



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina



**Departamento de Psicología Médica,
Psiquiatría y Salud Mental**

HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ

**Análisis Del Polimorfismo Val (66) Met Del Gen
BDNF En Pacientes Mexicanos Con Trastorno
Bipolar Tipo I Y II**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA PRESENTA:**

Federico Alejandro Díaz Madrid

Asesores:

Asesor Teórico Dr. Carlos Berlanga Cisneros

Asesor Metodológico Dra. Adriana Díaz Anzaldúa

México, D. F. Febrero del 2010



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.

Dra. Carmen Rojas Casas
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

Dra. Patricia J. Anzaldo Juárez
Jefa de Enseñanza
Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

Dr. Carlos Berlanga Cisneros
Asesor Teórico
Jefe de Investigaciones Clínicas
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Dra. Adriana Díaz Anzaldúa
Asesor Metodológico
Departamento de Genética
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Dr. Federico Alejandro Díaz Madrid
Tesisista
Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	V
LISTA DE FIGURAS.....	V
AGRADECIMIENTOS	VI
ABREVIATURAS.....	VII
RESUMEN.....	VIII

INTRODUCCIÓN..... 1

MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	1
ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA ENFERMEDAD MANIACO DEPRESIVA.....	1
DEFINICIÓN.....	6
EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA	6
ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL BDNF	9
GEN DEL BDNF Y ESTRUCTURA PROTEICA.....	9
BDNF Y DESARROLLO.....	10
BDNF, TRANSMISIÓN SINÁPTICA Y NEUROGÉNESIS	11
BDNF EN EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA.....	11
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y BDNF	12
ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y TRASTORNO BIPOLAR.....	13

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 15

OBJETIVOS..... 21

HIPÓTESIS 21

MATERIAL Y MÉTODOS..... 22

TIPO DE ESTUDIO	22
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	23
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	23
VARIABLES	23
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	24
SCID-I.....	25
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	29

RESULTADOS..... 31

DISCUSIÓN..... 38

CONCLUSIONES..... 44

REFERENCIAS 46

ANEXOS 51

LISTA DE TABLAS

- Tabla1 : Índice de masa corporal en pacientes.....
Tabla 2: Análisis de asociación basada en familias (programa FBAT v2.0.3)

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Índice de Masa corporal en pacientes
Figura 2. Pacientes con trastornos psiquiátricos comórbidos (porcentaje) evaluados con SCID-I
Figura 3. Frecuencia (n) de Trastornos del estado del ánimo en familiares de primer grado
Figura 4. Discriminación alélica del polimorfismo Val66Met del gen de BDNF, primera parte
Figura 5. Discriminación alélica del polimorfismo Val66Met del gen de BDNF, segunda parte

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos los que han formado parte de este proyecto y que contribuyeron en los diferentes procesos: Estrella, Nancy, Yolanda, Gustavo, Octavio, Verónica, Adriana, Cesar, y al resto del grupo, que bajo las instrucciones de Adriana han sido ejemplo excelente de cómo trabajar bien en equipo.

A la Clínica de Trastornos afectivos del INPRFM por las facilidades prestadas para el reclutamiento de pacientes, por permitirme rotar y aprender de ellos. Claudia, Francisco, Margarita. Gracias.

A mis Asesores: Dr. Carlos Berlanga y Dra. Adriana Díaz, que con su experiencia, dedicación y apoyo han hecho posible concluir esta empresa.

Agradezco muy especialmente a Adriana, quien es ejemplo de liderazgo y profesionalismo, pero además de compromiso con cada elemento de su grupo de manera personal, estuvo siempre cuando se atoraban las cosas, con esa particular actitud serena y empática pero firme y resolutiva, presente siempre en los momentos adversos, dejando en ocasiones intereses personales. Adriana: definitivamente sin ti, esto no sería posible. Mil Gracias.

Finalmente agradezco y dedico esta tesis a Marisol, mi esposa; quien cree en mí y me ha apoyado en este y cada uno de mis proyectos, ha sido increíble y es un honor compartir contigo la vida.

A mi hijo Diego: el guerrero más fuerte que he conocido. Eres mi inspiración y motivo todos los días, Aprendí por ti, que no importa que el esfuerzo parezca irrealizable y que todas las probabilidades estén en contra. No hay imposibles.

A mi familia, a mi hermana, pero principalmente a mis padres que han dado todo de si y les debo simplemente todo lo que soy.

A las autoridades de mi sede por las facilidades prestadas en todo momento, a todos los maestros y compañeros residentes de distintos años, de mi *alma mater* el Hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, que han contribuido en mi formación y que me instruyeron para conocer y manejar las enfermedades mentales. La experiencia profesional y de vida compartidas han sido y serán útiles para conducirme en este complejo mundo.

“Hombre Soy y nada Humano es ajeno a mí”

Federico Alejandro Díaz Madrid

ABREVIATURAS

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro
COMT: Catecol-O-metiltransferasa
ENSN: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EPSCs: Corrientes postsinápticas excitadoras
INMEGEN: Instituto Nacional de Medicina Genómica
INPRFM: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
ISRS: Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina
NAMI : Asociación Nacional de Salud Mental (*National Association of Mental Health*)
NGF: Factor de crecimiento nervioso
NT-3: Neurotrofina 3
NT-4/5: Neurotrofina 4/5
SLC6A4: Gen del transportador de serotonina
SNC: Sistema Nervioso Central
SNP: Sistema Nervioso Periférico
SNPs: Polimorfismo de un solo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism*)
TBP: Trastorno Bipolar
trkB: Receptor de BDNF

]

RESUMEN

Introducción. El trastorno bipolar se presenta en uno o más de cada cien mexicanos, afecta no sólo a quien la padece, sino a familiares y allegados, además de tener un alto costo económico y social. Hay evidencia de que diversos genes están involucrados en la patogenia del trastorno, sin embargo el tipo de genes y su efecto no se conocen por completo. La implicación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la fisiopatología del trastorno bipolar ha sido corroborada en múltiples estudios. Tiene acciones de sobrevivencia y favorecedoras del crecimiento en una variedad de neuronas y podría estar involucrado en la etiología del trastorno bipolar (TBP). En poblaciones de diferentes partes del mundo se ha encontrado una asociación positiva entre el polimorfismo genético Val66Met del BDNF y el TBP.

Hipótesis. El polimorfismo Val66Met del BDNF está asociado con el TBP en una muestra de la población mexicana.

Objetivos. Determinar si hay asociación entre el polimorfismo Val66Met y TBP-I y II en pacientes mexicanos.

Material y Métodos. En un estudio de asociación basada en familias, se analizaron muestras de ADN pertenecientes a 207 personas: 86 pacientes mexicanos con TBP I ó II (SCID-I) y 121 de familiares.

Resultados. El alelo ancestral (que codifica para Valina) fue muy frecuente en nuestra muestra y no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los alelos transmitidos (casos) y no transmitidos (controles) ($p=0.240053$).

Discusión/Conclusiones. La población mexicana incluye más de 60 grupos amerindios y una historia compleja de mestizaje que incluye caucásicos, asiáticos y una pequeña parte africanos. Esta diversidad convierte esta población idónea para realizar análisis genómicos en enfermedades complejas como el TBP. Adquiere relevancia además el que no se encontraron publicaciones en población mexicana que estudien la asociación entre el BDNF y el TBP. Se identificó una heterocigocidad muy baja del polimorfismo Val66Met del BDNF en nuestra muestra, a comparación con lo descrito en otras poblaciones. El alelo derivado (que codifica para Metionina) tiene frecuencia de 0 a 72%, según el grupo humano estudiado. En nuestra muestra tiene una frecuencia de 15.2%. Al ser el TBP una enfermedad que muestra un patrón de herencia complejo, la falta de asociación entre el polimorfismo Val/66/Met y el trastorno en esta población específica sugiere la posibilidad de que el gen del BDNF, o por lo menos el sitio polimórfico analizado, tenga una implicación nula o menor que en otras poblaciones en la fisiopatogenia del TBP. Sin embargo, se contribuyó a dilucidar la frecuencia de los genotipos más frecuentes para nuestra población.

INTRODUCCIÓN

Marco de referencia y antecedentes

Antecedentes Históricos de la enfermedad maniaco depresiva

Desde la antigüedad, se observaron accesos de manía y de melancolía y se les consideró como enfermedades independientes y alternantes. De acuerdo a la concepción médica grecorromana, la salud y la enfermedad se debían a un balance equilibrado de los cuatro humores del cuerpo: sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema; de todos, el sanguíneo era el más saludable. Éste último en exceso podría llevar a la manía. El temperamento melancólico, por su parte, estaba dominado por la bilis negra y predisponía a la melancolía, lo que hoy se conoce como personalidad depresiva, teniendo su expresión clínica actual en la distimia.

El padre griego de la medicina, Hipócrates (460-357 a.C.), describió la " bilis negra" o melancolía como un estado equivalente a lo que hoy conocemos como depresión. Los médicos griegos, tomando prestado el nombre de los antiguos egipcios, son los primeros en considerar una base bioquímica de las enfermedades mentales. Creían que la enfermedad surgía de un temperamento melancólico sombrío como sustrato y que, bajo la influencia del planeta Saturno, el bazo secretaba bilis negra que, influenciando al cerebro, generaba el oscurecimiento del ánimo. Galeno (201-131 a.C.) refería que la melancolía se manifestaba con miedo, depresión, descontento hacia la vida y odio hacia la gente. ⁽¹⁾

Areteo de Capadocia (150 d.C.) fue quien primero reconoció y describió los síntomas de la manía y la depresión; sugirió que podrían estar relacionados unos con otros y destacó la naturaleza fluctuante de la enfermedad afectiva. Es él quien describió, además, lo que conocemos hoy como ciclotimia.

Muchos de los textos griegos originales sobre la melancolía se transmitieron a la posteridad como textos medievales árabes. Tal es el caso de Avicena, quien continuó desarrollando la teoría de los temperamentos; así concibió una forma especial de melancolía sobrevenida de la mezcla de la bilis negra con la flema, dando una caracterización acinética-catatónica de la enfermedad. Así también, consideró que la manía no sólo provenía del humor sanguíneo en exceso, sino que podía representar una mezcla de la bilis amarilla y negra. Sus trabajos sobre los temperamentos galénicos son considerados antecesores de las actuales dimensiones de la personalidad. Su posición al respecto de la combinación de humores y su generación podría ser concebida como anticipatoria a la hipótesis moderna de la depresión. ⁽¹⁾ Tanto Philippe Pinel como Jean Philippe Esquirol compartían la idea de enfermedades separadas, pero alternantes.

Jean Pierre Falret acuñó en 1854 el término "*folie circulaire*" (locura circular), caracterizada por la reproducción sucesiva y regular del estado maníaco, del estado melancólico y de un intervalo lúcido. Además, estableció una relación entre depresión y suicidio. Su trabajo llevó al término de trastorno bipolar y a ser él quien encontrara una distinción entre momentos de depresión y ánimo elevado. Lo distinguió de una simple depresión y, finalmente, en 1875 sus hallazgos llevaron a la denominación de Psicosis

Maníaco-Depresiva. Otro mérito menos conocido atribuido a Falret es el hecho de que halló la enfermedad en ciertas familias. Reconociendo desde entonces la participación de la genética en la transmisión de la misma.

En 1854, casi de manera simultánea con Falret, Francois Baillarger describió la "*folie à double forme*", caracterizada por la sucesión de dos períodos, uno de excitación y otro de depresión. Señaló que había una diferencia mayor entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Fue él quien caracterizó la fase depresiva de la enfermedad.

En 1913, Emil Kraepelin (1856-1926) estableció el término maníaco-depresivo con un exhaustivo estudio de los efectos de la depresión y, en menor grado, sobre el estado maníaco. En 1921, Emil Kraepelin publicó "*Manic- Depressive Insanity and Paranoia*", un trabajo revolucionario por entonces en el que sugirió por vez primera que la depresión severa (psicótica) podría tener formas alternantes de manía y melancolía severa. Él agrupa todas las formas de manía y melancolía y a través de su metodología de observación longitudinal, establece la enfermedad maníaco-depresiva como entidad nosológica y patológica. Se refirió a la transmisión familiar o heredabilidad de la enfermedad, a la transición entre una forma y la otra, al curso recurrente de intervalos libres de enfermedad, a la característica superposición del tipo de episodio comúnmente opuesto al temperamento del paciente y a la simultánea ocurrencia de ambas formas en el mismo episodio. No logró documentar hallazgos anatómo-patológicos post mórtem en los cerebros de pacientes maníaco-depresivos, por lo que consideró que se trataba de una enfermedad mental relacionada con alteraciones en las funciones psicológicas. La

clasificación de Kraepelin de los trastornos del ánimo es dualista y unitaria. Dualista por referirse a que ocurren por causas somáticas o psicológicas. Y es unitaria en relación a las ocasionadas por causas somáticas, las cuales denominó trastornos afectivos endógenos, debidos a causas biológicas internas. Él planteó un continuo entre la depresión y la enfermedad maníaco-depresiva. ⁽¹⁾

En 1952 apareció un artículo en "*The Journal of Nervous and Mental Disorder*", en el que se analizaba la genética de la enfermedad y se revelaba la posibilidad de que la depresión maníaca se presentara en familias afligidas con la enfermedad.

Las clasificaciones aún continuaron modificándose. Karl Leonhard en 1957, Jules Angst en 1966, Carlo Perris en 1966, George Winokur, Paula Clayton y Theodore Reich en 1969 distinguieron la depresión y el trastorno bipolar según su edad de comienzo y la carga familiar. Así también describieron subtipos de las mismas.

A largo de la década de 1960, muchos de los enfermos bipolares fueron institucionalizados y se los ayudó financieramente muy poco porque el Congreso estadounidense se rehusaba a reconocerla como una enfermedad legítima. Apenas a principios de la siguiente década, se legisló y se estableció la ayuda para éstos. En 1979 se fundó la Asociación Nacional de Salud Mental -*National Association of Mental Health* (NAMH)- de los Estados Unidos.

En 1980, el término de trastorno bipolar reemplazó el de trastorno maníaco-depresivo como denominación diagnóstica incluida en el Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-III) de la Asociación Americana de Psiquiatría. Durante esa década, las investigaciones permitieron distinguir entre el trastorno bipolar del adulto y del niño. Para entonces, Agop Akiskal propone el concepto de espectro bipolar, enfatizando una clasificación con validez clínica según la historia de las enfermedades del humor, los antecedentes premórbidos y los temperamentos. Así permite plantear pronósticos y estrategias terapéuticas afines a largo plazo.

En los últimos años, en ausencia de un sistema de clasificación con base etiológica, se ha intentado adoptar modelos diagnósticos que puedan ser usados en diferentes culturas. Introducir una perspectiva biomédica a la nosología psiquiátrica ha sido un acierto ocurrido en las últimas tres décadas. La validez de los diagnósticos psiquiátricos incluye principalmente los siguientes puntos: 1) Validez de contenido: signos y síntomas como criterios diagnósticos. 2) Validez concurrente: dada por correlación neurobiológica como hallazgos de laboratorio, neuroimagen, pruebas neuropsicológicas, genéticas, estudios de familias y probablemente respuesta al tratamiento. 3) Validez predictiva: al hacer un diagnóstico relativamente preciso en un plazo determinado. 4) Validez por discriminación: limitar y diferenciar de otras entidades médicas. ⁽²⁾

Hay propuestas de diferentes autores para mejorar las clasificaciones actuales y llenar los huecos que quedan cuando no se cumplen todos los criterios diagnósticos, pero se encuentran presentes signos y síntomas de un mismo espectro; sin embargo, en este

trabajo se incluyen únicamente los tipos I y II del TBP claramente definidos en las clasificaciones vigentes.

Definición

El trastorno bipolar (TBP) se caracteriza por diferentes manifestaciones clínicas, principalmente alteraciones del afecto que fluctúan de manera intermitente desde el extremo depresivo al maniaco (tipo I) o hipomaniaco (tipo II). Se puede acompañar de alteraciones en el pensamiento y la conducta. ⁽³⁾

Epidemiología y etiología

Se ha estimado que la prevalencia mundial del trastorno en adultos va de 1 a 2.5%. De acuerdo a algunos reportes, otras formas del espectro bipolar tienen una prevalencia de 3 a 6.5%. El TBP I tiene una prevalencia de cerca del 0.8% y afecta por igual a hombres y mujeres. El TBP II tiene una prevalencia de 0.5 y es más común en mujeres ⁽⁴⁾ En México, en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica se reportó que la prevalencia para episodios maníacos era de 1.4% en mujeres y 2.4% en hombres. ⁽⁵⁾

Aunque no se conoce con exactitud la etiología del TBP. Se han reportado diversos estudios realizados en familias, en gemelos y en personas dadas en adopción que confirman que parte de la susceptibilidad al TBP depende de factores hereditarios. Se ha calculado una heredabilidad de por lo menos 80%; ^(6,7) observando que los familiares de un paciente afectado tiene 6 a 7 veces más riesgo para presentar la enfermedad, respecto a

la población general. Entre los familiares de primer grado, el tipo de parentesco con el afectado o el género no parecen ser factores relacionados con una diferencia importante en el riesgo a ser bipolar. ⁽⁸⁾

En estudios en los que se ha comparado la incidencia del trastorno bipolar en gemelos monocigóticos con respecto a los dicigóticos, se ha podido estimar la contribución relativa de genes y ambiente a la etiología. Este tipo de estudios han permitido evaluar la heredabilidad del trastorno. ⁽⁹⁾ Destaca el hecho de que en gemelos monocigóticos se ha detectado una concordancia para la presencia del TBP de 33 a 75% y en gemelos dicigóticos de 0 a 13%, lo cual implica que a mayor cantidad de genes compartidos, mayor es el riesgo de presentar el trastorno. ⁽¹⁰⁾

Además de los estudios en familias, los estudios de adopción han permitido evaluar la influencia genética y del ambiente en la susceptibilidad al TBP. De esta forma se detectó que el riesgo para presentar trastornos afectivos era mayor (18%) en los familiares biológicos que en los adoptivos (7%). Incluso el riesgo en los familiares biológicos fue similar independientemente de que los pacientes hubieran sido adoptados o no. ⁽¹¹⁾

Como sucede en la mayoría de trastornos psiquiátricos, en el TBP hay características genéticas complejas que implican tanto a la herencia como a los factores de riesgo ambientales. Aunque las técnicas genéticas han sido exitosas en la identificación de las bases genéticas y moleculares de trastornos causados por un gen único (con herencia

mendeliana), estas técnicas han sido lentas en determinar las bases de trastornos complejos (no-Mendelianos). Sin embargo, se han identificado diversos genes que probablemente confieren susceptibilidad al TBP, por lo menos en algunas personas. ⁽¹²⁾

Hay evidencia de que diferentes regiones genómicas están involucradas en la expresión de este padecimiento. Sin embargo, el tipo específico de los genes y su efecto, las anomalías bioquímicas subyacentes a la predisposición y la fisiopatología del TBP no están del todo esclarecidos ⁽¹³⁾

Se han puesto en práctica dos principales formas de abordaje para elegir genes candidatos asociados al TBP. Uno funcional, que se basa en los genes que posiblemente están implicados en la fisiopatología. Un ejemplo de esto es el gen del BDNF, que se ha investigado en los trastornos afectivos porque se ha demostrado que se asocia con el desarrollo de circuitos neuronales corticales en animales y por la evidencia de la reducción en el volumen del hipocampo asociado a una historia de depresión y niveles bajos de BDNF.⁽¹²⁾

Otro ejemplo es el gen del transportador de serotonina (SLC6A4), que se ha estudiado por la importancia de la proteína para la cual codifica, la cual recapta el neurotransmisor mencionado y es blanco de la acción de los inhibidores selectivos de recaptura del mismo (ISRS), fármacos de gran relevancia en el tratamiento de la depresión. ⁽¹²⁾

El segundo abordaje se basa en la selección de genes que están situados en regiones cromosómicas que se asociaron al TBP. Por ejemplo el gen G30 (también llamado DAOA), que se localiza en 13q33, una región que ha sido asociada positivamente a esquizofrenia y TBP ⁽¹²⁾

Antecedentes históricos del BDNF

El factor de crecimiento nervioso (NGF) fue descubierto en los inicios de la década de 1950 y se describieron sus funciones tróficas (sobrevivencia, crecimiento y promoción). En 1982, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el segundo miembro de la familia de factores neurotróficos, mostró tener efecto en la supervivencia de una subpoblación de neuronas ganglionares y subsecuentemente fue purificado del cerebro de cerdo. El BDNF es un factor de crecimiento capaz de unirse a receptores para estimular supervivencia, crecimiento o diferenciación celular. Desde entonces, otros miembros de la familia de neurotrofinas tal como la neurotrofina 3 (NT-3) y neurotrofina 4/5 (NT-4/5) se han descrito por separado con efectos tróficos sobre subpoblaciones neuronales en el sistema nervioso central (SNC) y Sistema Nervioso Periférico (SNP) ⁽¹⁴⁾

Gen del BDNF y estructura proteica

El gen del BDNF en los humanos se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11, tiene cuatro exones (exones I-IV) que pueden estar asociados con distintos promotores hacia el extremo 5' y uno con el 3' (Exón V). Todos estos componen la estructura proteica madura del BDNF. ⁽¹⁴⁾

El BDNF tiene una estructura peptídica idéntica hasta en 50% con otras neurotrofinas como NGF, NT-3 y NT-4/5. Cada neurotrofina consiste en un homodímero ligado no covalentemente y contiene un péptido de señal que sigue del codón de inicio, así como una región favorable que contiene un sitio N-ligado. Son producidas inicialmente como proneurotrofinas, las cuales tienen características de enlace y actividad biológica distinta a las neurotrofinas maduras. ⁽¹⁴⁾

BDNF y desarrollo

El BDNF tiene acciones de supervivencia neuronal y favorecedoras del crecimiento en una variedad de neuronas, incluyendo las células del ganglio de raíz dorsal ⁽¹⁵⁾ y neuronas del hipocampo y corteza ⁽¹⁶⁾. Ciertas neuronas sensoriales periféricas, especialmente las de ganglios vestibulares, dependen de la presencia de BDNF, como se ha demostrado con ratones homocigóticos para la ausencia de expresión de BDNF que carecen de estas neuronas ⁽¹⁶⁾. Al privarse de NGF, las neuronas cognitivas no son afectadas, ni lo son las neuronas motoras. Los ratones homocigóticos que carecen del gen de la expresión de BDNF (-/-) no pueden sobrevivir más allá de tres semanas; en cambio, los ratones heterocigóticos de BDNF (+/-) son viables, y presentan una variedad de fenotipos, incluyendo la obesidad asociada a hiperfagia ⁽¹⁷⁾; además, se ha reportado que la reducción en la expresión del receptor de BDNF (trkB) también causa obesidad. ⁽¹⁸⁾

BDNF, transmisión sináptica y neurogénesis

Los primeros estudios de los efectos de BDNF sobre la transmisión sináptica demostraron que BDNF aumentó la frecuencia de las corrientes postsinápticas excitadoras miniatura (EPSCs). Desde entonces, los estudios numerosos han examinado las acciones de BDNF. El cual parece fortalecer sinapsis excitadoras (glutamatergicas) y debilitar las sinapsis inhibitorias (GABAérgicas) ⁽¹⁴⁾.

Al BDNF también se le han encontrado propiedades para favorecer la neurogénesis. Por ejemplo, la infusión intraventricular de este factor neurotrófico aumenta el número de neuronas en el bulbo, el cuerpo estriado, el septo y el tálamo ⁽¹⁹⁾. Aunque algunos estudios hayan concluido que el efecto primario de BDNF está en la proliferación ⁽²⁰⁾, otros estudios sugieren un importante efecto sobre la supervivencia ⁽²¹⁾.

BDNF en el aprendizaje y la memoria

Puesto que el BDNF está implicado en la plasticidad sináptica, hay gran interés en el papel que juega en el aprendizaje y la memoria ⁽²²⁾. El hipocampo, el cual se requiere para muchas formas de memoria de largo plazo en seres humanos y animales, parece ser un sitio importante para la acción de BDNF. Además, se ha demostrado inducción rápida y selectiva de la expresión de BDNF en el hipocampo durante el proceso de aprendizaje ⁽²³⁾. En seres humanos, el alelo o variante genética de metionina del polimorfismo valina-

66-metionina (Val66Met) en la región 5' del gen del BDNF se asoció a una memoria episódica más deficiente; *In vitro*, las neuronas transfectadas con la variante met del BDNF presentaban menor secreción inducida por despolarización ⁽²⁴⁾. Se ha observado como respuesta al ejercicio físico que el BDNF tiene efecto en los sistemas sensorio-motores del cerebro, como por ejemplo el cerebelo, las áreas corticales primarias o los ganglios basales; sin embargo estudios llevados a cabo con ratas pusieron de manifiesto un notable incremento en los niveles de BDNF. También en el hipocampo, una estructura relacionada fundamentalmente con funciones cognitivas superiores más que con actividad motora. ⁽²⁵⁾

El aprendizaje, una forma de plasticidad cerebral, aumenta la expresión génica de BDNF y éste a su vez, facilita el aprendizaje. Es por tanto razonable asumir que aquellos mecanismos como el ejercicio, que inducen la expresión génica de BDNF, pueden aumentar el aprendizaje. Igualmente, se ha relacionado el incremento de la expresión de BDNF en el hipocampo con el aumento de la neurogénesis en el giro dentado de animales adultos. ⁽²⁵⁾

Enfermedades neurodegenerativas y BDNF

La idea de que las enfermedades degenerativas del sistema nervioso pueden resultar de la escasez de factores neurotróficos ha generado gran interés hacia el BDNF como agente terapéutico potencial. Varios estudios han documentado evidencia de la expresión disminuida de BDNF en enfermedades neurológicas ⁽²⁶⁾. La reducción selectiva de la expresión del RNA mensajero (mRNA) del BDNF en el hipocampo se ha propuesto

en especímenes que son modelo de la enfermedad de Alzheimer ^(27, 28). La disminución de BDNF se ha demostrado dentro de la sustancia *nigra* en Enfermedad de Parkinson ⁽²⁹⁾. Recientemente se reportó que el BDNF juega un papel importante en la enfermedad de Huntington, ya que al estar éste disminuido se produce la pérdida de ayuda trófica a las neuronas de transcripción estriadas, que degeneran posteriormente en las características patológicas patognomónicas de la enfermedad ⁽³⁰⁾. En la esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante, el BDNF entre otras neurotrofinas son responsables de la remielinización después de cada brote. ⁽³¹⁾ En todos estos trastornos, la administración exógena de BDNF o la producción endógena cada vez mayor de BDNF puede concebirse como una estrategia terapéutica si está aplicada en el contexto espacio-temporal apropiado. ⁽³²⁾

Enfermedades psiquiátricas y Trastorno Bipolar

Hay evidencia de que el BDNF se encuentra implicado en los trastornos afectivos ⁽³³⁾. Los estresores ambientales que inducen la depresión también disminuyen el mRNA del BDNF ⁽³⁴⁾. Inversamente, el ejercicio físico se asocia a disminución de la depresión y aumento de mRNA del BDNF ⁽³⁵⁾. Los tratamientos existentes para la depresión son pensados para actuar sobre todo aumentando la transmisión sináptica serotoninérgica, noradrenérgica y monoaminérgica endógenas, y los estudios recientes han demostrado que los antidepresivos eficaces aumentan el mRNA del BDNF. ⁽³⁶⁾ La administración exógena de BDNF promueve la función y proliferación de neuronas serotoninérgicas en cerebros adultos de ratas, ⁽³⁷⁾ y los ratones deficientes en BDNF son también deficientes en la

inervación serotoninérgica. ⁽¹⁷⁾ Así, las nuevas estrategias farmacológicas se centran en la función potencialmente antidepresiva del BDNF.

También se ha propuesto que el BDNF podría estar implicado en el TBP ⁽³⁸⁾. Estudios recientes han demostrado que el BDNF juega un papel importante en el mecanismo de acción de los antidepresivos y la patogénesis de la depresión. Estos resultados sugieren que el BDNF puede estar relacionado en la regulación del humor. ^(33, 34, 35, 41). Además, en algunos estudios se encontró una asociación positiva entre el polimorfismo genético Val66Met del BDNF y los desórdenes afectivos bipolares; ^(39, 40). Se ha encontrado que los agentes que potencialmente inducen estados maníacos también aumentan la expresión del BDNF, por lo que se propone que la sobreactividad de este factor neurotrófico podría desencadenar el estado maníaco. La noción de la sobreactividad del BDNF en manía sugiere que los factores asociados a actividad creciente de BDNF podrían ofrecer mayores fundamentos etiológicos para el TBP. Además, la exploración de esta hipótesis puede proporcionar una nueva dirección en el tratamiento del TBP. ⁽³⁸⁾

Se ha descrito una asociación entre los niveles séricos bajos del BDNF y el TBP en fases maníacas y depresivas. ⁽⁴²⁾ También se ha estimado que en el caso de la manía la disminución sérica del BDNF es directamente proporcional a la severidad. El litio y otros estabilizadores del ánimo podrían aumentar los niveles en suero del BDNF y otros factores neurotróficos. ⁽⁴³⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque sin lugar a dudas los factores genéticos influyen importantemente en la susceptibilidad al TBP, aún no se ha alcanzado el nivel de certeza necesario para indicar qué genes son los responsables de este aumento en vulnerabilidad al trastorno, por lo menos no en cuanto al total de genes y al total de personas afectadas. Se han propuesto algunos genes candidatos relevantes, pero aún falta confirmar si están implicados en el trastorno y si forman parte del componente heredable del TBP exclusivamente en algunas familias aisladas, en subpoblaciones específicas, poblaciones completas o incluso en distintos grupos étnicos. Aún si el mismo gen está implicado en distintos grupos étnicos, eso no significa que sean exactamente los mismos alelos los que se encuentran sobre-representados en el grupo de pacientes respecto a la población general. De hecho, se ha reportado que el TBP podría relacionarse con heterogeneidad alélica, en la que se observa que distintas variantes genéticas del mismo gen pueden estar asociadas con el trastorno en distintas personas afectadas.

Diversos análisis genéticos han sugerido que el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) podría estar involucrado en la patogénesis del TBP. Se encontró asociación entre el genotipo valina-valina en lo que corresponde a la posición 66 en la cadena peptídica (Val66Val) en pacientes estadounidenses y británicos. En contraste, en población escocesa, japonesa, china y polaca no se ha confirmado esta asociación.^(44, 45 y 46) Este polimorfismo además se ha asociado a mayor predisposición a ciclos rápidos.⁽⁴⁵⁾

Como fue mencionado, al analizar enfermedades multifactoriales como el TBP, se ha demostrado que puede haber variación genética asociada al trastorno en un grupo étnico y no asociada en otros. De esta manera, para determinar si las variantes del polimorfismo Val66Met se encuentran relacionadas con el TBP en mexicanos, es necesario estudiar esta población. No se encontró en la literatura ningún reporte sobre el análisis de variantes del gen BDNF en población mexicana. En México los estudios sobre el trastorno bipolar y genética aún son muy escasos y no se han reportado análisis en muestras poblacionales significativamente grandes.

Por otra parte, no todos los estudios genéticos sobre el TBP han partido del mismo fenotipo. En muchos casos ha hecho falta utilizar diagnósticos estandarizados. Dada la heterogeneidad clínica y etiológica del TBP, es importante utilizar entrevistas diagnósticas que sirvan de referencia formal a nivel internacional (como SCID-I), que permiten confirmar el fenotipo de los participantes en los estudios.

Además, muchos de los estudios genéticos llevados a cabo en México y en otros países latinoamericanos han sido realizados en casos y controles. Aunque esta estrategia ha sido exitosamente empleada para evaluar trastornos complejos como el TBP, tiene la gran desventaja de estar sujeta a problemas ocasionados por la estructura poblacional. En otras palabras, si hubiera en una muestra mexicana, más personas con carga genética predominantemente europea, por ejemplo en el grupo de casos y más personas con carga predominantemente indígena o incluso mezclada con la africana en el grupo control, entonces no sería posible determinar si diferencias observadas en la frecuencia de las

variantes genéticas se deben a la presencia o ausencia de TBP y/o al distinto origen étnico entre los grupos comparados.

Durante la época prehispánica, había más grupos étnicos en el centro y sur de nuestro país que en el norte. De 1545 a 1548, llegaron a la región esclavos negros y la tasa de mortalidad en poblaciones amerindias había aumentado a causa de epidemias ⁽⁴⁷⁾. A partir de entonces ha habido condiciones demográficas e históricas que han contribuido a la heterogeneidad genética entre las diferentes regiones de México. De acuerdo con un estudio reciente de diversidad genética, personas de las regiones centrales del país podrían tener un componente genético más similar al de los zapotecas, mientras que personas originarias del norte podrían tener más cercanía con los caucásicos. La contribución ancestral africana parece ser baja (menos de 10%), especialmente notoria en personas de origen guerrerense y veracruzano. Estos estados fueron los principales puntos de entrada de africanos a nuestro territorio durante la colonia. Por otra parte, en Yucatán se confirmó que la contribución amerindia es de origen maya. También se encontraron alelos que son exclusivos de mexicanos y que por lo tanto no son representativos de otros grupos en el mundo ⁽⁴⁸⁾.

Tomando en cuenta la heterogeneidad étnica en México, es recomendable realizar estudios en familias nucleares, en donde los alelos o variantes genéticas transmitidas a los pacientes son comparados con los alelos no transmitidos por sus padres (alelos control). De esta manera, los alelos transmitidos y los no transmitidos pertenecen necesariamente al mismo grupo étnico (control étnico perfecto).

Por tanto, es necesario llevar a cabo estudios de asociación en población mexicana, con un buen control étnico, en polimorfismos que no han sido reportados en nuestro país en relación con el TBP, en muestras bien caracterizadas fenotípicamente. También se requiere evaluar datos clínicos como ciclados rápidos y al grado de severidad del trastorno.

JUSTIFICACIÓN

El trastorno bipolar se presenta en uno o más de cada cien mexicanos (Medina Mora y col. 2003). Estos episodios afectan no sólo a quien los padece sino también tiene consecuencias en la familia, amigos, compañeros, etc., generando costos económicos y sociales altos.

Algunas variantes han sido asociadas con la presencia del TBP, por ejemplo el genotipo Met66Met del gen del BDNF se ha encontrado fuertemente asociado al trastorno. Sin embargo, se ha demostrado que algunas variantes genéticas pueden presentarse en mayor o menor frecuencia en un grupo poblacional que en otros y será útil determinar las frecuencias de los genotipos Val/Val, Val/Met y Met/Met, así como las frecuencias alélicas de Val y Met en una muestra de la población mexicana en la que se analiza el fenotipo de TBP I Y II. La utilización de un método de asociación basada en familias permitirá obtener un control étnico perfecto entre alelos caso y alelos control.

Este tipo de análisis del polimorfismo Val66Met del BDNF es factible. Se cuenta con una muestra significativa de pacientes con TBP I y II, que provienen casi en su totalidad de la Clínica de Trastornos Afectivos del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, la cual recibe a cientos de pacientes con estas características de manera anual. La parte experimental se lleva a cabo en la Subdirección de Investigaciones Clínicas del mismo instituto, en el Departamento de Genética Psiquiátrica. Se cuenta con la experiencia para aplicar entrevistas diagnósticas estandarizadas (SCID-I)

y con un equipo multidisciplinario para aplicar cuestionarios y escalas, así como para obtener una muestra de sangre periférica por punción venosa.

Por otra parte, la información hereditaria relacionada al trastorno bipolar puede ser identificable, lo cual podría contribuir a esclarecer la etiología del trastorno y con ello a mejorar las estrategias actuales de diagnóstico y tratamiento. En el Departamento de Genética antes mencionado se cuenta con el equipo y los reactivos necesarios para llevar a cabo aislamiento, purificación y cuantificación de ADN genómico, así como equipo y los reactivos químicos para llevar a cabo la Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real, que se puede emplear para obtener los genotipos de la región de interés en el gen del BDNF.

La presente investigación contribuirá al inicio de un proyecto encaminado a la caracterización fenotípica detallada de pacientes con TBP y a la obtención de un banco de ADN de pacientes con el trastorno y de familiares de primer, segundo y en algunos casos tercer grado. Este banco permitirá llevar a cabo un gran número de análisis de genotipificación y secuenciación, encaminados a esclarecer parte de la etiología del trastorno o de algún fenotipo relacionado con éste. Además, la investigación ayudará a establecer el protocolo de entrevista óptima para pacientes y familiares. Se obtendrán resultados publicables en una revista de investigación científica y en carteles presentados en congresos nacionales e internacionales.

OBJETIVOS

Objetivo General: Determinar si hay asociación entre el diagnóstico del TBP I y II y algún alelo o genotipo del polimorfismo Val66Met del gen del BDNF en sujetos reclutados en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRF).

Objetivos Específicos:

- 1) Categorizar las características clínicas en pacientes y familiares de primer grado por medio del SCID-I.
- 2) Determinar por medio de PCR en tiempo real los alelos que portan los pacientes y sus familiares (polimorfismo Val66Met).
- 3) Determinar si hay correlación entre genotipos y/o alelos y características clínicas.

HIPÓTESIS

H0: El polimorfismo Val66Met no se asocia con la susceptibilidad al TBP-I y TBP-II en sujetos mexicanos.

H1: El polimorfismo Val66Met se asocia con la susceptibilidad al TBP-I y TBP-II en sujetos mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio de asociación basado en familias, de corte transversal y correlacional. Se utilizó la estrategia de Genética Directa, en la que se consideraron los conocimientos previos sobre el fenotipo del TBP y la posible implicación del gen del BDNF en esta condición psiquiátrica.

Población en estudio y tamaño de la muestra

Se analizaron muestras pertenecientes a 207 personas, de las cuales 86 eran de pacientes con trastorno bipolar I ó II, quienes tenían genealogía mexicana y 121 de familiares de primer grado.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de Inclusión:

- Ser paciente con diagnóstico de TBP-I ó II basado en el DSM-IV
- Para aplicación de instrumentos se requiere estar médicamente controlado (eutimia) para lo cual se utilizan escalas de Young y Hamilton. Y se requiere obtener un valor menor de 10 puntos en Young y menor de 8 puntos en Hamilton
- Tener genealogía mexicana (3-4 abuelos nacidos en México)
- En familiares: tener consanguinidad preferentemente en primer grado con un paciente con TBP tipo I o II, aunque se incluyeron excepcionalmente algunos familiares de segundo y tercer grado
- Tener capacidad para otorgar consentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

- No cumplir con los criterios completos para trastorno bipolar de acuerdo con SCID-I.

Criterios de Eliminación:

- Poca cantidad o mala calidad de ADN a partir de la muestra de sangre o saliva, que impida obtener el genotipo de BDNF.
- Contar con un expediente incompleto.

Variables

Variable independiente: Alelos y Genotipos

Definiciones:

Alelos: Dos o más variantes alternativas que se presentan en un sitio genómico. Cada persona tiene dos alelos en cada posición (una que heredó de la madre y otra del padre). Si se portan dos copias idénticas, se dice que la persona es homocigota para ese locus. Si se portan dos copias distintas, se dice que la persona es heterocigota. La única excepción se da en hombres, ya que sólo se tiene una copia, siempre de origen paterno, de variantes en el cromosoma Y, así como una sola copia de variantes de origen materno en el cromosoma X.

Genotipos: De manera general, se refiere al conjunto de información genómica, que procede tanto de la madre como del padre. De manera particular, se refiere en este trabajo

a los dos alelos presentes en el sitio polimórficos analizado: Val/Val, Val/Met o Met/Met (el de origen materno y el de origen paterno).

Operacionalmente, se analizó la presencia de cada alelo por medio de la técnica de PCR en tiempo real, en la que el grado y tipo de fluorescencia indica si la persona es homocigota para el alelo que codifica para Valina, homocigota para el alelo de Metionina o heterocigota Valina/Metionina.

Variable dependiente: Presencia o ausencia de TBP I ó II

Se aplicó SCID-I tanto a pacientes como a familiares, para confirmar en los primeros el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I o II y en los segundos, para investigar la patología psiquiátrica en general.

Recolección de datos y análisis de los resultados

Después de la explicación detallada sobre los procedimientos y objetivos del estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante.

Se aplicó:

- SCID-I
- Cuestionario para recabar datos demográficos, historia médica y árbol genealógico detallado, de tres a cuatro generaciones.
- Escala de Hamilton para la Depresión, de 17 reactivos.
- Escala de Manía de Young

SCID-I

La Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I (SCID-I) es un interrogatorio formal semi-estructurado, destinado a realizar los diagnósticos más importantes del eje I de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Se utilizó SCID-I para aumentar la fiabilidad del dictamen psiquiátrico, a través de la estandarización del proceso de evaluación y para aumentar la validez diagnóstica, sobre todo en casos complejos, facilitando la aplicación de los criterios del DSM-IV y la indagación sistemática de síntomas que de otra forma podrían pasar desapercibidos. La SCID es un instrumento eficiente y de fácil manejo, que puede ser aplicada en el ámbito clínico.

La SCID-I ahorra tiempo, asegura una revisión concienzuda, es fácil de utilizar, y proporciona toda la información necesaria, mientras que mejora la precisión diagnóstica.

Consta de 3 elementos:

1. Guía del usuario. Trata las patologías más comunes. Proporciona las instrucciones necesarias para usar correctamente el instrumento. Presenta diversas discusiones detalladas de cómo llegar al criterio diagnóstico del DSM-IV. También están incluidos un número de casos que ayuda al especialista en su aprendizaje del uso de SCID-I.
2. Cuaderno de puntuaciones. Contiene numerosas preguntas para la entrevista, así como los criterios diagnósticos del DSM-IV. Está especialmente diseñado para utilizarse con la hoja de resultados, con una duración de 45 a 90 minutos por sesión. Presentación tabulada, que permite al especialista pasar directamente de una sección a otra.
3. Cuaderno de aplicación. Contiene un resumen de los criterios diagnósticos. Se usa como archivo de las decisiones diagnósticas. ⁽⁵⁰⁾

Se registró la tensión arterial, peso, talla y medidas corporales (cintura mayor y menor, cadera mayor y menor, muslo). Se calculó el índice de masa corporal.

Se obtuvo una muestra sanguínea de 5 a 10 ml por cada participante. En algunos casos, en lugar de sangre, se obtuvo una muestra de saliva.

Se llevó a cabo extracción, aislamiento y purificación del ADN genómico a partir de leucocitos o células de descamación encontradas en la saliva. En ambos casos, se utilizaron soluciones salinas, detergentes, así como proteasa, para aislar el material genético que se encuentra en el núcleo. Se empleó una centrífuga Eppendorf 5810R, incubador (a 65°C) Amersham Life Science, baño húmedo Precision y vórtex Daigger Genie2. Las muestras de sangre fueron procesadas en una cámara de bioseguridad clase 2 Labcon. Se emplearon paquetes de extracción para sangre FlexiGene de Qiagen. Cuando se contó con muestras de saliva, se empleó el paquete de extracción Oragene de DNAgenotek. El ADN fue conservado en tubos eppendorf de 2 ml, con tapa de rosca a 4°C.

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es un método que permite sacar un gran número de copias de una secuencia de interés que pertenece a un fragmento cromosómico concreto dentro del genoma, en este caso, humano. El producto de la PCR suele ser de 100 a 600 pares de bases (es decir, mide de 100 a 600 nucleótidos). Para que el proceso funcione, se requiere diseñar dos oligonucleótidos, secuencias cortas de ADN complementarias a cada flanco de la región genómica a copiar (*primers*); éstos serán los encargados de delimitar la secuencia del producto de PCR. En el primer ciclo, un

oligonucleótido se pega a una de las cadenas de la doble hélice de ADN y el otro se pega en la segunda cadena. Cada oligonucleótido mide aproximadamente 20-25 pares de bases. En ese momento interviene la polimerasa, encargada de que se agreguen uno a uno los nucleótidos de ADN para la formación de las nuevas cadenas, que son copias del fragmento de ADN original. En los siguientes ciclos, los oligonucleótidos se seguirán empleando tanto para flanquear el ADN genómico original como para flanquear los fragmentos recién polimerizados, lo cual conduce a una amplificación o copia del fragmento de manera exponencial.

El proceso de PCR inicia con la elevación de la temperatura a poco menos de 100°C (comúnmente entre 92 y 98°C) para permitir la separación de las dos cadenas del ADN original (desnaturalización). Después desciende la temperatura hasta unos 72°C, lo cual facilita que los oligonucleótidos se peguen en los extremos del sitio a copiar, y al final se utiliza una temperatura para polimerizar las nuevas cadenas de ADN (temperatura de *annealing*). Para la polimerización se utiliza una enzima que es termoestable y que fue aislada de la bacteria *Thermus aquaticus*, la que naturalmente vive a altas temperaturas. Generalmente se llevan a cabo entre 30 y 40 ciclos de temperatura ⁽⁴⁹⁾.

Cuando se utiliza la técnica de PCR en tiempo real, como en la presente investigación, al mismo tiempo que se realizan los ciclos de temperatura se obtienen los genotipos por detección de fluorescencia.

En este caso se empleó el Sistema 7500 de PCR en Tiempo Real (Applied Biosystems) y sondas TaqMan. Las sondas estaban marcadas con fluorescencia para cada

alelo (Val y Met), lo cual permitió la amplificación de cada uno. La sonda que se hibridó cuando la muestra contenía el alelo para Valina contenía el colorante reportero VIC en el extremo 5'; en cambio, la sonda que se hibridó al reconocer el alelo para Metionina contenía en su extremo 5' el colorante reportero FAM.

Durante los ciclos de PCR, cada sonda se pegó o hibridó a su secuencia complementaria en la zona flanqueada por los *primers*. Se utilizó la enzima AmpliTaq Gold, una polimerasa de ADN que es capaz de cortar las sondas que se han pegado específicamente a cada secuencia alélica. Este corte separa al colorante reportero (VIC o FAM de otro colorante que se encuentra en el extremo 3' y que sirve para mantener apagada la reacción de fluorescencia (*Quencher*). Con el corte, se presenta más fluorescencia del colorante reportero. De esta manera, la fluorescencia generada con la amplificación o copias del fragmento de interés indicó los alelos (Val y/o Met) que están presentes en la muestra ⁽⁴⁹⁾.

Para el análisis de los resultados de genotipificación, se utilizó el programa FBAT (prueba de asociación basada en familias), que analiza si hay asociación alélica o genotípica, pero también si hay ligamiento genético. Con esta técnica se impiden asociaciones que simplemente se deben a estructura poblacional (diferencias étnicas entre casos y controles), ya que los alelos de los pacientes con TBP (casos) son comparados con los alelos que sus padres no les transmitieron (controles), logrando un grupo control étnicamente perfecto. En FBAT se emplea el método de TDT (prueba de desequilibrio en la transmisión), en el que se comparan los alelos transmitidos con los no transmitidos y se

inicia con una prueba de χ^2 . En este caso se empleó el modelo genético aditivo, considerando el fenotipo como:

- a) Afectado, cuando la persona presentaba TBP-I ó TBP-II.
- b) Sano, cuando en el caso de familiares, no se presentaba ningún tipo de psicopatología de acuerdo con SCID-I.

Implicaciones Éticas del Estudio

A cada paciente o familiar se le invitó a participar de manera totalmente voluntaria y se le explicó verbalmente los procedimientos, objetivos, duración y posibles ventajas del estudio. Al final se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada persona. La descripción del proyecto incluyó información sobre la confidencialidad del estudio, la posibilidad de abandonar el mismo en cualquier momento, si así se deseaba y el hecho de que la atención médica no cambiaría de aceptar o no participar en la investigación. En ocasiones en las que fue necesario, se otorgó un desayuno a los participantes después de la toma de muestra sanguínea.

Se trata de un estudio con riesgo mínimo en el que se incluyeron exámenes de diagnóstico, valoración de la personalidad y registro de datos demográficos, medidas corporales, tensión arterial, talla y peso. También se tomó una muestra sanguínea (de 5 a 10 ml) por cada participante. En caso de que no se identificara una vena apropiada para punción o el individuo no deseara donar una muestra sanguínea, se le invitaba a donar una muestra de saliva. Cuando algún participante tuvo molestias a causa de la punción, se le dio seguimiento médico para asegurar que no hubiera ninguna complicación. Siempre se

utilizó material completamente estéril y nuevo y la punción fue hecha por el autor de esta investigación o en algunos casos por un médico con amplia experiencia en punción venosa. Además, si en la entrevista se tocaba algún tema delicado que provocaba malestar psicológico en el participante, se interrumpía inmediatamente la entrevista, ofreciendo asistencia psiquiátrica (por parte del autor de esta investigación).

RESULTADOS

Se analizó una muestra total de 207 personas. De ellas, 86 son pacientes y 121 familiares. Entre los familiares, la mayoría (n=101) son de primer grado y el resto de segundo o tercero.

Cinco de cada seis pacientes presentan TBP-I (84%) y el resto TBP-II. De ellos, 29 son hombres, con una edad promedio de 33 ± 12 años. Las 57 mujeres tienen una edad promedio de 38 ± 12 años.

En promedio, tanto hombres como mujeres presentan un índice de masa corporal que tiende al sobrepeso y a la obesidad (Tabla 1).

Tabla 1. **Índice de Masa corporal en pacientes**

	Hombres (Media \pm D.E.)	Mujeres (Media \pm D.E.)
Talla	173 ± 8 cm	159 ± 6 cm
Peso	83.29 ± 19 Kg	70.60 ± 12 Kg
Índice de Masa Corporal	28 ± 6	28 ± 5

Como se muestra en la figura 1, una gran parte de los pacientes son solteros (55% de los hombres y 42% de las mujeres) y hay más mujeres casadas que hombres.

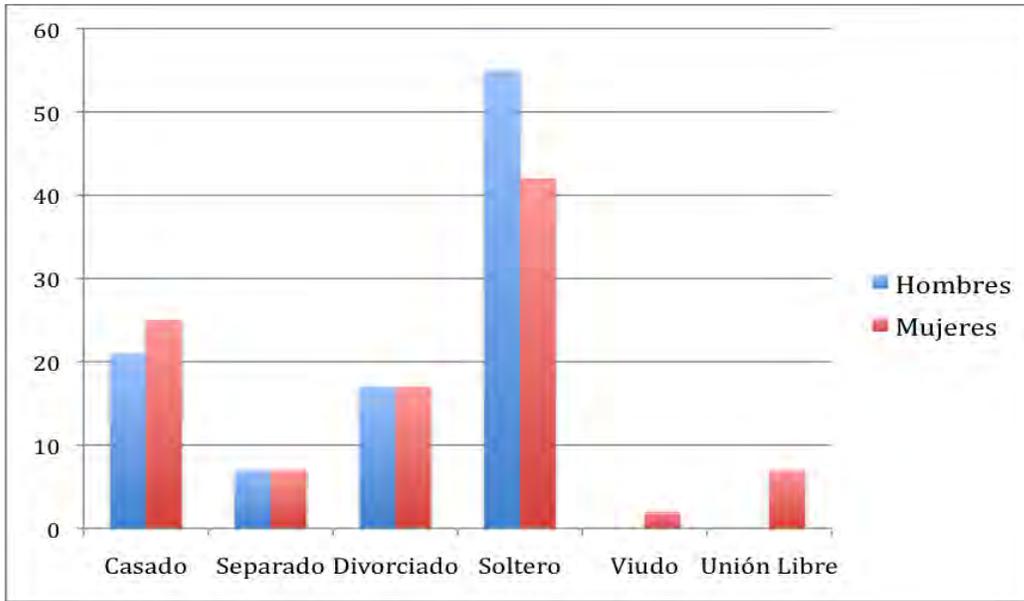


Figura 1. **Estado civil de los pacientes (expresado en porcentaje por género)**

En la figura 2 se muestra el porcentaje de pacientes que presentaron distintos tipos de comorbilidad psiquiátrica, siendo más frecuentes los trastornos de ansiedad en mujeres y los relacionados con sustancias (abuso o dependencia) en hombres.

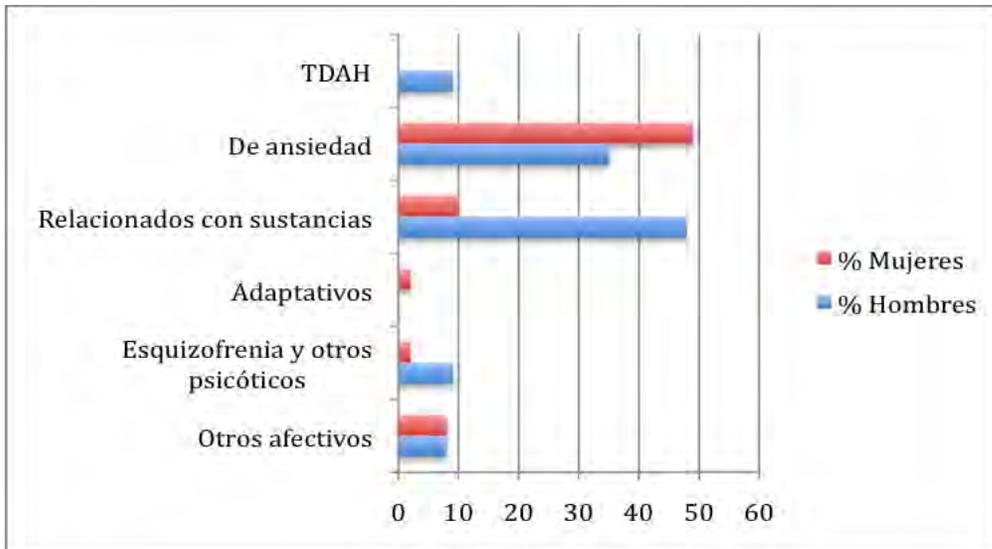


Figura 2. **Pacientes con trastornos psiquiátricos comórbidos (porcentaje) evaluados con SCID-I**

Se identificó en 76 familiares la presencia o ausencia de psicopatología del Eje I por medio de SCID-I. En cuanto a trastornos afectivos, como se muestra en la Figura 3, más de la mitad de estos familiares han presentado, por lo menos una vez en su vida, trastorno depresivo mayor (51%). Más de un cuarto de todos ellos han presentado trastorno distímico (26%). En algunos familiares se confirmó la presencia de TBP-I (5%) y TBP-II (4%). También se identificaron familiares con trastornos afectivos inducidos por sustancias distintas al etanol (cerca del 3%) o con trastornos afectivos por enfermedades médicas (1%). Solamente en un poco más de un tercio de los familiares se confirmó la ausencia de psicopatología (34%).

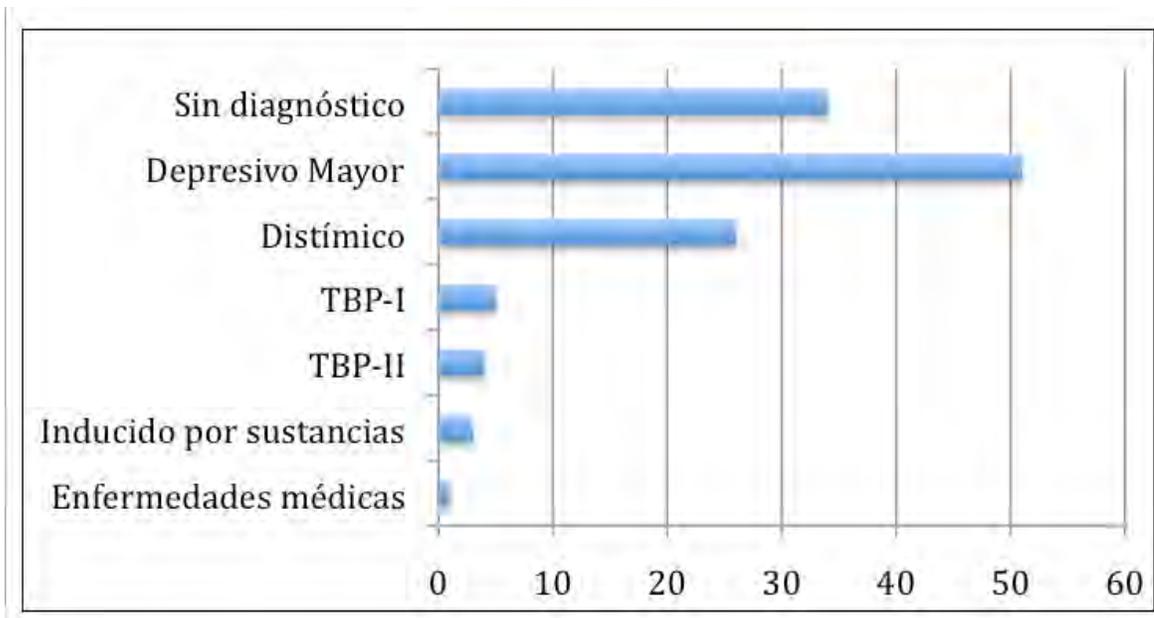


Figura 3. **Frecuencia (n) de Trastornos del estado del ánimo en familiares de primer grado** de los pacientes con TBP-I ó TBP-II, de acuerdo con SCID-I. Sin diagnóstico equivale a ausencia de cualquier diagnóstico del Eje I. Inducido por sustancias se refiere a trastornos del estado del ánimo que fueron inducidos por una sustancia distinta al etanol. Enfermedades médicas representa trastorno del estado del ánimo debido a una enfermedad médica.

Por medio de PCR en tiempo real, se obtuvieron los genotipos Val/Val, Val/Met y Met/Met y se obtuvieron gráficas con el programa 7500 System SDS Versión 1.2.1.21 (Applied Biosystems). En las figuras 2 y 3, cada círculo corresponde a la muestra de una persona homocigota para Valina (Val); los triángulos corresponden a muestras de personas heterocigotas para Valina y Metionina (Val/Met); los rombos corresponden a personas homocigotas para Metionina (Met/Met). Las muestras para las que no hubo amplificación de la región polimórfica de BDNF, se observan como una “X”. Los controles negativos a

los que no se agregó ADN genómico están representados por cuadrados superpuestos, que se observan como si fuera uno solo tanto en la Figura 4 como en la 5.

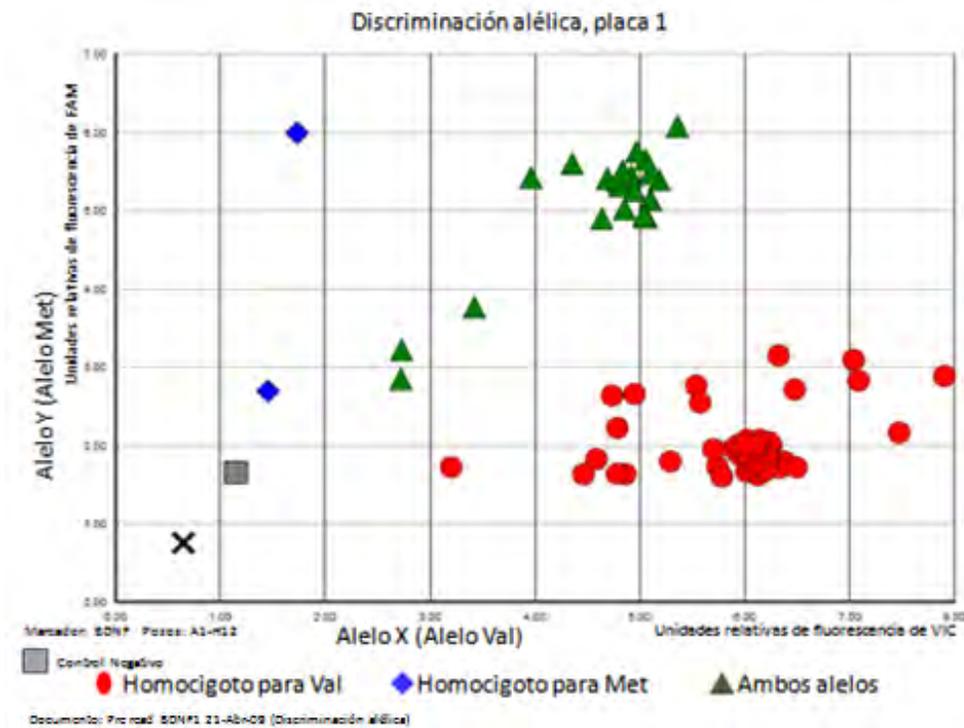


Figura 4. **Discriminación alélica del polimorfismo Val66Met del gen de BDNF, primera parte**

Genotipos Val/Val (círculos), Val/Met (triángulos) y Met/Met (rombos); muestras no amplificadas (X) y control negativo (cuadrado). Programa 7500 System SDS versión 1.2.1.21 (Applied Biosystems).

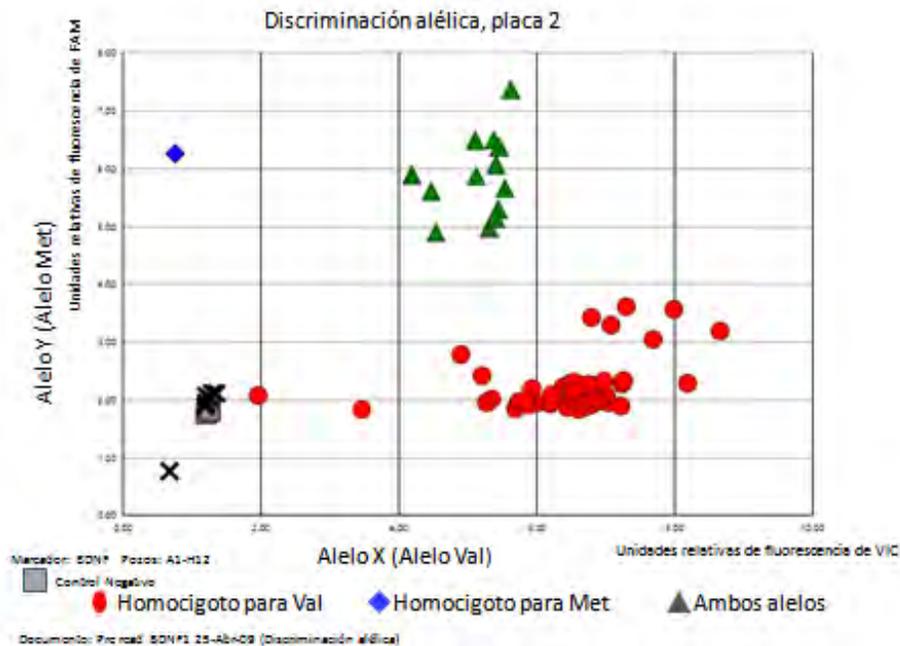


Figura 5. **Discriminación alélica del polimorfismo Val66Met del gen de BDNF, segunda parte**

Genotipos Val/Val (círculos), Val/Met (triángulos) y Met/Met (rombo); muestras no amplificadas (X) y control negativo (cuadrado). Programa 7500 System SDS Versión 1.2.1.21 (Applied Biosystems).

En nuestra muestra, el alelo que codifica para Valina tuvo una frecuencia mucho mayor a la del alelo que codifica para Metionina. Al comparar los alelos transmitidos por los padres a los pacientes con TBP, con los alelos que estos padres no transmitieron a los pacientes, no se detectó asociación entre el TBP y ninguno de los alelos o los genotipos Val-Val, Val-Met o Met-Met. Se presenta en la Tabla 2 el valor de significancia para la prueba de desequilibrio en la transmisión calculada con el programa FBAT, con un modelo de herencia aditivo. Sólo hubo tres personas con genotipos Met-Met, dos

pacientes con TBP-I y una madre con trastorno distímico, dependencia al alcohol y abuso de otras sustancias.

Tabla 2. Análisis de asociación basada en familias (programa FBAT v2.0.3)

Alelo	Frecuencia	Valor P
Val	0.848	0.240053
Met	0.152	0.240053

DISCUSIÓN

La implicación del BDNF en la fisiopatología del trastorno bipolar ha sido corroborada en múltiples estudios. No obstante, los resultados de varias investigaciones han llevado a nuevas incógnitas respecto a la función o funciones específicas de este factor neurotrófico, lo cual nos orienta en diferentes sentidos. Por ejemplo, se ha propuesto que la sobreactividad del factor en estados maníacos podría ofrecer mayores fundamentos etiológicos y una nueva dirección para el tratamiento del TBP.⁽³⁸⁾ Sin embargo, también se ha descrito una asociación entre los niveles séricos bajos del BDNF y el TBP tanto en fases maníacas como en depresivas.⁽⁴²⁾ Incluso se ha estimado que en el caso de la manía la disminución sérica del BDNF es directamente proporcional a la severidad. Por otra parte, el litio y otros estabilizadores del ánimo podrían aumentar los niveles en suero del BDNF y de otros factores neurotróficos.⁽⁴³⁾

En cuanto al gen que codifica para el BDNF, se han realizado diversos análisis que sugieren que está involucrado en la patogénesis del TBP. En especial, se encontró asociación entre el trastorno bipolar y el polimorfismo en la secuencia de ADN que corresponde a la posición 66 en la cadena peptídica (Val66Met); estas investigaciones fueron realizadas en población escocesa, japonesa, china y polaca^(44, 45 y 46) El polimorfismo además se ha asociado a mayor predisposición a ciclos rápidos.⁽⁴⁵⁾

Por éstas y otras razones ya descritas en el presente trabajo, se ha considerado que el gen del BDNF es un candidato importante para realizar estudios de asociación con el

TBP. Sin embargo, hasta este momento no se encontraron publicaciones de estudios de este tipo en población mexicana.

La población mestiza mexicana es de reciente formación, al igual que otras poblaciones latinoamericanas, y tiene orígenes ancestrales amerindio, europeo y en menor proporción africano ⁽⁵²⁾. Por sus características particulares respecto a la heterogeneidad étnica entre sus miembros y respecto a otras poblaciones similares, no es fácil dilucidar las características genéticas inherentes a diversas enfermedades. Esta dificultad surge del hecho de que un grupo étnico puede diferir de otros grupos en la frecuencia de variantes genéticas de riesgo a enfermedades; en patología con tipo de herencia compleja como el TBP, esta peculiaridad puede ser útil y permite analizar el papel que juegan los diferentes genes candidatos en la expresión de un fenotipo (TBP) que es común en la población.

La población mexicana es de aproximadamente 105 millones de habitantes e incluye más de 60 grupos indígenas y una historia compleja de mestizaje, esta diversidad convierte esta población idónea para realizar análisis genómicos en enfermedades complejas. ⁽⁵²⁾

Nuestra muestra difiere de otras que se hayan estudiado por pertenecer a la población mexicana e incluir a pacientes institucionales, que fueron captados en una zona geográficamente central del país en una unidad médica de concentración a la que acuden pacientes de diferentes zonas de la república mexicana.

Se analizó una muestra total de 207 personas. De ellas, 86 son pacientes y 121 familiares, en su mayoría de primer grado; 84% de los pacientes tenía diagnóstico de TBP-I y 16% TBP-II. De todos los pacientes, 66% son de sexo femenino, con edad promedio de 38 ± 12 años y 44 % de sexo masculino, con una edad promedio de 33 ± 12 años. Estos datos hacen evidente la mayor participación de las mujeres en el estudio, esta mayor participación por genero ocurre en la mayoría de estudios revisados en los antecedentes.

Una gran parte de los pacientes son solteros (55% de los hombres y 42% de las mujeres) y hay más mujeres casadas que hombres. Estos datos son esperados y similares a otros estudios ^(54, 55) y reflejan que los pacientes con esta enfermedad tienen mayores problemas de pareja y aislamiento de la familia respecto de aquellos que no la padecen.

En promedio, tanto hombres como mujeres presentan un índice de masa corporal que tiende al sobrepeso y a la obesidad; (28 ± 6 y 28 ± 5 respectivamente). Esta característica es frecuente en los pacientes con trastorno bipolar y tiene varios factores predisponentes. Por ejemplo, hay evidencia publicada de que enfermedades como el trastorno bipolar y la esquizofrenia confieren mayor susceptibilidad genética para padecer sobrepeso y obesidad ⁽⁵⁶⁾. Además, varios medicamentos utilizados en el tratamiento del TBP generan cambios metabólicos que incrementan el riesgo de presentar sobrepeso y obesidad. Cabe destacar que en México hay una alta prevalencia combinada de obesidad y sobrepeso en ambos sexos. En la población general, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSN), 71.9% de las mujeres mayores de 20 años y 66.7% de los hombres

tienen prevalencias combinadas de sobrepeso u obesidad. ⁽⁵³⁾ En nuestra muestra los pacientes hombres alcanzan niveles más altos de IMC.

Se identificó en 76 familiares la presencia o ausencia de psicopatología del Eje I por medio de SCID-I. Los trastornos afectivos en familiares de primer grado [trastorno depresivo mayor (51%), trastorno distímico (26%), TBP-I (5%) y TBP-II (4%), fue el principal antecedente en pacientes con trastorno bipolar. La alta prevalencia de morbilidad psiquiátrica en familiares es similar a la reportada por literatura internacional ⁽⁵⁷⁾ . Solamente en un poco más de un tercio de los familiares se confirmó la ausencia de psicopatología (34%).

Por medio de PCR en tiempo real, se obtuvieron los genotipos Val/Val, Val/Met y Met/Met. En nuestra muestra, el alelo que codifica para Valina tuvo una frecuencia mucho mayor a la del alelo que codifica para Metionina. Al comparar los alelos transmitidos por los padres a los pacientes con TBP con los que estos padres no transmitieron a los pacientes, no se detectó asociación entre el TBP y ninguno de los alelos o los genotipos Val/Val, Val/Met o Met/Met.

En la ausencia de asociación, ni la variante alélica Met ni la Val confieren un riesgo estadístico para el TBP en población mexicana o bien, el riesgo es tan bajo que no se identifica con este tamaño de muestra, por lo ésta deberá ampliarse para tener un resultado más preciso. Hay que hacer notar que una gran parte de los padres tenían genotipo Val/Val, por lo tanto el alelo transmitido (caso) y el no transmitido (control) eran

idénticos, lo cual disminuye el poder estadístico de la prueba de desequilibrio de enlace en la que se basa el programa FBAT. Por otra parte, sólo hubo tres individuos (2 pacientes y 1 familiar) homocigotos Met/Met, lo cual dificulta el análisis estadístico. Es posible que alguna de estas variantes (alelos Val o Met o genotipos Val-Val, Val-Met o Met-Met) esté asociada con algún fenotipo específico que no fue analizado en este estudio. Por ejemplo, presencia de ciclos rápidos o de manías disfóricas, respuesta a un fármaco determinado, etc.

Por otro lado, con el fin de estudiar las particularidades genéticas de las diferentes poblaciones mundiales, en octubre 2002 nació el proyecto del “*Hapmap*”, el cual está constituido por un bloque de haplotipos y polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs (del Inglés, *single nucleotide polymorphisms*) específicos que identifican estos haplotipos. En este proyecto se realiza investigación cuyos resultados podrán ser útiles a investigadores de todo el mundo para descubrir factores genéticos que contribuyan a la susceptibilidad de enfermedades.⁽⁵⁰⁾ Tiene la limitante de que únicamente incluye población caucásica, asiática y africana. El Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) ha realizado una evaluación inicial del beneficio potencial de generar un mapa de haplotipos de mexicanos para optimizar el diseño y análisis de estudios de asociación genética en esta población.⁽⁵¹⁾ No obstante, aún no se cuenta con la información completa, y hasta el momento no se encontraron estudios publicados con referencia a este polimorfismo asociado al trastorno bipolar.

El alelo derivado Met presenta frecuencias de 0 a 72% en distintas poblaciones. Con base en el proyecto Hapmap, en caucásicos se han observado frecuencias del alelo Met del 18 a 23%, en asiáticos del 37 al 66% y en población africana 0 al 0.5%. Por lo tanto, estos datos no son aplicables a población mexicana y demuestran que un promedio entre caucásicos y asiáticos no predice la frecuencia de la variante Met en nuestra población, haciendo imprescindible el estudio genético en muestras nacionales.

La frecuencia de la variante alélica Met en nuestra muestra es de 15% y se debe principalmente a la presencia de heterocigotos Val-Met, ya que hubo pocos homocigotos Met-Met. Esta frecuencia se encuentra entre la reportada para la población humana más antigua, que es la africana y la de la población caucásica, que es una de las dos principales poblaciones ancestrales en México. Sin embargo, como se comentó, nuestra muestra no tiene una frecuencia semejante a la de asiáticos, como podría esperarse por ser la otra población ancestral de mexicanos. Esto puede deberse a características particulares de la muestra analizada.

CONCLUSIONES

Algunas características sociodemográficas (como sexo, edad, estado civil), de nuestra población son similares a las encontradas en estudios de diferentes partes del mundo en pacientes y familiares con TBP.

Se identificó morbilidad psiquiátrica del eje 1 en familiares de primer grado de pacientes con TBP, siendo los trastornos afectivos los más frecuentes. En orden de importancia se encontraron principalmente trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y TBP I y II. Sólo en 34% de los familiares se encontró ausencia de psicopatología.

No se encontró asociación estadística entre el TBP I ó II y alguna de las variantes del polimorfismo Val/66/Met en nuestra muestra mexicana. Sin embargo, se contribuyó a dilucidar la frecuencia de los genotipos más frecuentes para nuestra población. En este estudio se encontró una frecuencia mucho mayor para el alelo que codifica para Valina respecto al que codifica para Metionina.

La falta de asociación sugiere que el polimorfismo analizado no es relevante en la etiología del TBP en nuestra población, a pesar de que la expresión del producto proteico, el BDNF, pueda estar relacionada con la evolución del trastorno. Si hubiera relación entre el polimorfismo y el TBP, alguna de las variantes podría conferir un

riesgo tan bajo para el TBP que requeriría del análisis de muestras más numerosas para aumentar el poder estadístico en estudios posteriores.

La frecuencia de la variante alélica Met en nuestra población (15%) se encuentra entre el rango de las frecuencias de la población madre africana (0- 0.5%) y la ancestral caucásica (18-23%), con una tendencia mayor a la encontrada en caucásicos.

Al ser el TBP una enfermedad que muestra un patrón de herencia complejo, la falta de asociación entre el polimorfismo Val/66/Met y el trastorno en esta población específica sugiere la posibilidad de que el gen del BDNF tenga una implicación nula o menor que en otras poblaciones en la fisiopatogenia del TBP y propone la posibilidad de que se realicen estudios buscando asociación con otros SNPs.

El gen del BDNF podría estar implicado en la fisiopatogenia de trastornos afectivos. Sin embargo, los resultados en los que se reporta asociación con TBP continúan siendo controvertidos debido principalmente a las diferencias raciales de las poblaciones estudiadas. La búsqueda de asociación de este gen con otros fenotipos no estudiados en este trabajo podría contribuir a esclarecer su importancia e influencia en el trastorno. También podría analizarse su RNAm o producto proteico.

REFERENCIAS

1. Ey, Henri Bernard, P et Brisset Ch. Tratado de Psiquiatría. 8º edición en español. Masson.Barcelona.1978. pp 256-261
2. Vieta E., Phillips M. Deconstructing Bipolar Disorder: A Critical Review of its Diagnostic Validity and a Proposal for DSM-V and ICD-11 Schizophrenia Bulletin vol. 33 no. 4 pp. 886–892, 2007
3. Díaz Martínez A, et al. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento del trastorno bipolar. Departamento de psicología médica, psiquiatría y salud mental de la facultad de medicina UNAM. SPA 2003: 15-22
4. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. Can J Psychiatry 2004; 49:124–138.
5. Medina-Mora MA, Borges G, Lara-Muñoz C, Benjet C, Blanco-Jaimes J, Fleiz-Bautista C, Villatoro-Velázquez J, Rojas-Guiot E, Zambrano-Ruíz J, Casanova-Rodas L, Aguilar-Gaxiola S. 2003. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la encuesta nacional de epidemiología Psiquiátrica en México. Salud Mental 26(4):1-16.
6. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM. 1999. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. Arch Gen Psychiatry 56(2).
7. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 497– 502.
8. Rice J, Reich T, Andreasen NC, Endicott J, Van Eerdewegh M, Fishman R, Hirschfeld RM, Klerman GL. 1987. The familial transmission of bipolar illness. Arch Gen Psychiatry 44(5):441-447.
9. Vieta E, et al. Trastornos bipolares Edition: illustrated. Pub.Springer, 1997. ISBN 8407001732, 9788407001738. P 46-53
10. Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönnqvist J. 2004. High Concordance of Bipolar I Disorder in a Nationwide Sample of Twins. Am J Psychiatry 161(10):1814-1821

11. Mendlewicz J, Rainer JD. 1977. Adoption study supporting genetic transmission in manic--depressive illness. *Nature* 268(5618):327-329.
12. Serretti a, Mandelli L. The genetics of bipolar disorder: genome „hot regions,’ genes, new potential candidates and future directions (Feature Review). *Molecular Psychiatry* (2008), 1–30
13. Hussein K, et al. La neurobiología subyacente del trastorno bipolar. *World Psychiatry (Ed Esp)* 1(3): 136-146
14. Binder D., Scharfman H. Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors*. 2004 September ; 22(3): 123–131
15. Acheson A, et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*. 1995 Mar 30; 374(6521):405-6.
16. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:677–736. [PubMed: 11520916]
17. Lyons WE, et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:15239–15244.
18. Xu B, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003;6:736–742.
19. Zigova T, et al. Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci* 1998;11:234–245]
20. Katoh-Semba R, et al. Riluzole enhances expression of brain-derived neurotrophic factor with consequent proliferation of granule precursor cells in the rat hippocampus. *FASEB J* 2002; 16:1328–1330.
21. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem* 2002;82:1367–1375.
22. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci* 2003; 91:267–270.
23. Hall J, Thomas KL, Everitt BJ. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat Neurosci* 2000; 3:533–535.

24. Egan MF, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112:257–269.
25. Gómez-Pinilla F y col. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J. Neurophysiol* (2002); 88(5):2187-95.
26. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2001;63:71–124.
27. Phillips HS, et al. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron* 1991;7:695–702.
28. Ferrer I, et al. BDNF and full-length and truncated TrkB expression in Alzheimer disease. Implications in therapeutic strategies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:729–739.
29. Howells DW, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol* 2000; 166:127–135.
30. Zuccato C, et al. Loss of huntington-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 2001; 293:493–498.
31. Stadelmann C, Kerschensteiner M, Misgeld T, Brück W, Hohfeld R, Lassmann H. BDNF and 145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain* 2002; 125: 75-85.
32. Spires TL, et al. Environmental enrichment rescues protein deficits in a mouse model of Huntington's disease, indicating a possible disease mechanism. *J Neurosci* 2004; 24:2270–2276.
33. Altar CA. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:59–61.
34. Smith MA, et al. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995; 15:1768–1777.
35. Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:679–682.
36. Dias BG, et al. Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology* 2003; 45:553–563.

37. Mamounas LA, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci* 1995;15:7929–7939.
38. Tsai SJ. Is mania caused by overactivity of central brain-derived neurotrophic factor? *Med Hypotheses* 2004; 62:19–22.
39. Palomino A., et al, Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients, *Schizophr. Res.* 86 (2006) 321–322.
40. Neves-Pereira M., et al. The Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Confers Susceptibility to Bipolar Disorder: Evidence from a Family-Based Association Study. *Am. J. Hum. Genet.* 71:651–655, 2002
41. Post Robert M. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: Clinical and theoretical implications *Journal of Psychiatric Research* 41 (2007) 979–990.
42. R Machado-Vieira, et al. Gentil, Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode, *Biol. Psychiatry* 61 (2007) 142–144.
43. Walz j, et al. Effects of lithium and valproate on serum and hippocampal neurotrophin-3 levels in an animal model of mania. *Journal of Psychiatric Research* 42 (2008) 416–421
44. Jihua T., Ling X. Association of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder with early age of onset in mainland China. *Neuroscience Letters* 433 (2008) 98–102
45. Daniel J. Mu« Ller, Vincenzo De Luca, Tricia Sicard, Nicole King, Strauss J., Kennedy J. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cycling bipolar disorder Family-based association study. *British Journal Of Psychiatry* (2006), 18 9, 317 - 323 . doi : 10 .119 2 / bjp. bp.10 5. 010 5 8 7
46. Green E, Raybould R. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder Case control study of over 3000 individuals from the Uk. *British Journal of Psychiatry* (2006), 18 (8), 21- 25.
47. Gerhard P. *Historical Geography of New Spain, 1519-1821.* Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F. 2000. 495 pp.
48. Silva-Zolezzi I, Hidalgo Miranda A, Estada Gil J, Fernández López JC, Uribe Figueroa L, Contreras A, Balam Ortiz E, del Bosque Plata L, Lara C, Velázquez Fernández D, Goya R, Hernández Lemus E, Dávila C, Barrientos E, March S y Jiménez-Sánchez G. *PNAS.* Publicación en línea previa a la impresión Mayo, 2009. Pag 1-8.

49. Ishmael FT y Stellato C. Principles and applications of polymerase chain reaction: basic science for the practicing physician. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008. 101(4):437-43.
50. Gibbs R, et al. The International hapmap Project; *Nature* Vol 426 18/25 Dec 2003; pp 789-796
51. Zolezzi I, et al. Análisis de la diversidad genómica en las poblaciones mestizas mexicanas para desarrollar medicina genómica en México
www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0903045106 pp1-8
52. Miranda A, et al. Proyecto Mapa Genómico de los Mexicanos; *Ciencia y desarrollo* Ene 2006 Vol 32 No.191 México. pp 33-53
53. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
54. Ulloa K, Godoy F, et al. Analisis descriptivo de características sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de enfermedad bipolar controlados en el hospital Dr. Hernan Henriquez Aravena de Temuco; *REMS*. Julio 2006;(1): pág. 11-15
55. Montes J, et al. Perfil de los pacientes ambulatorios con trastorno bipolar: un estudio transversal en la Comunidad de Madrid. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(5):277-284
56. Ramos A, et al. Patient characteristics at an acute mental health unit: psychosocial and clinical indicators. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* n.96 Madrid oct.-dic. 2005
57. Kendler KS. The impact of misclassification on the pattern on familial aggregation and coaggregation of psychiatric illness. *J Psychiat Res* 1987; 1987:55-91

Anexos

Número de identificación

Iniciales del participante

Fecha

DD/MM/AAAA

CONSENTIMIENTO INFORMADO (PADRES, OTROS FAMILIARES) PARA PARTICIPAR EN EL:
"ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR Y VARIANTES
GENÉTICAS CANDIDATAS: EN BUSCA DE ENDOFENOTIPOS"

Esta es una invitación para que usted participe de manera voluntaria en el estudio arriba indicado. Por favor lea la siguiente información cuidadosamente antes de decidir si quiere o no participar.

El propósito de este estudio es investigar si hay alguna asociación entre diversos genes y el trastorno bipolar en una muestra de personas mexicanas. Si usted participa en el estudio, se le tomará una muestra de sangre (5 mililitros), para identificar su material genético (ADN) y con esto analizar la variabilidad entre distintos individuos. Al inicio del estudio, médicos psiquiatras expertos en el trastorno bipolar le harán una evaluación clínica de aproximadamente 1 hora. Además, si usted no tiene TB y es familiar de primer grado de uno de los primeros 100 pacientes que se encuentren libres de manía o depresión en el momento del estudio y que acepte participar, usted podrá participar en la aplicación de pruebas neuropsicológicas con una duración de 2 horas. Estas pruebas medirán su habilidad para contestar preguntas y realizar algunas tareas sencillas, con la finalidad de buscar diferencias o semejanzas entre los pacientes y sus familiares de primer grado.

Los estudios serán gratuitos para usted. Con su participación usted contribuirá a conocer si hay un perfil hereditario similar en personas con trastorno bipolar, lo cual podría ayudar a largo plazo a la identificación de genes involucrados en la susceptibilidad a este trastorno.

Su participación es voluntaria. Además, si decide participar, es libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin incurrir en ningún tipo de penalidad. No habrá ningún cambio de atención médica a su familiar (paciente) si usted no participa o deja de participar en algún momento. Las muestras de sangre serán procesadas para la extracción del ADN, pero si usted decide abandonar el estudio, éstas pueden ser destruidas si usted lo solicita.

Puede usted preguntar al médico todo lo que considere necesario antes de acordar su participación en este estudio, así como en cualquier momento durante el curso del mismo. El médico le informará detalladamente todo lo concerniente a su salud, sus derechos, así como los riesgos y beneficios relacionados con su participación. En caso necesario, y para aclarar cualquier duda, podrá ponerse en contacto con:

Dra. Adriana Díaz Anzaldúa Teléfono: 5655-2811, ext. 172 y 123.
Dr. Carlos Berlanga Teléfono: 5655-2811, ext. 134

Su identificación será conservada como información confidencial. Su muestra de material genético (ADN) será identificada únicamente con un código numérico. Los resultados de este estudio serán publicados sin descubrir su identidad. Su expediente médico, sin embargo, estará disponible para revisión por los Dres. Adriana Díaz, Carlos Berlanga, Doris Gutiérrez y Jorge González.

Número de identificación

Iniciales del participante

Fecha

DD/MM/AAAA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR Y VARIANTES GENÉTICAS CANDIDATAS: EN BUSCA DE ENDOFENOTIPOS”

CONSENTIMIENTO

Yo

El (la) abajo firmante, estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio de investigación. Confirmando de esta manera que he leído y entendido toda la información relacionada con este estudio y que el médico ha contestado apropiadamente todas mis preguntas.

Mi familiar (paciente) cumple con los requisitos para las pruebas neuropsicológicas y Si / No deseo participar en esta sección del estudio.

Nombre del participante [parentesco con el paciente]

Firma

Fecha y lugar

Nombre del paciente

Nombre del investigador

Firma

Fecha y lugar

Testigo de la presentación oral

Firma

Fecha y lugar

Testigo

Firma

Fecha y lugar

Número de identificación

Iniciales del paciente

Fecha

DD/MM/AAAA

CONSENTIMIENTO INFORMADO (PACIENTES) PARA PARTICIPAR EN EL:

“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR Y VARIANTES GENÉTICAS CANDIDATAS: EN BUSCA DE ENDOFENOTIPOS”

Esta es una invitación para que usted participe de manera voluntaria en el estudio arriba indicado. Por favor lea la siguiente información cuidadosamente antes de decidir si quiere o no participar.

El propósito de este estudio es investigar si hay alguna asociación entre diversos genes y el trastorno bipolar en una muestra de personas mexicanas. Si usted participa en el estudio, se le tomará una muestra de sangre (5 mililitros), para identificar su material genético (ADN) y con esto analizar la variabilidad entre distintos individuos. Al inicio del estudio, médicos psiquiatras expertos en el trastorno bipolar le harán una evaluación clínica de aproximadamente 1 hora. Esta evaluación no es diferente de aquella que a usted se le realizaría en una consulta de rutina. Además, a las primeras 100 personas que se encuentren libres de manía o depresión en el momento del estudio y que acepten participar, lo mismo que a un familiar de primer grado de cada una de ellas, se les aplicarán pruebas neuro-psicológicas con una duración de 2 horas., que medirán su habilidad para contestar preguntas y realizar algunas tareas sencillas cognitivas y de memoria verbal, con la finalidad de buscar diferencias o semejanzas entre los pacientes.

Los estudios serán gratuitos para usted. Con su participación usted contribuirá a conocer si hay un perfil hereditario similar entre algunos pacientes con trastorno bipolar, lo cual podría ayudar a largo plazo a la identificación de genes involucrados en la susceptibilidad a este trastorno.

Su participación es voluntaria. Además, si decide participar, es libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin incurrir en ningún tipo de penalidad. No habrá ningún cambio de atención médica si no participa o deja de participar en algún momento. Las muestras de sangre serán procesadas para la extracción del ADN, pero si usted decide abandonar el estudio, éstas pueden ser destruidas si usted lo solicita.

Puede usted preguntar a su médico todo lo que considere necesario antes de acordar su participación en este estudio, así como en cualquier momento durante el curso del mismo. Su médico le informará detalladamente todo lo concerniente a su salud, sus derechos, así como los riesgos y beneficios relacionados con su participación. En caso necesario, y para aclarar cualquier duda, podrá ponerse en contacto con:

Dra. Adriana Díaz Anzaldúa Teléfono: 56-58-2811, ext. 172 y 123.

Dr. Carlos Berlanga Teléfono: 56-58-2811, ext. 134

Su identificación será conservada como **información confidencial**. Su muestra de material genético (ADN) será identificada únicamente con un código numérico. Los resultados de este estudio serán publicados sin descubrir su identidad. Su expediente médico, sin embargo, estará disponible para revisión por los Dres. Adriana Díaz, Carlos Berlanga, Doris Gutiérrez y Jorge González.

Número de identificación

Iniciales del paciente

Fecha

DD/MM/AAAA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR Y VARIANTES GENÉTICAS CANDIDATAS: EN BUSCA DE ENDOFENOTIPOS”

CONSENTIMIENTO

Yo

El (la) abajo firmante, estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio de investigación. Confirmando de esta manera que he leído y entendido toda la información relacionada con este estudio y que el médico ha contestado apropiadamente todas mis preguntas.

Cumplo los requisitos y **Sí / No** deseo participar en el estudio de neuropsicología.

NOMBRE DEL PACIENTE FIRMA FECHA Y LUGAR

NOMBRE DEL MÉDICO FIRMA FECHA Y LUGAR

TESTIGO DE LA PRESENTACIÓN ORAL FIRMA FECHA Y LUGAR

TESTIGO FIRMA FECHA Y LUGAR

ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUCTURADA
PARA LOS TRASTORNOS DEL EJE I DEL DSM-IV®

SCID-I

VERSIÓN CLÍNICA

Cuaderno de puntuaciones

Michael B. First, M.D.
Robert L. Spitzer, M.D.
Miriam Gibbon, M.S.W.
Janet B. W. Williams, D.S.W.

Biometrics Research Department,
New York State Psychiatric Institute,
Department of Psychiatry,
Columbia University,
New York, New York

Nombre del paciente: _____

Número de registro: _____ Fecha de la evaluación: _____

Clínico: _____

Fuentes de información
(marque lo que corresponda):

- Paciente
- Familia/amigos/colegas
- Profesional de la salud
- Registros médicos

MASSON, S.A.
Ronda General Mitre, 149 - 08022 Barcelona

MASSON, S.A.
120, Bd. Saint-Germain - 75230 Paris Cedex 06

MASSON S.P.A.
Via F.lli Bressan, 2 - 20126 Milano

Traducción

Dr. Jordi Blanch i Andreu
Especialista en Psiquiatria, Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia,
Hospital Clínic, Barcelona

Nota. Los libros publicados por la American Psychiatric Press, Inc. representan los puntos de vista y las opiniones personales de los autores y no necesariamente la política y las opiniones de la editorial o de la American Psychiatric Association.

La Versión para la Investigación de la SCID (en lengua inglesa) se puede obtener en el Biometrics Research Department del New York State Psychiatric Institute, Unit 74, 722 West 168th Street, New York, NY 10032; tcl. (212) 960-5524. Consúltese la Guía del Usuario de la SCID acerca de las diferencias entre la Versión para la Investigación y la Versión Clínica de la SCID.

Reservados todos los derechos.

No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito del editor.

© 1999. MASSON, S.A.

ISBN 84-458-0789-7 Edición española (Obra completa)
ISBN 84-458-0788-9 Edición española (Cuaderno de puntuaciones)
Versión española de la obra original en lengua inglesa
Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version (SCID-CV)
de Michael B. First, Robert L. Spitzer, Miriam Gibbon y Janet B. W. Williams,
publicada por la American Psychiatric Press, Inc. de Washington

Primera publicación en Estados Unidos por la American Psychiatric Press, Inc., Washington D.C. y London, England
Copyright © 1997. Michael B. First, M.D., Robert L. Spitzer, M.D., Miriam Gibbon, M.S.W., and Janet B. W. Williams, D.S.W.
Reservados todos los derechos.

First published in the United States by American Psychiatric Press, Inc., Washington D.C. and London, England
Copyright © 1997. Michael B. First, M.D., Robert L. Spitzer, M.D., Miriam Gibbon, M.S.W., and Janet B. W. Williams, D.S.W.
All rights reserved.

ISBN 0-88048-933-2 Edición original (Scoresheet)

Depósito Legal: B. 42.507 - 1999

Composición y compaginación: A. Parras - Av. Meridiana, 93-95 - Barcelona (1999)

Impresión: Gràfiques 92, S.A. - Av. Can Sucarrats, 91 (Rubí) - Barcelona (1999)

Printed in Spain



RESUMEN DE DIAGNÓSTICOS DE LA SCID-VC

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ANIMO

Actual	Prevalencia a lo largo de la vida	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trastorno bipolar (D4, pág. 36)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F31.0 Trastorno bipolar I, episodio más reciente hipomaniaco
		F31.x Trastorno bipolar I, episodio más reciente maniaco
		<i>Codificar el estado actual del episodio maniaco en el cuarto dígito:</i>
		— 1 = Leve, moderado o grave sin síntomas psicóticos
		— 2 = Grave con síntomas psicóticos
		— 7 = En remisión parcial o total
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F30.x Trastorno bipolar I, episodio maniaco único
		<i>Especificar si: Mixto</i>
		<i>Codificar el estado actual del episodio maniaco en el cuarto dígito:</i>
		— 1 = Leve, moderado o grave sin síntomas psicóticos
		— 2 = Grave con síntomas psicóticos
		— 8 = En remisión parcial o total
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F31.6 Trastorno bipolar I, episodio más reciente mixto
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F31.x Trastorno bipolar I, episodio más reciente depresivo
		<i>Codificar el estado actual del episodio maniaco en el cuarto dígito:</i>
		— 3 = Leve o moderado
		— 4 = Grave sin síntomas psicóticos
		— 5 = Grave con síntomas psicóticos
		— 7 = En remisión parcial o total
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F31.9 Trastorno bipolar I, episodio más reciente no especificado
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Otros trastornos bipolares
		F31.8 Trastorno bipolar II (D9, pág. 37)
		<i>Especificar:</i>
		— Hipomaniaco/Depresivo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F34.0 Trastorno ciclotímico (D12, pág. 37)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F31.9 Trastorno bipolar no especificado (D12, pág. 37)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trastorno depresivo mayor (D16, pág. 38)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F32.x Trastorno depresivo mayor, episodio único
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F33.x Trastorno depresivo mayor recidivante
		<i>Codificar el estado actual del episodio depresivo mayor en el cuarto dígito:</i>
		— 0 = Leve
		— 1 = Moderado
		— 2 = Grave sin síntomas psicóticos
		— 3 = Grave con síntomas psicóticos
		— 4 = En remisión parcial
		— 4 = En remisión total
		— 9 = No especificado
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Otros trastornos depresivos
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F34.1 Trastorno distímico (A60, pág. 23)
		F32.9 Trastorno depresivo no especificado (D19, pág. 39)

Actual	Prevalencia a lo largo de la vida	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Otros trastornos del estado de ánimo
		F06.xx Trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica (A64, pág. 24)
		Indique la enfermedad médica: _____
		Marque el especificador:
		-32 Con síntomas depresivos
		-32 Con síntomas de depresión mayor
		-30 Con síntomas maníacos
		-33 Con síntomas mixtos
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F10.8 Trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol (A69, pág. 25)
		Marque el especificador:
		— Con síntomas depresivos
		— Con síntomas maníacos
		— Con síntomas mixtos
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F19.8 Trastorno del estado de ánimo inducido por otras sustancias (o desconocidas) (A69, pág. 25)
		Indique la sustancia: _____
		Marque el especificador:
		— Con síntomas depresivos
		— Con síntomas maníacos
		— Con síntomas mixtos

ESQUIZOFRENIA Y OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F20.xx Esquizofrenia (C7, pág. 29)
		Marque el especificador:
		-0x Tipo paranoide (C8, pág. 30)
		-1x Tipo desorganizado (C10, pág. 30)
		-2x Tipo catatónico (C9, pág. 30)
		-3x Tipo indiferenciado (C11, pág. 30)
		-5x Tipo residual (C12, pág. 30)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F20.8 Trastorno esquizofreniforme (C15, pág. 30)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F25.x Trastorno esquizoafectivo (C20, pág. 31)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F22.0 Trastorno delirante (C26, pág. 32)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F23.81 Trastorno psicótico breve con desencadenante(s) grave(s) (C31, pág. 33)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F23.80 Trastorno psicótico breve sin desencadenante(s) grave(s) (C31, pág. 33)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F06.2 Trastorno psicótico debido a enfermedad médica con ideas delirantes (C34, pág. 34)
		Indique la enfermedad médica: _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F06.0 Trastorno psicótico debido a enfermedad médica con alucinaciones (C34, pág. 34)
		Indique la enfermedad médica: _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F10.51 Trastorno psicótico inducido por alcohol con ideas delirantes (C38, pág. 35)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F10.52 Trastorno psicótico inducido por alcohol con alucinaciones (C38, pág. 35)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F19.51 Trastorno psicótico inducido por otras sustancias (o desconocidas) con ideas delirantes (C38, pág. 35)
		Indique la sustancia: _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F19.52 Trastorno psicótico inducido por otras sustancias (o desconocidas) con alucinaciones (C38, pág. 35)
		Indique la sustancia: _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F29 Trastorno psicótico no especificado (C39, pág. 35)

TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS

Prevalencia		
Actual	a lo largo de la vida	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trastornos relacionados con el alcohol
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F10.2x Dependencia del alcohol (E15, pág. 42)
		F10.1 Abuso de alcohol (E16, pág. 42)
		Trastornos relacionados con otras sustancias
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F16.2x Dependencia de alucinógenos (E31, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F15.2x Dependencia de anfetamina (E31, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F12.2x Dependencia de <i>Cannabis</i> (E31, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F14.2x Dependencia de cocaína (E31, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F19.2x Dependencia de fenciclidina (E31, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F18.2x Dependencia de inhalantes (E31, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F11.2x Dependencia de opiáceos (E31, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F13.2x Dependencia de sedantes, hipnóticos y ansiolíticos (E31, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F19.2x Dependencia de otras sustancias (o desconocidas) (E31, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F16.1 Abuso de alucinógenos (E32, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F15.1 Abuso de anfetamina (E32, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F12.1 Abuso de <i>Cannabis</i> (E32, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F14.1 Abuso de cocaína (E32, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F19.1 Abuso de fenciclidina (E32, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F18.1 Abuso de inhalantes (E32, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F11.1 Abuso de opiáceos (E32, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F13.1 Abuso de sedantes, hipnóticos y ansiolíticos (E32, pág. 46)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F19.1 Abuso de otras sustancias (o desconocidas) (E32, pág. 46)

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F40.01 Trastorno de angustia con agorafobia (F23, pág. 49)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F41.0 Trastorno de angustia sin agorafobia (F24, pág. 49)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F42.8 Trastorno obsesivo-compulsivo (F38, pág. 52)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F43.1 Trastorno por estrés postraumático (F64, pág. 56)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F41.9 Trastorno de ansiedad no especificado (F71, pág. 57)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F06.4 Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica (F86, pág. 60)

Indique la enfermedad médica: _____

Marque el especificador:

- Con ansiedad generalizada
- Con crisis de angustia
- Con síntomas obsesivo-compulsivos

- | Actual | Prevalencia
a lo largo
de la vida | |
|--------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F10.8 Trastorno de ansiedad inducido por alcohol (F91, pág. 62)
<i>Marque el especificador:</i>
— Con ansiedad generalizada
— Con crisis de angustia
— Con síntomas obsesivo-compulsivos
— Con síntomas fóbicos |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F19.8 Trastorno de ansiedad inducido por otras sustancias (o desconocidas) (F91, pág. 62)
<i>Indique la sustancia:</i> _____
<i>Marque el especificador:</i>
— Con ansiedad generalizada
— Con crisis de angustia
— Con síntomas obsesivo-compulsivos
— Con síntomas fóbicos |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Otros trastornos de ansiedad |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F40.00 Agorafobia sin historia de trastorno de angustia (F65, pág. 56) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F40.1 Fobia social (F66, pág. 56) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F40.2 Fobia específica (F67, pág. 56) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F41.1 Trastorno de ansiedad generalizada (F68, pág. 56) |

TRASTORNOS SOMATOMORFOS

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F45.0 Trastorno de somatización (F72, pág. 58) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F45.1 Trastorno somatomorfo indiferenciado (F72, pág. 58) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F45.2 Hipocondría (F73, pág. 58) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F45.2 Trastorno dismórfico corporal (F74, pág. 58) |

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F50.0 Anorexia nerviosa (F75, pág. 58) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F50.2 Bulimia nerviosa (F76, pág. 58) |

TRASTORNOS ADAPTATIVOS

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F43.20 Trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo (F82, pág. 59) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F43.28 Trastorno adaptativo con ansiedad (F82, pág. 59) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F43.22 Trastorno adaptativo mixto con ansiedad y estado de ánimo depresivo (F82, pág. 59) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F43.24 Trastorno adaptativo con trastorno de comportamiento (F82, pág. 59) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F43.25 Trastorno adaptativo con alteración mixta de las emociones y el comportamiento (F82, pág. 59) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F43.9 Trastorno adaptativo no especificado (F82, pág. 59) |

OTROS TRASTORNOS DEL DSM-IV EN EL EJE I

	Prevalencia a lo largo de la vida	
Actual		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Escriba el código y el diagnóstico: _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Escriba el código y el diagnóstico: _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Escriba el código y el diagnóstico: _____

EJE IV DEL DSM-IV: REGISTRO PSICOSOCIAL Y AMBIENTAL

Comprobar:

Problemas relativos al grupo primario de apoyo. *Especificar:* _____

Problemas relativos al ambiente social. *Especificar:* _____

Problemas relativos a la enseñanza. *Especificar:* _____

Problemas laborales. *Especificar:* _____

Problemas de vivienda. *Especificar:* _____

Problemas económicos. *Especificar:* _____

Problemas de acceso a los servicios de asistencia sanitaria. *Especificar:* _____

Problemas relativos a la interacción con el sistema legal o el crimen. *Especificar:* _____

Otros problemas psicosociales y ambientales. *Especificar:* _____

Eje V del DSM-IV: Escala de evaluación de la actividad global (EEAG)

Hay que considerar la actividad psicológica, social y laboral a lo largo de un hipotético *continuum* de salud-enfermedad. No hay que incluir alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas (o ambientales).

Puntuación EEAG: Actual: ____ Máxima en el año anterior: ____

Código (Nota: Utilizar los códigos intermedios cuando resulte apropiado, p. ej., 45, 68, 72.)

- 100 Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas.
- 91 Sin síntomas.
- 90 Síntomas ausentes o mínimos (p. ej., ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, interesado e implicado en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (p. ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).
- 81 Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales (p. ej., dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (p. ej., descenso temporal del rendimiento escolar).
- 71 Algunos síntomas leves (p. ej., humor depresivo e insomnio ligero) o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.
- 61 Síntomas moderados (p. ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o de escuela).
- 51 Síntomas graves (p. ej., ideación suicida; rituales obsesivos graves, robos en tiendas) o cualquier alteración grave de la actividad social, laboral o escolar (p. ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).
- 41 Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación (p. ej., el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (p. ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela).
- 31 La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o alucinaciones o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (p. ej., a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación suicida) o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas (p. ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).
- 21 Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo (p. ej., intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maníaca) u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima (p. ej., con manchas de excrementos). O alteración importante de la comunicación (p. ej., muy incoherente o mudo).
- 11 Peligro persistente de lesionar gravemente a otros o a sí mismo (p. ej., violencia recurrente) o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.
- 1 Información inadecuada.