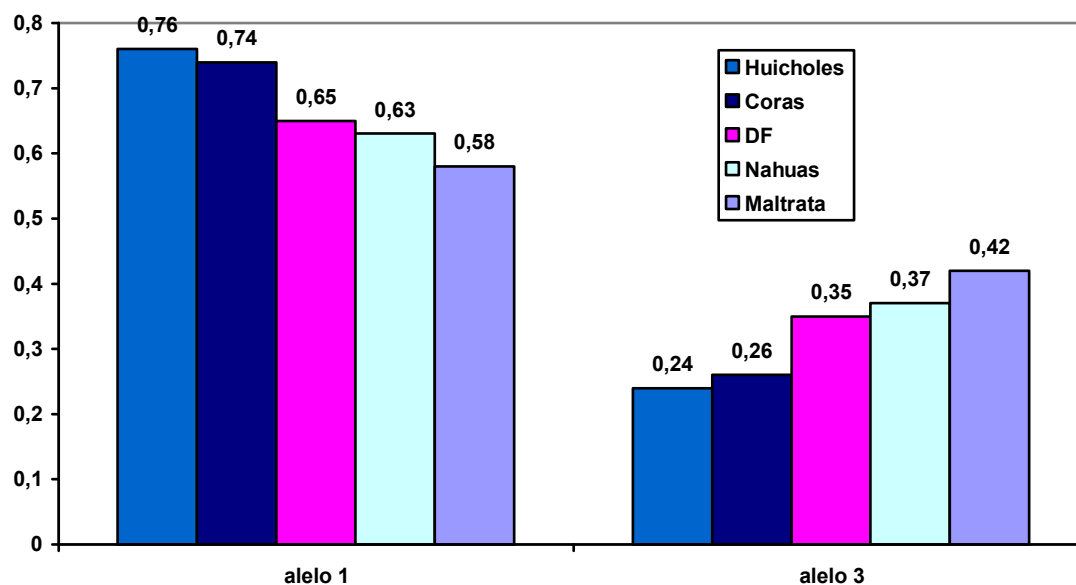
n es el número de individuos incluidos en el estudio.

\* Se refiere al número de alelos estudiados.

\*\* Se incluyeron dentro de este grupo, sujetos de Latinoamérica y de España. Camarena y Cols, (2002). (73)

Figura 3.

Frecuencias alélicas en 5 grupos étnicos mexicanos



Poblaciones indígenas: nahuas, coras y huicholes  
 Población mestiza: Ciudad de México y Ciudad de Maltrata  
 González-Sobriano B, et al. (2004). (77)

## **I.6.6 Genética Molecular.**

### **I.6.6.1 Estudios de asociación.**

Los estudios de asociación parten de la teoría de que un gen determinado podría estar relacionado con un determinado fenotipo. En este tipo de estudios se recoge el DNA de individuos con y sin el fenotipo de estudio; Estos grupos se comparan en relación con la frecuencia de los alelos. Si la frecuencia es significativamente mayor en los individuos con el fenotipo de interés respecto a los controles sanos, la probabilidad de haber encontrado un gen candidato es alta. (78, 79)

Uno de los primeros estudios de genética molecular que despertó el interés por el gen de la Mono amino oxidasa, fue el documentado por Brunner y colaboradores en 1993; Según el autor la deficiencia en los niveles de la MAO-A debido a una mutación puntual en el gen que codifica dicha enzima, estuvo asociada con la agresividad impulsiva en una familia de individuos. (80, 81)

A partir de este estudio se han realizado múltiples investigaciones en las que se ha intentado encontrar una asociación entre las variantes polimórficas del gen que codifica para la MAO-A y diferentes fenotipos clínicos que intervienen en la conducta agresiva.

Dentro de las publicaciones más representativas del tema, resalta un estudio realizado en Nueva Zelanda que incluyó una cohorte de 1053 niños a los que se les hizo un seguimiento desde los 3 hasta los 26 años de edad; Se recabó información sobre maltrato infantil así como sobre la presencia de comportamiento antisocial y violento a través de cuatro mediciones diferentes (trastorno disocial según criterios del DSM-IV, antecedente de ser convicto por crímenes violentos, una medida que llamaron: “tendencia hacia la violencia”, y el Trastorno antisocial de la personalidad). (82)

Los autores encontraron que la presencia del alelo de baja actividad de la MAO-A (alelo 1) no tiene una asociación significativa con la presencia de

conducta antisocial por sí solo ( $t=0.13$ ,  $p=0.89$ ). Al realizar una prueba de interacción entre la actividad de la MAOA y el antecedente de maltrato se encontró una interacción genético-ambiental significativa ( $t=2.53$ ,  $p=0.01$ ). El análisis con cada uno de los fenotipos de conducta violenta mostró que la interacción es débil en aquellos sujetos que tienen el alelo de alta actividad de la MAOA (alelo 3), no así en los que portan el alelo de baja actividad de la MAOA (alelo 1).

Los hallazgos de este estudio son importantes porque aportan evidencia de que un polimorfismo funcional en el gen de la MAOA modera el impacto del maltrato infantil en el desarrollo de la conducta antisocial en los hombres. (82)

Diversos estudios han replicado estos hallazgos, mientras que un artículo reciente encontró resultados contrarios a los presentados por Caspi en el 2002. Estos resultados se presentan en el cuadro 5.(67, 83-87).



Cuadro 5. Principales estudios de asociación genética de la MAOA.

FENOTIPO DE ESTUDIO	POLIMORFISMO	n	ALELOS	FRECUENCIAS	p	REFERENCIAS
Agresividad e impulsividad.	MAOA- u VNTR	110 Hombres	1	33	<0.04	Manuck S et al. 2000
Sujetos con dependencia de alcohol y conducta antisocial.	MAOA-u VNTR	547 Hombres	3 Controles	0.351 0.638	---	Samochowiec, J et al. 1999
			Alcoholicos	0.36 0.623	0.094	
			Alcoholicos con Conducta Antisocial	0.508 0.475	0.032	
Adolescentes con Dx de dependencia de alcohol o de otras sustancias y Trastorno Disocial (TD).	MAOA-CA1	172 adolescentes	Trastorno Disocial (TD). Alelos largos Alelos cortos Sin TD. Alelos largos Alelos cortos Alelo 1 Maltrato X Alelo 1	24 39 32 78 --	0.2	Vanyukov, et al. 1995.
Gemelos con Trastorno disocial y Antecedente de Maltrato.	MAOA-u VNTR	514 gemelos hombres			0.05 0.04	Foley DL, et al. 2004.

Niños con conducta agresiva Vs adultos sin historia de conducta agresiva.	50 niños y 50 controles.	MAOA- u VNTR	Casos. 1 3 Controles 1 3 TD- Maltrato 1 3	Beitchman JH, et al. 2004.
			14(28%) 36(72%)	
			26(52%) 24(48%)	<b>0.014</b>
Seguimiento longitudinal de una cohorte de niños.	1037 sujetos (57% hombres).	MAO-u VNTR	Convictos por crímenes violentos-Maltrato 1 3 T de personalidad antisocial-Maltrato 1 3 Disposición hacia la violencia-Maltrato 1 3	Caspi A, et al. 2002  <b>&lt;0.001</b> 0.09  <b>&lt;0.001</b> 0.17  <b>&lt;0.001</b> 0.12  <b>&lt;0.002</b> 0.17



## **I. JUSTIFICACIÓN.**

Los trastornos de conducta se presentan con alta frecuencia entre la población adolescente, cuando los síntomas comienzan a edad temprana; En la mayoría de los casos estos comportamientos se mantienen hasta la edad adulta y un pequeño porcentaje de adolescentes desarrolla comportamientos violentos graves.

Se ha descrito la asociación entre un polimorfismo funcional en el gen de la MAOA y la conducta agresiva, tomando en cuenta que uno de los rasgos característicos del trastorno disocial es la presencia de comportamiento agresivo, este fenotipo se presenta como una oportunidad para estudiar los orígenes genéticos del mismo.

Hasta donde sabemos, no se ha realizado en Latinoamérica ningún estudio de este tipo, y en el mundo no se ha publicado ninguna investigación que explore el fenotipo trastorno disocial controlado por la presencia de su comorbilidad más frecuente, el trastorno por déficit de atención.

Pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre las variantes alélicas del polimorfismo uVNTR de la región del promotor del gen de la MAOA con el trastorno disocial en adolescentes?

## **II. HIPOTESIS.**

H1. Los hombres adolescentes que tienen un diagnóstico de trastorno disocial, tendrán con mayor frecuencia el alelo de baja actividad de la MAO-A (alelo 1).

H2. Los hombres adolescentes que tienen un diagnóstico de trastorno disocial y que presentaron los problemas de conducta antes de los diez años, tendrán con mayor frecuencia el alelo de baja actividad de la MAO-A (alelo 1).

H3. Los hombres adolescentes Mexicanos que participan en el estudio, tendrán con mayor frecuencia el alelo de alta actividad de la MAO-A (alelo 3).

H4. Los hombres adolescentes con un trastorno disocial y que presentan bajo nivel socioeconómico, o un hogar con padres separados, o cuyos padres presentan psicopatología, los que consumen sustancias, fueron maltratos durante su infancia, o pertenecen a una pandilla, presentarán con mayor frecuencia el alelo de baja actividad de la MAO-A (alelo 1).

## **III. OBJETIVOS.**

### **a. Objetivo Principal.**

- Establecer si existe asociación entre las variantes alélicas del polimorfismo u VNTR del promotor del gen de la Mono Amino Oxidasa tipo A y el trastorno disocial.

### **b. Objetivos Secundarios.**

- Establecer la asociación entre el polimorfismo uVNTR del promotor del gen de la MAO A y la edad de inicio del trastorno disocial.
- Describir la frecuencia del polimorfismo uVNTR del gen de la MAO A en adolescentes mexicanos.
- Describir los factores de riesgo que predisponen al Trastorno Disocial en adolescentes Mexicanos.



## **I. METODOLOGÍA.**

### **V.1 TIPO DE ESTUDIO.**

Observacional, comparativo, transversal, retro-proyectivo.

### **V.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Se calculó el tamaño de la muestra tomando en cuenta la diferencia de las proporciones de los alelos del polimorfismo uVNTR del gen de la MAO-A documentada por Beitchman y Cols (86). Para una  $p=0.05$  con una potencia del 90% el tamaño de la muestra en cada grupo de estudio es de 26.

### **V.3 POBLACIÓN.**

Se realizó un estudio con un grupo de 40 adolescentes que acuden a consulta en la clínica de adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría y que tienen diagnóstico de trastorno disocial comórbido con trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Como grupo comparativo de control se escogieron 20 pacientes con diagnóstico de trastorno por déficit de atención como diagnóstico principal, sin la presencia de trastorno disocial.

- **Proceso de reclutamiento de pacientes.**

Durante el periodo comprendido entre el mes de marzo a julio de 2004 se revisó la base de datos de la clínica de adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría.

Se contactó en forma telefónica a 180 pacientes que eran posibles candidatos para ingresar al proyecto de investigación, tras revisar los criterios de inclusión y exclusión se propuso el ingreso a 83 pacientes quienes firmaron el

documento de consentimiento informado y concluyeron las valoraciones clínicas, así como la extracción de la muestra sanguínea.

17 muestras sanguíneas aún se encuentran en fase experimental por lo que los resultados actuales corresponden a un total de 66 pacientes.

## **V.4 SUJETOS.**

### V.4.1 Características generales.

Se incluyó en el estudio a una muestra de 60 adolescentes que acuden al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría.

### V.4.2 Criterios de Inclusión y de Exclusión.

Criterios de inclusión. (grupo de casos).

1. Adolescentes pacientes de la consulta externa del INP cuyo diagnóstico sea el de trastorno disocial y trastorno por déficit de atención.
2. Hombres de entre 12 y 18 años.
3. Firmar el consentimiento informado el menor y alguno de sus padres o tutores.
4. Padres y abuelos Mexicanos.

Criterios de inclusión. (grupo de controles).

1. Adolescentes pacientes de la consulta externa del INP cuyo diagnóstico sea el de trastorno por déficit de atención.
2. Hombres con edades entre 12 y 18 años.
3. Firmar el consentimiento informado el menor y alguno de sus padres o tutores.
4. Padres y abuelos Mexicanos.



Criterios de exclusión. (para ambos grupos).

1. Pacientes con comportamiento gravemente desorganizado que impida la realización de la entrevista clínica.
2. Pacientes con antecedente reciente de violencia marcada que ponga en peligro la integridad del equipo de investigadores.
3. Pacientes con retardo mental de moderado a severo.
4. Pacientes con trastorno depresivo mayor grave comórbido.
5. Pacientes con trastornos de ansiedad grave comórbido.
6. Pacientes con trastorno psicótico.

## **V.5 PROCEDIMIENTO.**

A los pacientes que reunieron los criterios de inclusión y exclusión se les solicitó que participaran en el estudio y que firmaran el consentimiento informado en forma voluntaria; Esta entrevista se hizo hallándose presente un padre o familiar responsable mayor de edad. Este tutor también firmó la hoja de consentimiento informado.

Se realizó una entrevista clínica para la obtención de datos demográficos y sociales.

El diagnóstico clínico fue realizado por medio de una entrevista clínica y el mismo fue corroborado en una entrevista independiente por un Paidopsiquiatra certificado; Además de la entrevista clínica, se aplicó la entrevista semiestructurada BPRS (Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica) versión adolescentes para la confirmación dimensional de la psicopatología del eje I y para corroborar el diagnóstico de trastorno de conducta y de trastorno por déficit de atención como diagnósticos principales. (88)

Para realizar una confirmación categórica adicional del diagnóstico principal se aplicó un check-list de síntomas según los criterios del DSM-IV.

Una vez terminada la fase clínica, a los pacientes se les extrajo una muestra de 4 ml de sangre para el análisis del genotipo.

## **V.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

La recolección de datos se archivó en una base en Excel para luego hacer su análisis según el paquete estadístico SPSS (versión 10.0)

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviación estándar (DE) para las variables continuas.

Como pruebas de hipótesis en la comparación de los grupos se utilizarán la Chi cuadrada para contrastes categóricos.

Se hizo un análisis de regresión logística para buscar una interacción entre los factores de riesgo y el genotipo de los individuos.

## **II. COSTOS DEL ESTUDIO.**

La participación en el estudio no tuvo ningún costo para el adolescente.

## **III. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El estudio representó riesgos mínimos para los pacientes, como único procedimiento invasivo se realizó una venopunción en el antebrazo para la obtención de sangre de la cual se extrajo el ADN.

A todos los participantes y a sus familiares responsables o tutores se les pidió autorizar su participación en el estudio firmando un documento de consentimiento informado.

Toda la información fue manejada de forma confidencial, nunca se conoció el nombre del menor en estudio en los resultados de la investigación.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría.

## **I. RESULTADOS.**

- **Características generales de la muestra.**

De los 66 pacientes estudiados, 45 (68.2%) corresponden al grupo de casos (pacientes con diagnóstico de Trastorno disocial y Trastorno por déficit de atención) y 21 (31.8%) corresponden al grupo de controles (Pacientes con Trastorno por déficit de atención con hiperactividad sin Trastorno de conducta).

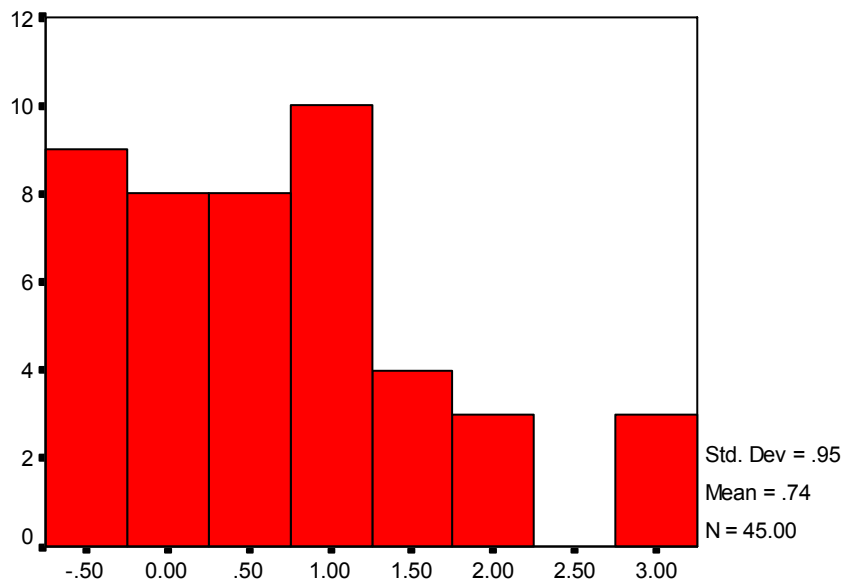
Se hizo un análisis discriminante para probar la confiabilidad diagnóstica producto de la aplicación clínica del instrumento BPRS, el análisis se presenta en la gráfica No 4 y nos muestra como los factores 1,2,3 del BPRS son suficientes para discriminar la presencia o no del trastorno disocial.

Figura. 4.

Análisis discriminante del diagnóstico del T. Disocial.

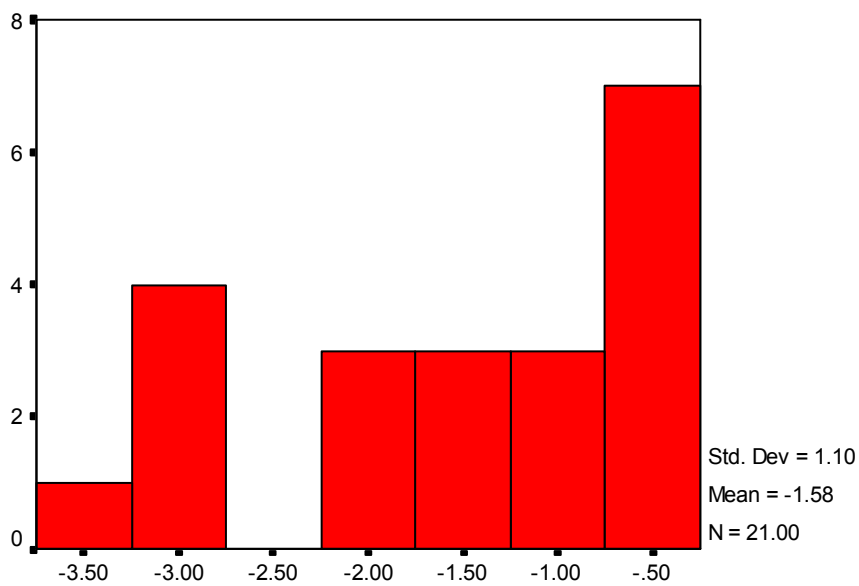
### Canonical Discriminant Function 1

TDISDSM = disocial



### Canonical Discriminant Function 1

TDISDSM = no disocial



Con respecto a la comorbilidad se encontró la presencia de Trastorno desafiante oposicionista en el 50% de los controles, mostrando una diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p=0.009$ ) con respecto a los casos.

La presencia de trastornos internalizados (trastorno depresivo mayor, distimia, trastornos de ansiedad) tuvo una frecuencia de aparición similar en el grupo de casos y controles sin que se obtuvieran diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.103$ ,  $p=0.235$ ,  $p=0.181$  respectivamente).

El grupo de pacientes con trastorno disocial mostró una mayor presencia de organicidad establecida a través del diagnóstico clínico de epilepsia o alteraciones paroxísticas, aunque al realizar la comparación con el grupo de control la diferencia tiende a ser significativa ( $p=0.056$ ).

Cuadro. 6.  
Comorbilidad por grupo diagnóstico.

<b>DIAGNOSTICO EN EJE I</b>	<b>TD+TDAH</b>	<b>TDAH</b>	<b>TOTAL</b>	<b>p</b>
<b>DISTIMIA</b>				
Si	6	5	11	0.235
No	39	16	55	
<b>TDM</b>				
Si	9	1	10	0.103
No	36	20	56	
<b>Paroxismos</b>				
Si	7	0	7	0.058
No	38	21	59	
<b>Trastornos de Ansiedad</b>				
Si	7	6	13	0.181
No	38	15	53	
<b>T Desafiante Oposicionista</b>				
Si	9	11	20	<b>0.009</b>
No	36	10	46	

El promedio de edad en los grupos fue de 14.89 años (+/- 1.29). No hubo diferencias significativas al comparar la edad entre los grupos de estudio (p=0.618).

En el cuadro 7 se resumen los resultados descriptivos encontrados, en las variables determinadas como factores de riesgo estudiados.

Cuadro. 7.  
Factores de riesgo para T. Disocial.

<b>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>	<b>TDAH- T. DISOCIAL</b>	<b>TDAH</b>	<b>P</b>
<b>ESCOLARIDAD.</b>					
No Estudia.	27	40.9	44.4	23.5	0.392
Estudia.	39	59.1	55.6	76.5	
<b>NIVEL SOCIOECONÓMICO.</b>					
Bajo.	19	28.8	35.6	23.5	0.486
Medio.	44	66.7	57.8	70.6	
Alto.	3	4.5	6.7	5.9	
<b>FAMILIA.</b>					
Integrada.	37	56.1	51.1	61.8	0.236
Desintegrada.	29	43.9	48.9	38.2	
<b>ALCOHOLISMO.</b>					
Padres con abuso o dependencia.	22	33.3	35.6	23.5	0.575
Padres sin abuso o dependencia.	44	66.7	64.4	76.5	
<b>T. ANTISOCIAL EN LOS PADRES.</b>					
Con datos de conducta antisocial.	18	27.3	33.3	17.6	0.106
Sin datos de conducta antisocial.	48	72.7	66.7	82.4	
<b>PSICOPATOLOGIA.</b>					
Presente.	25	37.9	40	32.4	0.603
Ausente.	41	62.1	60	67.6	
<b>ANTECEDENTE DE MALTRATO.</b>					
Presente.	34	51.5	53.3	35.3	0.665
Ausente.	32	48.5	46.7	64.7	
<b>CONSUMO DE ALCOHOL.</b>					
Presente.	9	13.6	17.8	2.9	0.151
Ausente.	57	86.4	82.2	97.1	
<b>CONSUMO DE SUSTANCIAS.</b>					
Presente.	9	13.6	13.3	8.8	0.916
Ausente.	57	86.4	86.7	91.	
<b>PERTENENCIA A PANDILLAS</b>					
Si pertenece	10	15.2	17.8	5.9	0.384
No pertenece	56	84.8	82.2	94.1	

- **Descripción del genotipo en el grupo poblacional estudiado.**

Como se ha descrito en estudios anteriores con población mexicana, en este grupo no se encontró la presencia de las variantes alélicas 2 y 4. La frecuencia de los alelos encontrada se presenta en el cuadro 8; Esta diferencia no es significativa con respecto a lo reportado en estudios anteriores. (73)

Cuadro 8.  
Frecuencia alélica en grupo de estudio.

<b>ALELO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
1 (Baja actividad de la MAOA)	29	43,9
3 (Alta actividad de la MAOA)	37	56,1
Total	66	100,0

- **Características del genotipo con relación al grupo de estudio.**

Al analizar los genotipos encontrados por la presencia del diagnóstico de trastorno disocial, encontramos lo siguiente:

Cuadro, 9.  
Frecuencia del genotipo comparado por grupo diagnóstico.

<b>GENOTIPO</b>		<b>TD-TDAH</b>	<b>TDAH</b>	<b>TOTAL</b>
	alelo 1	19	10	29
alelo 3	26	11	37	
<b>Total</b>		45	21	66

$$\chi^2 = 0.681$$



Al realizar el análisis del genotipo teniendo en cuenta la edad en la que aparecieron los primeros síntomas de trastorno disocial (antes o después de los diez años), se encontró que no existían diferencias significativas entre ellos.

$\chi^2 = 1.640$ .

- **Interacción genético-ambiental.**

Se realizó un análisis de regresión logística tomando como variable dependiente el diagnóstico de trastorno disocial y como variables independientes el genotipo, el nivel socioeconómico, la conformación de la familia, el alcoholismo en los padres, la conducta violenta de los padres así como el antecedente de maltrato en el adolescente.

Ninguna de las variables estudiadas presentó una diferencia estadísticamente significativa en relación con la presencia de trastorno disocial ( $p=0.672$ ).

## II. DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue probar la asociación entre el trastorno disocial y un polimorfismo funcional en el gen de la MAO-A. La importancia del papel que juega esta enzima en el metabolismo de las catecolaminas y principalmente de la serotonina nos llevó a plantear que una asociación podría indicar una relación funcional entre la variabilidad genética y un diagnóstico clínico importante en psiquiatría como el trastorno disocial.

En nuestro grupo de estudio no se encontró una asociación significativa entre el diagnóstico y la presencia del alelo de baja actividad (alelo 1) ( $\chi^2 = 0.681$ ). Cuando se analizó el genotipo con el subtipo de trastorno disocial que inicia antes de los diez años, el cual se ha asociado con mayores alteraciones neurobiológicas, tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 1.640$ ).

Este resultado confirma lo publicado en artículos anteriores (82, 85, 86) con relación a que el efecto directo del genotipo sobre el rasgo conductual no tiene un importante impacto y que su relevancia en la asociación con la agresividad o la conducta violenta podría darse a través de una interacción con factores ambientales.

Sin embargo, un aspecto importante que debe tomarse en cuenta es que existen informes que han demostrado la presencia del alelo de alta actividad de la MAOA (alelo 3) asociado con el TDAH, lo cual podría ser un efecto generador de confusión en el presente estudio ya que este diagnóstico fue utilizado como grupo control.

La distribución del genotipo no varía con respecto a lo documentado en estudios anteriores y, mantiene una frecuencia de aparición más alta para el alelo de alta actividad (alelo 3). Se demuestra también en esta investigación que en población Mexicana no se encuentran los alelos 2 y 4.

El análisis de la interacción genético ambiental no arrojó significancia estadística con ninguna de las variables estudiadas, este hallazgo no concuerda con lo documentado en la bibliografía ya que los factores de riesgo incluidos en el análisis han sido sólidamente demostrados como asociados con la presencia de trastorno de conducta.

Una posible explicación para la discrepancia en estos hallazgos la encontramos al realizar el análisis de comorbilidad psiquiátrica en cada uno de los dos grupos. Aquellos pacientes con diagnóstico de Trastorno por déficit de atención que no tenían el diagnóstico de trastorno disocial tuvieron con una diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p=0.009$ ), un mayor grado de trastorno desafiante oposicionista; Es decir que mientras el grupo de casos tuvo la comorbilidad TDAH- T de conducta, el grupo de controles tuvo la comorbilidad TDAH- T desafiante oposicionista; Esto es, que aunque al parecer son grupos que se diferencian nosológicamente y fenomenológicamente bien, estos trastornos podrían pertenecer a un mismo espectro que hoy en día se les denomina “de la conducta disruptiva”, siendo el Trastorno oposicionista desafiante la forma intermedia entre el TDAH y el trastorno de conducta.

Este hallazgo nos indica que la comorbilidad del TDAH con los problemas externalizados es muy alta (40 a 70% al revisar la bibliografía (89) y de 86.35 % en nuestro estudio).

La manifestación esencial del TDO es un patrón recurrente de comportamiento hostil, negativista y desafiante, mientras que la del TD incluye un patrón de violación de los derechos de los demás, conductas agresivas y delictivas; La diferencia en la presencia del rasgo agresividad es evidente desde el punto de vista clínico por lo que no utilizamos como criterio de exclusión en el grupo de controles al TDO. Para confirmar la solidez diagnóstica realizada en la selección de los dos grupos se realizó un análisis discriminatorio de los factores 1, 2, 3, 10 y 11 de la BPRS los cuales son utilizados para evaluar al TDO (factor 1), TD (factor 2 y 3), TDAH (factores 10 y 11); El resultado de dicho análisis confirmó que los grupos estudiados se diferenciaron en forma estadísticamente significativa por lo que los fenotipos de interés tenían una

importante solidez en el diagnóstico categórico, quizás el punto aquí, es que nos enfrentamos a un fenómeno que es dimensional.

El hallazgo del análisis de interacción genético ambiental es de importante relevancia clínica ya que si bien se ha documentado al TDO como una entidad diferente del TD, el comportamiento mostrado en este estudio indica que los factores de riesgo psicosocial e incluso los genéticos podrían ser estrechamente compartidos por los dos grupos.

Se ha propuesto que el TDAH y el TD no son parte de un mismo fenómeno y que mientras las alteraciones del primero son dadas en la esfera cognoscitiva o la maduración neurológica, las del TD se dan en el contexto temperamental y de adversidad familiar y social; Sin embargo el TDAH podría constituir un factor de riesgo (o compartir factores de riesgo) para la aparición y evolución subsiguiente del TD. El TDO podría presentarse como un fenotipo intermedio en un continuum diagnóstico que se daría a lo largo del desarrollo y que compartiría por ende los mismos factores de riesgo psicosocial y genéticos. Es decir que la interacción genético ambiental probablemente tenga una influencia común entre los trastornos externalizados de la infancia; sin embargo, este estudio no nos permite establecer una explicación para dicho fenómeno.

Existen además una serie de limitaciones para el presente estudio que también pudieron influir en los resultados encontrados; 1. La muestra corresponde a pacientes que acuden a una Institución de alta complejidad y muestran datos clínicos y variables sociodemográficas que no pueden generalizarse en la población abierta; 2. El número de pacientes incluidos es el mínimo necesario para realizar una investigación de interacción genético ambiental por lo que ampliar la muestra sería importante; 3. No se tomó en cuenta para el análisis la severidad de los padecimientos psiquiátricos, la severidad de los mismos podría mostrar diferencias en los factores de riesgo ambientales ya que el espectro de alteraciones conductuales en cada uno de los tres diagnósticos externalizados varía ampliamente; 4. El instrumento utilizado para recabar la información de los factores de riesgo fue dicotómico y esto impidió que dichos

factores fueran evaluados en grados de intensidad los cuales también podrían tener una asociación diferente a la encontrada en el presente estudio.

## **X. Conclusiones.**

La variabilidad genética por sí sola no explica conductas complejas como la agresividad y la conducta violenta, por lo que se hace necesario un enfoque metodológico que permita incluir en el análisis los factores ambientales que pudieran explicar estas asociaciones por medio de una interacción.

El diseño de estudios de genética molecular requiere una cuidadosa evaluación clínica que permita delimitar los fenotipos que sean no solamente diferentes desde el punto de vista diagnóstico, sino diferentes también en la historia de su desarrollo clínico en relación con los factores de riesgo.

Los trastornos externalizados de los adolescentes como rasgos fenotípicos comparten factores de riesgo, lo que podría generar un efecto de confusión cuando se realizan este tipo de estudios. De ahí que el enfoque a partir de fenotipos intermedios (endofenotipos) por medio de técnicas de neuroimagen, electrofisiología y neuropsicología, podría dar una visión más próxima de la verdadera interacción que podrían tener las variaciones genéticas con manifestaciones conductuales complejas como la conducta violenta.

## **XI. Bibliografía.**

1. Kaplan H, Sadock B: Trastornos de comportamiento perturbador, in Sinopsis de Psiquiatría. Edited by Wilkins LWA. Baltimore, Panamericana, 2000, pp 1368-1372
2. Hales R, Yudofsky S, Talbott J: Tratado de Psiquiatría, DSM-IV. Barcelona, Masson, 2000
3. Connor DF: Risk and protective factors in aggression and related behaviors, in Agresion and antisocial behavior in children and adolescents, Research and treatment. Edited by Press G. New York, The Guilford Press, 2002, pp 28-40
4. Heyneman E: The aggressive child. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am 2003; 12:667-677
5. Vitiello B, Stoff D: Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36(3):307-315
6. Gerardin P, Cohen D, Mazet P, Flament MF: Drug treatment of conduct disorder in young people. Eur Neuropsych 2002; 12:361-370
7. Webster-Stratton C, Reid J: A multifaceted treatment approach for young children with conduct problems, in Evidence based psychotherapies for children and adolescents. Edited by Kazdin A, Weisz J. New york, The guilford press, 2003, pp 224-240
8. Ruchkin V, Koposov R, Vermeiren R, Schwab-Stone M: Psychopathology and age at onset of conduct problems in juvenile delinquents. J Clin Psychiatry 2003; 64(8):913-920
9. Bailey S: Young offenders and mental health. Curr Opin Psychiatry 2003; 16:581-591
10. Kingery PM, Pruitt BE, Hurley RS: Violence and illegal drug use among adolescents: evidence from the U,S national adolescent student health survey. The international journal of the addictions 1992; 27(12):1445-1464
11. Lamberg L: Preventing school violence: No easy answers. JAMA 1998; 280(5):404-407
12. Wayne H, Sharon C: Violence in child and adolescent psychiatry. Psychiatric Annals 1997; 27(11):745-751
13. Kutcher S, Aman M, Brooks S, Buitelaar J, Van Daalen E, Fegert J, Finding R, Fisman S, Greenhill L, Huss M, Kusumakar V, Pine D, Taylor E, Tyano S: International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders: clinical implications and treatment practice suggestions. Eur Neuropsych 2004; 14:11-28
14. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S: Overview and Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63(Suppl 12):3-9
15. Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Albrecht B, Brunner E, Rothenberger A: Association of ADHD and conduct disorder -Brain electrical evidence for the existence of a distinct subtype. J Child Psychiatry 2003; 44(3):356-376
16. Hill J, Maughan B: Genetic influences on conduct disorder, in Conduct disorders in Childhood and adolescents. Edited by Press CU. United Kingdom, Cambridge University Press, 2001, pp 202-234
17. Gosden NP, Kramp P, Gabrielsen G, sestoft D: Prevalence of mental disorders among 15-17 year old male adolescent remand prisoners in Denmark. Acta Psychiatrica Scandinavica 2003; 107(102-110)

18. Miotto P, De coppi M, Frezza M, Petretto D, Masala C, Preti A: Suicidal ideation and aggressiveness in school-aged youths. *Psychiatry Research* 2003; 120:247-255
19. Moeller AA, Hell D: Affective disorder and psychopathy in a sample of younger male delinquents. *Act Psych Scan* 2003; 107:203-207
20. Milgram GG: Adolescents, alcohol and aggression. *Journal of studies on alcohol* 1993; suppl, 11:53-61
21. Silberg J, Rutter M, D'Onofrio B, Eaves L: Genetic and environmental risk factors in adolescent substance use. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44(5):664-676
22. Muñoz-Rivas M, Graña-Gómez J, Peña M, Andreu R: Influencia de la conducta antisocial en el consumo de drogas ilegales en población adolescente. *Adicciones* 2002; 14(3):313-320
23. Raine A, T. L, Bihrlé S, LaCasse L, Colletti P: Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:119-127
24. Convit A, Czobor P, Volavka J: Lateralized abnormality in the EEG of persistently violent psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1991; 30:363-370
25. Panksepp J, B. K, Bird L: On the brain and personality substrates of psychopathy. *Behavioral and brain sciences* 1995; 18(3):568-570
26. Herpertz S, Weth U, Lukas G, Qunaibi M, Schuerkens A, Kunert H, Freese R, Flesch M, Osterheider M: Emotion in criminal offenders with psychopathy and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:737-745
27. Kiehl K, Smith A, Hare R, Mendrek A, Forster B, Brink J, Liddle P: Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2001; 50:677-684
28. Raine A, Buchsbaum M, Stanley J, Lottenberg S, Abel L, Stoddard J: Selective reductions in prefrontal glucose metabolism in murderers. *Biol Psychiatry* 1994; 36:365-373
29. Kuruoglu A, Arikan Z, Vural G, Karatas M, Arac M: Single photon emission computerised tomography in chronic alcoholism. *British J Psychiatry* 1996; 169:348-354
30. Raine A, Lencz T, Taylor K, Hellige J, Bihrlé S, LaCasse L, Lee M, Ishikawa S, Colletti P: Corpus callosum abnormalities in psychopathic antisocial individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1134-1142
31. Intrator J, Hare R, Stritzke P, Brichtswein K, Dorfman D, Harpur T, Bernstein D, Handelsman L, Schaefer C, Keilp J, Rosen J, Machac J: A brain imaging study of semantic and affective processing in psychopaths. *Biol Psychiatry* 1997; 42:96-103
32. Kiehl K, Hare R, Liddle P, McDonald J: Reduced P300 responses in criminal psychopaths during a visual oddball task. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1498-1507
33. Fonagy P: Towards a developmental understanding of violence. *British J Psychiatry* 2003; 183:190-192
34. Lyons M, True W, Eisen S, Goldberg J, Meyer J, Faraone S, Eaves L, Tsuang M: Differential Heritability of adult and Juvenile Antisocial Traits. *Arch Gen Psychol* 1995; 52:906-915
35. Trestman R: Clinical correlates and predictors of violence in patients with personality disorders. *Psychiatric Annals* 1997; 27(11):741-744



36. Ruchkin V, Eisemann M, Hagglof B, Cloninger R: Interrelations between temperament, character, and parental rearing in male delinquent adolescents in Northern Russia. *Comprehensive Psych* 1998; 39(4):225-230
37. Yeager C, Lewis D: Mental illness, neuropsychologic deficits, child abuse, and violence. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am* 2000; 9(4):793-813
38. Pihl R, Hoaken P: Clinical correlates and predictors of violence in patients with substance use disorders. *Psychiatric Annals* 1997; 27(11):735-740
39. Dodge K, Bates J, Pettit G: Mechanism in the cycle of violence. *Science* 1990; 250:1678-1683
40. Connor D, Melloni R, Harrison R: Overt categorical aggression in referred children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:66-73
41. Diaz J, De la Peña F, Suarez J, Palacios L: Perspectiva actual de la violencia juvenil. *MEDUNAB* 2004; 7(20):125-129
42. Bailey S, Whittle N: Young people: victims of violence. *Curr Opin Psychiatry* 2004; 17:263-268
43. Dekovic M, Janssens J, Van As N: Family predictors of antisocial behavior in adolescence. *Fam Proc* 2003; 42:223-235
44. Tarter R, Kirisci L, Vanyukov MM, Cornelius J, Pajer K, Shoal G, Giancola P: Predicting adolescent violence: Impact of family history, substance use, psychiatric history, and social adjustment. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 159:1541-1547
45. Dishion T, Andrews D, Crosby L: Antisocial boys and their friends in early adolescence: relationship characteristics, quality, and interactional process. *Child Dev* 1995; 66:139-151
46. DuRant R, Cadenhead C, Pendergrast R, Slavens G, Linder C: Factors associated with the use of violence among urban black adolescents. *Am J Public Health* 1994; 84:612-617
47. Currie E: Sociologic perspectives on juvenile violence. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am* 2000; 9(4):749-763
48. Rutter M: Environmentally mediated risks for psychopathology: research strategies and findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(1):3-18
49. Rutter M: Resilience in the face of adversity. *British J Psychiatry* 1985; 147:589-611
50. Brooks S, Whiteman M, Balka E, Win P, Gursen M: Drug use among Puerto Ricans: ethnic identity as a protective factor. *Hispanic J Science* 1998; 20(2):241-254
51. Alsobrook J, Pauls D: Genetics and Violence. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am* 2000; 9(4):765-776
52. Kendler K: Twin Studies of Psychiatric Illness. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1005-1014
53. Seroczynski A, Bergeman C, Coccaro E: Etiology of the impulsivity/aggression relationship: Genes or Environment? *Psychiatric Research* 1999; 86:41-57
54. DiLalla L, Gottesman I: Biological and genetic contributors to violence-widom's untold tale. *Psychological Bulletin* 1991; 109:125-129
55. Rutter M, Macdonald H, Le Couteur A: Genetic factors in child psychiatric disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1990; 31:39-83
56. Edelbrock C, Rende R, Plomin R, Thompson L: A twin study of competence and problem behaviour in childhood and early adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1995; 36:775-785

57. Eley T, Lichtenstein P, Stevenson J: Sex differences in the aetiology of aggressive and non- aggressive antisocial behavior. *Child Dev* 1999; 8:155-168
58. Button T, Scourfield J, Martin N, McGuffin P: Do aggressive and Non-Aggressive antisocial behaviors in adolescents result from the same genetic and environmental effects? *Am J Med Gen* 2004; 129B:59-63
59. Cadoret R, Leve L, Devor E: Genetics of aggressive and violent behavior. *Psych Clin North Am* 1997; 20(2):301-322
60. Cadoret R, Yates W, Trughton E, Woodworth G, Stewart M: Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:916-924
61. Shih JC, Chen K, Ridd JM: Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Ann Rev Neurosc* 1999; 22:197-217
62. Volavka J: Genetic and neurochemical correlates of violence. *Psychiatric Annals* 1997; 27(10):679-682
63. Nelson R, Chiavegatto S: Molecular basis of aggression. *Neuroscience* 2001; 24(12):713-719
64. Stein D, Hollander E: Impulsive aggression and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Annals* 1993; 23(7):389-395
65. Cases O, Seif I, Grimsby J, Gaspar P, Chen K, Pournin S, Muller U, Aguet M, Babinet C, Chen J, De Maeyer E: Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 1995; 268:1763-1766
66. Cases O, Lebrand C, Giros B, Vitalis T, De Maeyer E, Caron M, Price D, Gaspar P, Seif I: Plasma Membrane Transporters of serotonin, dopamine, and norepinephrine mediate serotonin accumulation in atypical locations in the developing brain of Monoamine Oxidase A Knock-outs. *J Neurosc* 1998; 18(17):6914-6927
67. Manuck SB: A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Research* 2000; 95:9-23
68. Siever L, Buchsbaum M, New A, Spiegel-Cohen J, Wei T, Hazlett E, Sevin E, Nunn M, Mitropoulou V: d,l-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with (18F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuropsychoph* 1999; 20:413-423
69. Cleare A, Bond A: Does central serotonergic function correlate inversely with aggression? A study using D-fenfluramine in healthy subjects. *Psychiatry Research* 1997; 69:89-95
70. Coccaro E, Kavoussi R, Cooper T, Hauger R: Central serotonin activity and aggression: Inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997; 154(10):1430-1435
71. Belfrage H, Lidberg L, Orelund L: Platelet monoamine oxidase activity in mentally disordered violent offenders. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:218-221
72. Alm P, Alm M, Humble K, Leppert J, Sorensen S, Lidberg L, Orelund L: Criminality and platelet monoamine oxidase activity in former juvenile delinquents as adults. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89:41-45
73. Camarena B: Estudio de variación genética de la Monoamino oxidasa tipo A (MAO-A) en un grupo de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, in *Posgrado en Ciencias Biológicas. México, D.F, Universidad Nacional Autónoma de México, 2002, p 102*

74. Grimsby J, Chen K, Wang L, Lan N, Shih J: Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:3637-3641
75. Zhu Q, Chen K, Shih J, Grimsby J: Promoter organization and activity of human Monoamine Oxidase (MAO) A and B genes. *J Neurosci* 1992; 12(11):4433-4446
76. Sabol S, Hu S, Hamer D: A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics* 1998; 103:273-279
77. González-Sobrino B, Camarena B, Cruz C, Serrano C: Polimorphism of Monoamine oxidase (MAO-A) in indigenous population of México, in XIIth World Congress on Psychiatric Genetics. Dublin Ireland, 2004
78. Burmeister M: Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biological Psychiatry* 1999; 45:522-532
79. Sullivan P, Eaves L, Kendler K, Neale M: Genetic case-control association studies in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1015-1024
80. Brunner HG, Nelen M, Breakfield X, Ropers H, van Oost B: Abnormal Behaviour associated with a point mutation in the structural gene for Monoamine Oxidase A. *Science* 1993; 262:578-580
81. Brunner H, Nelen M, Zandvoort P, Abeling G, Gennip V, Wolters E, Kuiper M, Ropers H, Oost B: X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am J Med Gen* 1993; 52:1032-1039
82. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig I, Taylor A, Poulton R: Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297:851-854
83. Samochowiec J, Lesch KP, Rottmann M, Smolka M, Syagailo YV, Okladnova O, Rommelspacher H, Winterer G, Schmidt LG, Sander T: Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Research* 1999; 86:67-72
84. Vanyukov MM, Moss HB, Yu LM, Deka R: A dinucleotide repeat polymorphism at the gene for monoamine oxidase A and measures of aggressiveness. *Psychiatry Research* 1995; 59:35-41
85. Foley D, Eaves L, Wormley B, Silberg J, Maes H, Kuhn J, Riley B: Childhood adversity, Monoamine Oxidase A genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:738-744
86. Beitchman J, Mik H, Ehtestham S, Douglas L, Kennedy J: MAOA and persistent, pervasive childhood aggression. *Mol Psychiatry* 2004; 9:546-547
87. Jorm A, Henderson A, Jacomb P, Christensen H, Korten A, Rodgers B, Tan X, Eastel S: Association of a functional polymorphism of the monoamine oxidase A gene promoter with personality and psychiatric symptoms. *Psychiatric Genetics* 2000; 10(2):87-90
88. De la Peña F, Palacios L, Gonzalez M, Higuera F, Ulloa R, Cortes J: Reliability validity of spanish children`s brief psychiatric rating scale (BPRS-C), in The Scientific proceedings of the 50th anniversary meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Edited by Findling R. Miami, Florida., 2003, p 132
89. Newcorn J, Halperin J: Attention-deficit disorders with oppositionality and aggression, in Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescents, and adults. Edited by E T. Washington, DC, American Psychiatric Press, 2000

90. Lahiri D, Nurnberger J: A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 1991; 19:5444



## XII. ANEXOS

### ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO  $\mu$ VNTR DEL PROMOTOR DEL GEN DE LA MONO AMINO OXIDASA TIPO A (MAO A) CON EL TRASTORNO DISOCIAL EN ADOLESCENTES”.

#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA EL ADOLESCENTE**

He tenido junto con el Investigador principal una entrevista clínica en donde se me informó de la investigación, su justificación, los objetivos y los procedimientos, estos me han sido explicados según la siguiente descripción.

**Justificación:** Existen reportes en otras partes del mundo de que existe una asociación entre una variante genética (polimorfismo) y la conducta agresiva en las personas. Debido a la gran diferencia que existe entre las razas humanas, es necesario comprobar (replicar) estos hallazgos en población Mexicana.

**Objetivos:** Establecer si existe una asociación entre una variante genética (polimorfismo) y el trastorno de conducta en adolescentes Mexicanos. A su vez, también se describirá la frecuencia de la variante genética en adolescentes mexicanos y se intentará encontrar asociaciones entre datos clínicos y los hallazgos genéticos.

**Procedimiento:** Se van a incluir en el estudio a 100 adolescentes Mexicanos que acuden a consulta a la clínica de adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente y que tienen un diagnóstico clínico de Trastorno de conducta y Trastorno por falta de atención. Una vez que los adolescentes acepten participar se les hará una entrevista clínica y luego se les extraerá 4 ml de sangre por medio de un piquete en el antebrazo. Una vez obtenida la sangre, finaliza la participación en el estudio.

Mi participación en el estudio es voluntaria y entiendo que el estudio no busca que mi condición de salud vaya a mejorar, sin embargo, mi participación podrá aumentar el conocimiento que los médicos tienen del trastorno que se investiga.

El riesgo al tomar la muestra de sangre, es la aparición de un moretón en el sitio del piquete.

He hablado directamente con el médico investigador y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender.  
Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico.

**CONFIDENCIALIDAD:**

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados.

La Información que le brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a mis padres o familiares responsables sin mi autorización.

- **Contacto.**

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar al Dr. John Leonardo Díaz Galvis al teléfono 56522811, o directamente en el Instituto Nacional de Psiquiatría.

---

Firma del Paciente.  
Fecha.

---

Nombre del Paciente.

---

Firma del investigador.  
Fecha.

---

Nombre del investigador.

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO uVNTR DEL PROMOTOR DEL GEN DE LA MONO AMINO OXIDASA TIPO A (MAO A) CON EL TRASTORNO DISOCIAL EN ADOLESCENTES”.

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA EL PADRE O FAMILIAR RESPONSABLE.**

He tenido junto con el Investigador principal una entrevista clínica en donde se me informó de la investigación, su justificación, los objetivos y los procedimientos, estos me han sido explicados según la siguiente descripción.

**Justificación:** Existen reportes en otras partes del mundo de que existe una asociación entre una variante genética (polimorfismo) y la conducta agresiva en las personas. Debido a la gran diferencia que existe entre las razas humanas, es necesario comprobar (replicar) estos hallazgos en población Mexicana.

**Objetivos:** Establecer si existe una asociación entre una variante genética (polimorfismo) y el trastorno de conducta en adolescentes Mexicanos. A su vez, también se describirá la frecuencia de la variante genética en adolescentes mexicanos y se intentará encontrar asociaciones entre datos clínicos y los hallazgos genéticos.

**Procedimiento:** Se van a incluir en el estudio a 100 adolescentes Mexicanos que acuden a consulta a la clínica de adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente y que tienen un diagnóstico clínico de Trastorno de conducta y Trastorno por falta de atención. Una vez que los adolescentes acepten participar se les hará una entrevista clínica y luego se les extraerá 4 ML de sangre por medio de un piquete en el antebrazo. Una vez obtenida la sangre, finaliza la participación en el estudio.

La participación en el estudio es voluntaria y entiendo que el estudio no busca que la condición de salud de mi hijo vaya a mejorar, sin embargo, con la participación se podrá aumentar el conocimiento que los médicos tienen del trastorno que se investiga.

El riesgo al tomar la muestra de sangre, es la aparición de un moretón en el sitio del piquete.

He hablado directamente con el médico investigador y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender.

Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico.

### **CONFIDENCIALIDAD:**

La identidad de mi hijo no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados.

Entiendo que en ningún momento podré acceder a la información que mi hijo le ha confiado al investigado.



- **Contacto.**

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar al Dr. John Leonardo Díaz Galvis al teléfono 56522811 ext 123, o directamente en el Instituto Nacional de Psiquiatría.

---

Firma del Padre o Familiar Responsable.  
Fecha.

---

Nombre del Padre o Familiar Responsable.

---

Firma del investigador.  
Fecha.

---

Nombre del investigador.

## **ANEXO 2 DEFINICIONES OPERACIONALES.**

### **INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS Y CLINIMETRÍA.**

- **Formato de datos sociodemográficos.**

Se diseñó un formato Ad-Hoc para la recolección de los datos generales de los pacientes. Este formato incluye en su primera parte: Número de folio, edad, escolaridad, nivel socioeconómico, esta variable corresponde a la asignada por el departamento de trabajo social y será agrupada en tres niveles: uno para aquellos con nivel uno y dos de trabajo social, dos para aquellos con niveles tres y cuatro de trabajo social y tres para aquellos con nivel asignado de cinco o seis.

En cuanto a factores de riesgo que han sido asociados con la presencia de trastorno de conducta en la adolescencia se investigará:

La conformación de la familia: familia integrada o desintegrada.

Si existe psicopatología en alguno de los padres: se evaluará la presencia de antecedente de un diagnóstico psiquiátrico en el eje I o II, aún sin que este haya sido tratado por un especialista.

Antecedente de maltrato en la infancia: Se consideró maltrato al reporte retrospectivo de cualquiera de los siguientes aspectos: un afecto negativo persistente por parte de los padres, indiferencia ante las necesidades del niño, abandono, abuso verbal persistente, cualquier intento de abuso físico o sexual.

La edad de aparición de los problemas de conducta: La presencia de cualquier síntoma de trastorno de conducta que aparezca antes de los diez años de edad.

Consumo de alcohol o de otras sustancias por parte del adolescente, o si pertenece a una banda o pandilla.

**DATOS SOCIODEMOGRAFICOS**  
**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN GENETICA ENTRE EL POLIMORFISMO uVNTR**  
**DEL GEN DEL PROMOTOR DE LA MAO A Y EL TRASTORNO DISOCIAL.**

Folio \_\_\_\_\_

1. Edad en años. \_\_\_\_\_
2. Años de escolaridad \_\_\_\_\_
3. Nivel socioeconómico. 1. bajo. 2. medio. 3. alto.
4. Conformación de la familia.
  1. Hogar con padres juntos.
  2. Hogar con padres separados.

Psicopatología familiar.

4. Alguno de sus padres tiene problemas con el consumo de alcohol?. 1. si. 2. no.
5. Alguno de sus padres tiene problemas de comportamiento antisocial?. 1. si. 2. no.
6. Alguno de sus padres ha sufrido de alguna enfermedad mental.?. 1. si. 2. no.
7. Antecedente de maltrato. 1. si. 2. no
8. Edad de aparición de los problemas de conducta. 1. antes de los 10 años.  
2. después de los 10 años.
9. Consumo de sustancias.  
Consumo regularmente alcohol. 1. si. 2. no.
10. Ha consumido a lo largo de su vida alguna otra sustancia. 1. si. 2. no.
11. Pertenece a alguna banda o pandilla. 1. si. 2. no.
12. Observaciones.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

- **Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS) Versión Niños y Adolescentes.**

Este instrumento es utilizado en paidopsiquiatría para evaluar no solo la severidad de los cuadros sino también para hacer diagnósticos dimensionales.

Se trata de una entrevista semiestructurada que cuenta con 25 reactivos, cada criterio será evaluado en severidad que se califica de 0 a 3: 0-ausente, 1-leve, 2-moderado, 3-severo, conforme al mejor estimado clínico de los informantes. Se evalúa el episodio actual durante los últimos tres meses.

El estudio de validez y confiabilidad fue realizado por De la Peña y Cols. (88).











- **Criterios DSM-IV**

Se aplicará el check-list del DSM-IV contenido en la entrevista estructurada MINI-KID versión niños y adolescentes, los apartados de TD, TDAH, TDO se aplicarán en todos los casos.

**Criterios diagnósticos del trastorno de conducta de acuerdo al DSM-IV TR.**

A. Un patrón repetitivo y persistente de comportamiento en el que se violan los derechos básicos de otras personas o normas sociales importantes propias de la edad, manifestándose por la presencia de tres (o más) de los siguientes criterios durante los últimos 12 meses y por lo menos de un criterio durante los últimos 6 meses:

**Agresión a personas y animales**

- a menudo fanfarronea, amenaza o intimida a otros
- a menudo inicia peleas físicas
- ha utilizado un arma que puede causar daño físico grave a otras personas(v. g., ladrillo, botella rota, navaja, pistola)
- ha manifestado crueldad física con personas
- ha manifestado crueldad física con animales
- ha robado enfrentándose a la víctima (v. g. ataque con violencia , arrebatarse bolos, extorsión, robo a mano armada)
- ha forzado a alguien a una actividad sexual

**Destrucción de la propiedad**

- ha provocado deliberadamente incendios con la intención de causar daños graves
- ha destruido deliberadamente propiedades de otras personas(distinto a provocar incendios)

**Fraudulencia o robo**

- ha violentado el hogar, la casa o el automóvil de otra persona
- a menudo miente para obtener bienes o favores o para evitar obligaciones(estos es, "tíma" a otros)
- ha robado ciertos objetos de valor sin enfrentamiento con la víctima (v. g. robos en tiendas,

pero sin allanamientos o destrozos; falsificaciones)

**Violaciones graves de las normas**

- a menudo permanece fuera de casa por la noche a pesar de las prohibiciones paternas, iniciando este comportamiento antes de los 13 años de edad
- se ha escapado de casa durante la noche por lo menos dos veces, viviendo en la casa de sus padres o en un hogar sustituto (o sólo una vez sin regresar durante un largo periodo de tiempo)
- suele escaparse de la escuela, iniciando esta práctica antes de los 13 años de edad

B. El trastorno de conducta provoca deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

C. Si el individuo tiene 18 años o más, no cumple criterios de trastorno antisocial de la personalidad

**Especificar el tipo en función de la edad de inicio:**

Tipo de inicio infantil: se inicia por lo menos una de las características criterio de trastorno de conducta antes de los 10 años de edad.

Tipo de inicio adolescente: ausencia de cualquier característica criterio de trastorno de conducta antes de los 10 años de edad.

**Especificar la gravedad:**

Leve, moderado o grave

## **Criterios diagnósticos del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.**

A. 1 o 2:

1. seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Desatención:

- a menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
- a menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
- A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.
- A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones).
- A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades.
- A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido ( como trabajos escolares o domésticos).
- A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej. Juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas).
- A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
- A menudo es descuidado en las actividades diarias.

2. Seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Hiperactividad:

- A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.
- A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.
- A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiada hacerlo ( en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud).
- A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
- A menudo está en marcha o suele actuar como si tuviera un motor.
- A menudo habla en exceso.

Impulsividad:

- A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.
- A menudo tiene dificultades para guardar turno.
- A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej. Se entromete en conversaciones o juegos).

B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.

C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se prestan en dos o más ambientes (p. ej. en la escuela y en casa).

D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej. trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

## **ANEXO 3.**

# **EXTRACCIÓN DEL DNA GENÓMICO**

La extracción del DNA se hizo a partir de sangre total utilizando la técnica de Lahiri. (90)

- A) Descongelar la sangre, tomar 5 ml de sangre y colocarlo en un tubo Falcon de 50 ml. Llevarlo a un volumen de 20 ml con solución TKM-1. Agregar 5  $\mu$ l de Nonidet P-40. Mezclar por inversión y centrifugar a 1100 rpm por 15 minutos a temperatura ambiente (centrifuga Beckman, modelo J-6B, rotor JS-4.2).
- B) Sacar 1/3 parte del sobrenadante con pipeta desechable y teniendo cuidado de no tomar el pellet (color blanco).
- C) Nuevamente llevar a un volumen de 20 ml con TKM-1 y centrifugar a 900 rpm por 10 minutos a temperatura ambiente (centrifuga Beckman, modelo J-6B, rotor JS-4.2).
- D) Sacar todo el sobrenadante con pipeta desechable y teniendo cuidado de no tomar el pellet. Agregar 800  $\mu$ l de TKM-2, 5  $\mu$ l de proteinasa K 10 mg/ml (concentración final 100  $\mu$ g/ml) y 25  $\mu$ l de SDS 20%. Mezclar bien e incubar a 37°C toda la noche.
- E) Agitar para mezclar todas las soluciones. Vaciar a un tubo eppendorf de 2 ml.
- F) Agregar fenol1:1, mezclar por inversión varias veces y centrifugar a 12,500 rpm por 2 minutos. Recuperar la parte acuosa y colocarla en un tubo eppendorf limpio.
- G) Agregar en relación 1:1 con la muestra, fenol/cloroformo/alcohol isoamílico 25:24:1. Mezclar por inversión varias veces y centrifugar a 12, 500 rpm por 2 minutos. Recuperar nuevamente la parte acuosa.
- H) Agregar 1:1 de cloroformo/alcohol isoamílico (24:1). Mezclar por inversión y centrifugar a las mismas condiciones. Recuperar la parte acuosa en un tubo de polipropileno de 5 ml.
- I) Precipitación del DNA: agregar 2 volúmenes de etanol absoluto frío. Mezclar por inversión hasta que aparezca la hebra.
- J) Recuperar la hebra mediante centrifugación en microviales con tapón de rosca.
- K) Lavar la hebra con etanol al 70% a temperatura ambiente. Centrifugar y decantar.
- L) Secar la pastilla en el concentrador de muestras (Hetovac) por 5 minutos.
- M) Disolver la pastilla en buffer TE y almacenar a 4°C.

Una vez concluido este paso el DNA extraído se almacena a 4°C.

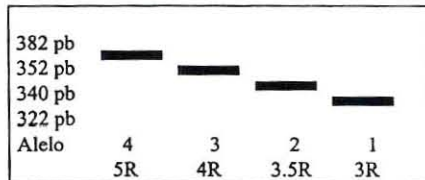
El polimorfismo fue analizado por la amplificación a partir de DNA genómico mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de acuerdo con las siguientes condiciones experimentales (76):

1. Reacción de PCR: KCl 50 mM, Tris (pH 8.3) 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1.5 mM, gelatina 100 ug/ml, dNTP 200 mM de cada uno, 200 nM de cada primer y 0.5 U de Taq polimerasa (Perkin-Elmer cetus) y 100 ng de DNA genómico, en volumen final de 25 µl. se programaron 35 ciclos de amplificación (94°C por 1 minuto, 62°C por 1 minuto, 72°C por 1 minuto) con un tiempo de extensión final de 10 minutos a 72°C.
2. Chequeo de la amplificación: 3 µl del producto de la amplificación se mezclan con 2 µl de colorante de electroforesis en geles de agarosa al 0.8% en buffer TAE 1X. Finalmente el gel es teñido en bromuro de etidio a una concentración de 0.5 µg/ml por 15 minutos. El tamaño del fragmento amplificado es de 488 pb.
3. Genotipificación: 10 µl de producto amplificado es mezclado con 8 µl de colorante de electroforesis y cargado en un gel de agarosa metaphor al 3% en TBE 1X a 110 volts.

Figura 5.

Patrón de bandas esperado en la genotipificación.

El patrón de bandas es el siguiente:



R es el número de repeticiones de la secuencia de 30 pb  
3.5R= 30 + 18 pb

**Figura 6.**  
**Fotografía de un gel de tipificación del u VNTR de la MAO-A**

