



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ  
ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA**

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS RS1006737 Y  
RS2370413 DEL GEN CACNA1C Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON  
LITIO, EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR.**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

**PRESENTA:  
DRA. MARIA ALEJANDRA ANDRADE SALCEDO**

**TUTOR TEÓRICO:  
DR. HIRAM ORTEGA ORTIZ.**

**TUTOR METODOLÓGICO:  
DRA. BEATRIZ CAMARENA MEDELLIN**

MÉXICO, D.F.

JULIO DE 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*A mis padres, Luz Marina y Jairo Andrés, quienes en cada momento de mi vida me han acompañado y me han enseñado a volar. Su amor, sabiduría y fortaleza hacen que mis pasos sean más seguros.*

*A mis hermanos, David Andrés y Juan Camilo, por mantenerse a mi lado a pesar de la distancia, por enseñarme lo valioso de la vida y lo importante que es luchar todos los días.*

*A mi bella Valentina, por ser la alegría y la sonrisa en mi vida. Eres una luz para nuestro camino.*

*A José Luis, por asumir esta gran aventura conmigo, por empujarme cada mañana a continuar, por caminar conmigo en un terreno desconocido.*

*Agradecimientos:*

*A mis tutores, Dra. Beatriz Camarena Medellín y Dr. Hiram Ortega Ortiz, por brindarme su sabiduría y acompañamiento durante casi 3 años.*

*Al personal de laboratorio del Departamento de Farmacogenética del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, especialmente a Sandra y Alejandro, quienes me apoyaron de manera incondicional.*

*Al personal del laboratorio Clínico del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, quienes formaron parte del proceso de realización de este trabajo de tesis.*

*A México, maravilloso país, el cual me dio la oportunidad de formarme como Psiquiatra. Un lugar con una cultura sin igual, lleno de personas maravillosas que me enseñaron a vivir un mundo nuevo.*

# CONTENIDO

<b>ANTECEDENTES</b>	01
Generalidades	01
Epidemiología	03
Aproximación diagnóstica del TBP	03
Aspectos genéticos	05
El gen CACNA1C ( <i>canales de calcio dependiente de voltaje de tipo L de los subunidad alfa - 1C</i> )	07
Farmacogenética	09
Respuesta a tratamiento	10
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	11
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	13
<b>OBJETIVOS</b>	13
Objetivo General	13
Objetivos Específicos	14
<b>HIPÓTESIS</b>	14
<b>OBJETIVOS</b>	19
<b>PARTICIPANTES</b>	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	15
Criterios de eliminación	15
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	15
Diseño de estudio	15
Definición operacional y conceptual de las principales variables	16
Instrumentos de medición	17
Criterios diagnósticos TBPI y TBPII (DSM 5)	17
Escala de Alda	25
Flujograma	26
Análisis Genético	27
Análisis estadístico	27

Calculo de tamaño de muestra	28
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	28
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	30
<b>RESULTADOS</b>	30
<b>DISCUSIÓN</b>	43
<b>CONCLUSIONES</b>	50
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	51
<b>ANEXO 1 (Consentimiento informado)</b>	
<b>ANEXO 2 (Carta de resguardo de muestras biológicas)</b>	

# 1. ANTECEDENTES

## Generalidades

Las enfermedades psiquiátricas se diagnostican principalmente por una evaluación cuidadosa de la conducta, combinada con informes subjetivos de experiencias de los pacientes y su grupo familiar. En ausencia de biomarcadores definitivos, la evaluación detallada de la sintomatología del paciente, es la que brinda la posibilidad de especificar una categoría diagnóstica, a través de la cual, se plantea la terapéutica del paciente<sup>1</sup>. El diagnóstico adecuado y el tratamiento son difíciles para muchas enfermedades psiquiátricas. El trastorno bipolar es especialmente un buen ejemplo de un grupo de enfermedades psiquiátricas que son difíciles de diagnosticar con precisión, sobre todo en lo que respecta al trastorno bipolar tipo II<sup>2</sup>; por ejemplo, se puede llegar a dar un diagnóstico erróneo como depresión unipolar en un 60% de los pacientes que buscan tratamiento para depresión<sup>3</sup>.

Los orígenes del enfoque categórico a la enfermedad psiquiátrica, fueron realizados por los fundadores de la psiquiatría moderna, dentro de los que se destaca la obra clásica de Emil Kraepelin, quien propone una dicotomía entre las enfermedades psiquiátricas caracterizadas por episodios recurrentes de cambios notables en el afecto y enfermedades caracterizadas por cogniciones anormales como creencias y experiencias extrañas; es decir, los síntomas psicóticos, que por lo general se manifiestan en la edad adulta temprana y persisten durante toda la vida<sup>4</sup>. Kraepelin se refirió a la primera categoría como "psicosis maníaco-depresiva", incluyendo enfermedades que ahora nos referimos como los trastornos afectivos (por ejemplo, trastorno bipolar), y el segundo como "demencia precoz" (demencia precoz), que abarca las enfermedades que ahora nos referimos a los trastornos psicóticos (por ejemplo, esquizofrenia). El término bipolar fue utilizado por primera vez en 1957 por Leonhard<sup>5</sup> para los trastornos que comprenden tanto los síntomas maníacos como los depresivos. En 1980, el nombre de trastorno bipolar (TBP) fue adoptado por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) para reemplazar el término maniacodepresivo.

En los sistemas de clasificación actuales, el trastorno bipolar se refiere a un grupo de trastornos afectivos en la que los pacientes experimentan episodios de depresión, que se caracterizan por estado de ánimo bajo y episodios de manía o bien, se caracterizan por el estado de ánimo eufórico o irritable o ambos, así como síntomas relacionados, como el aumento de la energía y la reducción de la necesidad de dormir, o hipomanía, cuyos síntomas son menos severos o menos prolongados que los de manía, y no provocan un real deterioro en el funcionamiento del paciente<sup>6</sup>.

La quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM 5<sup>6</sup>, especifica distintos subtipos de trastorno bipolar, los cuales son: trastorno bipolar tipo I (episodios de depresión y por lo menos un episodio de manía completo); trastorno bipolar tipo II (varios episodios de depresión y al menos un episodio de hipomanía, pero sin episodios maníacos); trastorno ciclotímico (durante dos años como mínimo han existido numerosos períodos con síntomas hipomaniacos que no cumplen los criterios para un episodio hipomaniaco y numerosos períodos con síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio de depresión mayor); trastorno bipolar y trastorno relacionado inducido por sustancias/medicamentos (síntomas desarrollados durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de una sustancia o después de la exposición a un medicamento); trastorno bipolar y trastorno relacionado debido a otra afección médica; Otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado (episodios hipomaniacos de corta duración (2–3 días) y episodios de depresión mayor, Episodios hipomaniacos con síntomas insuficientes y episodios de depresión mayor, episodio hipomaniaco sin episodio previo de depresión mayor; ciclotimia de corta duración, (menos de 24 meses); trastorno bipolar y trastorno relacionado no especificado<sup>6</sup>. Para fines de esta revisión, nos enfocaremos en TBP I y II.

Para la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)<sup>7</sup> se incluye al TBP II en el apartado de otros trastornos bipolares específicos. La clasificación CIE-10 también requiere dos episodios del estado de ánimo, al menos uno de los cuales debe ser maniaco o hipomaniaco, para un diagnóstico de trastorno bipolar.

## **Epidemiología.**

El trastorno bipolar es una enfermedad frecuente, con una prevalencia media de la población mundial de 1.4%, que se eleva al 2,4% si se incluyen los trastornos del espectro bipolar<sup>8</sup>. Estudios de gemelos y de familia indican que TBP está genéticamente relacionado con algunos tipos de trastorno afectivo unipolar<sup>9</sup>. La heredabilidad genética de TBP se sugiere que es entre 79% y 93%,<sup>10</sup> con un incremento de diez veces en el riesgo a los familiares de los pacientes con TBP. La prevalencia mundial de TBP de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) es del 1% en la población general<sup>11</sup>. De acuerdo a los resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México en el 2003 la prevalencia del TBP I fue de 1.3 alguna vez en la vida 0.9 en los últimos 12 meses y 0.4 en el último mes, mientras que para el TBP II fue 2.0, 1.1 y 0.4, respectivamente<sup>12</sup>. Del mismo modo, la OMS ha reportado que la depresión unipolar está siendo una de las principales causas de incapacidad, pero si se toman en cuenta todos los trastornos del afecto podrían llegar a ocupar el 10% de la discapacidad mundial<sup>13</sup>.

## **Aproximación diagnóstica del TBP.**

Además de los sistemas de clasificación antes descritos la identificación de biomarcadores que reflejen diferentes aspectos fisiopatológicos, podrían proporcionar medidas objetivas para el diagnóstico del trastorno bipolar en el contexto de episodios depresivos sin antecedentes de sintomatología clara de hipomanía y quizás más importante, proporcionar dianas biológicas para el tratamiento personalizado y para el desarrollo de nuevas intervenciones para la depresión en el trastorno bipolar<sup>14</sup>. Diversos estudios están haciendo hincapié en la importancia de regiones específicas del cerebro relacionadas con el TBP, mediante técnicas de neuroimagen, concretamente en pacientes bipolares y unipolares;

cosa. En pacientes que cuentan con diagnóstico de TBP, la presencia de disfunciones cognitivas re

ejecutiva y tareas atencionales, mayor perfusi<sup>15</sup>. El análisis de las anomalías en la conectividad de la sustancia blanca, materia gris, y las anomalías funcionales en los circuitos neuronales que explican los procesos cognitivos y emocionales, podrían estar alterados en el trastorno bipolar y la depresión unipolar sin embargo, estos aun no son concluyentes, pero se realizan cada vez con mayor frecuencia y podrían arrojar resultados relevantes para el abordaje diagnóstico<sup>16</sup>.

Algunos de los estudios de neuroimagen en el TBP y la depresión unipolar se han enfocado en el estudio del circuito neural que soporta la emoción y el procesamiento de la recompensa, y la regulación de las emociones, ya que estos son procesos clave que están alterados en todos los trastornos afectivos. Estos trazados de circuito neural incluyen sistemas subcorticales como por ejemplo, la amígdala y el estriado ventral; regiones corticales prefrontales, ventromediales y dorsomediales, así como el cíngulo anterior, los cuales tienen funciones en la regulación automática o implícita de la emoción; y sistemas corticales prefrontales laterales implicados en el control cognitivo y la regulación explícita de la emoción<sup>17, 18</sup>. Se han reportado patrones de actividad subcortical y reducción de la actividad cortical prefrontal durante el procesamiento de las emociones en los pacientes depresivos con TBP y depresión unipolar<sup>19</sup>, lo que sugiere que las alteraciones funcionales en los circuitos de regulación emocional están presentes a través de estas enfermedades.

Sorprendentemente, el grado en que las anomalías estructurales de este circuito de recompensa tienen relación directa con la regulación de las emociones no ha sido totalmente estudiado<sup>19</sup>. Sin embargo, algunos estudios de neuroimagen que han comparado los pacientes con trastorno bipolar (predominantemente tipo I), con aquellos con depresión unipolar, sugieren que algunas medidas de neuroimagen podrían ayudar a distinguir los dos trastornos, al menos en los pacientes que experimentan un episodio depresivo. Por ejemplo, las anomalías más importantes en la materia blanca que conectan el área prefrontal y regiones neurales subcorticales en el procesamiento de la emoción y la regulación de los circuitos neuronales<sup>20, 21</sup>, son reportados, en pacientes depresivos con trastorno bipolar más que en aquellos con depresión unipolar. En paralelo, los hallazgos de los estudios de

neuroimagen funcional indican patrones diferenciales de actividad de la amígdala y la conectividad cortical prefrontal con la amígdala durante el procesamiento de las emociones<sup>22</sup> y la regulación emocional en la depresión bipolar y unipolar<sup>23</sup>, lo que sugiere diferentes procesos fisiopatológicos subyacentes o diferentes magnitudes de similares procesos fisiopatológicos, en estos trastornos.

En un reciente meta-análisis de 321 pacientes con TBP I y 442 controles sanos, el volumen de la amígdala resultó ser mayor en los pacientes tratados con litio en comparación con los controles y los pacientes no tratados con litio<sup>24</sup>. Un meta-análisis que comprende 65 estudios de resonancia magnética funcional de 1.074 voluntarios sanos y 1.040 casos de TBP, se encontró evidencia de sobre-activación de la amígdala en pacientes TBP eutímicos en comparación con los controles sanos.

### **Aspectos genéticos.**

Aunque los estudios genéticos en el trastorno bipolar se han realizado durante décadas, sólo ha sido en los últimos años cuando han surgido hallazgos claramente replicables. Estos resultados, por lo general muestran efectos modestos; sin embargo, apuntan a una arquitectura genética poligénica consistente en múltiples variantes de susceptibilidad comunes y raras. Mientras que los estudios de asociación de genoma amplio están en curso, el advenimiento de la secuenciación del genoma debe conducir a la identificación de variantes raras, pero más específicas<sup>25</sup>.

Muchos estudios de ligamiento de regiones cromosómicas y estudios de asociación amplia de genoma en familias con afectación múltiple apoyan la presencia de heterogeneidad de locus con susceptibilidad múltiple<sup>26,27</sup>. Alrededor de la mitad de los análisis de segregación en familias, han mostrado sistemáticamente que el TBP tiene un modo de herencia autosómico dominante<sup>28</sup>. Los estudios epidemiológicos han reportado tasas de concordancia para TBPI, que van desde 40% a 70% en gemelos monocigóticos<sup>25</sup>. Otros modelos han favorecido un único locus importante con un fondo multifactorial y de transmisión poligénica puro. Después de la secuenciación del genoma humano se hizo

evidente que la mayor variación genética se compone de polimorfismos de nucleótido único (SNP), que representan cambios de pares de bases individuales que se producen regularmente en todo el genoma en aproximadamente cada 1000 bases para un total de aproximadamente 3.500.000 en una genoma<sup>29</sup>. Los avances tecnológicos dirigidos a los métodos precisos y rentables para identificar el genotipo y los polimorfismos de nucleótido único en todo el genoma, se han convertido en un ensayo altamente automatizado, conocidos como los estudios de asociación de genoma completo, (GWAS). Antes de los GWAS, los estudios de asociación en TBP se limitaban a 1 o unos pocos genes (estudios de genes candidatos) y se caracterizaban por su escasa reproducibilidad debido al pequeño tamaño de la muestra y los desafíos de la selección de genes candidatos, dado el limitado conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS), meta-análisis y estudios de replicación que se centran en el estudio del TBP, se han llevado a cabo sobre cohortes de hasta 7,481 casos y 9,250 controles<sup>30,31</sup>. El primer GWAS de TBP constaba de 1868 casos y 2938 controles y se llevó a cabo por el consorcio Wellcome Trust en 2007<sup>32</sup>. Esto fue seguido por varios estudios de tamaño similar, sin un estudio individual lo suficientemente grande como para identificar hallazgos significativos en todo el genoma. Sin embargo, han surgido una serie de hallazgos replicados, como por ejemplo en 2011, el PGC publicó su primer meta-análisis de TBP que consta de 11,974 casos y controles, y como hallazgo significativo encontró asociación con dos loci dentro del gen *CACNA1C*, en la subunidad del canal de calcio tipo L y el gen de la proteína que codifica para el receptor de la superficie celular ODZ4<sup>33,34</sup>. Estos y otros estudios de asociación de un solo locus, han mostrado asociación del TBP, con los canales de calcio dependientes de voltaje, en su subunidad A1c (*CACNA1C*).<sup>34</sup>

Los canales de calcio dependientes de voltaje se componen principalmente por las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  por subunidades auxiliares  $\delta$   $\beta$   $\gamma$ . L  $\alpha 1$  aparato de conducción de iones, sensor de tensión, regulado por segundos mensajeros, drogas y toxinas<sup>35</sup>. La señal de asociación alélica más fuerte en el gen *CACNA1C* se localiza en el intrón 3, con los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs1006737<sup>36,37,38</sup>, rs4765913<sup>38</sup>, rs4765914<sup>39</sup>, y rs1024582<sup>40</sup>.

Un estudio mostró que la variante rs1006737 en una muestra de hombres sanos se asocia con rasgos de ansiedad, ideación paranoide y una mayor evitación del daño<sup>41</sup>. La variante rs1006737 se ha asociado con un aumento en el funcionamiento de la amígdala, observado por resonancia magnética durante el procesamiento emocional; la mejora de la activación conduce a alteraciones en el reconocimiento de emociones faciales en pacientes con TBP<sup>42</sup>,<sup>43</sup>. Algunos estudios indican que este SNP se ha asociado con alteraciones del tronco cerebral, aumento de la densidad de la materia gris, así como un aumento de volumen cortical<sup>44, 45</sup>.

Para el gen *CACNA1C*, estudios de colaboración de GWAS revelaron que el rs1006737 ha sido constantemente asociado con el TBP en poblaciones caucásicas, pero esta asociación no se observó en un estudio GWAS en la población china (Han et al., 2011). Aunque la heterogeneidad genética puede explicar las observaciones de que los diferentes marcadores están asociados con la enfermedad bipolar, también es posible que otro marcador cercano sea la variante genética con un efecto causal sobre el desarrollo del trastorno.

**Estructura cuaternaria:** Los canales de calcio dependientes de voltaje son complejos de múltiples subunidades, t tipo alfa-1, alfa-2, beta y delta en una proporción de 1:1:1:1. La actividad del canal es dirigida por el formador de poros y sensible al voltaje alfa-1 de la subunidad. En muchos casos, esta subunidad es suficiente para generar actividad de los canales de calcio sensibles al voltaje. Las subunidades auxiliares beta y alfa-2/delta están unidas por un puente disulfuro de regular actividad en el canal. La unión al dominio citoplásmico N-terminal es independiente de calcio, pero es esencial para la modulación del canal<sup>46</sup>.

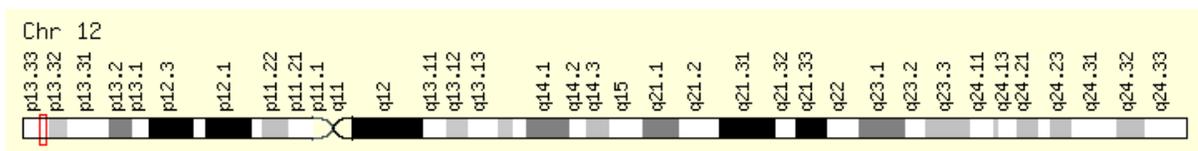
**El gen *CACNA1C* (*canales de calcio dependiente de voltaje de tipo L de los subunidad alfa - 1C*).**

Este gen pertenece a una familia que codifican a los canales de calcio. Éstos canales, que transportan iones de calcio en las células, desempeñan un papel clave en la capacidad de una célula para generar y transmitir señales eléctricas. Los iones de calcio están

involucrados en muchas funciones celulares diferentes, incluyendo la comunicación de célula a célula, la contracción muscular y la regulación de ciertos genes. El canal de calcio codificado por el gen *CACNA1C* se conoce como Cav 1.2. Éstos canales se encuentran en muchos tipos de células, aunque parecen ser particularmente importantes para la función normal de las células del corazón y el cerebro. El gen *CACNA1C* se sitúa en el brazo corto del cromosoma 12 (12p 13.3)<sup>46</sup> y Tiene un tamaño de 2221 aminoácidos, con una masa molecular 248.977.

En el gen se han identificado diversos polimorfismos, pero los mas estudiados hasta la actualidad en el area de la psiquiatria es el rs1006737 y rs476590, el cual a traves de estudios de familia, se encontro que tenia una asociacion con el desarrollo de autismo. En estudios de asociacion en pacientes con diagnostico de esquizofrenia se ha encontrado en particular y de manera relevante la presencia del SNP rs1006737.

En estudios realizados en pacientes con diagnostico de TBP multiples SNP se han asociado, sin embargo dentro de los mas relevantes se encentra rs1006737 el cual esta relacionado con un aumento en el funcionamiento de la amígdala, observado por resonancia magnética en pacientes con TBP<sup>42</sup>; rs1051375 mostro diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con TBP vs. grupo control, en un estudio realizado por Zhang X. Y cols., en 2013. Wen-Chi y cols., en 2014, reportaron que había un mayor riesgo de TBP I y TBPII, en homocigotos con el alelo menor de rs10848635 en *CACNA1C*, así como el alelo rs2370413 del gen *CACNA1C* mostró una débil asociación con TBP I, en un estudio realizado en Taiwan entre el 2008 y 2010, con una muestra de 280 pacientes con diagnostico de TBP I y II.



El SNP rs1006737<sup>47</sup>:

El gen se encuentra ubicado en el cromosoma 12, y el SNP en la posición 2236129.

AAGTTCCATTCCATCTCAGCCCGAA[A/G]TGTTTTTCAGAGCCGGAGACCTCACA

El SNP rs2370413<sup>48</sup>:

Se localiza en la posición 2245704.

ATTTATTATCCCTTTGACAGCAAAA[C/T]CTGGCCTTTCCTGAATTCATCTGGG

## **Farmacogenética.**

La farmacogenética es un área de estudio que puede ser de suma relevancia para el tratamiento clínico de los pacientes con TBP, ya que investiga cómo la variación genética se asocia a la eficacia terapéutica como con el metabolismo de los fármacos. Hay razones teóricas para considerar que las variantes farmacogenéticas pueden tener efectos importantes y ser clínicamente relevantes. En otros campos de la medicina, se han identificado una serie de variantes genéticas de alto efecto en una amplia variedad de estudios de respuesta a medicamentos que van desde la eficacia del tratamiento con interferón en la hepatitis C, hasta la dosificación de anticoagulantes<sup>49</sup>. Además, algunas variantes genéticas se han relacionado con el metabolismo de fármacos y con los efectos secundarios, presumiblemente reflejando la naturaleza compleja de este último.

En TBP, las primeras investigaciones se han centrado en la respuesta a los estabilizadores del ánimo, en particular al litio<sup>50</sup>. Una de las dificultades de este tipo de estudios es la medida apropiada del fenotipo de respuesta a los fármacos, que por lo general requiere un componente longitudinal sustancial y una cuidadosa atención a factores de confusión comunes como el uso de medicamentos adicionales, el uso de drogas ilícitas, y adherencia a la medicación. No es sorprendente que la mayoría de los estudios publicados han sido limitados por el pequeño tamaño de la muestra y la heterogeneidad poblacional entre estudios. Una serie de estudios de genes candidatos han sido publicados y, aunque algunos han mostrado evidencia de replicación, el nivel general de las pruebas sigue siendo modesta<sup>51</sup>.

## Respuesta a tratamiento

Hace diez años, los investigadores canadienses Alda et al., introdujeron una escala que permite la evaluación retrospectiva cuantitativa de la calidad de la respuesta de litio<sup>50</sup>. Esta escala se conoce como 'la escala Alda'. En esta, el criterio A clasifica el grado de respuesta (la actividad de la enfermedad durante el tratamiento adecuado con litio) en una escala de 10 puntos. Los criterios B1-B5 establecen si existe una relación causal entre la mejora y el tratamiento. El criterio B1 implica: el número de episodios de tratamiento, B2: frecuencia del episodio fuera el tratamiento, B3: la duración del tratamiento, B4: cumplimiento durante el periodos de estabilidad, y B5: el uso de medicación adicional durante los períodos de estabilidad. La puntuación total se obtiene restando B de A y está en la gama de 0-10. Por lo tanto, esta escala permite ser utilizada ya sea para una evaluación categórica (es decir, por debajo o por encima de un punto de corte) o para una evaluación dimensional de respuesta de litio. Los pacientes con puntaje  $\geq 7$  respondedores completos, mientras que los sujetos con puntaje  $\leq 6$  respondedores<sup>52</sup>.

En algunos de los GWAS que se han realizado para identificar genes asociados con el trastorno bipolar también se ha investigado la respuesta al tratamiento, en particular a litio y valproato. Antes de estos, solo se tenían algunos estudios de ligamiento genético relacionados con la respuesta de litio; por ejemplo, un grupo de investigadores canadienses<sup>53</sup> realizaron un estudio de ligamiento con 342 marcadores en 31 familias seleccionadas por tener una respuesta excelente al tratamiento con litio, identificando un locus en el cromosoma 7q11.

Otro grupo de investigadores daneses<sup>54</sup> llevaron a cabo un estudio basado en haplotipos, en pacientes respondedores a litio con TBP y encontraron una región cromosómica, 18q23, que puede estar posiblemente relacionada con la respuesta al litio.

Recientemente, en un GWAS realizado en 2011 por Squassina et al., en pacientes tratados con litio, con diagnóstico de TBP, se realizó una evaluación fenotípica de la respuesta de litio, usando los criterios retrospectivos de la escala "A" de respuesta al tratamiento a largo plazo. La asociación más fuertemente encontrada, fue de un SNP del gen CACNA1C

localizado en el cromosoma 12p13.3, que codifica para un canal catiónico con alta afinidad para el sodio y es permeable al litio, lo cual podría condicionar la respuesta a dicho medicamento.

En conclusión, los hallazgos sobre la relación entre los polimorfismos rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C y la respuesta al tratamiento con Litio, en pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar parece ser consistente.

## 2. JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta que el TBP es una enfermedad mental grave, con una amplia prevalencia a nivel mundial del 2-5%<sup>55</sup>, El trastorno impone una gran carga para los pacientes y sus familias, y aproximadamente el 10-20% (dependiendo la serie consultada) de los pacientes se suicidan en el transcurso de su enfermedad<sup>57</sup>.

Adicional a esto, es sabido que el TBP es un padecimiento con una heterogeneidad importante en el nivel de los síntomas clínicos, los resultados a largo plazo, y la respuesta al tratamiento. Los objetivos de la medicina personalizada no son nuevos, pero la reciente disponibilidad generalizada de tecnologías genómicas, junto con la disponibilidad de las cohortes a gran escala, ha renovado el interés en la identificación de nuevas formas de clasificar a los pacientes y ayudar a identificar los tratamientos dirigidos a una enfermedad específica. Para los médicos que tratan a pacientes con TBP, hay una serie de dilemas clínicos conocidos en esta nueva era de la medicina personalizada o de precisión. En primer lugar, hay una necesidad de mejorar la predicción del TBP en los años prodrómicos cuando los niños y adolescentes sufren principalmente de una amplia gama de alteraciones subumbrales del estado de ánimo, síntomas ansiosos inespecíficos y trastornos de conducta, que van a preceder la aparición de datos francos compatibles con TBP<sup>57</sup>.

En segundo lugar, el curso de TBP puede variar ampliamente entre los pacientes, con una marcada heterogeneidad en términos de polaridad del episodio inicial, la recurrencia, la asociación con síndromes comórbidos, y el deterioro cognitivo<sup>58</sup>. Por último, el resultado

más deseado de la iniciativa de la medicina de precisión será ayudar a adaptar el tratamiento en función de sus factores de riesgo individuales.

Lo anterior hace que se considere a esta como una enfermedad con altos costos económicos y sociales, haciendo de este padecimiento de relevancia en salud pública, por lo que resulta primordial, avanzar en estudios de esta índole, ya que el propósito de la investigación en estas áreas es identificar los predictores de la respuesta al tratamiento que permitan un manejo farmacológico más eficaz y más seguro para cada individuo, lo que amplía nuestros conocimientos en estas áreas y de esta manera, poder brindar un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico a los pacientes con enfermedades psiquiátricas, mejorando su pronóstico y funcionalidad en la sociedad. Existen indicios que apoyan que el gen *CACNA1C* está involucrado en el desarrollo del TBP, así como estudios de variantes genéticas muestran que este gen está involucrado en el procesamiento emocional en áreas temporales mediales, que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar TBP, esto a su vez propone que la disfunción en los canales de calcio puede contribuir en parte a la etiología genética del TBP y a la vez podrían explicar la respuesta a algunos de los estabilizadores usados para el tratamiento.

La búsqueda de estos predictores moleculares de la respuesta al tratamiento en TBP ha producido hasta el momento evidencia limitada hacia la participación de los genes específicos, la mayoría se han propuesto después de haber sido significativos en los GWAS como es el caso para el *CACNA1C*. Si bien los resultados son prometedores, para que se puedan establecer como marcadores fiables necesitan en primer lugar una sensibilidad y especificidad; además de que se requiere que sean replicados en diferentes poblaciones. Las recomendaciones para poder emplear pruebas de farmacogenética para tomar decisiones clínicas de manera cotidiana implica que hayan sido replicadas en la población en la que se van a utilizar debido a la variabilidad que puede existir por la etnicidad. En el caso concreto de México podría ser apropiado justificar el uso de tales pruebas para tomar decisiones clínicas si los estudios en los que se sustenten pertenecen a países con similitudes en cuanto a la etnicidad, sin embargo hasta donde se ha podido revisar como parte de el marco teórico de este proyecto aún no existen investigaciones sobre este gen *CACNA1C* y la respuesta al tratamiento con litio en pacientes con TBP con características similares a la población

mexicana. Cabe aclarar que esta investigación no generará cambios inmediatos en el tratamiento que se indique a los pacientes de este Instituto. Los resultados obtenidos en el presente estudio -en caso de que se aceptara la hipótesis alterna- , servirían para ir estructurando la información en farmacogenómica del TBP en nuestro país, sin embargo no tendrían inicialmente una aplicación clínica inmediata que se pudiese traducir en cambios al tratamiento de los pacientes que en ella participen.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existirá una asociación entre los polimorfismos rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C y la respuesta al tratamiento con Litio, en pacientes mexicanos con diagnóstico de Trastorno Bipolar?

### **4. OBJETIVOS**

#### ***4.1 Objetivo General***

Identificar si existe una asociación entre los polimorfismos rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C y la respuesta al tratamiento farmacológico con Litio en pacientes mexicanos con diagnóstico de Trastorno Bipolar.

#### ***4.2 Objetivos Específicos***

1. Identificar asociación entre variantes del polimorfismo rs1006737 y respuesta al tratamiento con litio en pacientes con TBP.
2. Identificar asociación entre el SNP rs2370413 y respuesta al tratamiento con litio en pacientes con TBP.

## 5. HIPÓTESIS

Variantes particulares de los polimorfismos rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C se encuentran relacionados con la respuesta al tratamiento con Litio en pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar.

## 6. PARTICIPANTES

### 6.1 Población clínica

- Pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar mediante los criterios del DSM 5, valorados mediante checklist, obtenidos de Consulta Externa del Instituto Nacional “ R F M ñ z ” (IN RFM)

#### 6.1.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar según criterios de DSM 5 (valorados mediante checklist) que acudan al servicio de consulta externa del INPRF.
- Pacientes que cuenten con 2 años de estabilidad diagnóstica como mínimo.
- Edad de 18 a 65 años.
- La nacionalidad del paciente y dos generaciones arriba del mismo deberá ser mexicana.
- Aceptar participar en el estudio de forma voluntaria través de la firma de carta de consentimiento informado.

### **6.1.2 Criterios de exclusión:**

- Pacientes que se encuentren en tratamiento con Acido Valproico de forma concurrente.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con algún otro anticonvulsivante.
- Pacientes con diagnóstico de otros trastornos bipolares específicos o trastorno bipolar secundario a uso de sustancias o causa médica.
- Pacientes con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar.

### **6.1.3 Criterios de eliminación:**

- Pacientes que deseen abandonar el estudio por voluntad propia.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 Diseño del estudio**

Estudio comparativo, de causa-efecto, transversal y homodémico (Feinstein 1985).

## 7.2 Definición conceptual y operacional de las principales variables

<u>Variable</u>	<u>Naturaleza</u>	<u>Escala de medición</u>	<u>Categoría/clase</u>
Sexo	Catagórica	Nominal	Femenino Masculino
Edad en años cumplidos.	Cuantitativa discreta	Dimensional	Años.
Escolaridad	Cuantitativa discreta	Dimensional	Número de años de estudio
Situación Laboral	Catagórica	Nominal	Ama de casa Estudiante Empleado Desempleado Jubilado
Estado civil	Catagórica	Nominal	Soltero Casado unión libre Divorciado Viudo
Subtipo diagnóstico de TBP de acuerdo al DMS-5	Catagórica	Nominal	TBP I TBP II
Edad de inicio.	Cuantitativa discreta	Dimensional	Edad a la presentación del primer episodio
Número de episodios depresivos previos.	Cuantitativa discreta.	Dimensional	1 2 3...
Número de episodios de manía previos.	Cuantitativa discreta.	Dimensional	1 2 3...
Numero de episodios de hipomanía previos	Cuantitativa discreta.	Dimensional	1 2 3...
Antecedente de síntomas psicóticos.	Catagórica	Dicotómica	SI/NO
Respuesta tratamiento	Catagórica	Dicotómica	SI/NO
Polimorfismo rs1006737	Catagórica	Dicotómica	Genotipificación.
Polimorfismo rs2370413	Catagórica	Dicotómica	Genotipificación.
Medición sérica de Litio	Cuantitativa discreta	Dimensional	mEq/dl

## ***Instrumentos de medición***

- *DSM 5:*

### **Trastorno Bipolar tipo I:**

Para un diagnóstico de trastorno bipolar I, es necesario que se cumplan los criterios siguientes para un episodio maníaco. Antes o después del episodio maníaco pueden haber existido episodios hipomaníacos o episodios de depresión mayor.

#### **Episodio maníaco.**

- A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:
  1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
  2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej, se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).
  3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
  4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
  5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
  6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o

sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).

7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).

C. La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.

D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.

**Nota:** Un episodio maníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio maníaco y, en consecuencia, un diagnóstico de trastorno bipolar I.

**Nota:** Los Criterios A–D constituyen un episodio maníaco. Se necesita al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

### **Episodio hipomaníaco.**

A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable), representan un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
  2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente des- cansado después de sólo tres horas de sueño).
  3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la con- versación.
  4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
  5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
  6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.
  7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).
- C. El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas.
- D. La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funciona- miento son observables por parte de otras personas.
- E. El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral, o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maníaco.
- F. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento).

**Nota:** Un episodio hipomaníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electro- convulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio hipomaníaco. Sin embargo, se recomienda precaución porque uno o dos síntomas (particularmente el aumento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación después del uso de antidepresivos) no se consideran suficientes para el diagnóstico de un episodio hipomaníaco, ni indica necesariamente una diátesis bipolar.

**Nota:** Los criterios A–F constituyen un episodio hipomaníaco. Los episodios hipomaníacos son frecuentes en el trastorno bipolar I pero no son necesarios para el diagnóstico.

## **Episodio de depresión mayor.**

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

**Nota:** No incluye síntomas que se puedan atribuir claramente a otra afección médica

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (**Nota:** En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (**Nota:** En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado.)
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

**Nota:** Los Criterios A–C constituyen un episodio de depresión mayor. Los episodios de depresión mayor son frecuentes en el trastorno bipolar I pero no son necesarios para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

**Nota:** Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o una discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, falta del apetito y pérdida de peso descritos en el Criterio A, que pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería considerar atentamente la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

## **Trastorno bipolar II**

Para un diagnóstico de trastorno bipolar II, es necesario que se cumplan los criterios siguientes para un episodio hipomaníaco actual o pasado y los criterios siguientes para un episodio de depresión mayor actual o pasado:

### **Episodio hipomaníaco.**

- A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y la actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de

ánimo es sólo irritable), representan un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente des- cansado después de sólo tres horas de sueño).
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.
7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).

C. El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas.

D. La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas.

E. El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maníaco.

G. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento).

**Nota:** Un episodio hipomaníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electro- convulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio hipomaníaco. Sin embargo, se recomienda precaución porque uno o dos síntomas (particularmente el aumento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación después del uso de

antidepresivos) no se consideran suficientes para el diagnóstico de un episodio hipomaniaco, ni indican necesariamente una diátesis bipolar.

## **Episodio de depresión mayor.**

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

**Nota:** No incluye síntomas que se puedan atribuir claramente a otra afección médica

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (**Nota:** En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (**Nota:** En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado.)
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas

recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

- D. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- E. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

**Nota:** Los Criterios A–C constituyen un episodio de depresión mayor. Los episodios de depresión mayor son frecuentes en el trastorno bipolar I pero no son necesarios para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

**Nota:** Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o una discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, falta del apetito y pérdida de peso descritos en el Criterio A, que pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería considerar atentamente la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

- A. Se han cumplido los criterios al menos para un episodio hipomaniaco (Criterios A–F “hipo” á ) mayor (Criterios A– “ ” ).
- B. Nunca ha habido un episodio maníaco.
- C. La aparición del episodio(s) hipomaniaco(s) y de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno de ideas delirantes, u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.
- D. Los síntomas de depresión o de incertidumbre causados por la alternancia frecuente de períodos de depresión e hipomanía provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

- ***ESCALA DE ALDA:***

Esta escala se conoce como 'la escala Alda'. En esta, el criterio A clasifica el grado de respuesta (la actividad de la enfermedad durante el tratamiento adecuado de litio) en una escala de 10 puntos. Criterios B1-B5 establecen si existe una relación causal entre la mejora y el tratamiento. El criterio B1 implica: el número de episodios de tratamiento, B2: frecuencia del episodio fuera el tratamiento, B3: la duración del tratamiento, B4: cumplimiento durante el periodos de estabilidad, y B5: el uso de medicación adicional durante los períodos de estabilidad. La puntuación total se obtiene restando B de A y está en la gama de 0-10. Por lo tanto, esta escala permite ser utilizada ya sea para una evaluación categórica (es decir, por debajo o por encima de un punto de corte) o para una evaluación dimensional de respuesta de litio. Los pacientes con puntaje  $\geq 7$  como respondedores, mientras que los sujetos con puntaje  $\leq 6$  e consideran con respuesta parcial o no respondedores<sup>59</sup>.

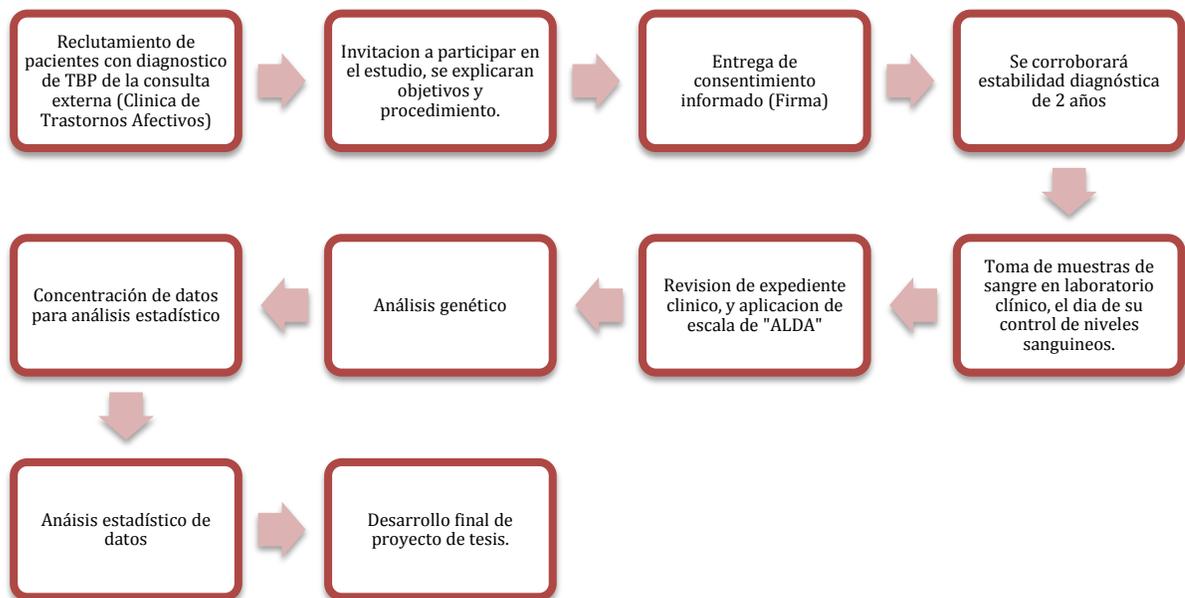
### ***7.3 Obtención de la muestra y procedimientos.***

Para llevar a cabo este proyecto de investigación se llevo a cabo el reclutamiento de pacientes en la consulta externa del INPRFM con diagnóstico de trastorno bipolar que cumplieran los criterios de inclusión y que pertenecían a la clinica de trastornos del afecto. Posterior a la valoración inicial por parte de su médico tratante, los pacientes eran invitados a participar en el estudio. Se informó al paciente respecto a los objetivos y procedimientos del estudio y se les entregó el consentimiento informado, incluyendo solo a aquellos pacientes que deseaban participar. En forma previa a la inclusión al estudio se corroboró el diagnóstico mediante la aplicación del checklist, también se recolectó información respecto a las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, ocupación).

Se tomó un tubo extra con 5ml de sangre para el laboratorio de farmacogenética cuando los pacientes acudían a la toma de niveles de litio, en la fecha que habían sido solicitados por su médico tratante.

La evaluación de respuesta a tratamiento, se realizó de manera retrospectiva, a través de la aplicación de la escala de “Alda”, mediante la revisión de expediente clínico, una vez el paciente había aceptado participar en el proyecto de investigación y se había tomando la muestra de sangre requerida. En caso de no obtener información completa en el expediente clínico, se acudió con el médico tratante con el fin de obtener los datos faltantes. Los pacientes con puntaje  $\geq 7$  se definieron como respondedores, mientras que los sujetos con puntaje  $\leq 6$  se consideraron con respuesta parcial o no respondedores.

## 7.4 Flujograma



## ***7.5 Análisis genético***

- Se realizó la extracción de ADN genómico de los pacientes con Trastorno bipolar, de una toma de 5ml de sangre periférica, usando el kit de extracción Genomic DNA purification de Fermentas y FlexiGene DNA kit (250) QIAGEN.
- Análisis de los polimorfismos.
- La genotipificación de las regiones se realizó mediante el método de amplificación y discriminación alélica con sondas TaqMan C\_2584015-10 y C\_2584020-10. El volumen final de la reacción fue de 7µl y contenía las siguientes condiciones de reacción: 20 ng DNA 2.5 µL M M M x 0.125 µL 20x “A ”. L llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación alélica se llevó a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.
- FONDOS DEL PROYECTO: el presente estudio no requirió de un pago extra por parte del paciente, no requirió gastos extra en la toma de muestras ya que se obtenían cuando el paciente acudía a tomarse los niveles de litio sérico (y que eran indicados por su médico tratante como parte del seguimiento y tratamiento habitual en la clínica de trastornos afectivos). El estudio fue realizado mediante un financiamiento obtenido por CONACYT, en la convocatoria FOSISS 2015, número de proyecto 261459.

## ***7.6 Análisis estadístico***

La recolección de datos se archivó en una base Excel® para luego hacer su análisis según el paquete estadístico SPSS®, Statgraphics Centurion XV y Epidat®.

La descripción de las características demográficas y clínicas incluyó frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y promedios y desviaciones estándar (DE) para las variables continuas.

Para prueba de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizó la Chi Cuadrada ( $\chi^2$ ) para contrastes categóricos y la t de Student para contrastes continuos. Los genotipos de los grupos de TBP analizados mediante la prueba de  $\chi^2$  en las tablas de contingencias, en los diferentes programas estadísticos, SPSS y epidat para pruebas de genética y Statgraphics para análisis clínico y demográfico. Además se realizaron correlaciones en este último paquete estadístico para indagar las propiedades psicométricas de la escala de Alda en la muestra estudiada.

### **7.7 Cálculo del tamaño de la muestra.**

El cálculo del tamaño de la muestra fue realizado mediante el programa Quanto versión 1.2.3, dio una  $n=72$  pacientes tomando en cuenta un modelo de herencia aditivo y una MAF del 0.30 para el alelo A del rs1006737 y tomando en cuenta una prevalencia de la enfermedad del 1%, para tener un poder estadístico de  $\beta=0.80$ .

Se cuenta con 350 pacientes activos en la clínica y por lo menos 25% tiene tratamiento con litio. Además existen ya muestras para otro estudio de pacientes en tratamiento con litio que podrán ser compartidas para el presente estudio (30 pacientes aproximadamente) porque cumplen los criterios de inclusión y porque han sido guardadas y analizadas en el mismo departamento de farmacogenética de la subdirección de investigaciones clínicas del INPRFM donde se realizará el presente estudio.

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio se realizó de acuerdo a los principios generales estipulados en declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). A todos los sujetos y familiares se les solicitó consentimiento informado, mismo en el que se brindó la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable, se otorgó una copia al paciente y se anexó otra al expediente. El no participar en el proyecto no excluyó al paciente de recibir la atención médica necesaria y si se retiró del mismo, no afectó su tratamiento en el Instituto Nacional

de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Los datos generados en la investigación fueron utilizados únicamente con fines científicos (Diario Oficial de la Federación 1983) y no se les dio otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedan a participar, durante la investigación se omitió en las bases de datos los nombres de los pacientes ya que se asignará un código secuencial para el análisis estadístico.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I. En acuerdo a esta ley será un estudio con riesgo mínimo, ya que en los que catalogan de este tipo se incluyen estudios que realicen exámenes psicológicos de diagnóstico y extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos; procedimientos que formaron parte de la metodología de este estudio.

Se considera que la posibilidad de complicaciones es mínima y serían relacionadas a la toma de muestras de sangre venosa, entre estas está infección en sitio de punción y perforación de la vena.

En caso de aquellos pacientes que por alguna razón sean excluidos del estudio, se procederá a destruir el material genético de los mismos.

## 9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	1 trimestre 2015	2 trimestre 2015	3 trimestre 2015	4 trimestre 2015	1 trimestre 2016	2 trimestre 2016
Entrega corrección de protocolo	X					
Comité de Ética en Investigación.	X					
Captura de pacientes	X	X	X	X		
Entrega de primer avance		X				
Entrenamiento en metodologías moleculares y genotipificación de las muestras obtenidas hasta la fecha.			X			
Tratamiento/Toma de muestras y aplicación de escalas	X	X	X	X		
Entrega de segundo avance			X	X		
Entrega de tercer avance						
Análisis de resultados					X	
Entrega de cuarto avance					X	
Entrega de tesis terminada						X
Entrega de tesis impresa						X

## 10.RESULTADOS

### 10.1 Variables sociodemográficas y variables clínicas.

La muestra final consistió en 56 pacientes, quienes cumplían los criterios de inclusión estipulados para la realización de este trabajo. La mayoría de los participantes de este estudio correspondían al sexo femenino (73% vs 27%), teniendo la muestra total un promedio de edad 42,89 años, con años de estudio en promedio de 12,26. Del grupo total de participantes el 67,86% pertenecían a la religión católica, y el 50% de la muestra se encontraba empleado durante el momento del estudio, siendo el estado civil predominante ser soltero (47,27%), seguido por casado (7.27%) (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas.

<b>Variables sociodemográficas</b>		
<b>Genero</b>	Femenino	73% (41)
	Masculino	27% (15)
<b>Religión</b>	Católica	67.86% (38)
	Cristiana	3.57% (2)
	Testigo Jehová	1.79% (1)
	Mormón	1.79% (1)
	Ninguna	20% (14)
<b>Estado civil</b>	Soltero	47.27% (26)
	Casado	27.27% (15)
	Divorciado	9.09% (5)
	Separado	3.64% (2)
	Viudo	1.82% (1)
	Unión libre	10.91% (6)
<b>Situación laboral</b>	Empleado	50% (28)
	Desempleado	21.43% (12)
	Ama Casa	17.86% (10)
	Estudiante	8.93% (5)
	Jubilado	1.79% (1)

La muestra estaba compuesta en su mayoría por pacientes con diagnóstico de TBPI (89% vs 11%), el 17.86% tenía antecedente de sintomatología psicótica en algún momento a lo largo de su padecimiento. Dentro de los participantes que contaban con IRM, el 19% presentaba leucopatías y el 9% presentaba atrofia cortical. Los participantes que contaban con comorbilidad de trastorno por uso de sustancias corresponde al 13% , y con cualquier otra comorbilidad psiquiátrica, ascendía a 46% del total de la muestra (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas

<b>Características clínicas</b>		
<b>Diagnóstico</b>	TBPI	89% (50)
	TBPII	11% (5)
<b>Antecedente de síntomas psicóticos</b>	SI	17.86% (10)
	NO	82.14% (46)
<b>Presencia de leucopatías en IRM</b>	SI	19% (11)
	NO	81% (45)
<b>Presencia de atrofia en IRM</b>	SI	9% (5)
	NO	91% (51)
<b>Trastorno por uso de sustancias</b>	SI	13% (7)
	NO	87% (49)
<b>Comorbilidad psiquiátrica</b>	SI	46.43% (26)
	NO	53.57% (30)

Dentro de las características del TBP, se encontró una edad promedio de inicio del padecimiento de 26.7 años, presentando un mayor número de episodios depresivos 77.7%,

en comparación con los episodios maníacos 69.7%, la presencia de episodios de hipomanía en total correspondió al 16% de la muestra. (Tabla 3)

Tabla 3. Características del TBP.

	Edad Inicio	Número de episodios depresivos	Número de episodios manía	Número de episodios hipomanía
Promedio	26.7	2.46	2.32	0.86
Desviación Estándar	11.9	1.91	1.61	1.16
Coefficiente de Variación	44.55%	77.75%	69.75%	136.11%

## 10.2 Análisis estadístico Escala de Alda

Para la evaluación de la escala de Alda se toman en cuenta los puntajes de la subescala A en la cual se tiene en cuenta la evolución del padecimiento posterior al inicio de Litio y la subescala B en la que se evalúa el apego a tratamiento, tiempo con la medicación a base de litio y la necesidad del uso de otros fármacos. La subescala C no se le asigna puntaje ya que esta es para corroborar el diagnóstico correcto, de no corresponder al diagnóstico se elimina al participante. Se consideran respondedores a Litio, aquellos participantes con puntaje total

$$A \geq 7. \text{ (Tabla 4).}$$

Tabla 4. Resumen estadístico de la escala de Alda.

	<b>Criterio A</b>	<b>B1</b>	<b>B2</b>	<b>B3</b>	<b>B4</b>	<b>B5</b>	<b>Criterio B Total</b>	<b>Criterio Alda Total</b>
<b>Promedio</b>	8,02	0,69	0,37	0,23	0,75	1,05	3,08	5.19
<b>Desviación Estándar</b>	1,19	1,25	0,67	0,50	0,72	0,58	2,34	2,63
<b>Coefficiente de Variación</b>	14,9	179,4	180,2	217,2	95,9	55,5	75,67	50,63
<b>Mínimo</b>	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	-2,0
<b>Máximo</b>	10,0	8,0	2,0	2,0	2,0	2,0	12,0	9,0
<b>Rango</b>	5,0	8,0	2,0	2,0	2,0	2,0	11,0	11,0

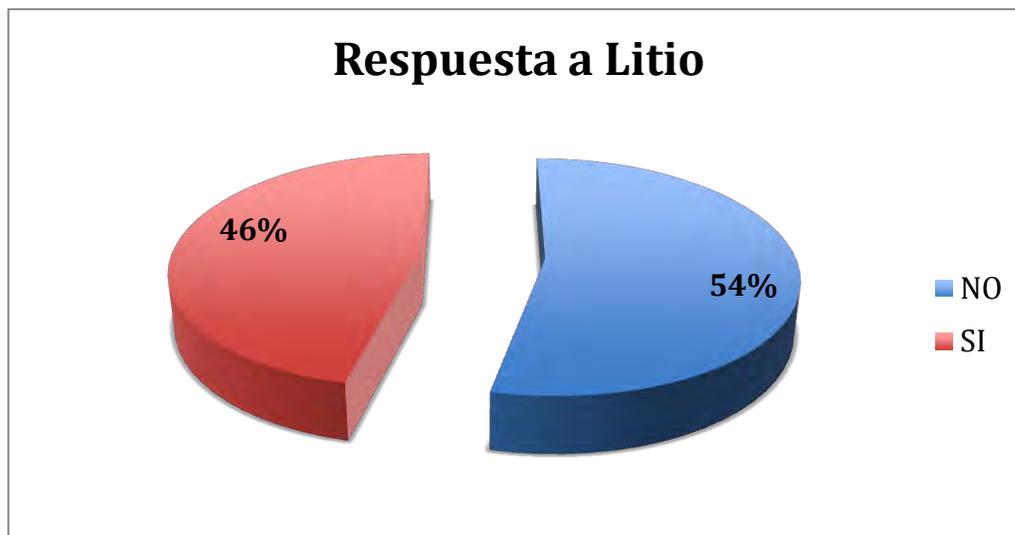
La correlación más fuerte de acuerdo a prueba de Pearson es entre el puntaje total de la Escala de Alda y la subescala B siendo inversa = -0.738, superando la correlación entre el puntaje total de la escala de Alda con la subescala A que es positiva=0.690. En cuanto a ítems específicos de la subescala B, el número 5 tiene la correlación más alta, también negativa = -0.620, todas estas correlaciones teniendo una *p* significativa. (Tabla 5).

Tabla 5. Correlaciones entre puntaje total de Escala de Alda y subescalas A y B e ítems de la subescala B.

	Criterio A	B1	B2	B3	B4	B5	Criterio B Total	Criterio A
<b>Criterio A</b>		-0,26	-0,32	0,05	-0,42	-0,47	-0,45	1,00
		(56)	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)
		0,0497	0,0153	0,6970	0,0014	0,0003	0,0004	0,0000
<b>B1</b>	-0,26		0,39	- 0,0304	0,17	0,29	0,77	-0,26
	(56)		(56)	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)
	0,0497		0,01	0,8239	0,1921	0,0267	0,0000	0,0497
<b>B2</b>	-0,32	0,39		0,1134	0,16	0,41	0,68	-0,32
	(56)	(56)		(56)	(56)	(56)	(56)	(56)
	0,0153	0,0025		0,4054	0,2423	0,0018	0,0000	0,0153
<b>B3</b>	0,05	-0,03	0,11		0,11	0,39	0,37	0,05
	(56)	(56)	(56)		(56)	(56)	(56)	(56)
	0,6970	0,8239	0,4054		0,4082	0,0031	0,0053	0,6970
<b>B4</b>	-0,42	0,17	0,16	0,1127		0,16	0,49	-0,42
	(56)	(56)	(56)	(56)		(56)	(56)	(56)
	0,0014	0,1921	0,2423	0,4082		0,2334	0,0001	0,0014
<b>B5</b>	-0,47	0,29	0,40	0,3884	0,16		0,65	-0,47
	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)		(56)	(56)
	0,0003	0,0267	0,0018	0,0031	0,2334		0,0000	0,0003
<b>Criterio B Total</b>	-0,45	0,76	0,68	0,3677	0,49	0,65		-0,45
	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)		(56)
	0,0004	0,0000	0,0000	0,0053	0,0001	0,0000		0,0004
<b>Criterio A</b>	1,00	-0,26	-0,32	0,0532	-0,42	-0,47	-0,45	
	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)	
	0,0000	0,0497	0,0153	0,6970	0,0014	0,0003	0,0004	
<b>Calificación Alda Total</b>	0,69	-0,30	-0,62	- 0,3639	-0,57	-0,62	-0,74	0,69
	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)	(56)
	0,0000	0,0235	0,0000	0,0058	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Del total de la muestra, el 46%, que corresponde a 26 participantes obtuvieron puntaje en escala de de Alda mayor o igual a 7, catalogándose como respondedores a Litio; los no respondedores corresponden al 54% (30 participantes). Figura 1.

Figura 1. Respuesta a Litio



La respuesta a litio de acuerdo a si los pacientes tenían o no comorbilidad psiquiátrica estuvo a punto de ser significativa con  $X^2=3.8$  ,  $gl=2$ ,  $p=0.0511$ . Con una razón de momios de 4 veces más probabilidad de respuesta a litio si no se tenía una comorbilidad psiquiátrica (Tabla 6).

Tabla 6. Frecuencias para comorbilidad psiquiátrica por respuesta a litio.

	Respondedor a Litio	No respondedor a Litio
<b>Sin comorbilidad psiquiátrica</b>	18	27
	32,14%	48,21%
<b>Con comorbilidad psiquiátrica</b>	8	3
	14,29%	5,36%

### 10.3 Análisis genético

El análisis estadístico de las frecuencias de genotipos y alelos para cada una de las regiones, se realizó mediante chi cuadrada ( $X^2$ ). La distribución de genotipos en la muestra del polimorfismo rs1006737 se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg con una  $p = 0.07$ . La muestra total de participantes se comparó un grupo control de una muestra perteneciente al laboratorio de farmacogenética, observándose diferencias estadísticamente significativas por genotipos entre grupos analizados ( $x^2=23.9$ ,  $gl=2$ ,  $p=0.0001$ ). El análisis por alelos no mostró diferencias entre grupos ( $x^2=0.61$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.56$ ) (Tabla 7).

Tabla 7. Frecuencias de genotipos y alelos del rs1006737 del gen *CACNA1C* en casos y controles.

rs1006737	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			FRECUENCIA DE ALELOS	
	GG	GA	AA	G	A
<b>CASOS (53)</b>	26 (0.49)	18(0.34)	26(0.17)	70(0.66)	36(0.34)
<b>CONTROLES (98)</b>	47(0.48)	44(0.45)	7(0.07)	138(0.70)	58(0.30)

HWE= $X^2=3.12$   $p=0.077$

La distribución de genotipos del polimorfismo rs2370413 se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg con una  $p=0.547$ . La muestra total de participantes se comparó un grupo control de una muestra perteneciente al laboratorio de farmacogenética, no observando diferencias por genotipo y alelos entre grupos ( $x^2=0.79$ ,  $gl=2$ ,  $p=0.68$ ;  $x^2=0.6$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.56$ ) (Tabla 8).

Tabla 8. Tabla de frecuencias de genotipos y alelos del rs2370413 de gen CACNA1C en casos y controles

rs2370413	FRECUENCIA DE GENOTIPOS			FRECUENCIA DE ALELOS	
	CC	CT	TT	C	T
<b>CASOS (52)</b>	14(0.27)	28(0.54)	10(0.19)	56(0.54)	48(0.46)
<b>CONTROLES (100)</b>	34(0.34)	49(0.49)	17(0.17)	117(0.59)	83(0.41)

HWE= $X^2=0.36$  p=0.547

Se realizó la evaluación de las frecuencias para los genotipos y alelos de los polimorfismos rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C, comparando respondedores y no respondedores a Litio en base a la escala de Alda, sin que se encontraran diferencias significativas en los grupos estudiados (Tabla 9).

Tabla 9. Frecuencias de genotipos y alelos de los polimorfismos rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C, en participantes respondedores y no respondedores.

rs1006737	FRECUENCIA GENOTIPOS			FRECUENCIA ALELOS	
	GG	GA	AA	G	A
<b>RESPONDEDORES (25)</b>	14 (0.56)	7(0.28)	4(0.16)	35(0.70)	15(0.30)
<b>NO RESPONDEDORES (28)</b>	12(0.43)	11(0.39)	5(0.18)	35(0.62)	21(0.38)

**Genotipo:  $X^2 0.991$  2gl p=0.609**

**Alelo:  $X^2 0.664$  1gl p=0.414**

rs2370413	FRECUENCIA GENOTIPOS			FRECUENCIA ALELOS	
	CC	CT	TT	C	T
<b>RESPONDEDORES (26)</b>	5(0.19)	14(0.54)	7(0.27)	24 (0.46)	28(0.54)
<b>NO RESPONDEDORES (26)</b>	9(0.35)	14(0.54)	3(0.11)	32(0.62)	20(0.38)

**Genotipo:  $X^2 02.74$  2gl p=0.253**

**Alelo:  $X^2 0.2.48$  1gl p=0.114**

Adicionalmente se realizó la evaluación de las frecuencias para los genotipos y alelos del polimorfismo rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C, comparando respondedores y no respondedores a Litio, eliminando aquellos que tuvieran un puntaje total en el criterio B mayor a 4 (como se ha realizado ya en algunos GWAS para lograr una mayor homogeneidad fenotípica). No se encontraron diferencias significativas en los grupos estudiados, con una  $p = 0.5$  y  $p = 0.31$  respectivamente de acuerdo a los genotipos. Con respecto a los alelos se encontro una  $p = 0.52$  y  $p = 0.23$  (Tabla 10).

Tabla 10. Tabla de frecuencias de genotipos y alelos del rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C en participantes respondedores y no respondedores, eliminado aquellos que tuvieran puntaje en el criterio B total de la escalada de Alda >4.

rs1006737	FRECUENCIA GENOTIPOS			FRECUENCIA ALELOS	
	GG	GA	AA	G	A
RESPONDEDORES (24)	13(0.54)	7(0.29)	4(0.17)	33(0.69)	15(0.31)
NO RESPONDEDORES (14)	5(0.36)	7(0,5)	2(0.14)	17(0.94)	11(0.05)
Genotipo: $X^2$ 1.7 2gl $p=0.5$			Alelo: $X^2$ 0.51 1gl $p=0.52$		

rs2370413	FRECUENCIA GENOTIPOS			FRECUENCIA ALELOS	
	CC	CT	TT	C	T
RESPONDEDORES (25)	5(0.2)	14(0.56)	6(0.24)	24 (0.48)	26(0.52)
NO RESPONDEDORES (13)	5(0.38)	7(0.54)	1(0.08)	17(0.65)	9(0.35)
Genotipo: $X^2$ 2.3 2gl $p=0.31$			Alelo: $X^2$ 1.4 1gl $p=0.23$		

Tabla 11. Por portación de alelos de rs1006737 de gen CACNA1C en pacientes con puntaje en escala de Alda  $\geq 7$ .

<b>rs1006737</b>	<b>Portador G (n=11) c <math>\pm</math> D.E.</b>	<b>No Portador G (n=13) c <math>\pm</math> D.E.</b>	<b>T</b>	<b>p</b>
<b>Respondedor</b>	7.45 $\pm$ 0.66	7.30 $\pm$ 0.48	0.61	0.545
<b>Niveles de Li</b>	0.60 $\pm$ 0.26	0.69 $\pm$ 0.30	-0.74	0.463

Tabla 12. Por portación de alelos de rs2370413 de gen CACNA1C en pacientes con puntaje en escala de Alda  $\geq 7$ .

<b>rs2370413</b>	<b>Portador T (n=19) c <math>\pm</math> D.E.</b>	<b>No Portador T (n=5) c <math>\pm</math> D.E.</b>	<b>T</b>	<b>p</b>
<b>Respondedor</b>	7.45 $\pm$ 0.66	7.30 $\pm$ 0.48	0.61	0.545
<b>Niveles de Li</b>	0.60 $\pm$ 0.26	0.69 $\pm$ 0.30	-0.74	0.463

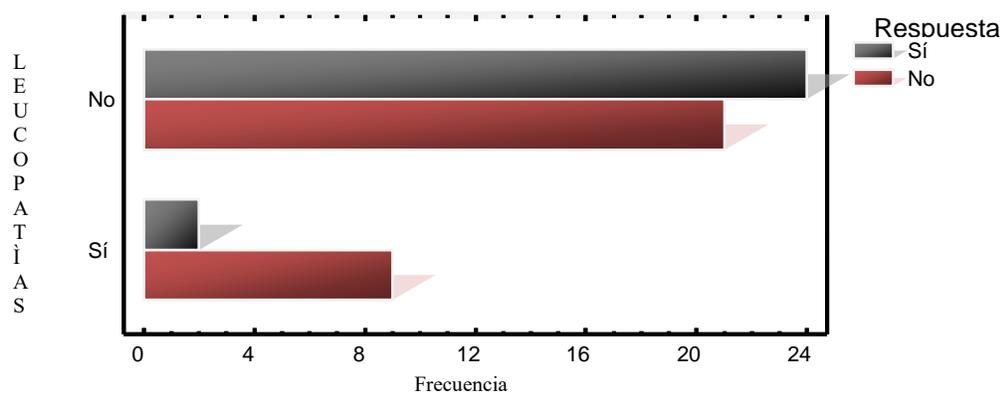
El análisis de desequilibrio de ligamiento entre las dos regiones del gen CACNA1C, mostró que se encontraron en desequilibrio de enlace moderado con un valor de  $D=0.49$  y una  $r^2=0.109$ . En la tabla 13 se muestran los resultados del análisis de frecuencias de haplotipos en pacientes con respuesta y no respuesta a litio. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los haplotipos y la respuesta y no respuesta a litio (Tabla 13).

Tabla 13. Frecuencia de haplotipos de las regiones analizadas del gen CACNAIC entre respondedores y no respondedores a litio

Haplotipos		Frecuencias		OR (95% IC)	P
rs1006737 G/A	rs2370413 C/T	Respuesta (n=26)	No respuesta (n=26)		
G	T	0.42	0.34	Referencia*	-
G	C	0.27	0.27	1.4 (0.5-3.7)	0.468
A	C	0.18	0.33	3.8 (0.8-17.8)	0.089
A	T	0.11	0.05	0.2 (0.02-2.3)	0.225

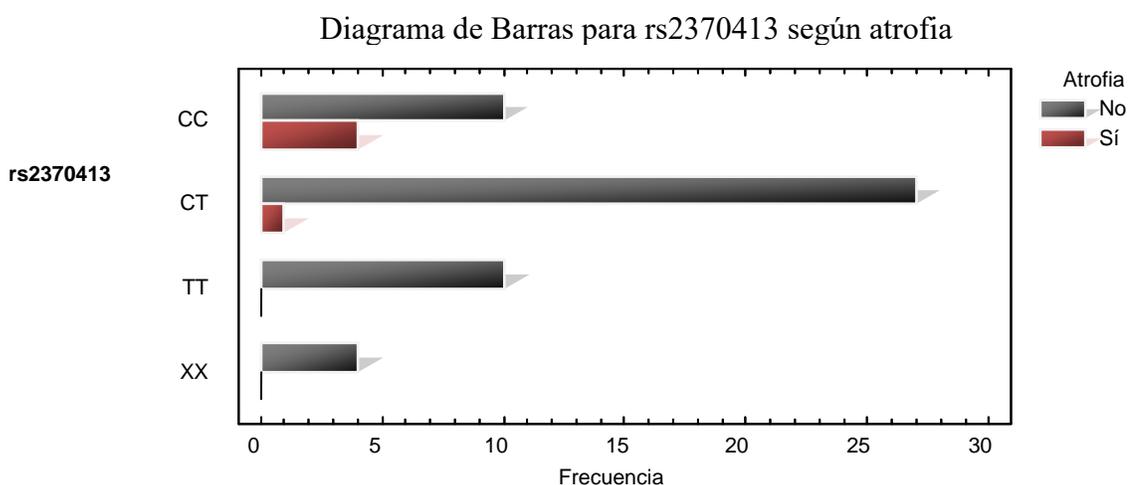
Los pacientes que no tuvieron respuesta al tratamiento con litio (menos de 7 puntos en escala de Alda) tuvieron también más frecuentemente leucopatías:  $X^2=4.39$ , con 1 gl y una  $p=0.036$

Figura 2. Diagrama de barras para respuesta a Litio, según la presencia de Leucopatías.



De manera adicional se realizó un análisis para indagar si existía alguna relación entre las variantes alélicas y la presencia de leucopatías sin que se encontraran resultados significativos.

Cuando se realizó el análisis para indagar si existía alguna relación entre las variantes alélicas y la atrofia cortical de acuerdo a los hallazgos reportados en la IRM de cráneo, se encontró que la variante rs2370413 sí tuvo relación con la atrofia con una  $X^2=9.00$ ,  $gl=3$  y una  $p= 0.029$ . Lo anterior arroja que cuando se tiene el genotipo CC de la variante rs2370413 existe un mayor riesgo de atrofia, con una OR=10.8.



**Tabla de Frecuencias para rs2370413 por atrofia**

Genotipo	Atrofia		Total Fila
	No	Sí	
CC*	10	4	14
	17.86%	7.14%	25.00%
CT	27	1	28
	48.21%	1.79%	50.00%
TT	10	0	10
	17.86%	0.00%	17.86%
XX	4	0	4
	7.14%	0.00%	7.14%
<b>Total por Columna</b>	51	5	56
	91.07%	8.93%	100.00%

## 11. DISCUSIÓN

El trastorno bipolar es una enfermedad psiquiátrica difícil de diagnosticar con precisión, ya que no se cuenta con biomarcadores que apoyen el diagnóstico preciso, esto dificulta el manejo adecuado de los pacientes, sobre todo lo que respecta al TBPII<sup>2</sup>, ya que se puede llegar a un diagnóstico erróneo de depresión o trastornos de personalidad<sup>3</sup>.

En la actualidad se ha reportado que la prevalencia del trastorno bipolar es similar tanto en hombres como en mujeres<sup>60</sup>, pero en el caso de nuestra muestra de estudio hubo un predominio de mujeres con el 73%, con respecto a hombres 27%, este sesgo en cuanto al sexo podría deberse a la diferencia en cuanto a la búsqueda de atención y tratamiento. Con respecto a la edad de inicio promedio del padecimiento, los participantes se encontraban dentro del grupo de edades reportadas en la literatura, con un promedio de edad de 26.69 años, a pesar de que se encontraban participantes con edades de inicio extremas, sin embargo la mayoría de muestra tuvo un comportamiento similar.

Como se ha mencionado previamente el TBP es una enfermedad mental grave, con una amplia prevalencia a nivel mundial del 2-5%<sup>55</sup>, que impone una gran carga para los pacientes y sus familias, y aproximadamente el 10-20% de los pacientes se suicidan en el transcurso de su enfermedad<sup>57</sup>, pero además, el curso episódico, con alteraciones cognitivas y predominio de síntomas depresivos puede generar una gran disfunción laboral, académica y en relaciones de pareja y familiares. El TBP se asocia con deterioro del funcionamiento psicosocial, y un mayor deterioro se observa con frecuencia en etapas posteriores de la enfermedad, la discapacidad funcional no se limita a los períodos sintomáticos y puede permanecer presente en los períodos de eutimia y provocar una discapacidad sostenida. En un estudio de seguimiento, después de dos años, el 98% de los pacientes con un primer episodio de manía había tenido recuperación sintomática, sin embargo sólo el 38% tenían la recuperación funcional. Por lo tanto, la incapacidad de los pacientes con TBP para mantener un adecuado funcionamiento en el área social, laboral y el desarrollo de manera independiente, no está necesariamente relacionada con el estado de los síntomas<sup>62</sup>.

En este sentido, en la muestra de pacientes incluidos para la realización de este trabajo, se encontró que el estado civil predominante era el soltero con 47.27%, lo que corresponde a 26 participantes, en contraste con la edad promedio de la muestra que es de 42.86 años, lo que nos haría esperar que la mayoría de la población se encontrara en una relación de pareja. Con respecto al grado de escolaridad se obtuvo un promedio 12,26 años, lo que correspondería a preparatoria culminada. La mayor parte de la muestra no contaba con escolaridad superior, lo cual se puede correlacionar con lo descrito en la literatura, en la que se describe que los déficits neurocognitivos han sido correlacionados con deterioro funcional del TBP. Los pacientes con pobre estabilidad de la enfermedad presentan un peor rendimiento cognitivo, sobre todo en la memoria verbal y la función ejecutiva, incluso cuando se encuentran en eutimia, lo cual podría ser una de las explicaciones por las cuales esta población alcanza un grado de escolaridad menor que la población general<sup>62</sup>.

Dentro del análisis realizado para este trabajo, se encontró que solo la mitad de la muestra al momento del estudio se encontraba con un empleo remunerado (50%), lo cual está relacionado con el deterioro en la funcionalidad del paciente tanto en el episodio agudo como en las fases de eutimia, en comparación de los controles sanos, como lo describe Chang et. al. 2006, cuando publicaron un estudio en el que se evaluaba la situación laboral de pacientes con TBP en comparación con los controles sin enfermedad mental, este estudio incluyó a 502 participantes con diagnóstico confirmado de TBP por los criterios CIE-9; encontraron que los pacientes con trastorno bipolar tenían empleos con remuneración más baja que los controles, con mayores riesgos de disfunción laboral, antes y después de los episodios de agudización de los síntomas, estos autores sugieren que la situación laboral debe incorporarse como una medida del funcionamiento y la eficacia del tratamiento y la intervención en las prácticas clínicas y de investigación.

Con respecto a las características clínicas del TBP, la mayoría de la muestra correspondía a TBPI con un 89%, lo cual corresponde a lo reportado en la literatura<sup>60</sup>; se encontró un mayor número de episodios depresivos 77.7%, en comparación con los episodios maníacos 69.7%, la presencia de episodios de hipomanía en total correspondió al 16% de la muestra.



en una escala de 10 puntos, la muestra tuvo un promedio de 8.02 con una DE 1.19%, en la calificación del criterio A.

Con respecto al criterio B, establece si existe una relación causal entre la mejora y el tratamiento<sup>59</sup>, el puntaje promedio de la muestra fue de 3.08, sin embargo consideramos relevante resaltar que los criterios que se incluyen en esta subescala pueden tener puntaje alto aun cuando los pacientes han presentado una buena respuesta al manejo del fármaco ya que condiciona que el paciente haya tenido múltiples episodios afectivos previos al uso de la medicación, dando categóricamente puntuación alta a aquellos pacientes en los que se inicio el manejo como primera línea de tratamiento; es categórica en la calificación que se le da al uso de Litio por menos de dos años, aun cuando los pacientes no han vuelto a presentar episodios afectivos y tengan un tiempo menor de uso del medicamento, ya que aquellos pacientes que tienen menos de dos años con la medicación se les asigna puntaje de uno o dos, lo cual aumentará el puntaje total en el criterio B. El uso de medicamentos asociados es otro de los aspectos que pueden generar aumento en la puntuación de la subescala B, ya que si el paciente usa en dosis terapéuticas antipsicóticos, y otros medicamentos como los antidepresivos, se le asigna la puntuación más alta y en nuestro medio, es común el uso combinado de estabilizadores del estado de ánimo con antipsicóticos en aquéllos pacientes con antecedente de sintomatología psicótica, con el fin de protegerlo ante nuevas recaídas. Estos aspectos condicionan que el puntaje total de la subescala B sea más alto de lo esperado, lo cual disminuye el puntaje de la calificación total de la escala (subescala A – subescala B), arrojando de esta forma menos pacientes con respuesta a Litio, aun cuando clínicamente se ha evidenciado una evolución favorable ante el uso de este medicamento.

El criterio C de la escala de Alda es utilizado para corroborar un diagnóstico acertado, se hizo una amplia búsqueda en la literatura sobre la forma en que este impactaba sobre la puntuación total de la escala de Alda, sin encontrar datos al respecto, esto tomando en cuenta que el criterio C confirma el diagnóstico y de no corresponder al diagnóstico esperado (TBP), el participante se debe eliminar automáticamente, por lo cual a esta subescala no se le asigna un puntaje específico.

Del total de los participantes 54%

A  $\geq 7$

consideraron respondedores a litio; lo cual es mayor a lo reportado en la literatura, en donde se encuentra que solo el 30% de los pacientes con diagnóstico de TBP, son respondedores a Litio<sup>62</sup>. De la muestra analizada hubo mayor tendencia a tener respuesta a Litio, a aquellos participantes que no contaban con otra comorbilidad psiquiátrica, con una razón de momios de 4 veces más probabilidad de respuesta a litio si no se tenía una comorbilidad psiquiátrica.

Al realizar el análisis genético, se comparo la muestra obtenida del presente estudio con un grupo control de una muestra perteneciente al departamento de farmacogenetica; se encontró que la muestra tanto para el polimorfismo rs1006737 y rs2370413, se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg, lo cual representa que en la población estudiada los apareamientos se produjeron al azar y no es una muestra que se encuentra sometida a mutación, selección o migración. El análisis de casos y controles mostró asociación entre el rs1006737 y el trastorno bipolar, dado por una mayor frecuencia del genotipo AA (17%) comparado con los sujetos control (7%), lo cual podría sugerir que el gen CACNA1C se encuentra relacionado con la etiología del TBP.

Se realizó la evaluación de las frecuencias para los genotipos y alelos del polimorfismo rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C, comparando respondedores y no respondedores a Litio en base a la escala de Alda, no encontrándose diferencias significativas en los grupos estudiados.

Adicionalmente se realizó la evaluación de las frecuencias para los genotipos y alelos de los polimorfismo rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C, comparando respondedores y no respondedores a Litio, eliminando aquellos que tuvieran un puntaje total en el criterio B mayor a 4, sin que se encontraran diferencias significativas en los grupos. Eliminar del análisis a aquellos participantes con puntaje en subescala B mayor a 4, se hace tomando como referencia un GWAS publicado en enero de 2016, quienes reportaron que el fenotipo

era más confiable si se excluía a todos los individuos con un total B puntuación superior a 4<sup>62</sup>.

Los estudios dirigidos a caracterizar el efecto de CACNA1C sobre la cognición informaron una asociación del SNP rs1006737 con el volumen de la materia gris global en una muestra de 77 adultos sanos<sup>65</sup>. En un estudio realizado por Kempton et al en 2009, se observó una asociación del SNP rs1006737 del gen CACNA1C con el volumen global de la materia gris en 281 individuos sanos, sin embargo no se encontró asociación en los pacientes con diagnóstico de TBP, en una segunda muestra de 304 individuos. Este estudio concluyó que las variantes genéticas en el gen CACNA1C, tiene influencia en volumen del tronco cerebral y no así en el volumen de la materia gris, lo que sugiere una alternativa interesante de un nuevo mecanismo de acción de la variación genética que contribuye a trastornos psiquiátricos. Basados en las hipótesis controversiales que se tienen acerca de los hallazgos en IRM del volumen cortical en pacientes con TBP y la posible asociación con la presencia de variantes genéticas del gen CACNA1C se realizó un análisis para indagar si existía alguna relación entre las variantes alélicas y la presencia de alteración en el volumen de materia gris, encontrando que la atrofia cortical si tuvo asociación con la presencia de la variante rs2370413, con una  $p= 0.029$ , no así la variante rs1006737. Lo anterior arroja que cuando se tiene el genotipo CC de la variante rs2370413 existe un mayor riesgo de atrofia, con una OR=10.8. Este hallazgo antes descrito deberá ser corroborado mediante estudios complementarios, con muestras de mayor tamaño que corroboren la asociación aquí descrita.

Para realizar el cálculo del tamaño de la muestra se utilizo el programa Quanto versión 1.2.3, obteniéndose una  $n=72$  pacientes. Se estableció que existían activos en promedio 350 pacientes en la clínica de trastornos del afecto y se considero que por lo menos el 25% tenía tratamiento con litio, adicional a esto se contaba con muestras de otro estudio de pacientes con diagnóstico de TBP. La inclusión de participantes a este estudio inicio en septiembre del 2015, finalizando en marzo de 2016, sin embargo la muestra total fue de 56 participantes; 8 correspondían a la muestra de pacientes con la que contaba previamente el laboratorio de genética. Una de las limitaciones para la realización de este trabajo es el

tamaño de muestra final obtenido ya que en reportes de la literatura, los grupos de participantes para estudios de esta categoría suelen tener tamaños de muestra más amplios con tiempos mas prolongados para la captación de la muestra, como es el caso del estudio llevado a cabo por Liping Hou et. al. 2016, en el que se utilizaron parámetros similares al nuestro, ya que incluían pacientes con el diagnostico de TBP en quienes se había corroborado el diagnostico a través de los criterios del DSM IV y que se encontraban en manejo con litio, este trabajo incluyo un total de 2563 pacientes, obtenidos de 22 lugares participantes en el Consorcio Internacional de Genética de Litio (ConLiGen), por lo cual nuestro reducido tamaño de muestra pudo limitar la obtención de resultados específicos de asociación. Es importante resaltar que la captación de participantes se vio limitada en el contexto de que un amplio número de pacientes con diagnóstico de TBP en manejo con Litio, tienen de manera adicional medicación con anticomociales como lo es el Valproato de Magnesio y la Lamotrigina, lo cual era uno de los criterios de exclusión de este estudio.

## 12. CONCLUSIONES

- Se encontró una mayor frecuencia del genotipo AA del rs1006737 en pacientes comparado con controles, sugiriendo que el gen se encuentra relacionado con la susceptibilidad para desarrollar trastorno bipolar.
- La evaluación de las frecuencias de genotipos y alelos de los polimorfismo rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C, comparando respondedores y no respondedores a Litio en base a la escala de Alda, no encontró diferencias significativas.
- Eliminando a los pacientes con un puntaje total en el criterio B de la escala de Alda mayor a 4 no se encontraron diferencias en la respuesta a tratamiento con litio de acuerdo a los genotipos y alelos del polimorfismo rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C
- Es común el uso combinado de estabilizadores del estado de ánimo con antipsicóticos en aquellos pacientes con antecedente de sintomatología psicótica, con el fin de protegerlos ante nuevas recaídas, lo cual condicionó puntajes más altos en la subescala B de Alda.
- La variante variante rs2370413 del CACNA1C tuvo relación con la atrofia cortical, en la muestra estudiada, siendo más frecuente en los portadores del genotipo CC.

## BIBLIOGRAFIA

1. Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 364–66.
2. WHO. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization, 2008.
3. Goodwin FK, Jamison KR, Ghaemi SN. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 2007.
4. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. New York: E & S Livingstone, 1921.
5. Leonhard K, Beckmann H. Classification of endogenous psychoses and their differential etiology, 2nd edn. New York: Springer, 1999.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM 5. Washington: American Psychiatric Association, 2014.
7. WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.
8. Merikangas KR, Jin R, He JP et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 241–251.
9. Bertelsen A. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1987; 130: 330–351.
10. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neurosci* 2009; 164: 331–343.
11. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization. Geneva: 2008.
12. Medina-mora M, Borges G, Muñoz CL, Benjet C, Jaimes JB, Bautista CF, et al. Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003; 26(4):1–16.
13. Ehnvall A, Agren H. Patterns of sensitisation in the course of affective illness. A life-charting study of treatment-refractory depressed patients. *J. Affect* 2002;70(1):67–75.
14. Mary L Phillips, David J Kupfer. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future

- directions. *Lancet* 2013; 381: 1663–71.
15. Benabarre A, Vieta E, Martinez-Araán A, García- García M, Martín F. Alte bipolar. *Re Psiquiatría Fac Med arna* 2003;30(2):64-74
16. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull* 2007; **33**: 893–904.
17. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; **13**: 833–57.
18. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012; **379**: 1045–55.
19. de Almeida JR, Phillips ML. Distinguishing between unipolar depression and bipolar depression: current and future clinical and neuroimaging perspectives. *Biol Psychiatry* 2013; **73**: 111–18.
20. Versace A, Almeida JR, Quevedo K, et al. Right orbitofrontal corticolimbic and left corticocortical white matter connectivity differentiate bipolar and unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2010; **68**: 560–67.
21. Macritchie KAN, Lloyd AJ, Bastin ME, et al. White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2010; **196**: 52–58.
22. Almeida JR, Versace A, Mechelli A, et al. Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biol Psychiatry* 2009; **66**: 451–59.
23. Bertocci MA, Bebko GM, Mullin BC, et al. Abnormal anterior cingulate cortical activity during emotional n-back task performance distinguishes bipolar from unipolar depressed females. *Psychol Med* 2012; **42**: 1417–28.
24. Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, et al. (2011) Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry* 69: 326–335.
25. Goes FS. Genetics of Bipolar Disorder: Recent Update and Future Directions. *Psychiatr Clin North Am.* 2016 Mar;39(1):139-55.

26. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 405–411
27. McQueen MB, Devlin B, Faraone SV et al. Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 582–595
28. Gurling H, Rifkin L. Genetic aspects of affective disorders. In: Horton KW, Katona C eds. *Biological Aspects of Affective Disorders*. London: Academic Press, 1991: 305– 329
29. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012; 491(7422):56–65.
30. Faraone SV, O'Donovan M, Mowry PA, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008; 40: 1056–1058.
31. Sklar P, Ripke S, Scott LJ et al. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011; 43: 977–983.
32. Wellcome Trust Case Control Consortium, Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447(7145):661–78.
33. Cichon S, Muhleisen TW, Degenhardt FA, et al. Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 2011;88(3):372–81.
34. Muhleisen TW, Leber M, Schulze TG, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun* 2014;5:3339.
35. Wen-Chi Jan, Shi-Yi Yang, Li-Chung Chuang, Ru-Band Lu, et al. Exploring the associations between genetic variants in genes encoding for subunits of calcium channel and subtypes of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 157 (2014) 80–86.
36. Faraone SV, O'Donovan M, Mowry PA, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder.

- Nat Genet 2008; 40: 1056–1058.
37. Sklar P, Smoller JW, Fan J et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 558–569.
  38. Consortium WTCC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661–678.
  39. Smoller JW, Craddock N, Kendler K et al. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013; 381: 1371–1379.
  40. Group PGCBWD. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011; 43: 977–983.
  41. Roussos P, Giakoumaki SG, Georgakopoulos A, Robakis NK, Bitsios P. The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males. *Bipolar Disord* 2011; 13: 250–259.
  42. Jogia J, Ruberto G, Lelli-Chiesa G et al. The impact of the CACNA1C gene polymorphism on frontolimbic function in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 1070–1071.
  43. Tesli M, Koefoed P, Athanasiu L et al. Association analysis of ANK3 gene variants in nordic bipolar disorder and schizophrenia case–control samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 969–974.
  44. Franke B, Vasquez AA, Veltman JA et al. Genetic variation in CACNA1C, a gene associated with bipolar disorder, influences brainstem rather than gray matter volume in healthy individuals. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 586–588.
  45. Kempton MJ, Ruberto G, Vassos E et al. Effects of the CACNA1C risk allele for bipolar disorder on cerebral gray matter volume in healthy individuals. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 1413–1414.
  46. CACNA1C Gene(Protein Coding) Calcium Channel, Voltage-Dependent, L Type, Alpha 1C Subunit <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CACNA1C>.
  47. Reference SNP (refSNP) Cluster Report:  
rs1006737 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=cacna1c+rs1006737>.

48. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs2370413.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=cacnalc+rs7297582%3A>.
49. Sala R, Strober MA, Axelson DA, et al. Effects of comorbid anxiety disorders on the longitudinal course of pediatric bipolar disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(1):72–81.
50. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*. 2002;63:942–7.
51. Salloum NC, McCarthy MJ, Leckband SG, et al. Towards the clinical implementation of pharmacogenetics in bipolar disorder. *BMC Med* 2014;12:90.
52. Garnham J, Munro A, Slaney C et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *J. Affect. Disord.* 104 (1-3), 185 – 190 (2007).
53. Merinkangas KR, Tohen M. Epidemiology of bipolar disorder in adults and children. In: Tsuang MT, Tohen MT, Jones PB, editors. *Textbook in psychiatric epidemiology*. Chichester: John Wiley and Sons; 2011. p. 329–42.
54. Ewald H, Wang AG, Vang M, et al. A haplotype-based study of lithium responding patients with bipolar affective disorder on the Faroe Islands. *Psychiatr Genet*. 1999;9:23–34.
55. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behavior. *Bipolar Disord*. 2002;4(Suppl. 1):21–5.
56. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T, et al. Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2015;172(7):638–46.
57. Fk N k VL ML . A w ' ( ) : rethinking bipolar disorder from a longitudinal perspective. *Mol Psychiatry* 2015.
58. Garnham J, Munro A, Slaney C et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *J. Affect. Disord.* 104 (1-3), 185 – 190 (2007).
59. Angst J, Sellaro R. Historical Perspectives and Natural History of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*. 2000; 48 (445–457).
60. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesías B, Basurte I, Rentero D. Bipolar disorder and

substance use disorders. Madrid study on the prevalence of dual disorders/pathology. 2016 Mar 2:782.

61. Hou, Urs Heilbronner, Franziska Degenhardt. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. Vol 387 March 12, 2016.
62. Vasconcelos-Moreno MP, Bücken J, Bürke KP. Cognitive performance and psychosocial functioning in patients with bipolar disorder, unaffected siblings, and healthy controls. *Rev Bras Psiquiatr.* 2016.
63. Rej S1, Butters MA, Aizenstein HJ. Neuroimaging and neurocognitive abnormalities associated with bipolar disorder in old age. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014 Apr;29(4):421-7.
64. Beyer J., Young R., Kuchibhatla M. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry.* 2009; 21(4): 394–409.
65. Kempton MJ, Ruberto G, Vassos E, Tatarelli R, Girardi P, Collier D, Frangou S (2009): Effects of the CACNA1C risk allele for bipolar disorder on cerebral gray matter volume in healthy individuals. *Am J Psychiatry* 166:1413–1414.

# ANEXO 1



## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL RESGUARDO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Proyecto: *Depresión, Bipolaridad y DRT: estudio multidisciplinario con perspectiva de género*

Adendum: *“Estudio de asociación entre los polimorfismos rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C y la respuesta al tratamiento con Litio, en pacientes con Trastorno Bipolar.”*

Usted aceptó participar en el presente estudio que tiene como objetivo investigar sólo algunos de los genes conocidos (*CACNA1*, *SLC6A4*, *BDNF*, *DISC1*, *NR-C1*, *COMT*) que se encuentran relacionados con la respuesta al tratamiento de la enfermedad que padece. Sin embargo, existen otros genes que también podrían estar involucrados en el desarrollo de dicho padecimiento. De tal manera, se le invita a que su muestra sea almacenada por 5 años en el departamento de Farmacogenética, bajo el resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín, para que en un futuro sean analizados otros genes que en este momento no están disponibles en el laboratorio. Cumpliendo los 5 años, su muestra será destruida.

Su muestra será manejada por medio de códigos numéricos que hacen imposible su identificación. La información de su número de identificación solo será registrada en formatos de investigación bajo resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín. Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad no será revelada.

Si usted no desea que su muestra quede almacenada, ésta se destruirá inmediatamente después de concluir el análisis de los genes propuestos para el presente estudio, sin que se vea afectada la atención médica que recibe de esta institución.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, por favor comuníquese con la Investigadora principal la Dra. Claudia Becerra Palars al teléfono 4160-5326 o al Departamento de Farmacogenética al teléfono 4160-5075 en horarios regulares de trabajo de lunes a viernes.

Estoy de acuerdo en que el material genético sea almacenado en el departamento de farmacogenética para futuros estudios:

Si  No

Firma del participante: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

## ANEXO 2



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### **“Estudio de asociación entre los polimorfismos rs1006737 y rs2370413 del gen CACNA1C y la respuesta al tratamiento con Litio, en pacientes con Trastorno Bipolar.”**

Por este medio le estamos invitando a participar en la investigación que le hemos descrito previamente, su decisión debe ser voluntaria y en caso de no estar de acuerdo puede manifestarlo sin problema. Además, le pedimos que lea detenidamente la siguiente información antes de decidir si acepta ó no participar.

El trastorno bipolar, la depresión y la depresión resistente a tratamiento son padecimientos que pueden originarse por diversas situaciones. Desde el hecho de tener cierta predisposición genética hasta las situaciones que vamos viviendo en la vida, podrían llevarnos a sufrir un problema de este tipo. Incluso el hecho de ser hombre o mujer y el rol que la sociedad nos exige cumplir por serlo, pueden llevar a que presentemos alguno de estos padecimientos o a que los mismos se puedan agravar, o no respondamos fácilmente a los tratamientos. En la vida, podemos estar sometidos a situaciones diferentes por ser mujeres o por ser hombres, y esto puede llevar a que la depresión o bipolaridad se agraven. Incluso algunos estudios han demostrado que las hormonas o el hecho de embarazarse, el período después a que nace el bebé o el cambio a la menopausia podrían modificar el curso de nuestra enfermedad. A pesar de que lo anterior parece ser muy claro, no contamos con toda la evidencia científica que apoye el hecho de que el origen o la evolución de la depresión o trastorno bipolar se modifiquen por todas las causas anteriores. Por eso, hemos decidido llevar a cabo este trabajo de investigación.

El propósito de este estudio es investigar si el hecho de ser mujer o ser hombre, o las condiciones a las que estamos expuestos por el hecho de serlo influye en el inicio, curso y respuesta al tratamiento de la

depresión o del trastorno bipolar. Para conocer eso estamos invitando a todos los pacientes que tienen depresión, trastorno bipolar o depresión resistente a tratamiento y necesitamos realizarle una serie de preguntas que tienen que ver con la edad de inicio de su padecimiento, el curso que ha tenido, el número y características de los episodios que ha tenido, las condiciones adversas de vida a la que ha estado sometido, sus antecedentes psiquiátricos personales y familiares. En caso de ser mujer la etapa de su ciclo reproductivo en que se encuentra, así como el número de embarazos y partos que ha tenido. También le pediremos que nos llene algunos cuestionarios en relación a su estado de ánimo y su calidad de vida. Además le solicitaremos una muestra sanguínea adicional a la que su médico le solicite, para realizarle estudios hormonales y de genética; y le solicitaremos un ultrasonido de ovario. Nosotros no haremos ninguna modificación de sus tratamientos, eso corresponde a su médico tratante, sin embargo tendremos un registro preciso de lo que usted esté tomando aún cuando se trate de medicamentos que le han indicado por algún otro problema médico. La entrevista inicial que se le realice para este estudio, no tendrá duración mayor a una hora y la haremos el día que usted venga a su consulta o en cualquier otra fecha que usted prefiera, con la finalidad de que no sea pesado para usted participar en este estudio. De igual manera la muestra que

se le tome para este trabajo será el mismo día y con el mismo piquete de los análisis de laboratorio que le solicite su médico.



De esta muestra sanguínea se espera tener dolor mínimo y en ocasiones un pequeño moretón, el personal de laboratorio está capacitado y toma las medidas necesarias para que usted no corra riesgos por esta toma de sangre. Solamente agregaremos 5 mililitros (como una cucharadita de café) a lo que le solicite su médico. Se le entregará una hoja adicional en la que usted acepta que se realicen estudio de sus genes, en caso de que usted esté de acuerdo deberá firmarla, pero también puede negarse a esta parte del estudio sin ningún problema. De igual manera podrá aceptar que su muestra de sangre sea guardada para estudios posteriores o solicitar que sea desechada inmediatamente (formato adicional: carta de consentimiento informado para el resguardo de muestras biológicas). En el caso del ultrasonido usted debe saber que es un estudio no doloroso, que se concluye en no más de 30 minutos y no conlleva riesgos.

En el caso de que se sienta cansado y ya no desee continuar con la entrevista o los cuestionarios le pedimos que nos lo haga saber y reprogramamos su cita. Los resultados obtenidos de sus estudios de laboratorio se los haremos saber en cuanto contemos con ellos.

Después de esta entrevista inicial tendremos sesiones de evaluación cada seis meses, y serán de las mismas características que comentamos para las anteriores en cuanto a tiempo y preguntas que se le realice, así como cuestionarios que se le apliquen y toma de muestra sanguínea.

El beneficio que puede tener de este estudio es que tendremos un registro más preciso de su estado de salud y que podremos identificar las situaciones que a usted en particular le pueden afectar más y pueden agravar su padecimiento, así como la forma en que responde a los medicamentos. De tal manera que podremos identificar mejor en qué tipo de circunstancias debemos ser más precavidos (por ejemplo, sí usted es mujer, cuando acaba de nacer su bebé). Estos registros y la toma de sangre específica para este estudio (pruebas genéticas y hormonales) serán completamente gratis para usted. De igual manera usted contará con sus resultados del perfil hormonal y del ultrasonido ovárico, que igualmente será gratis para usted. Pero en el caso de que usted necesite otros estudios o ser hospitalizado, de acuerdo a la indicación de su médico tratante, los gastos deberán ser cubiertos por usted. Únicamente los estudios de laboratorio necesarios para el proyecto y las citas relacionadas serán gratuitos para Usted. También sus medicamentos deberán ser comprados por usted.

**Codigo de Estudio**

**Iniciales del participante**

**Fecha**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
DD/MM/AAAA



Por favor conteste lo siguiente:

¿Estaría usted de acuerdo en que durante el estudio consultemos su expediente para recabar información sobre la evolución de su padecimiento?

Sí

No

¿Estaría usted de acuerdo en que la información obtenida en este estudio sea compartida con su médico tratante, con el fin de que su médico esté enterado de los estudios y utilice esta información en su tratamiento y seguimiento?

Sí

No

Con su participación usted contribuirá a conocer mejor los factores que influyen en el inicio, curso y pronóstico de la depresión y el trastorno bipolar.

Su participación es completamente voluntaria. En el caso de que no desee participar no se tendrá ningún a consecuencia, su atención seguirá siendo de la misma calidad. Además, si en algún momento usted decide que ya no desea continuar participando, podrá abandonar el estudio sin que eso tenga consecuencias en su atención. Usted continuará siendo paciente de este instituto como cualquier otro, siguiendo los lineamientos de todos los pacientes. Puede sentirse en confianza debido a que toda la información que nos proporcione no podrá ser consultada por nadie más que los investigadores que trabajamos en este proyecto y al momento en que publiquemos los resultados jamás utilizaremos su nombre ni ningún otro dato que pueda revelar su identidad.

Puede usted preguntar a su médico y a los investigadores 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 y los investigadores 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. Claudia Becerra Palars Tel: 41605326

Dr. Hiram Ortega Tel: 41605443

I N “R F M ñ z” z M x -  
Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la delegación Tlalpan. Tercer piso de la torre de Especialidades. En la Clínica de Trastornos Afectivos, de 08:00 a 17:00 horas



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

**“Estudio de asociación entre los polimorfismos rs1006737 y rs7297582 del gen CACNA1C y la respuesta al tratamiento con Litio, en pacientes con Trastorno Bipolar.”**

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.**

---

NOMBRE DEL PARTICIPANTE	FIRMA	FECHA Y LUGAR
-------------------------	-------	---------------

---

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	FIRMA	FECHA Y LUGAR
-----------------------------------	-------	---------------

---

TESTIGO DE LA PRESENTACIÓN ORAL	FIRMA	FECHA Y LUGAR
---------------------------------	-------	---------------

---

TESTIGO	FIRMA	FECHA Y LUGAR
---------	-------	---------------