



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS  
CIRCADIANOS Y EL TRASTORNO BIPOLAR**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:**

**GUSTAVO ROJAS ANDRADE**



**DIRECTORA: DRA. ADRIANA DÍAZ ANZALDÚA  
ASESOR: DR. MARIO AGUSTÍN ALTAMIRANO  
LOZANO**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**MAYO 2018**



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y al cuerpo docente que me formó como biólogo. También al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz y su personal que me acogió, ayudó y permitió mi desarrollo como parte de un equipo de investigación. Sin duda a estas instituciones, y a las personas pertenecientes a éstas, de las que aún sigo aprendiendo siempre tendrán un lugar en mi “mente”.

Quiero expresar también mi gratitud y respeto a la Dra. Adriana Díaz Anzaldúa, una gran amiga, compañera y mentora, que siempre demuestra un gran carácter humano y compromiso. —¡Muchas gracias por el apoyo y paciencia (y lo que falta en tiempo y paciencia)! Siempre contaré con usted, como usted cuenta conmigo—.

Al Ing. José Octavio Hernández Lagunas, un buen amigo, mentor y compañero que también me apoyó en momentos cruciales. —Por los momentos que pasaron y los que vienen, un abrazo. ¡Muchas gracias!—.

A Liliana Soto, Clarita, Ana y Martha, miembros y amigos en exceso amables en del INPRFM.

A esos buenos amigos, “mosqueteros”, un gran y divertido equipo de trabajo y de juego en la FESZ. Salvador, Brenda, Belén, Vic y todos los miembros del equipo de baloncesto. «¡Uno para todos y B. para todos!».

También a esa pequeña persona que me apoyó en mis locuras y estudios, que con su esfuerzo me regaló un libro en especial que ha sido un gran apoyo en el desarrollo de la tesis. «Después de leer un libro, uno no vuelve a ser el mismo».

A los autores de esas grandes obras que me inspiraron en las distintas ramas de ciencias. Aunque algunos ya no están con nosotros, sus letras aún inspiran a tantas personas a nunca dejar de aprender, a leer, a escuchar, vivir y ver las cosas de una manera diferente.

Por último, mis agradecimientos a aquellas personas que de alguna u otra manera contribuyeron para dar término a esta obra.

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Trinidad Rojas y Efigenia Andrade, quienes batallaron (y a veces aún lo hacen) con sus pequeños rebeldes para tener una buena formación. De ustedes sigo aprendiendo y quizá nunca dejaré de hacerlo. ¡Gracias por su apoyo!

A ese pequeño hermano molesto que de uno u otro modo siempre está ahí, ayudando, molestando, inspirando, incomodando... pero ahí, como un hermano.

No soy una persona muy expresiva, pero a ustedes los amo como quizás no podrían entender.

## CONTENIDO

Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
El Trastorno bipolar.....	2
Estudio de los ritmos circadianos.....	3
El sueño en los trastornos mentales.....	4
Genética de los ritmos circadianos.....	5
El gen <i>CLOCK</i> .....	6
Los genes <i>PER</i> .....	7
El gen <i>ROR-β</i> .....	7
El gen <i>TIM</i> .....	8
Justificación.....	9
Hipótesis de trabajo.....	10
Objetivos.....	10
Metodología.....	11
Purificación de DNA de un raspado bucal usando el Kit de células bucales Gentra Puregene.....	11
Purificación de DNA para 4 mL de sangre completa utilizando el Kit para DNA de la compañía FlexiGene.....	13
PCR punto final.....	14
PCR tiempo real.....	14
Genotipos.....	14
Cuestionarios.....	15
Análisis estadístico.....	16
Resultados.....	17
I. Características de los participantes.....	17
II. Diferencias en los cronotipos y calidad de sueño de acuerdo con el tipo de TBP y el sexo.....	18
III. Calidad de sueño en los cronotipos.....	21
IV. Cronotipos en el TBP.....	22
V. Frecuencia alélica y genotípica.....	22
VI. Polimorfismos, cronotipos y calidad de sueño.....	24
VII. Genética y TBP.....	29
Discusión.....	34
Conclusiones.....	38
Bibliografía.....	39
Anexos.....	46

## LISTADO DE ABREVIATURAS

OMS - Organización Mundial de la Salud

TM - Trastornos mentales

TBP - Trastorno bipolar

DSM-5 - Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ª versión (por sus siglas en inglés)

NSQ - Núcleo supraquiasmático

*ARNTL* - Gen “Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like” (también conocido como *BMAL*)

*CLOCK* - Gen “Circadian Locomotor Output Cycles Kaput”

*GSK 3 $\beta$*  - Gen “Glycogen Synthase Kinase 3 Beta”

*PER* - Gen “Period Circadian Clock”

*ROR- $\beta$*  - Gen “RAR-Related Orphan Receptor- $\beta$ ”

*TIM* - Gen “Timeless Circadian Clock”

ADN - Ácido desoxirribonucleico

SNP - Variantes un solo nucleótido (por sus siglas en inglés)

A - Adenina

T - Timina

C - Citosina

G - Guanina

INPRFM - Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

H-Ö - Horne & Östberg

PSQI - Índice de calidad subjetiva de sueño de Pittsburgh

H<sub>0</sub> - Hipótesis nula

H<sub>A</sub> - Hipótesis alterna

OR - Odds Ratio

K-S – Kolmogorov-Smirnov

LA - Los Ángeles

## RESUMEN

El trastorno bipolar (TBP) es una de las múltiples condiciones psiquiátricas que afectan a millones de personas en la actualidad. Este es un trastorno multifactorial con diferentes componentes genéticos de susceptibilidad y de otra índole, que pueden ocasionar variabilidad en la sintomatología clínica.

En personas con TBP se han observado anomalías en los ciclos de sueño-vigilia, eventos de duración periódica cercana al día. Estas anomalías en el sistema circadiano de regulación del sueño permanecen incluso en los periodos en los que no se presentan los episodios afectivos.

*CLOCK*, *TIM*, *PER3*, entre otros, son genes que forman parte del un circuito regulador de los sistemas orgánicos circadianos. El estudio de los genes que subyacen a la maquinaria molecular que regula los ciclos circadianos puede ayudar a comprender la variabilidad y la etiología del trastorno.

Método: Se incluyeron 134 participantes con TBP, reclutados del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. A 50 de ellos se les midió la calidad de sueño y se les clasificó de acuerdo con su cronotipo como matutino, carácter indefinido o vespertino. Los participantes fueron genotipificados para 6 polimorfismos del gen *CLOCK* y un polimorfismo de *TIM*, *PER3* y *ROR-β*. Fueron evaluadas las posibles relaciones entre los polimorfismos, la calidad de sueño, cronotipos y el TBP.

Resultados: No se determinó ninguna diferencia entre los cronotipos en las características del TBP ni en la calidad subjetiva de sueño. Diferencias en las edades de los participantes ( $Z=2.681$ ,  $p=0.007$ ) fueron determinadas entre los tipos de TBP. Diferencias en las frecuencias de los cronotipos se asociaron al rs774026 ( $p=0.014$ ); este polimorfismo también se asoció a otras características circadianas y de calidad de sueño. Todos los genes estudiados se asociaron a características circadianas y de calidad de sueño. Diferencias en la edad de inicio de episodios afectivos se identificaron entre los genotipos de rs6832769 y rs11932595. Los marcadores rs12649507 y rs4864548 se asociaron con el tipo de TBP ( $p=0.028$  y  $p=0.031$ )

Conclusiones: El tipo de TBP no tiene implicaciones en variaciones cronotípicas. Los polimorfismos en genes circadianos implican variaciones en las características del sueño y del cronotipo. Existen variaciones genéticas circadianas que se relacionan a diferencias en las características del TBP.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su Informe sobre la Salud en el Mundo de 2001, reportó que aproximadamente 450 millones de personas padecían uno o más trastornos mentales (TM) o de comportamiento y que había una prevalencia cercana al 10% en población adulta, independientemente del momento de estimación. Sin embargo, el presupuesto para la salud mental en la mayoría de los países es menor al 1% del gasto total en salud<sup>[1, 2]</sup>. Además, en 2003 publicó que 28.6% de la población mexicana no institucionalizada, de entre 18 y 65 años de edad, presentó alguno de los 23 trastornos mencionados en este informe, al menos una vez en su vida<sup>[3]</sup>.

El mantenimiento de la salud mental es indispensable para la adecuada interacción entre los miembros de una comunidad o población; no obstante, existen múltiples factores biológicos, ambientales y sociales que incrementan el riesgo de desarrollar TM, que son condiciones clínicamente significativas, asociadas con el estrés y la discapacidad que conducen a un mayor riesgo a la muerte prematura, dolor o una importante pérdida de autonomía<sup>[4]</sup>.

Hay grandes retos a la salud pública entorno a los TM, desde su identificación y la valoración del estado de salud mental del individuo hasta el tratamiento, los prejuicios que conlleva ser diagnosticado con una enfermedad mental, los cambios conductuales que presentan las personas que padecen dichas enfermedades y la repercusión de éstos en las actividades cotidianas, entre otros<sup>[2, 5-7]</sup>. Todo esto trasciende, no sólo a la persona que lo padece; los círculos sociales inmediatos a ella se ven severamente afectados y, en una vista más panorámica, la afección llega a otros niveles sociales.



## **ANTECEDENTES**

### **El trastorno bipolar**

El trastorno bipolar (TBP) es una condición psiquiátrica crónica, caracterizada por los cambios en humor, actividad y energía<sup>[8-10]</sup>. En el TBP se presentan episodios de depresión mayor y manía o hipomanía, en los cuales ocurren modificaciones en el pensamiento y en el comportamiento<sup>[8, 11]</sup>. En el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales 5 (DSM-5) se clasifica a este trastorno en dos categorías con base en su sintomatología: TBP-I y TBP-II<sup>[8]</sup>. Cualquiera de los episodios se caracteriza por un estado de ánimo claramente diferenciado de lo habitual. Un episodio maniaco tiene como sintomatología una autoestima exagerada con ideas de grandeza, disminución de sueño, experiencia subjetiva de pensamiento acelerado o fuga de ideas, agitación psicomotora o aumento de actividad intencionada, entre otras; en estos episodios suele haber un deterioro social o laboral y el internamiento de la persona en un hospital es común, para prevenir daños a sí misma o a los demás o porque hay síntomas psicóticos (alucinaciones o ideas delirantes). La sintomatología de un episodio hipomaniaco es muy similar a la sintomatología en manía, pero de acuerdo con el DSM 5 “el episodio no es lo suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni síntomas psicóticos”. En un episodio depresivo, la sintomatología incluye sentimientos de desesperanza, la pérdida o aumento de apetito y/o del sueño, la fatiga, la baja autoestima y la dificultad para concentrarse; esta sintomatología pueden causar también deterioro social y/o laboral<sup>[8]</sup>.

Entre los factores biológicos que contribuyen al TBP, la genética desempeña un papel crucial. El TBP es uno de los TM con mayor carga genética, además de que muchas variantes de susceptibilidad se comparten con otros trastornos psiquiátricos. Afecta aproximadamente a 2.4% de la población a nivel mundial y en México hay una tasa de 0.9 y 1.1% de episodios maniacos e hipomaniacos respectivamente<sup>[3, 12]</sup>.

Las causas biológicas y ambientales del desarrollo y progresión del TBP atribuidas en diversos estudios son diversas. La contribución poligénica que conduce a una mayor susceptibilidad para desarrollar el trastorno, alteraciones de los ritmos circadianos, cambios en los sistemas de neurotransmisión, alta susceptibilidad a factores causantes de estrés, entre otras, se han asociado al TBP<sup>[10, 13-15]</sup>.

## **Estudio de los ritmos circadianos**

Los ritmos circadianos son ciclos con una periodicidad cercana al día, en la cual se llevan a cabo diversos procesos en todo organismo<sup>[16, 17]</sup>. Explicando de una manera reduccionista, la adaptación a los ciclos de luz-oscuridad se dio con el desarrollo de estructuras que detectan o predicen los cambios lumínicos, o que sincronizan los procesos fisiológicos a los cambios ambientales ocasionados por la transición de día-noche<sup>[18, 19]</sup>. Algunas de estas estructuras, que han sido esenciales para la adaptación de la vida en nuestro planeta, son las que ocasionan ciclos de sueño-vigila (otros autores los nombran como ciclos de “actividad-reposo”, sin embargo no es aplicable en múltiples organismos debido a que el sueño no es un estado de baja actividad). Estos ciclos son también determinantes en la regulación de los procesos que permiten un equilibrio dinámico circadiano.

Los ritmos circadianos han sido objeto de estudio en la psiquiatría en relación con diferentes trastornos; esto debido a que la desregulación del organismo en cuestiones cronológicas afecta significativamente el funcionamiento del mismo y a que se han identificado componentes genéticos propios de esta ritmicidad circadiana, compartidos entre uno y otro trastorno, que podrían inferir cierta susceptibilidad para el desarrollo o evolución de los mismos<sup>[20]</sup>. Sin embargo, antes de profundizar en esto, se debe definir la ritmicidad circadiana y hacer un breve resumen de estudios de ésta.

Diversas especies, incluyendo al humano, presentan rigurosamente ciclos de actividad-reposo próximos a las 24 horas y a los cambios de intensidad lumínica supuestos por la condición de luz-oscuridad<sup>[21-25]</sup>. El hecho de que diversas especies estén adaptadas a ritmos circadianos de actividad-reposo ha ocasionado que investigadores estudiaran esta adaptación de carácter endógeno desde una base genética-molecular, sugiriendo y afirmando que hay un reloj biológico circadiano. En el caso de los humanos, se apunta a que éste se encuentra en circuitos neuronales del núcleo supraquiasmático (NSQ)<sup>[17, 26, 27]</sup>.

La idea de un reloj biológico circadiano o varios que regulan y sincronizan, de manera endógena, el comportamiento de un organismo ha hecho suponer a varios investigadores que alteraciones en el funcionamiento del sistema endógeno afectan la ritmicidad de diversos procesos. De esta manera, podrían alterar las funciones del organismo y por tanto, afectar la homeostasis o equilibrio dinámico de un individuo. Retomando el tema principal, los fallos en sincronización de los relojes biológicos al ciclo luz-oscuridad son estudiados como probables causas o factores de riesgo de afecciones y trastornos o como probables variables de predicción de una peor evolución de los mismos.

En condiciones normales, los procesos que se llevan a cabo durante el día y la noche mantienen una ritmicidad cercana a las 24 horas. Durante el día se realizan diversas actividades que implican una dinámica motriz y cognitiva, pero ya transcurrido cierto tiempo el descanso corporal es necesario y viene con ello un periodo de aparente baja actividad: el sueño.

El sueño se define como un estado dinámico en el que se activan diversas zonas del encéfalo. Durante el sueño se llevan a cabo distintos procesos cardiovasculares, endócrinos, neurológicos, renales, digestivos, inmunes, sexuales y cognitivos<sup>[28]</sup>. Estos procesos sirven como reguladores de los ritmos circadianos y tienen implicaciones en las conductas del individuo una vez despierto. Las repercusiones funcionales de los cambios en la regulación de los relojes biológicos son variadas, como procesos de atención, memoria, temperatura, hormonales, entre otros<sup>[29-31]</sup>.

### **El sueño en los trastornos mentales**

La irregularidad del sueño y los malos hábitos previos al dormir contribuyen a alteraciones en la regulación del reloj biológico central y pueden ser causales directos e indirectos de la degeneración de las neuronas y por tanto, afectar las sinapsis, es decir, los procesos de comunicación entre neuronas<sup>[31-35]</sup>; además se han asociado modificaciones del sueño con conductas nocivas como el suicidio, y con la alteraciones en la segregación de moléculas relacionadas al deterioro cognitivo<sup>[36-38]</sup>.

Se ha descrito que en personas con uno o más TM hay mayor riesgo a presentar conductas suicidas cuando hubo perturbaciones del sueño (insomnio o hipersomnio)<sup>[39-41]</sup>. Además, es común que se reporten modificaciones en las conductas relacionadas al sueño y al cronotipo en sujetos con trastornos psiquiátricos<sup>[33, 42, 43]</sup>. El término cronotipo se refiere al tipo biológico en relación con una tendencia de actividad a diferentes horas durante el día. Dependiendo de los autores se manejan de dos hasta cinco cronotipos, considerando únicamente matutinos-vespertinos o implementando categorías de matutinidad extrema hasta vespertinidad extrema. El cronotipo de matutinidad denota la preferencia a horarios diurnos, mientras que la vespertinidad a nocturnos; ciertos investigadores consideran otro con características intermedias al cual denominan un cronotipo de carácter indefinido<sup>[44, 45]</sup>.

## Genética de los ritmos circadianos

Los primeros estudios de los ritmos circadianos se realizaron evaluando las respuestas al cambio de estímulos de luz-oscuridad en plantas; posteriormente analizando diversas estructuras implicadas en la regulación de los ciclos mediante estímulos de luz-oscuridad en animales: las células fotorreceptoras de los ojos, que son las responsables de la captación de los estímulos lumínicos del medio (fototransducción); la glándula pineal, que es responsable de la síntesis de melatonina (hormona que modifica el comportamiento celular en ausencia de luz); diversos núcleos del cerebro que actúan de manera autónoma con diferentes periodicidades, entre éstos, el NSQ, que regula a otros núcleos, por lo que es llamado comúnmente “reloj biológico central”.

El NSQ es una estructura que se encuentra entre el quiasma óptico y el mesencéfalo, en el hipotálamo. Es el encargado de manifestar el ritmo circadiano corporal y se regula mediante la interacción con los relojes biológicos periféricos (núcleo paraventricular, dorsomedial, ventromedial, glándula pineal y rafé) mediante señales neuronales y hormonales.

En el humano, así como en múltiples especies, se han identificado genes que se expresan en el NSQ y que participan en el mantenimiento de la sincronización interna de los ciclos de sueño-vigilia. *Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like (ARNTL)*, *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (CLOCK)*, *Glycogen Synthase Kinase 3 Beta (GSK3 $\beta$ )* *Period Circadian Clock 1, 2 y 3 (PER1, PER2 y PER3 respectivamente)*, *RAR-Related Orphan Receptor- $\beta$  (ROR- $\beta$ )* y *Timeless Circadian Clock (TIM)* son alguno de los genes que están involucrados en el mantenimiento del ritmo circadiano en el humano. Dichos genes participan en ciclos de retroalimentación cuya expresión se autorregula mediante la transcripción de sus productos<sup>[46, 47]</sup>.

En el cuadro 1 se muestran genes relacionados con el ciclo circadiano y algunas de las variaciones de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés).

Cuadro1. Genes circadianos y Variantes alélicas de interés.

Gen (posición)	SNP	Alelos	Función	Alelo ancestral
<i>CLOCK</i> (4q12)	rs1801260 (T3111C)	T:C	5'-UTR	T
	T257G	G:T	5'-UTR	T
	rs12649507	A:G	Intrón	G
	rs4864548	A:G	5'-UTR	G
	rs6832769	A:G	Intrón	A
	rs11932595	A:G	Intrón	A
<i>PER3</i> (1p36.23)	rs2859387	A:G	Exón, sinónimo	G
<i>TIM</i> (12q12-q13)	rs774026	A:G	Intrón	A
<i>ROR-β</i> (9q12.13)	rs3903529	A:T	Intrón	A

Información extraída de página web: ensembl.org, de con su respectivo SNP; SNP= polimorfismo de un solo nucleótido.

## El gen *CLOCK*

*CLOCK* es un gen codificante para la proteína con el mismo nombre, un factor de transcripción que forma un heterodímero con otra proteína<sup>[47]</sup>. Dicho gen se encuentra ubicado en la región 4q12 (en el brazo largo del cromosoma 4) y tiene un tamaño de 119,238 pares de bases. Alteraciones en la proteína *CLOCK* y en la síntesis de la misma se han asociado a diversas enfermedades relacionadas al sueño y al progreso de otras enfermedades neurodegenerativas debido a la desregulación de los relojes biológicos identificada en algunos pacientes, así como en trabajos experimentales en otros animales<sup>[48, 49]</sup>.

El polimorfismo rs1801260, también reportado como T3111C del gen *CLOCK*, surgió como una variación de una Timina (T) por Citocina (C) en la región 3111; por esto, hay personas que son homocigotas TT o CC, o heterocigotas. Se ha reportado que los portadores del alelo C con TBP, tengan una preferencia de mayor actividad en la noche en población caucásica general, así como en animales mutados<sup>[50]</sup>.

En el polimorfismo T257G la Guanina (G) (posición 257) tiende a transmitirse junto a un alelo C en la posición 3111, y el alelo T en la posición 257 corresponde frecuentemente al alelo T en la posición 3111, es decir, están en desequilibrio de ligamiento<sup>[51, 52]</sup>. Se ha sugerido que una interacción de estas dos regiones en el ARN mensajero de *CLOCK* podría afectar el proceso de síntesis y actividad biológica<sup>[50]</sup>.

## Los genes *PER*

*PER* es una familia de genes que se expresan en el NSQ e incluyen a *PER1*, *PER2* y *PER3*.

Éstos son genes codificantes de proteínas homólogas que están reguladas por heterodímeros de BMAL/CLOCK. Su regulación es reprimida en el circuito de retoalimentación mediante la participación de heterodímeros de PER y otra proteína.

*PER3* está ubicado en el cromosoma 1, en la posición p36.23 (el brazo corto del cromosoma 1); tiene un tamaño de 60,862 bases. El polimorfismo rs2859387 del gen *PER3* es un SNP entre el nucleótido G y Adenina (A). El nucleótido G se encuentra en mayor proporción que el nucleótido A en una muestra de la población mexicano-americana según la base de datos HAPMAP<sup>[53]</sup>. Bajo la hipótesis de la influencia parcial de genes partícipes del ciclo circadiano en el desarrollo del TBP. Mansour y cols. reportan una asociación entre este polimorfismo y el TBP-I en personas caucásicas, siendo el alelo A un alelo de riesgo en el desarrollo del TBP<sup>[54]</sup>.

El gen *PER3* es un represor transcripcional de la rama negativa del ciclo de autorregulación e interaccionan con los heterodímeros que forman CLOCK, inhibiendo su actividad y de este modo regulando su propia expresión<sup>[55, 56]</sup>.

## El gen *ROR-β*

También conocido como *Retinoid-Related Orphan Receptor Beta (ROR-β)*, es un gen ubicado en el cromosoma 9, en la posición q22.13 (el brazo largo de este cromosoma) y tiene un tamaño de 195,842 pares de bases. Se expresa continuamente en múltiples áreas del sistema nervioso central, además de la retina. Codifica para dos isoformas de la proteína RORB, que pertenece a la subfamilia de receptores nucleares de hormona.

El rs3903529, como se señala en el cuadro 1, es una variante en una región intrónica del gen *ROR-β*. En un estudio de casos y controles en población estadounidense pediátrica se encontró una asociación de esta región con el TBP, donde el alelo A se reporta con un *odds ratio* (razón de momios) de 2.15; es decir, un riesgo mayor al doble de los portadores del alelo T<sup>[57]</sup>. En el mismo estudio, se reporta también que esta variante se encuentra en desequilibrio de ligamiento con otras 3 variantes intrónicas del mismo gen, es decir, la región que incluye el primero y los otros tres polimorfismos tiende a heredarse como un bloque y no de

manera independiente. La conjetura que manejan para dicha asociación es que estas variantes podrían estar implicadas en la expresión de alguna o ambas isoformas, sugiriendo entonces a estos polimorfismos como variantes de susceptibilidad para el TBP.

### **El gen *TIM***

*TIM* es un gen codificante a la proteína Timeless (TIM); proteína que forma parte de la vía de regulación circadiana mediante la interacción con los genes *PER1*, *PER2* y *PER3*<sup>[58]</sup>.

*TIM* se ubica en el cromosoma 12, en la región q13.3, y tiene un tamaño de 33,044 pares de bases. Se ha sugerido que este gen tiene participación, además de en la regulación circadiana, en la respuesta a uno de los medicamentos para el tratamiento del TBP y algunas características del mismo<sup>[59, 60]</sup>.

El rs774026 es una variación entre los nucleótidos A y G, en una región intrónica del gen *TIM*. Se ha reportado que podría ser este polimorfismo una variante de susceptibilidad, debido a que en personas con TBP-I y otros trastornos, se presenta un desequilibrio de ligamiento<sup>[54]</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

El TBP se presenta aproximadamente en 2 de cada 100 personas en población mexicana y ha llegado a ser una de las causas de discriminación y estigmatización más conocidas en México. El trastorno por sí mismo representa un reto debido, entre otras cosas, a la dificultad de adaptación a algunas actividades cotidianas durante los episodios<sup>[3, 12, 61]</sup>.

Este trastorno tiene un importante impacto económico debido, entre otros aspectos, a gastos por hospitalización, atención ambulatoria, incapacidad laboral, pérdida de empleo y muerte prematura; el TBP se asocia frecuentemente con el suicidio y con un incremento en el riesgo cardiovascular en las personas que lo presentan; éste último no solamente provoca un riesgo mayor a la muerte prematura, sino que representa por sí mismo uno de los principales gastos en la actualidad, particularmente para atacar los problemas de obesidad, diabetes e hipertensión<sup>[61-66]</sup>. También el TBP se ha relacionado con abuso o dependencia a sustancias, así como con alucinaciones e ideas delirantes que pueden requerir atención médica inmediata e incluso hospitalización.

A nivel individual, este trastorno está considerado entre las principales causas de incapacidad, la cual se manifiesta como años perdidos de vida saludable. También es común que haya conflictos y rupturas familiares y sociales, que incluyen el desgaste de los cuidadores informales primarios<sup>[1, 63]</sup>.

El sueño es un importante regulador de procesos que se relacionan con el TBP, pero también con la comorbilidad metabólica común<sup>[67]</sup>. En personas con TBP, los ciclos de sueño-vigilia que se encuentran alterados pueden indicar un peor pronóstico en la evolución de la comorbilidad metabólica y de la cronicidad del trastorno<sup>[68]</sup>.

Identificar variaciones genéticas que se asocien a diferencias biológico-conductuales del sueño podría en un futuro ayudar a abordar implicaciones en el trastorno.



## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Los polimorfismos de los genes circadianos se encuentran asociados a conductas del sueño y fenotipos cronobiológicos en pacientes mexicanos con trastorno bipolar y al mismo trastorno.

H<sub>0a</sub>: La frecuencia con la que se presenta cada cronotipo en la muestra de participantes es estadísticamente similar entre el TBP-I y TBP-II.

H<sub>Aa</sub>: La frecuencia con la que se presenta cada cronotipo en la muestra de participantes es estadísticamente diferente entre TBP-I y TBP-II.

H<sub>0b</sub>: En promedio, la calidad de sueño de los participantes matutinos es similar a la calidad de sueño de los participantes vespertinos.

H<sub>Ab</sub>: En promedio, la calidad de sueño de los participantes matutinos es mejor que la calidad de sueño de los participantes vespertinos.

H<sub>0c</sub>: Las variantes genéticas de los polimorfismos estudiados de genes circadianos no se asocian a los cronotipos ni a la calidad de sueño.

H<sub>Ac</sub>: Las variantes de los polimorfismos de genes circadianos estudiados se asocian a diferencias en los cronotipos y a la calidad de sueño.

## **OBJETIVOS**

- Determinar las diferencias cronotípicas y/o en las características y calidad del sueño en personas con TBP-I y TBP-II.
- Determinar si hay asociación entre las variantes polimórficas de los genes circadianos con los cronotipos y/o la calidad del sueño.
- Determinar si hay una asociación entre los polimorfismos y con el TBP.

## METODOLOGÍA

Se utilizaron muestras de ácido desoxirribonucleico (ADN) obtenidas mediante raspado con cepillo en la cara interna de la mejilla y el paquete Puregene Buccal Cell Core Kit-A, para Células Bucales (registro 158845) de la compañía Gentra Sciences, Maryland, Estados Unidos. El ADN se extrajo de una muestra de 4 ml de sangre utilizando el FlexiGene DNA Kit para 250 muestras, de la compañía Qiagen GmbH Hilden, Alemania (registro 51206). Para la selección de SNPs a evaluar se consultaron las bases de datos de [ensembl.org](http://ensembl.org); las variantes incluidas fueron aquellas en las que se ha reportado una asociación positiva con el sueño, alguna preferencia circadiana o el TBP, y cuya frecuencia en población México-americana sea lo suficientemente grande como para esperar obtener grupos comparables (figuras 2 y 3)<sup>[69]</sup>.

Las muestras fueron tomadas de 134 participantes diagnosticados con TBP de acuerdo con los criterios del DSM-IV, con genealogía mexicana (todos sus abuelos nacidos en México)<sup>[70]</sup>. Se recabó su información socio-demográfica en un cuestionario general. A un subgrupo de 50 participantes se les aplicaron los cuestionarios Horne & Östberg (H-Ö) para la evaluación del cronotipo (matutino, vespertino o de carácter indefinido) y el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg para conductas relacionadas al sueño (PSQI)<sup>[71, 72]</sup>.

La purificación de ADN de las muestras bucales se realizó por: lisis, precipitación proteica, precipitación del ADN con isopropanol, lavado con etanol y rehidratación del ADN. La purificación de ADN de las muestras sanguíneas consistió en: lisis, desnaturalización con ayuda de un buffer de acción específica, incubación, precipitación con isopropanol, lavado con etanol, y rehidratación del ADN.

### **Purificación de ADN de un raspado bucal usando el Kit de células bucales Gentra Puregene**

1. Para coleccionar células bucales, cepillar dentro de la boca en la cara interna de la mejilla 10 veces con un cepillo de colección bucal estéril proporcionado en el kit de extracción.
2. Agregar 300  $\mu$ L de la solución para lisis celular en un tubo de microcentrífuga de 1.5mL. Separar la cabeza del cepillo utilizando tijeras estériles y colocarla en el tubo.
3. Completar la lisis celular agregando 1.5  $\mu$ L de Proteinasa-K Puregene (registro 158919) y mezclar por inversión 25 veces e incubar a 55°C durante toda la noche.

4. Desechar la cabeza del cepillo de la solución de lisis celular, presionándolo contra las paredes internas del tubo para recobrar tanto líquido como sea posible.
5. Añadir 100  $\mu\text{L}$  de la Solución de precipitación de proteína y agitar vigorosamente por 20 segundos en velocidad alta.
6. Incubar en hielo por 5 minutos.
7. Centrifugar por 5 minutos a 13,000-16,000  $\times g$ .
8. Pipetear 300  $\mu\text{L}$  de isopropanol y 0.5  $\mu\text{L}$  de la Solución de Glucógeno (registro 158930) en un tubo limpio de microcentrífuga de 1.5 mL, y añadir el sobrenadante del paso anterior.
9. Mezclar por inversión 50 veces de manera suave.
10. Centrifugar durante 5 minutos a 13,000-16,000  $\times g$ .
11. Descartar el sobrenadante cuidadosamente y drenar el tubo por inversión con un trozo de papel absorbente limpio, cuidando que la pastilla permanezca en el tubo.
12. Añadir 300  $\mu\text{L}$  de etanol 70% e invertir repetidamente para disolver la pastilla.
13. Centrifugar durante 3 minutos a 13,000-16,000  $\times g$ .
14. Descartar el sobrenadante cuidadosamente. Drenar el tubo con un trozo de papel absorbente limpio. Secar al aire durante 5 minutos.
15. Agregar 100  $\mu\text{L}$  de la Solución de Hidratación de ADN y agitar vigorosamente por 5 segundos a velocidad media para mezclar.
16. Incubar durante 1 hora a 65°C para disolver el ADN.
17. Incubar a temperatura ambiente en agitación suave durante toda la noche. Asegurar que la tapa del tubo esté cerrada para evitar pérdida por evaporación.

## **Purificación de ADN para 4 mL de sangre completa utilizando el kit para ADN de la compañía FlexiGene**

Antes de empezar, resuspender la Proteasa QIAGEN liofilizada con buffer FG3, en un volumen de 1.4 mL a temperatura entre 2-8° C.

1. Pipetear 10 mL de buffer FG1 dentro de un tubo de centrifuga de 50 mL. Añadir 4 mL de sangre total y mezclarlo invirtiendo el tubo 5 veces.
2. Centrifugar durante 5 minutos a 2,000 x g.
3. Descartar el sobrenadante y dejar el tubo invertido en un trozo limpio de papel absorbente por 2 minutos, cuidando que la pastilla permanezca en el tubo.
4. Añadir 2 mL de mezcla de buffer FG2/Proteasa QIAGEN; cerrar el tubo y agitar vigorosamente inmediatamente hasta que la pastilla se encuentre completamente homogeneizada.
5. Invertir el tubo 3 veces y colocarlo en baño María. Incubar durante 10 minutos a 65° C.
6. Añadir 5 mL de isopropanol (100%) y mezclarlo por inversión hasta que el ADN precipitado sea visible como hilos.
7. Centrifugar a 2,000 x g durante 3 minutos.
8. Descartar el sobrenadante e invertir brevemente el tubo en un trozo de papel absorbente.
9. Añadir 5 mL de etanol (70%) y agitar vigorosamente durante 5 segundos.
10. Centrifugar a 2,000 x g durante 3 minutos.
11. Descartar el sobrenadante y dejar el tubo invertido en un trozo de papel absorbente limpio por al menos 5 minutos, cuidando que la pastilla permanezca en el tubo.
12. Secar al aire la pastilla de ADN hasta que el líquido se evapore (al menos 5 minutos), pero no permitir que se seque demasiado.
13. Añadir 0.4 mL de Buffer FG3, agitar vigorosamente durante 5 segundos a velocidad lenta y disolver el ADN por incubación durante 1 hora a 65° C en baño María.

## **PCR punto final**

Para sacar copias de los fragmentos genómicos de interés, se llevó a cabo la reacción en cadena de la polimerasa. Para los marcadores rs1801260 y T257G de *CLOCK* se realizó PCR punto final con las siguientes características:

Los primers (5'-TCCAGCAGTTTCATGAGATGC-3' y 5'-GAGGTCATTTTCATAGCTGAGC-3') fueron utilizados para el rs1801260, con 28 ciclos (desnaturalización en 94°C/30 s, etapa de alineamiento en 59°C/30 s y extensión en 72°C/1 min, se deja por 5 min en 72°C (modificado de Katzenberg, 1998)<sup>[73]</sup>. Los primers (5'-TTCTGAGACTTATGGTTGGTCA-3' y 5'-CCTTGGATCTTTTAAACTGATTC-3') se usaron para el polimorfismo T257G; 25 ciclos en 94°C/1 min, 55°C/30 s en alineamiento, 72°C/30 s, y 5 min en 72°C<sup>[52]</sup>. Los productos de la PCR se pusieron en digestión en el Termociclador Techne a 37°C durante toda la noche y se inactivó la enzima a 65°C/30 min. Se llevó a cabo electroforesis; las bandas de los fragmentos de restricción se observaron en geles de agarosa al 2% para la discriminación alélica.

## **PCR en tiempo Real**

La técnica de PCR en tiempo real se realizó con el resto de los polimorfismos expuestos en el cuadro 1 con un termociclador 7500 Real-Time System y sondas TaqMan SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Life Technologies, Foster City, CA, USA).

## **Genotipos**

Los alelos se codificaron como 1 ó 2 dependiendo de la base de ADN correspondiente de acuerdo con el cuadro 1. Los genotipos siguen la misma regla de codificación en 11, 12 ó 22. Por ejemplo, el alelo 1 para el rs1801260 (*CLOCK*) es T (Timina) y el genotipo 11 es TT, mientras que el alelo 1 para el rs3903529 (*ROR-β*) es A (Adenina) y el genotipo 11 es AA.

## **Cuestionarios**

Los cuestionarios se encuentran en el apartado de anexos. La evaluación de los cuestionarios se realizó conforme a lo establecido por sus autores.

El cuestionario H-Ö hace cinco clasificaciones de los cronotipos: Vespertinidad extrema, vespertinidad moderada, carácter indefinido, matutinidad extrema, y matutinidad moderada. Para el análisis se agruparon las clasificaciones extremas, por lo que se evaluaron como vespertinos, carácter indefinido y matutinos. Los cortes en las puntuaciones son:

- a) Puntuación  $\leq 41$ : Vespertino
- b) Puntuación 42-58: Carácter indefinido
- c) Puntuación  $\geq 59$ : Matutino

El PSQI se califica mediante componentes y se obtiene una puntuación entre 0 y 21. Se establece un corte en una puntuación de 4, por lo que las puntuaciones mayores indican una mala calidad subjetiva de sueño y un incremento en la puntuación indica peor calidad de sueño.

## **Análisis estadístico**

Los parámetros determinados por los cuestionarios, así como por la entrevista diagnóstica fueron analizados con ayuda del programa SPSS v.24.0 y la página electrónica [quantitativeskills.com](http://quantitativeskills.com)<sup>[74]</sup>. Los Odds Ratio (OR) fueron calculados con ayuda del programa Epi Info<sup>TM</sup>7. Los gráficos fueron realizados con el programa SPSS v.24.0.

Se determinó el cumplimiento de los supuestos (independencia y normalidad o sólo independencia) para los parámetros cuantificados.

La comparación de proporciones en TBP entre hombres y mujeres se determinó mediante la prueba exacta de Fisher. Las diferencias de las variables cuantitativas obtenidas por los cuestionarios, como la hora habitual de acostarse y las edades, entre hombres y mujeres y entre los tipos de TBP fueron determinadas mediante la prueba T de Student o la prueba de Mann-Whitney si no se cumplía con el supuesto de normalidad.

La diferencia de frecuencias de cronotipos fue determinada mediante la prueba exacta de Fisher. Las diferencias en los parámetros clínicos y de sueño entre los grupos cronotípicos y genotípicos fueron determinados mediante pruebas de ANOVA o Kruskal-Wallis. Las diferencias en frecuencias de las variables cualitativas entre los grupos genéticos fueron determinadas mediante pruebas exactas de Fisher, exceptuando aquellos con un tamaño muestral adecuado para el cumplimiento de los supuestos para la prueba de Chi cuadrado.

## RESULTADOS

### I. Características de los participantes

Para este estudio se obtuvo el registro de 134 participantes con TBP; el subgrupo al cual se le aplicaron los cuestionarios H-Ö y PSQI fue constituido por 50 participantes. Las proporciones obtenidas de hombres y mujeres participantes se encuentran en el cuadro 2. Una proporción mayor de mujeres en el grupo de TBP-II respecto al grupo de TBP-I ( $p=0.007$ ) participó en este estudio, como se puede observar en la figura 1.

Cuadro 2. Proporción de géneros y tipo de TBP diagnosticado en el grupo y el subgrupo.

	n=134	n=50	X <sup>2</sup>	Valor-p
Mujeres	67.16%	70.83%	0.000	0.999
Hombres	32.84%	29.17%		
TBP-I	83.33%	85.71%	0.013	0.906
TBP-II	16.66%	14.29%		

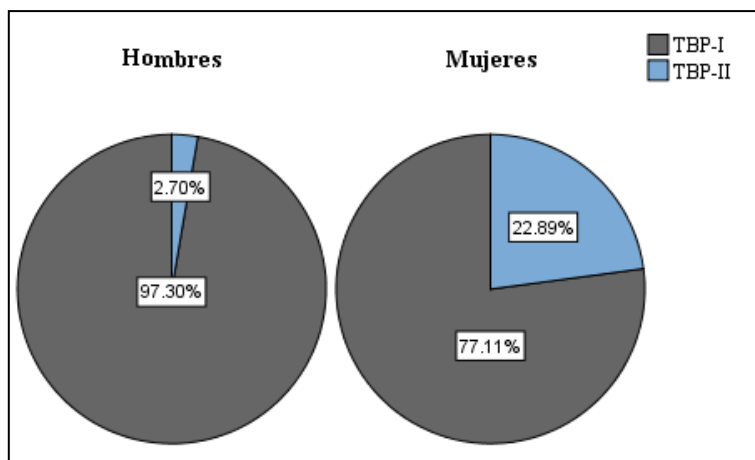


Figura 1. Frecuencias entre hombres y mujeres con TBP en este estudio.

Los participantes tenían una edad entre 15 y 73 años, mientras que en el subgrupo las edades iban de 15 a 60 años. En el cuadro 3 se muestra la mediana de las características del grupo formado en este estudio. Se comprobó que la distribución de las variables fuera aproximada a la normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). No hubo diferencias por rangos en la edad de inicio de los trastornos afectivos ni en el número de episodios entre hombres y mujeres a un  $\alpha=0.05$ .



## II. Diferencias en los cronotipos y calidad de sueño de acuerdo con el tipo de TBP y el sexo

De los participantes, únicamente se obtuvo uno en la categoría de matutinidad extrema y ningún participante era vespertino extremo. En la muestra, cerca del 37% fueron determinados como matutinos, cerca del 47% carácter indefinido y el 16% vespertinos.

El 46.80% de los participantes que contestaron los cuestionarios toman algún medicamento para dormir. Un 80.95% reportaron una mala calidad subjetiva de sueño; no hubo diferencia en la frecuencia en que hubo una mala calidad entre los tipos del trastorno ( $p=0.999$ ) ni entre hombres y mujeres ( $p=0.704$ ).

Las diferencias entre hombres y mujeres, como se ve en el cuadro 4, se encontraron en el número de horas en cama, y en las puntuaciones en H-Ö ( $p=0.02$  y  $p=0.01$  respectivamente). Estas diferencias son representadas en la figura 2 y 3. La figura 2, en el lado derecho, muestra una densidad de frecuencias casi gaussiana, lo cual indica una tendencia a permanecer menos horas en cama en comparación con los hombres, indicada además de cómo se menciona en el cuadro 4, en el rango promedio obtenido mostrado en la figura 2. La figura 3 muestra una comparación de la distribución de frecuencias en las puntuaciones H-Ö; donde se aprecia una tendencia a puntuaciones más altas en las mujeres. La diferencia de los rangos promedios en esta también es indicadora de la diferencia de puntuaciones.

Como se muestra en la figura 3, cierta proporción en cada grupo (hombres y mujeres) cruzan los límites de clase indicadoras de los cronotipos, por lo que se esperaba una diferencia en las proporciones entre cronotipos. La diferencia en las proporciones de cronotipos por sexo observada en la muestra se muestra en la figura 4 ( $p=0.014$ ). Entre los tipos de TBP no se vieron diferencias en ninguno de los parámetros medidos; así, como se muestra en la figura 5, la frecuencia de los cronotipos entre TBP-I y TBP-II no fue diferente ( $p=0.151$ ).

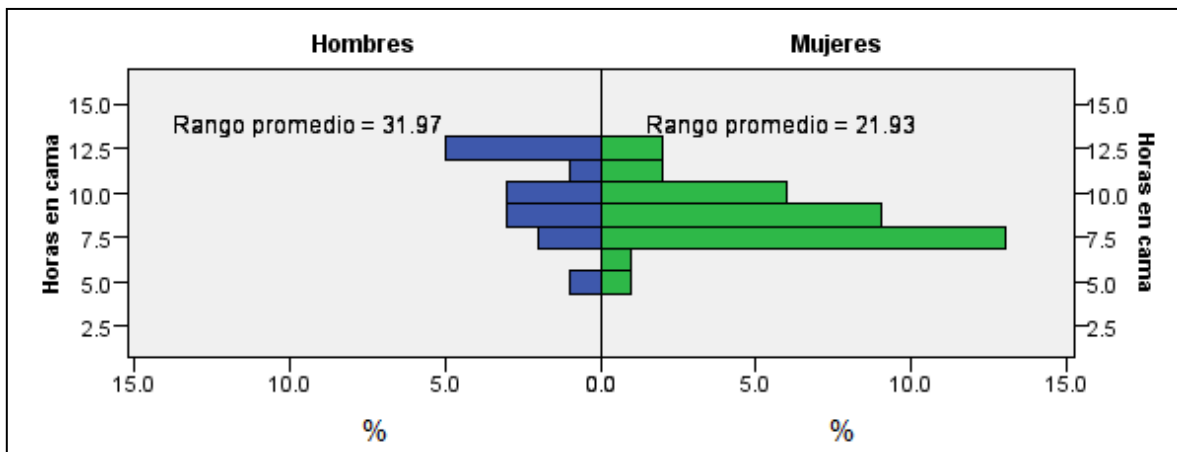


Figura 2. Distribución de frecuencias de las horas que pasan en cama de hombres y mujeres.

Cuadro 3. Características de la muestra y pruebas de normalidad.

	n=134			K-S	Valor-p	Mediana	Mediana	Z <sup>1</sup>	Valor-p	Mediana	Mediana	Z <sup>1</sup>	Valor-p
	Mediana	Mín.	Máx.			Hombres	Mujeres			TBP-I	TBP-II		
Edad	36	15	73	0.114	0.0002	28.5	39	2.223	0.026	35	49.5	2.681	0.007
Edad de inicio de episodios afectivos	21	11	60	0.152	0.0000002	21	21.5	1.008	0.314	21	22	0.821	0.411
Número de episodios	5	1	26	0.205	0.000000001	5	5	0.159	0.874	5	5	0.261	0.794

\*La distribución de contraste para la prueba K-S fue la Normal. Se utilizó la corrección de significancia de Lilliefors. <sup>1</sup>Z: Estadístico de Mann-Whitney.

Cuadro 4. Parámetros de evaluación y puntuaciones de los cuestionarios de Pittsburgh y H-Ö.

	n=50				K-S	Valor-p	Hombres	Mujeres	Z/t <sup>1</sup>	Valor-p	TBP-I	TBP-II	Z/t <sup>1</sup>	Valor-p
	Media	Mediana	Mín.	Máx.										
Hora habitual de acostarse	NA	23:00	22:00	3:00	0.186	0.0002	23:30	23:00	1.05	0.29	23:00	23:30	0.15	0.88
Horas en cama	NA	9:00	5:00	13:00	0.140	0.018	10:00	8:45	2.29	0.02	9:00	7:45	1.95	0.05
Eficiencia de sueño (%)	NA	88.89	50	100	0.147	0.011	88.19	89.27	0.23	0.82	88.89	93.93	1.1	0.26
Perturbaciones del sueño	9.20±5.44	8.50	0	24	0.122	0.062	7.8±6.0	9.9±5.1	1.24	0.22	8.7±5.6	11.2±2.4	1.05	0.30
Puntuación PSQI	7.74±3.71	7.0	2	17	0.111	0.187	8.2±3.7	7.6±3.8	0.56	0.58	7.8±3.8	6.2±2.9	0.90	0.37
Hora ideal para levantarse	NA	8:00	0:00	12	0.114	0.012	9:15	8:00	1.18	0.24	8:00	8:30	0.04	0.97
Hora ideal para acostarse	NA	23:00	20:00	2:00	0.147	0.009	23:30	22:30	1.81	0.07	22:30	22:45	0.29	0.77
Hora en que se siente cansado	NA	22:00	20:00	0:00	0.252	0.000006	22:30	22:00	0.37	0.71	22:00	22:30	0.57	0.57
Puntuación H-Ö	NA	52	33	74	0.135	0.026	46	54	2.46	0.01	53	53	0.14	0.86

\*La distribución de contraste para la prueba K-S fue la Normal. Se utilizó la corrección de significancia de Lilliefors. \*\*NA: No aplica al no presentar una distribución aproximada a la normal.

<sup>1</sup>Z/t: Estadístico de Mann-Whitney o t de Student, si el parámetro tiene una distribución aproximada a la normal.

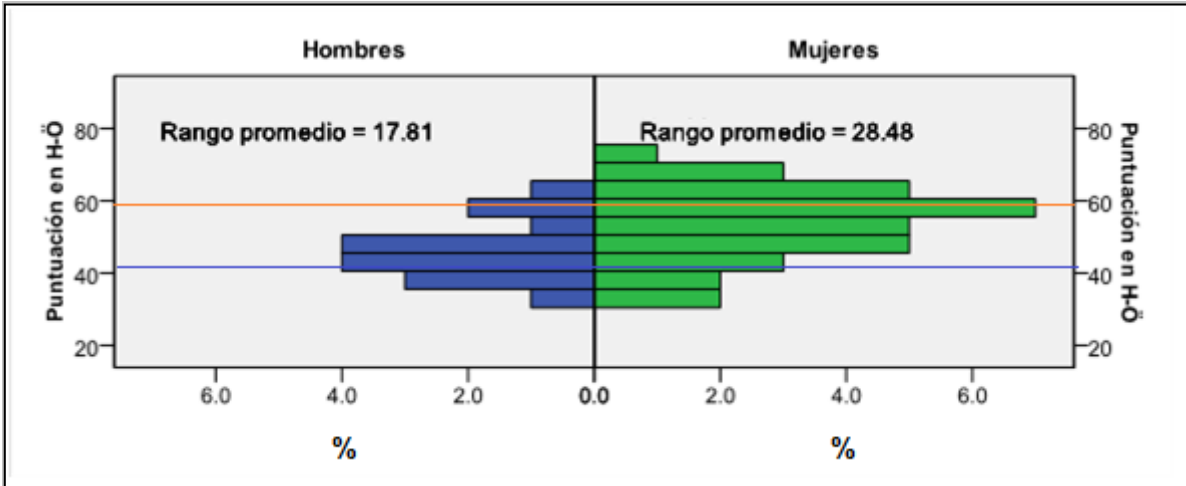


Figura 3. Distribución de frecuencias de las puntuaciones obtenidas entre hombres y mujeres. Las líneas son indicadoras aproximadas a la puntuaciones de corte entre los cronotipos; las puntuaciones que están por encima de la línea de color anaranjado son indicadoras del cronotipo matutino, mientras las que están por debajo de la línea de color azul son indicadoras del cronotipo vespertino.

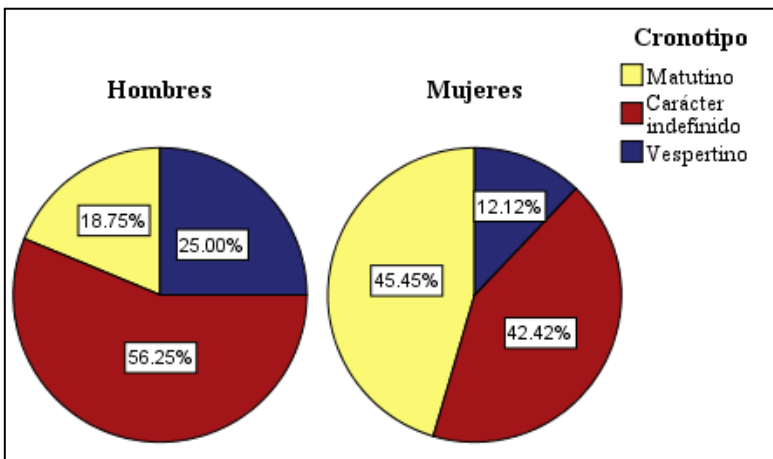


Figura 4. Frecuencias de los cronotipos entre hombres y mujeres.

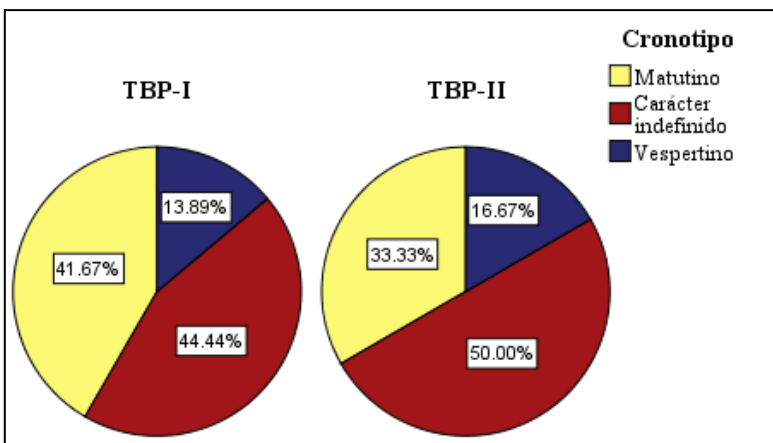


Figura 5. Frecuencias de los cronotipos entre TBP-I y TBP-II.

Además, la edad mostró una correlación con el número de horas en cama, Rho de -0.320 con un valor- $p$  de 0.012; y con las perturbaciones de sueño de 0.544 con un valor- $p$  de 0.00002. No se pudo demostrar una correlación entre la edad y la calidad de sueño medida por la puntuación PSQI o la puntuación de H-Ö; en éstas se obtuvo un valor- $p$  de 0.091 y de 0.109 respectivamente.

Para el cuestionario de calidad subjetiva de sueño de Pittsburg no se reportan diferencias en las frecuencias de las respuestas de acuerdo con el tipo de TBP; sin embargo, en el cuestionario H-Ö se vio una variación en las frecuencias de las respuestas de las pregunta 9 y 12, que son respectivamente: “Un amigo le invita a hacer ejercicio por la mañana entre las 7:00 y 8:00 am. Teniendo en cuenta solamente su propio ritmo para «sentirse mejor», ¿cómo cree que sería su rendimiento?” y “Si se fuera a la cama a las 11:00 pm, ¿qué nivel de cansancio tendría?”. Los participantes con TBP-I respondieron con mayor frecuencia que entre 7:00 y 8:00 am harían de “buena gana” ejercicio o que les sería razonable hacerlo entre esas horas; también más frecuentemente respondieron que si fueran a la cama a las 11 estarían “nada cansados” o “un poco cansados”, con un valor- $p$  de 0.033 y 0.025 respectivamente.

Entre hombres y mujeres, en el cuestionario de calidad subjetiva de sueño hubo diferencias en la frecuencia en tener problemas por no “tener ánimo” mientras conducía, comía o realizaba alguna otra actividad cotidiana; las mujeres tendían a responder con una mayor frecuencia que sólo tenían un leve problema para llevar a cabo las actividades cotidianas, a diferencia de los hombres, quienes referían tener un problema mayor durante estas actividades ( $p=0.032$ ). Mientras que en el cuestionario H-Ö hubo una diferencias en las frecuencias de las respuestas de la pregunta 3, 7 y 19 (consultar Anexo) con una  $p=0.049$ ,  $p=0.032$  y  $p=0.037$ .

### **III. Calidad de sueño en los cronotipos**

Se realizaron comparaciones de la calidad de sueño y otros parámetros de acuerdo con los cronotipos. La distribución de los datos recolectados fue expuesta en el cuadro 4, por lo que en el cuadro 5 se muestran los datos representativos para cada cronotipo, así como el valor del estadístico de prueba y el valor- $p$  asociado al estadístico. Como se puede ver en este cuadro, no hubo diferencias significativas en los parámetros medidos por el cuestionario de calidad subjetiva del sueño de Pittsburgh entre los cronotipos.

Cuadro 5. Parámetros del cuestionario de Pittsburgh por cronotipo.

	n=50		Carácter			X <sup>2</sup> /F <sup>1</sup>	Valor-p
	Media	Mediana	Matutino	Indefinido	Vespertino		
Horas en cama	NA	9:00	8:15	9:15	9:15	2.775	0.250
Eficiencia de sueño (%)	NA	88.89	91.11	88.89	91.37	0.776	0.678
Perturbaciones del sueño	9.20±5.44	8.50	9.5±6.5	8.6±4.0	8.9±5.9	0.141	0.869
Puntuación PSQI	7.74±3.71	6.0	7.4±4.2	7.1±3.2	9.0±2.0	0.904	0.412

\*NA: No aplica al no presentar una distribución aproximada a la normal. \*\*En el cuadro se exponen las medianas en la fila de “Horas en cama” y “Eficiencia de sueño” de acuerdo con el cronotipo correspondiente. <sup>1</sup>X<sup>2</sup>/F: Estadístico de Kruskal-Wallis con una distribución aproximada a  $\chi^2$  o estadístico F de ANOVA si la distribución se aproxima a la normal.

#### IV. Cronotipos en el TBP

Se evaluó si había diferencias en las características de los participantes (edad, edad de inicio y número de episodios) de acuerdo con el cronotipo. No se encontraron diferencias significativas en las características. Los resultados son expuestos en el cuadro 6.

Cuadro 6. Características de la muestra de acuerdo con el cronotipo.

	n=50		Carácter		X <sup>2</sup>	Valor-p
	Mediana	Matutino	Indefinido	Vespertino		
Edad	36	32.5	30	30	0.986	0.611
Edad de inicio de los episodios afectivos	21	22	23	19	0.996	0.608
Número de episodios	5	5	4	9	2.906	0.234

X<sup>2</sup>: Estadístico de Kruskal-Wallis con una distribución aproximada a  $\chi^2$ .

#### V. Frecuencia alélica y genotípica

Se consultó la frecuencia reportada para una muestra de la población mexicana-americana, genotipificada en Los Ángeles (LA), Estados Unidos, en la página [ensembl.org](http://ensembl.org)<sup>[69]</sup>. En la figura 6 se muestran las frecuencias de los alelos de los 6 SNPs de *CLOCK* y los SNPs de *TIM*, *PER3* y *ROR-β*, respectivamente reportada en los Ángeles y la obtenida en este estudio. Las proporciones de los genotipos reportadas y las obtenidas en nuestro estudio se presentan en la figura 7.

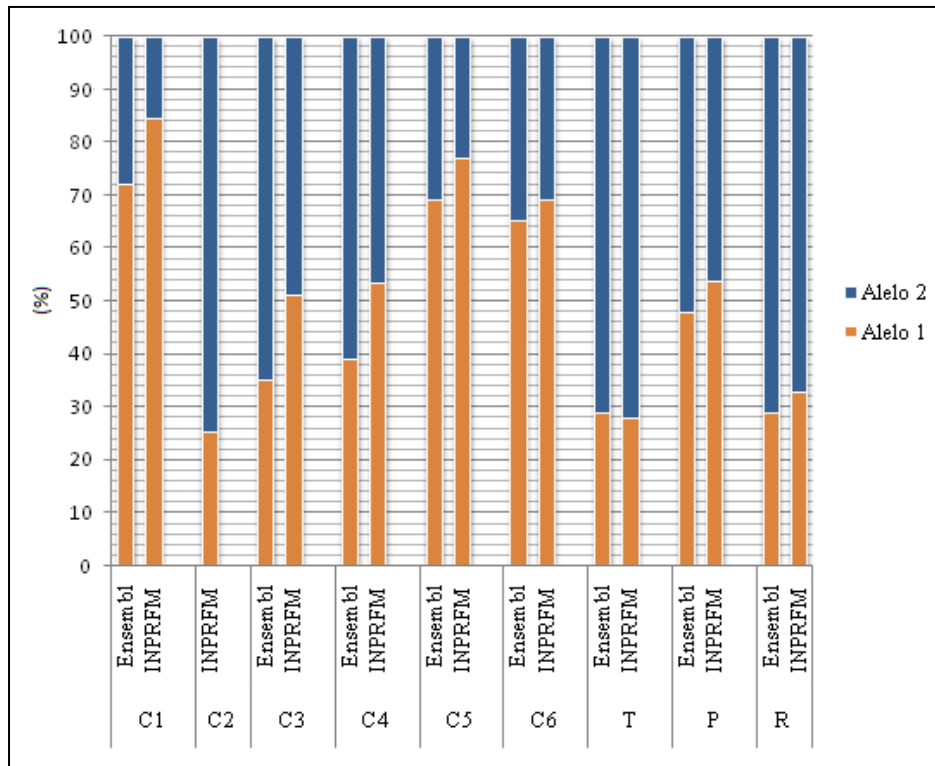


Figura 6. Frecuencias alélicas en LA y el INPRFM. C1 (*CLOCK*, rs1801260), C2 (*CLOCK*, T257G), C3 (*CLOCK*, rs12649507), C4 (*CLOCK*, rs4864548), C5 (*CLOCK*, rs6832769), C6 (*CLOCK*, rs11932595), T (*TIM*, rs774026), P (*PER3*, rs2859387) y R (*ROR-β*, rs3903529).

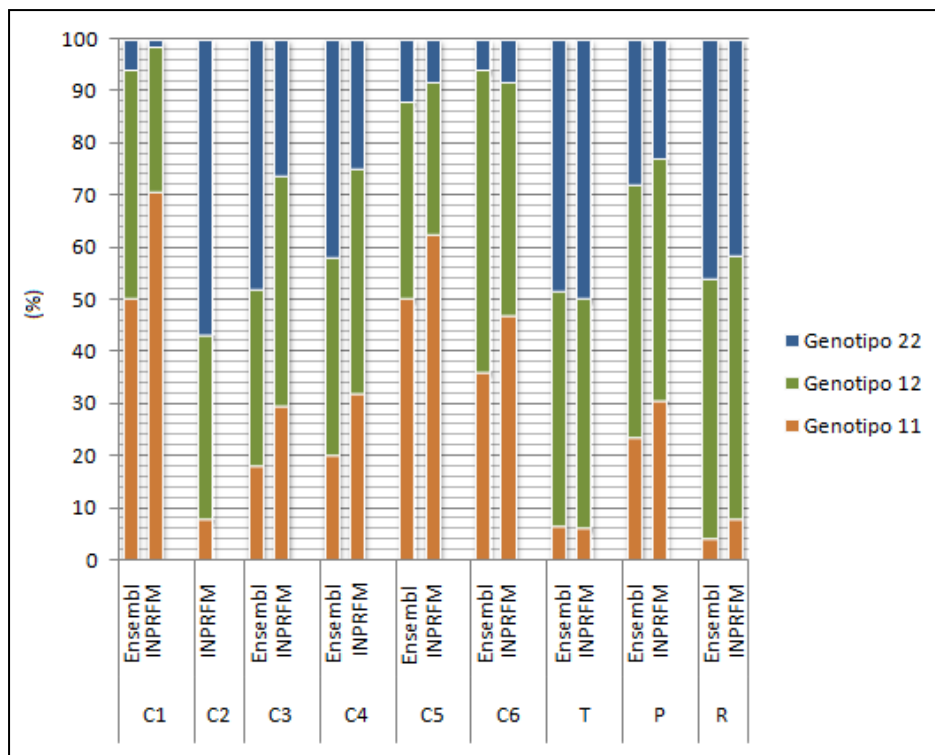


Figura 7. Frecuencia de los grupos polimórficos en LA y el INPRFM. C1 (*CLOCK*, rs1801260) C2 (*CLOCK*, T257G), C3 (*CLOCK*, rs12649507), C4 (*CLOCK*, rs4864548), C5 (*CLOCK*, rs6832769), C6 (*CLOCK*, rs11932595), T (*TIM*, rs774026), P (*PER3*, rs2859387) y R (*ROR-β*, rs3903529).

## VI. Polimorfismos, cronotipos y calidad de sueño

Las frecuencias de los genotipos de los polimorfismos del gen *CLOCK*, así como de *PER3* y *ROR-β* no mostraron una variación en relación con la frecuencia de cronotipos, sin embargo, como se observa en la figura 8, la proporción del cronotipo matutino, se incrementaba en los heterocigotos para *TIM* ( $p= 0.014$ ). La baja frecuencia del homocigoto AA del polimorfismo del gen *TIM* no permitió determinar un comportamiento cronotípico del mismo y por lo tanto tampoco fue incluido en la figura para evitar malinterpretaciones. Como se representa en la figura 9, las puntuaciones del cuestionario H-Ö entre los heterocigotos y los homocigotos GG para este polimorfismo mostraron un comportamiento diferente, la prueba de Mann-Whitney determinó una diferencia no significativa en las puntuaciones ( $Z=1.430$ ,  $p= 0.153$ ).

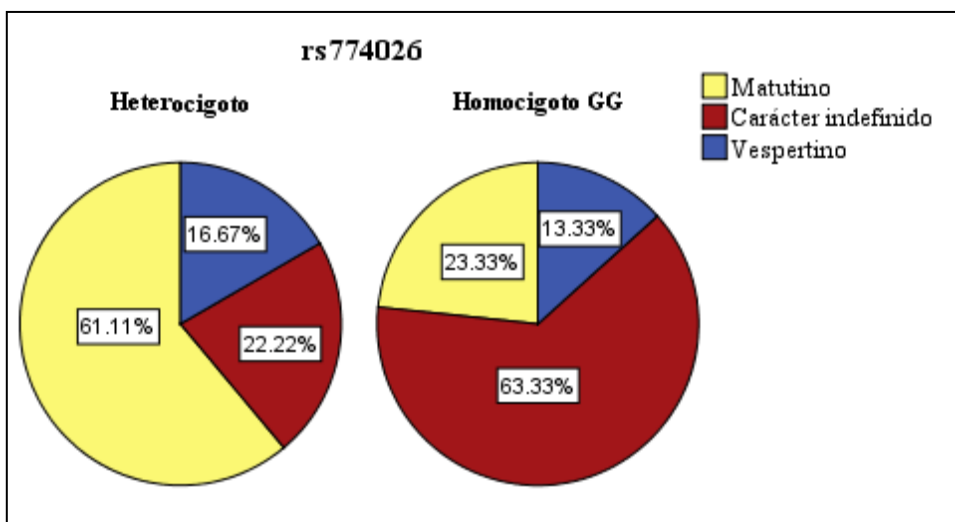


Figura 8. Frecuencias de los cronotipos entre los heterocigotos y los homocigotos del rs774026 del gen *TIM*.

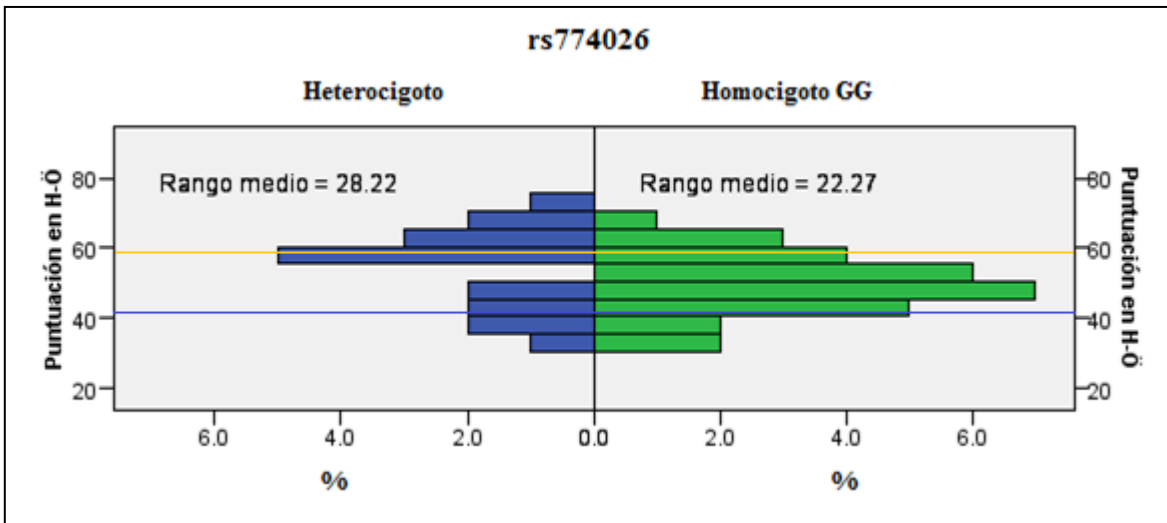


Figura 9. Distribución de frecuencias de las puntuaciones H-Ö entre los heterocigotos y los homocigotos del rs774026 del gen *TIM*.

Algunos genotipos se asociaron a cierta variabilidad en las frecuencias de algunas respuestas de los cuestionarios aplicados; estas diferencias se muestran en el cuadro 7. En este cuadro se muestra el polimorfismo, junto con el gen al que corresponde, el valor del estadístico de la prueba realizada, el valor-*p*, el número total de participantes con el cual se realizaron las estadísticas (*n*) y una breve descripción de las diferencias observadas/calculadas entre los grupos formados de acuerdo con los genotipos. Debido a la baja frecuencia de homocigotos del alelo de riesgo en los polimorfismos rs1801260 y rs1193295 del gen *CLOCK* y del polimorfismo rs774026 del gen *TIM*, las comparaciones de los grupos se realizaron entre los heterocigotos y los homocigotos con el otro alelo.

Como se ve en el cuadro 7, la hora habitual de acostarse de los homocigotos TT del polimorfismo rs1801260 fue previa a la hora reportada por los heterocigotos. La mediana de la hora en que los homocigotos TT se van a la cama habitualmente fue a las 23:00 hrs, mientras que la mediana de la hora de los heterocigotos fue a las 23:45 hrs; esto generó una diferencia con valor *Z* de 2.414, con valor-*p* de 0.016.

La diferencia observada entre los grupos del rs12649507 del gen *CLOCK* en el reporte de toma de medicamento para dormir se muestra en la figura 10. El grupo de homocigotos GG de este polimorfismo reportan con una mayor frecuencia tomar algún medicamento para dormir. Esta diferencia tiene un valor-*p* de 0.026.



Cuadro 7. Otras asociaciones significativas entre los polimorfismos y respuestas de los cuestionarios.

SNP	Z/X <sup>2</sup>	Valor-p	n	Descripción
rs1801260 (CLOCK)	2.414	0.016	49	La hora habitual para acostarse de los homocigotos TT tiende a ser previa a la de los heterocigotos.
		0.021	49	Los homocigotos TT tienden a elegir un horario previo al medio día para realizar una ardua actividad mental en comparación con los heterocigotos.
rs12649507 (CLOCK)		0.026	50	Los homocigotos GG reportan más frecuentemente sí tomar algún medicamento para dormir que los portadores de A.
rs6832769 (CLOCK)		0.012	50	La frecuencia en que los homocigotos AA reportan quedarse dormidos en menor tiempo es mayor que la frecuencia en que reportan los portadores de G.
rs11932595 (CLOCK)	2.227	0.026	46	La eficiencia habitual de sueño tiende a ser mejor para los homocigotos AA que para los heterocigotos.
		0.049	46	La puntuación H-Ö de los homocigotos AA tiende a ser mayor que la obtenida por los heterocigotos.
		0.010	50	La frecuencia en que los homocigotos AA reportan tener una mayor facilidad para levantarse es mayor que la frecuencia reportada por los portadores de G.
		0.026	50	Los homocigotos AA tienden a elegir un horario previo al medio día para realizar una ardua actividad mental en comparación con los portadores de G.
		0.003	50	Los homocigotos AA reportan sentirse mejor en horarios cercanos o previos al medio día con una mayor frecuencia que los portadores de G.
rs774026 (TIM)		0.045	49	Los homocigotos GG reportan más frecuentemente no tener pesadillas que los heterocigotos.
		0.024	49	Los homocigotos GG reportan más frecuentemente que haber tenido una buena calidad de sueño comparado con los heterocigotos.
		0.001	49	Los homocigotos GG reportan con una mayor frecuencia no tener problemas de ánimo al realizar actividades cotidianas que los heterocigotos.
		0.013	49	El horario de actividad física preferente para los homocigotos GG fue, con una mayor frecuencia, más temprano en comparación con los heterocigotos.
		0.008	49	Los homocigotos GG reportan con una mayor frecuencia que de buena gana harían ejercicio entre las 10 y 11 pm en comparación con los heterocigotos.
rs2859387 (PER3)	7.181	0.007	130	Los homocigotos AA reportan más frecuentemente tener dificultades para levantarse (OR= 3.18 {95%IC: 1.43-7.09}).
rs3903529 (ROR-β)	5.28	0.015	50	Los homocigotos TT reportan con una mayor frecuencia el necesitar menos un despertador que los portadores de A.
		0.022	131	Los portadores de A reportan más frecuentemente tener insomnio que los homocigotos TT (OR= 2.47 {95%IC: 1.20-5.10}).

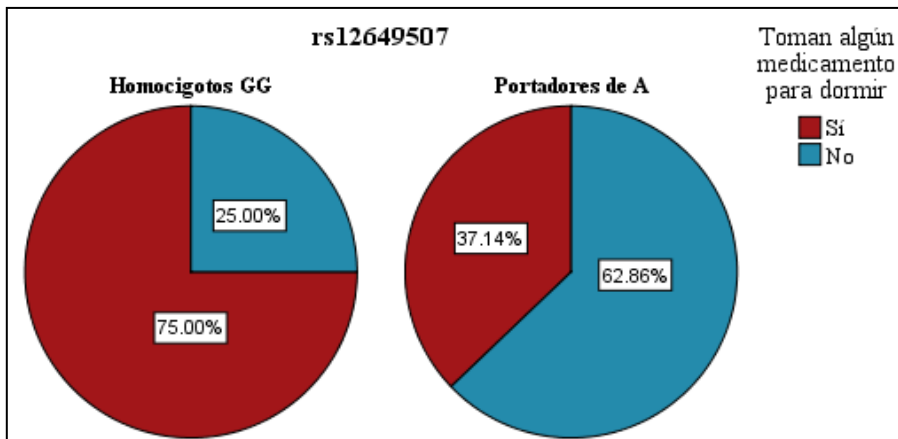


Figura 10. Frecuencias de participantes que toman algún medicamento para dormir agrupados por grupos genéticos para rs12649507 (TIM).

Para el rs11932595, como se observa en el cuadro 7, se establecieron múltiples asociaciones referentes a la calidad del sueño o al cronotipo. Debido a la baja frecuencia de individuos con el alelo de riesgo para este polimorfismo, las comparaciones realizadas fueron entre los heterocigotos y los homocigotos AA. Una diferencia en la eficiencia habitual de sueño entre estos dos grupos fue determinada. La mediana de la eficiencia habitual de sueño de los homocigotos AA fue de 93.33%, mientras que la mediana para el grupo de heterocigotos fue de 86.95%; el estadístico calculado de esta diferencia fue de 2.227 con un valor- $p$  de 0.026.

La mediana de las puntuaciones de H-Ö para los homocigotos AA del mismo polimorfismo fue de 59; la mediana de las puntuaciones de los heterocigotos fue de 49. La diferencia estimada tuvo un valor de 1.968 con  $p= 0.049$ .

Debido a las diferencias en las conductas del sueño, referidas en el cuadro 7, por los genotipos del rs774026 se realizó una prueba T sobre las puntuaciones de calidad de sueño; ésta no fue diferente ( $t=0.031$ ,  $p= 0.975$ ).

Para la frecuencia en que los participantes respondían presentar dificultad para levantarse, entre los heterocigotos y los homocigotos GG del rs2859387 (PER3) no había una diferencia con un valor  $X^2$  menor a 0.001 y  $p$  mayor a 0.999, como se muestra en el panel A de la figura 11. En el panel B de la misma figura se puede notar la diferencia entre los homocigotos AA y los portadores de G; ésta fue determinada con valor  $X^2$  de 7.181 con valor- $p$  de 0.007. El OR calculado entre los dos grupos por este genotipo fue de 3.18 con un IC de 1.43 a 7.09 al 95%.

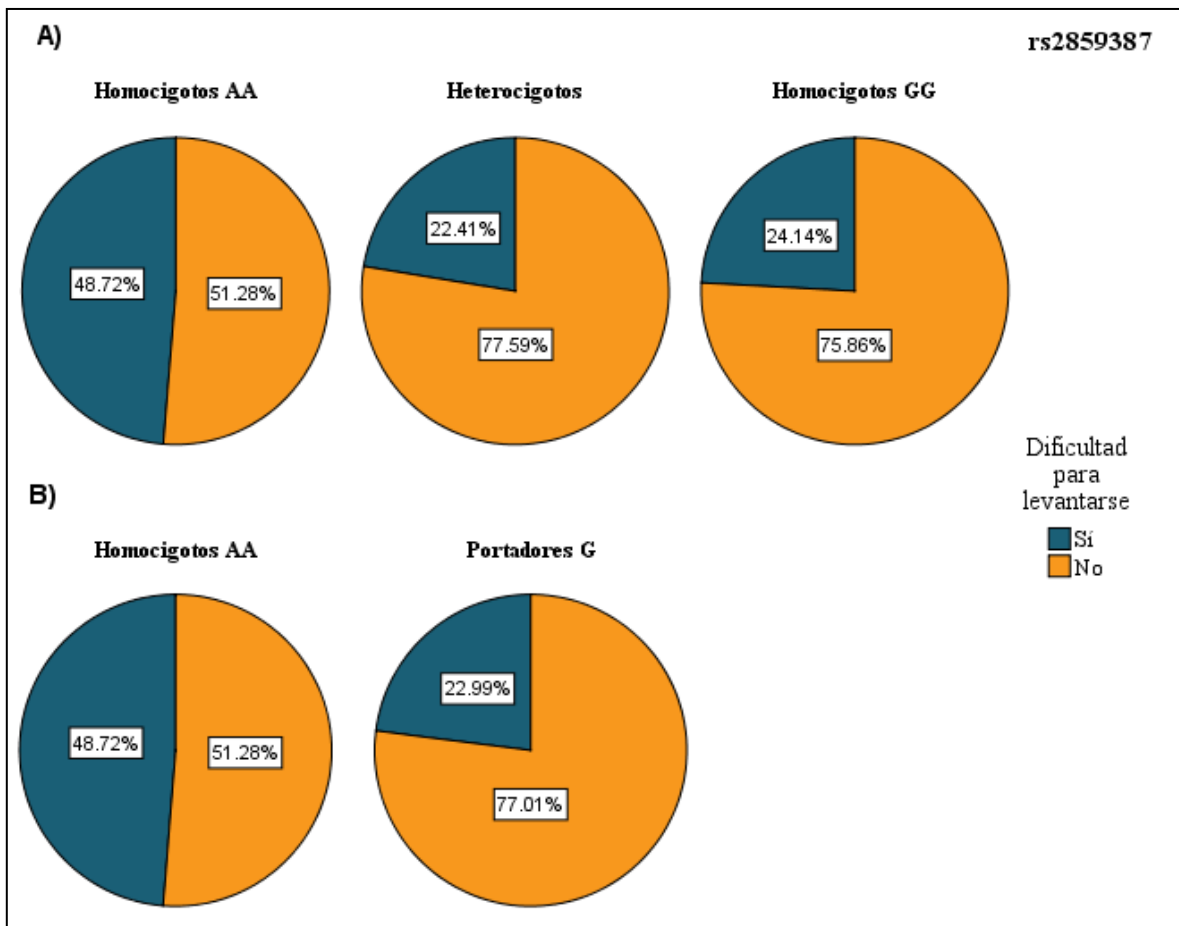


Figura 11. Frecuencias de respuestas en la dificultad para levantarse por grupos genéticos para el rs2859387 (*PER3*). En el panel A se muestran las proporciones por grupos de genotipos. En el panel B se agrupan diferenciando a los homocigotos AA de los portadores GG.

En la frecuencia en que se determinó que los participantes tenían un tipo de insomnio, se encontró una asociación con el rs3903529 (*ROR-β*). Como se muestra en la figura 12, los participantes homocigotos TT reportan, con una menor frecuencia, insomnio. Una diferencia significativa entre los homocigotos TT y los portadores del alelo A con valor  $X^2$  de 5.28 y  $p$  de 0.022 fue determinado, además de un OR de 2.47 (95%IC: 1.20-5.10). La diferencia entre los homocigotos AA y los heterocigotos no fue significativa con un valor- $p$  de 0.42.

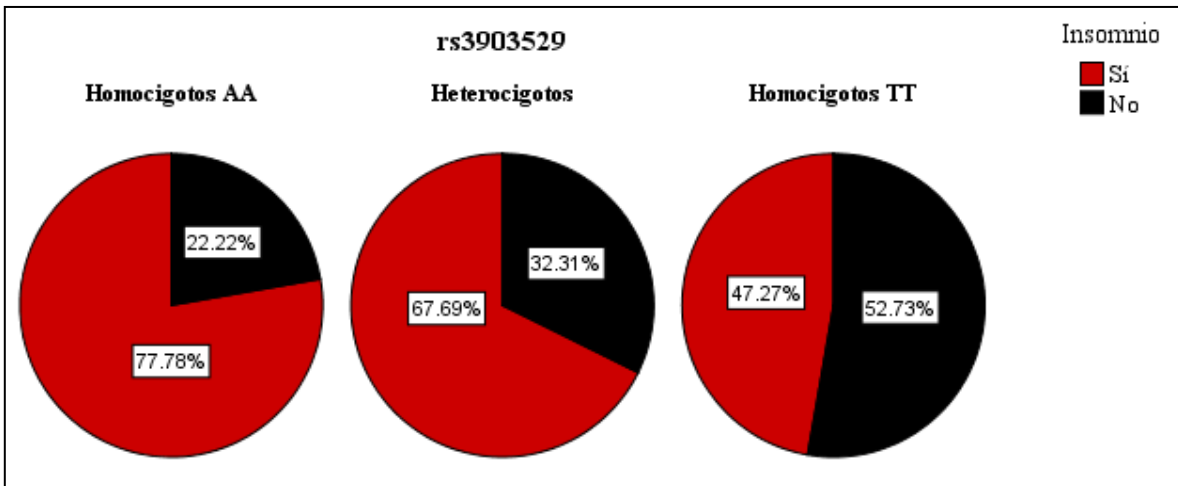


Figura 12. Frecuencias de respuestas en la dificultad para levantarse por genotipos para el rs3903529 (*ROR-β*).

## VII. Genética y TBP

Algunos polimorfismos mostraron asociaciones significativas para las características clínicas de los participantes.

La edad actual y la edad de inicio de los episodios afectivos de los participantes fueron diferentes en los genotipos del rs11932595, mientras que únicamente la edad de inicio de los episodios para el rs6832769.

Hubo una diferencia en las edades de inicio de los episodios afectivos entre los grupos formados por los genotipos del rs6832769 ( $X^2=6.228$ ,  $p=0.044$ ). Como se muestra en la figura 13, las medianas de las edades de inicio fueron de 24, 18 y 20 años respectivamente para los homocigotos AA, heterocigotos y homocigotos GG.

Las medianas de las edades de inicio de los heterocigotos y los homocigotos GG no fueron significativamente diferentes, con un valor  $Z$  de 0.144 y un valor- $p$  de 0.888. Sin embargo, la mediana de la edad de inicio de los homocigotos AA fue significativamente mayor ( $Z=2.493$ ,  $p=0.006$ ). La figura 14 muestra la distribución de las edades de inicio entre estos grupos de genotipos; el aumento de la densidad en edades posteriores en el grupo de homocigotos AA fueron los causantes de la diferencia en la prueba estadística.

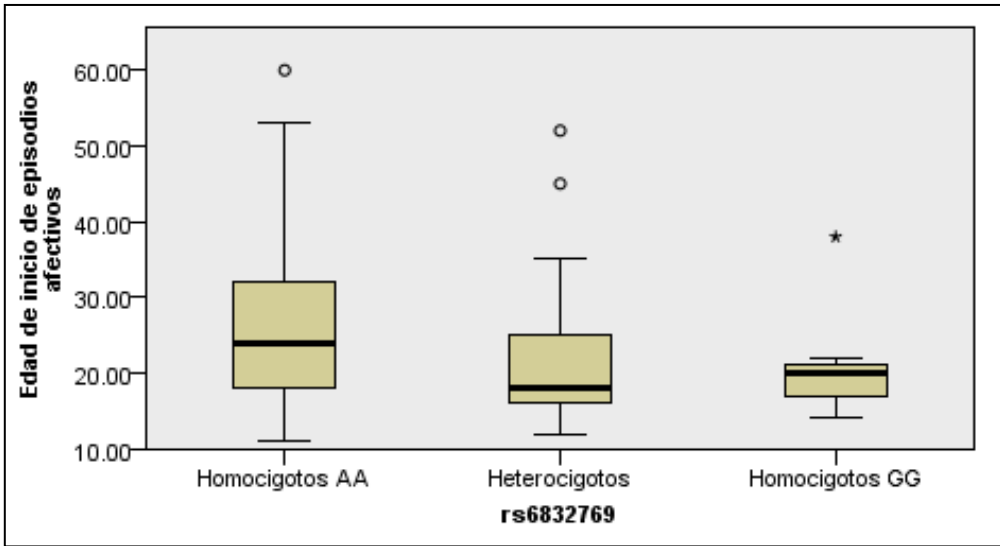


Figura 13. Edades de inicio de los episodios afectivos para los grupos polimórficos del rs6832769 (*CLOCK*).

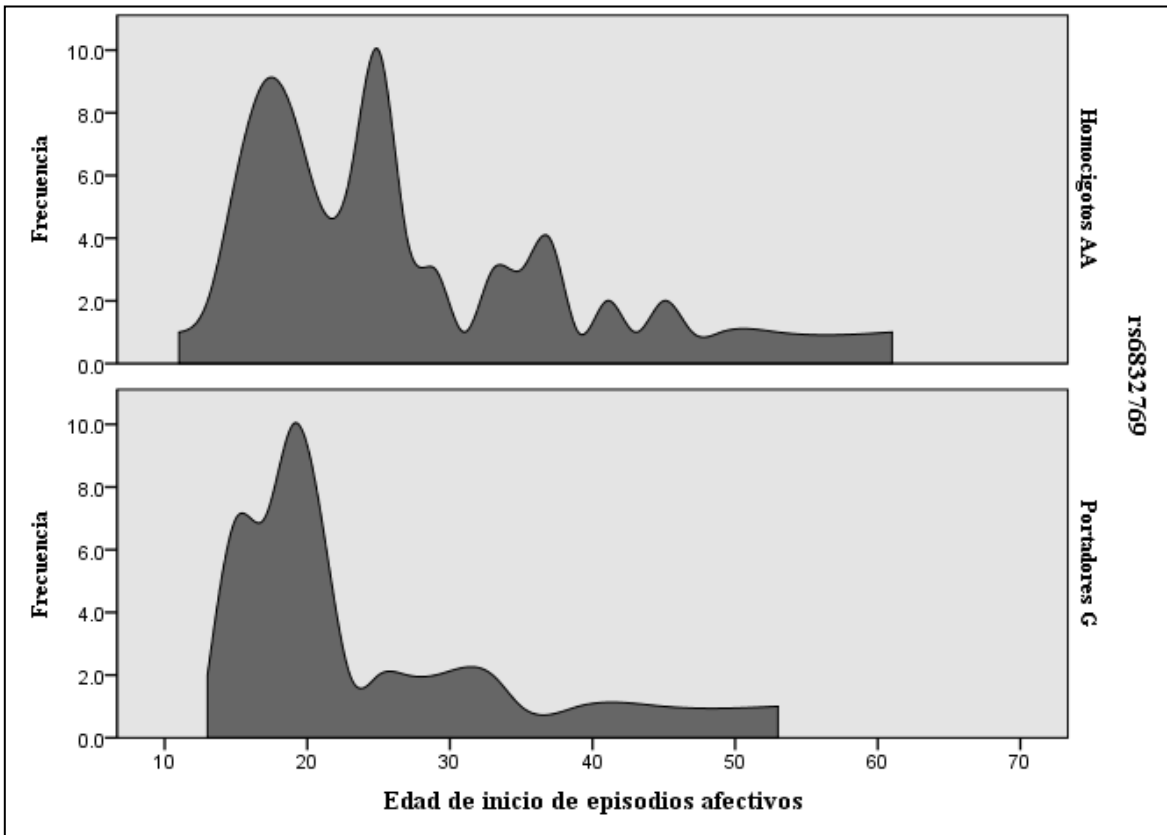


Figura 14. Distribución de frecuencias de las edades inicio de los episodios afectivos para portadores y no portadores del alelo G del rs6832769 (*CLOCK*).

También hubo diferencias en la edad actual y la edad de inicio de los episodios afectivos de los participantes de acuerdo con el rs11932595 (*CLOCK*). Las medianas de éstas se muestran en el cuadro 8.

Cuadro 8. Medianas de los grupos por genotipos del rs11932595 (*CLOCK*).

	<b>n=50</b>	<b>Homocigotos</b>	<b>Heterocigotos</b>	<b>Homocigotos</b>
	<b>Mediana</b>	<b>AA</b>		<b>GG</b>
Edad	36	33.0	37.5	44.0
Edad de inicio de los episodios afectivos	21	20.0	21.0	33.5

La mediana de la edad actual de los homocigotos GG no fue significativamente mayor a la mediana de los heterocigotos ( $Z=0.405$ ,  $p=0.346$ ). La diferencia en este parámetro fue determinada entre los homocigotos AA y los heterocigotos. La mediana de las edades de los heterocigotos fue significativamente mayor ( $Z=1.675$ ,  $p=0.047$ ). Como se muestra en la figura 15, existe una mayor densidad en las edades mayores en el grupo de heterocigotos.

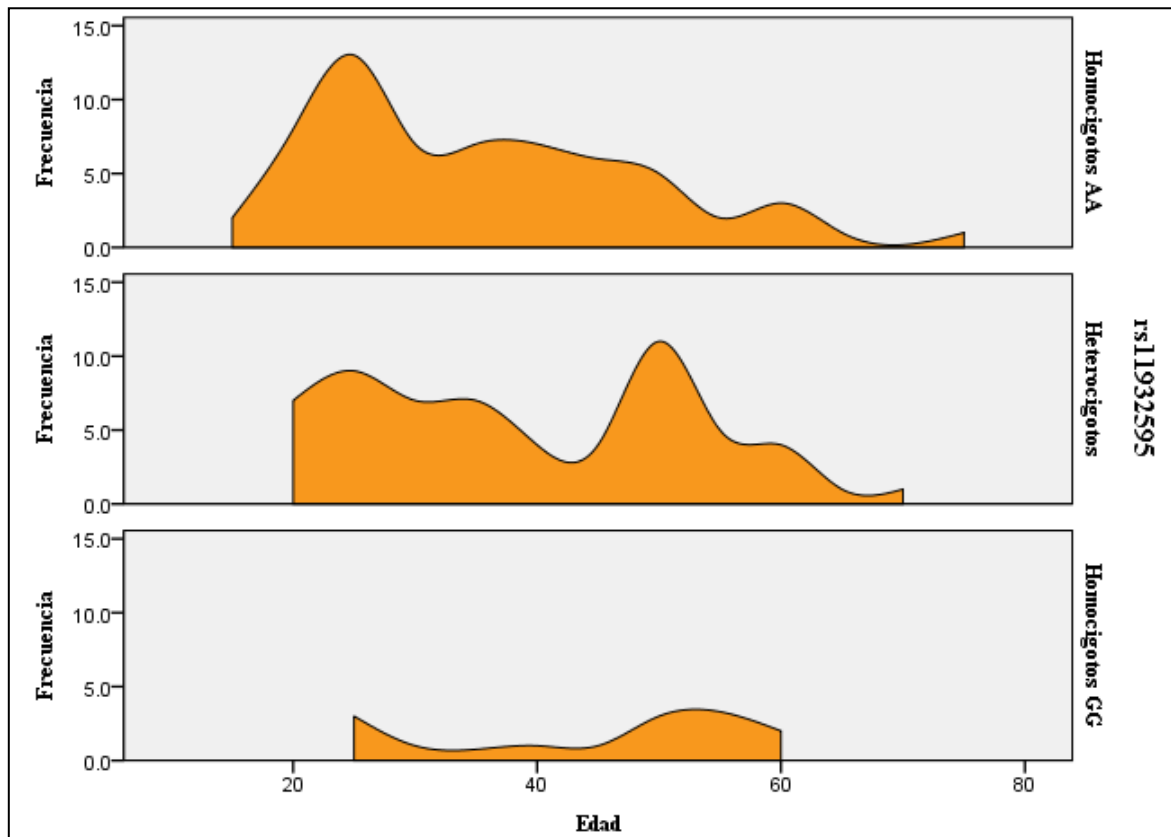


Figura 15. Distribución de frecuencias de las edades para los grupos polimórficos del rs11932595 (*CLOCK*).

En las medianas de las edades de inicio de los episodios afectivos, mostradas en el cuadro 8, para los genotipos del rs11932595 fueron diferentes. En una comparación entre este cuadro y la figura 16, se hace evidente que hay una influencia de los valores extremos en el cálculo del valor representativo, de lo cual se puede mencionar dos cosas: primero, que es necesario que se incremente el tamaño de muestra para apreciar diferencias en las tendencias de las frecuencias entre grupos; segundo, que también hay una importante influencia de la densidad de las frecuencias, por lo que indicar sólo la mediana tendría un sesgo en la representación del conjunto de datos. En el grupo de personas homocigotas AA, sin embargo el incremento de densidad de frecuencias es un factor causal para la determinación de las diferencias respecto a los otros dos grupos; de esta manera, se obtuvo un valor  $Z$  de 1.675 con valor- $p$  de 0.047, indicando que hay una diferencia en las edades de inicio entre grupo de heterocigotos comparado con el grupo de homocigotos AA; mientras que, entre el grupo de heterocigotos y homocigotos GG no fue determinada una diferencia significativa con  $Z$  de 0.405 y  $p$  de 0.346, contrario a lo que se podría intuir al ver los valores de las medianas.

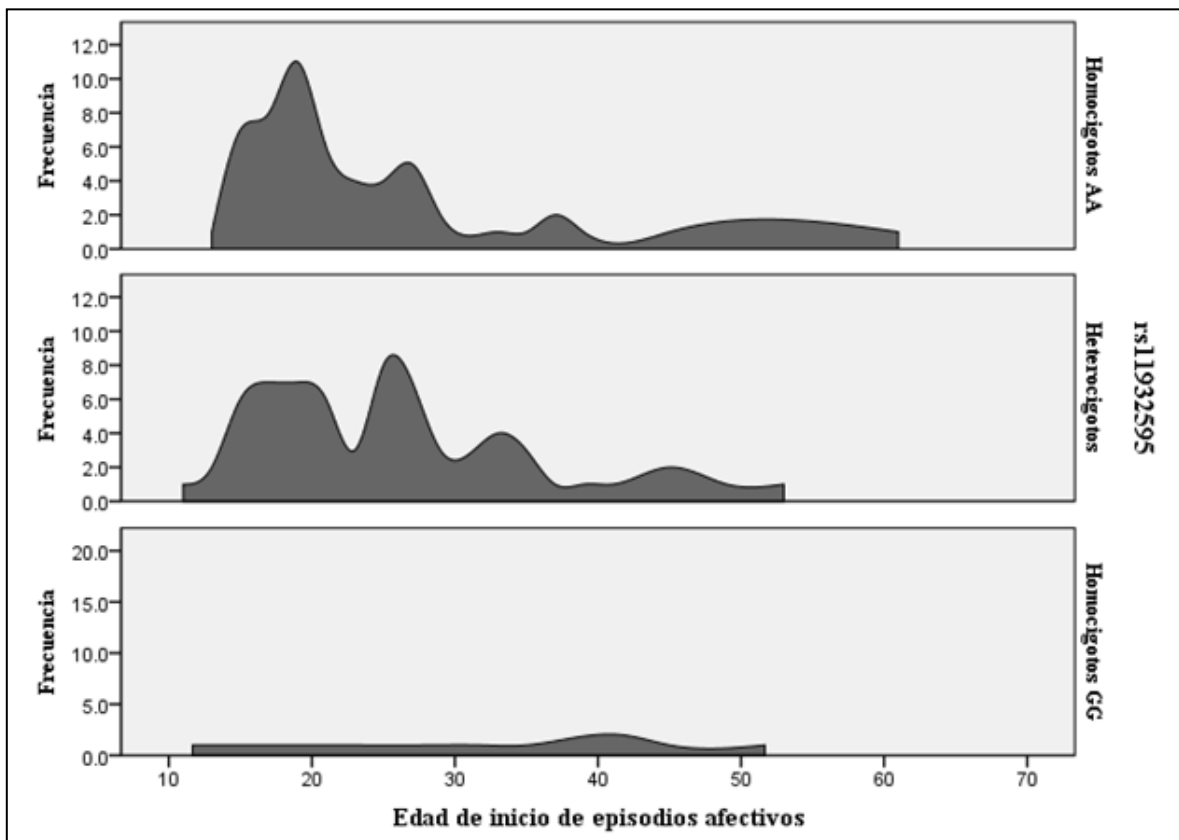


Figura 16. Distribución de frecuencias de las edades inicio de los episodios afectivos para los grupos polimórficos delrs6832769 (CLOCK).

Dos polimorfismos del gen *CLOCK* se asociaron al tipo de TBP (Figuras 17 y 18). Entre los grupos polimórficos del rs12649507 y rs486454 había una diferencia en la frecuencia con valores-*p* de 0.028 y 0.031, respectivamente. La diferencia de frecuencias entre los grupos genéticos muestra un efecto aditivo del alelo G en la susceptibilidad a presentar cuadros maníacos, representativos del TBP-I.

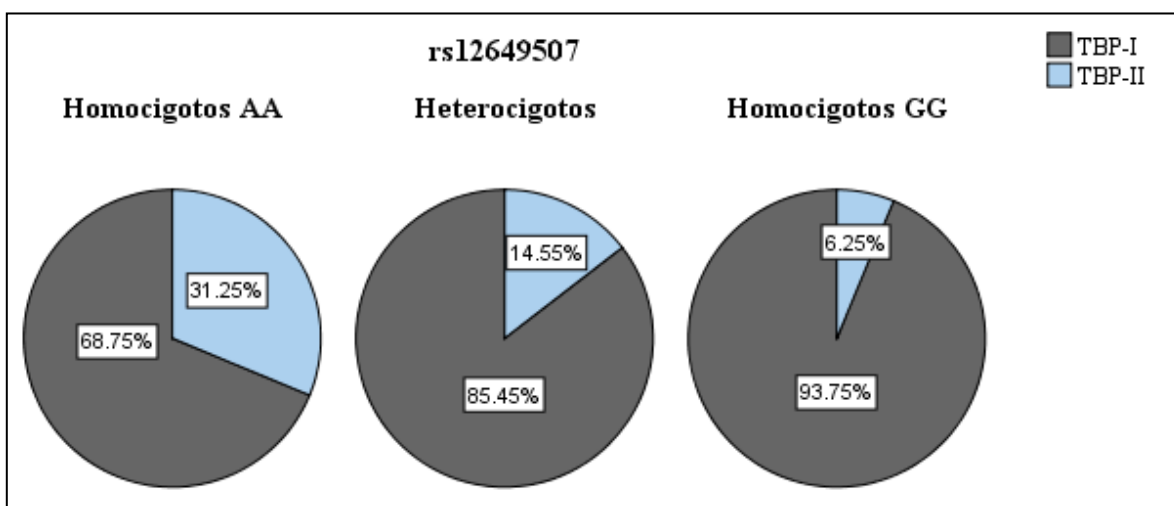


Figura 17. Frecuencias del tipo de TBP para los grupos polimórficos del rs12649507 (*CLOCK*).

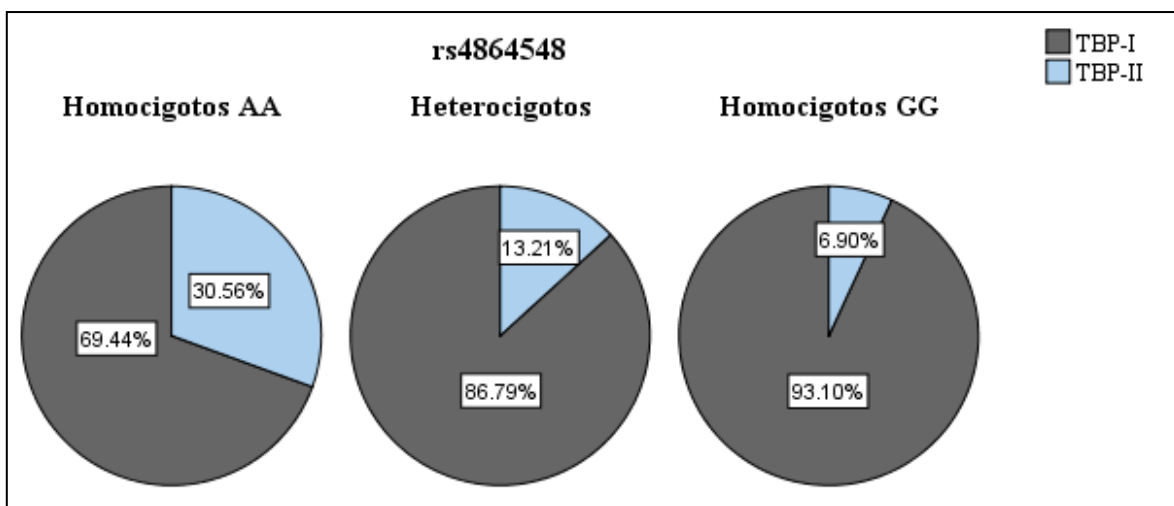


Figura 18. Frecuencias del tipo de TBP para los grupos polimórficos del rs4864548 (*CLOCK*).



## DISCUSIÓN

La mayor parte de los estudios en relación a polimorfismos circadianos y el TBP se han realizado en poblaciones caucásicas o asiáticas, en los que se han identificado diversas variantes genéticas y algunos factores ambientales como factores de riesgo al desarrollo del trastorno. Es un tema poco estudiado en población mexicana hasta la fecha.

No se encontraron publicaciones previas de frecuencias de cronotipos en población mexicana, tampoco así en población mexicana con TBP. Sin embargo, es común encontrar referencias a alteraciones del ritmo biológico en personas con TBP a nivel internacional<sup>[75, 76]</sup>. También, hay investigaciones en relación con la calidad de sueño y los cronotipos, y con la influencia de la edad en éstos<sup>[77-79]</sup>.

Una mezcla de distribuciones se observa en las características de la muestra, tanto en las sociodemográficas como en las clínicas. Probablemente la mezcla de componentes en la edad de los participantes se asocie con la mezcla de componentes en los parámetros relacionados a la calidad del sueño y circadianos. La calidad subjetiva de sueño y las perturbaciones del sueño, fueron los únicos parámetros con una distribución aproximada a la normal, con una asimetría izquierda, es decir, una mayor tendencia a una menor frecuencia en las perturbaciones de sueño y lo mismo para la calidad de sueño. No se encontraron estudios de la composición de distribución de ninguno de los parámetros referidos en este estudio, sin embargo los picos de los componentes en las edades de inicio que pueden ser visualizados en las figuras 14 y 16 pueden corresponder bien a las edades de exposición a eventos estresores fuertes que suelen ser desencadenantes de los episodios afectivos<sup>[80, 81]</sup>.

Se observó una mayor frecuencia de personas que realizan actividades del tipo matutino y vespertino (carácter indefinido), seguido de los puramente matutinos. Una influencia en las frecuencias para este estudio es la diferencia de participación entre hombres y mujeres, y las tendencias de las puntuaciones subyacentes a esto.

Una mala calidad de sueño es representativa de la muestra, y ésta no es diferenciable entre los cronotipos. Un estudio realizado en México en el 2008 reporta la calidad subjetiva de sueño correspondiente a ese tiempo en personas sin ningún TM, es así que se puede saber que la calidad de sueño de los participantes en este estudio es peor a la reportada anteriormente<sup>[82]</sup>. Otro punto de comparación podría ser con estudios realizados en personas con TBP en otros países como Inglaterra y Turquía; sin embargo, existen grandes diferencias

genéticas y sociales que no permitirían que fuera confiable realizar esto para identificar los factores causales de las diferencias<sup>[83, 84]</sup>.

También cierta homogeneidad en las variables sociodemográficas y clínicas estudiadas entre los cronotipos se observó en los resultados obtenidos. No se encontró literatura discutible para este punto debido a que es un tema que recién se encuentra en desarrollo.

Como se mencionaba anteriormente, pocas variantes han sido evaluadas en la ritmicidad circadiana y en el TBP en población mexicana; no obstante, en la literatura de otros países, variantes de estos genes son encontrados con cierta frecuencia asociados a características clínicas de TM. En el presente estudio se encontró que todos los genes estuvieron asociados a características cronotípicas y/o a características del sueño en al menos una variante polimórfica.

En investigaciones del extranjero, *TIM* es un gen ampliamente estudiado en personas con TBP<sup>[59, 60, 85, 86]</sup>. El rs774026 (*TIM*) fue la única variante polimórfica que se encontró asociada al cronotipo directamente. La visualización de esta asociación, como se ilustra en las figuras 8 y 9 no va en relación con la tendencia direccional de las puntuaciones, sino con las variaciones de la distribución de frecuencias obtenidas; así mismo, como se puede ver en el cuadro 7, fue una de las variantes con mayor implicación en aspectos relacionados a conductas cronotípicas y a la calidad de sueño.

En cuanto a la calidad de sueño, los homocigotos del mismo polimorfismo, los cuales reportan menos perturbaciones al dormir y una percepción de una mejor calidad de sueño, sin embargo las puntuaciones netas de la calidad subjetiva de sueño no fueron significativamente diferentes. Esto indica que las diferencias podrían ser subyacentes al temperamento; cabe mencionar que *TIM* se ha relacionado con variaciones en el temperamento<sup>[60]</sup>.

En otras variantes, como el rs1801260 (*CLOCK*) se ha discutido previamente en implicaciones circadianas, señalando en ocasiones al alelo C como un marcador de tendencias vespertinas<sup>[52, 73, 87-89]</sup>. Los resultados obtenidos en el presente estudio para este polimorfismo indican la misma preferencia nocturna de los portadores de un alelo C, aunque si bien, la preferencia es conductual, no es determinante para un cronotipo vespertino.

El rs12649507 (*CLOCK*) no se había estudiado previamente en población mexicana. Los estudios previos en poblaciones Europeas reportan una asociación con la duración de sueño<sup>[90, 91]</sup>. Esto indica que podría existir una implicación de esta variante en el sueño; el efecto que notamos en las participantes es distinto, pero relacionado igualmente con éste. El ser homocigoto GG infiere un riesgo claro en

la calidad de sueño debido a la necesidad de tomar medicamentos para dormir (cuadro 7 y figura 10). No fue posible establecer un cálculo del riesgo debido al tamaño de la muestra.

No hay trabajos publicados en relación al rs6832769 (*CLOCK*) y el sueño. Un efecto del alelo G es apreciable en la facilidad para quedarse dormido (cuadro 7). No es claro si el efecto de este alelo es aditivo, por lo que incrementar el tamaño de muestra puede esclarecer ésta situación.

El alelo G del rs11932595 (*CLOCK*), parece corresponder a una preferencia en algunas conductas vespertinas. Las asociaciones relacionadas en el cuadro 7 son consistentes con esto, incluyendo la mayor puntuación en el cuestionario. Otra consistencia es que este mismo polimorfismo ha sido asociado con la duración de sueño en personas con un TM en población europea<sup>[90]</sup>.

Para el rs2859387 (*PER3*) se encontró asociado con la dificultad para levantarse que presentaban los participantes; no es apreciable un efecto aditivo del alelo de riesgo (figura 11). Se determinó que el riesgo en esta característica por este que representa el portar ambas copias del alelo de riesgo es casi 1.5 mayor en comparación con los portadores del alelo A. El gen *PER3* se ha estudiado ampliamente en cuestiones circadianas y el sueño, sin embargo este polimorfismo ha sido poco estudiado de manera general<sup>[92-96]</sup>.

El polimorfismo del gen *ROR-β*, rs3903529, se asoció con el insomnio. Un efecto aditivo del alelo T se observa (figura 12) en esta característica en las personas incluidas en este estudio. La determinación de riesgo aditivo podría mejorarse si se continúa el estudio, aumentando el número de muestras.

En cuanto al TBP, se pudo identificar que algunos polimorfismos circadianos están asociados a las características del trastorno. Entre ellos, dos variantes del gen *CLOCK* (rs6832769 y rs11932595) se relacionaron con la edad de inicio de los episodios afectivos; esta relación podría estar más relacionada con la susceptibilidad ante eventos estresores. En la figura 13 se representa a las medianas de las edades de inicio de los episodios afectivos. En la figura 14 se ilustra la distribución de frecuencias; este gráfico es una mejor representación debido a que se puede observar las edades que podrían ser representativas de susceptibilidad ante un desencadenante; por lo que desarrollando más el tema, podría evaluarse mediante la delimitación de clases por edades si el efecto de la variante es directamente en dicha susceptibilidad. El efecto del alelo G parece en ambas variantes es al parecer similar, posiblemente sea que la transmisión de estas bases se dé de manera conjunta<sup>[97, 98]</sup>.

Por último, los rs12649507 y rs4864548 también podrían tener una transmisión conjunta, esto se supone con base en las similitudes en las frecuencias en las que se asocia al tipo de TBP (figuras 17 y 18). Para ambos polimorfismos, se observa que el alelo A tiene un efecto aditivo en el riesgo a presentar TBP-I.

## **CONCLUSIONES**

No hay diferencias en las características del cronotipo entre personas con TBP-I y TBP-II. Las diferencias determinadas en edad y el número de horas en cama de acuerdo con el tipo de TBP son similares a las diferencias determinadas entre hombres y mujeres, por lo que un estudio con un mayor control sobre estas variables podría determinar si las causas de las diferencias es realmente el TBP, el sexo o la edad de las personas incluidas.

Algunas variantes de nucleótidos en los genes presentados tienen efecto en la variabilidad cronotípica, así como implicaciones en el sueño. Profundizar el estudio evaluando características fisiológicas del sueño, así como el trabajar modelos animales podría ayudar a entender en qué aspectos se relacionan estos polimorfismos con el sueño.

Existe también una relación entre la genética circadiana y el TBP. En estudios posteriores se podría incrementar el tamaño de la muestra para realizar inferencias en los riesgos asociados, así como analizar los efectos de susceptibilidad para los episodios afectivos. Continuar con el estudio de polimorfismos circadianos permitirá darle una mayor importancia de valor clínico en el trastorno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS, *El informe sobre la salud mental en el mundo 2001: Salud mental: Nuevos conocimientos, nuevas esperanzas*, 2001. 192.
2. World Health Organization. Dept. of Mental Health and Substance Dependence., Universities of Nijmegen and Maastricht. Prevention Research Centre., *Prevention of mental disorders : effective interventions and policy options : summary report*. 2004, Geneva: World Health Organization. 66 p.
3. Medina-Mora, M.E., G. Borges, C. Lara Munoz, C. Benjet, J. Blanco Jaimés, C. Fleiz Bautista, J. Villatoro Velázquez, E. Rojas Guiot, J. Zambrano Ruíz, L. Casanova Rodas, Aguilar-Gaxiola, *Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México 2003*, 2003. **26**(4): p. 16.
4. Stein, D.J., K.A. Phillips, D. Bolton, K.W.M. Fulford, J.Z. Sadler, K.S. Kendler, *What is a Mental/Psychiatric Disorder? From DSM-IV to DSM-V*. Psychological medicine, 2010. **40**(11): p. 1759-1765.
5. Gater, R., B. de Almeida e Sousa, G. Barrientos, J. Caraveo, C.R. Chandrashekar, M. Dhadphale, D. Goldberg, A.H. al Kathiri, M. Mubbashar, K. Silhan, et al., *The pathways to psychiatric care: a cross-cultural study*. Psychol Med, 1991. **21**(3): p. 761-74.
6. Borges, G., M.E. Medina-Mora, S. Lopez-Moreno, [The role of epidemiology in mental disorder research]. Salud Publica Mex, 2004. **46**(5): p. 451-63.
7. English, J.T., *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed., vols. 1, 2*, in *American Journal of Psychiatry*, 2002.
8. American Psychiatric Association, *Bipolar and Related Disorders*, in *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2013.
9. Angst, J., *Bipolar disorders in DSM-5: strengths, problems and perspectives*. International Journal of Bipolar Disorders, 2013. **1**(1): p. 12.
10. Harrison, P.J., J.R. Geddes, E.M. Tunbridge, *The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder*. Trends in Neurosciences, 2018. **41**(1): p. 18-30.
11. Leboyer, M., D.J. Kupfer, *Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention*. J Clin Psychiatry, 2010. **71**(12): p. 1689-95.
12. Merikangas, K.R., R. Jin, J.-P. He, R.C. Kessler, S. Lee, N.A. Sampson, M.C. Viana, L.H. Andrade, C. Hu, E.G. Karam, M. Ladea, M.E.M. Mora, M.O. Browne, Y. Ono, J. Posada-Villa, R. Sagar, Z. Zarkov, *Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative*. Archives of General Psychiatry, 2011. **68**(3): p. 241-251.
13. Craddock, N., P. Sklar, *Genetics of bipolar disorder*. Lancet, 2013. **381**(9878): p. 1654-62.
14. Goes, F.S., M. Pirooznia, J.S. Parla, M. Kramer, E. Ghiban, S. Mavruk, Y.C. Chen, E.T. Monson, V.L. Willour, R. Karchin, M. Flickinger, A.E. Locke, S.E. Levy, L.J. Scott, M. Boehnke, E. Stahl, J.L. Moran, C.M. Hultman, M. Landen, S.M. Purcell, P. Sklar, P.P. Zandi, W.R. McCombie, J.B. Potash, *Exome Sequencing of Familial Bipolar Disorder*. JAMA Psychiatry, 2016.
15. Pregelj, P., *Gene environment interactions in bipolar disorder*. Psychiatr Danub, 2011. **23 Suppl 1**: p. S91-3.
16. Gruart, A., J.M. Delgado, C. Escobar, R. Aguilar-Roblero, *Los relojes que gobiernan la vida*. Fondo de cultura económica, 2002, México, DF.: FCE-SEP-CONACYT. 197.
17. Hastings, M.H., *Circadian clocks*. Curr Biol, 1997. **7**(11): p. R670-2.

18. Ehret, C.F., *The sense of time: evidence for its molecular basis in the eukaryotic gene-action system*. Adv Biol Med Phys, 1974. **15**(0): p. 47-77.
19. Pace-Schott, E.F.,J.A. Hobson, *The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks*. Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(8): p. 591-605.
20. Charrier, A., B. Olliac, P. Roubertoux, S. Tordjman, *Clock Genes and Altered Sleep-Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(5).
21. Challet, E., V.J. Poirel, A. Malan, P. Pevet, *Light exposure during daytime modulates expression of Per1 and Per2 clock genes in the suprachiasmatic nuclei of mice*. J Neurosci Res, 2003. **72**(5): p. 629-37.
22. Crosthwaite, S.K., J.C. Dunlap, J.J. Loros, *Neurospora wc-1 and wc-2: transcription, photoresponses, and the origins of circadian rhythmicity*. Science, 1997. **276**(5313): p. 763-9.
23. Noordally, Z.B.,A.J. Millar, *Clocks in algae*. Biochemistry, 2015. **54**(2): p. 171-83.
24. Stempfl, T., M. Vogel, G. Szabo, C. Wulbeck, J. Liu, J.C. Hall, R. Stanewsky, *Identification of circadian-clock-regulated enhancers and genes of Drosophila melanogaster by transposon mobilization and luciferase reporting of cyclical gene expression*. Genetics, 2002. **160**(2): p. 571-93.
25. Wille, J.J., Jr.,C.F. Ehret, *Light synchronization of an endogenous circadian rhythm of cell division in Tetrahymena*. J Protozool, 1968. **15**(4): p. 785-9.
26. Albrecht, U., *Invited Review: Regulation of mammalian circadian clock genes*. Journal of Applied Physiology, 2002. **92**(3): p. 1348-1355.
27. Valenzuela, F.J., J. Vera, C. Venegas, S. Munoz, S. Oyarce, K. Munoz, C. Lagunas, *Evidences of Polymorphism Associated with Circadian System and Risk of Pathologies: A Review of the Literature*. Int J Endocrinol, 2016. **2016**: p. 2746909.
28. Saksvik, I.B., B. Bjorvatn, H. Hetland, G.M. Sandal, S. Pallesen, *Individual differences in tolerance to shift work—a systematic review*. Sleep Med Rev, 2011. **15**(4): p. 221-35.
29. Lee, J.S., I.F. Zakeri, N.F. Butte, *Functional data analysis of sleeping energy expenditure*. PLoS One, 2017. **12**(5): p. e0177286.
30. Siengsukon, C.F., M. Aldughmi, M. Kahya, S. Lynch, J. Bruce, M. Glusman, A. Ness Norouzinia, S. Billinger, *Individuals with mild MS with poor sleep quality have impaired visuospatial memory and lower perceived functional abilities*. Disabil Health J, 2017.
31. Van Someren, E.J., C. Cirelli, D.J. Dijk, E. Van Cauter, S. Schwartz, M.W. Chee, *Disrupted Sleep: From Molecules to Cognition*. J Neurosci, 2015. **35**(41): p. 13889-95.
32. Abbott, S.M.,A. Videnovic, *Chronic sleep disturbance and neural injury: links to neurodegenerative disease*. Nat Sci Sleep, 2016. **8**: p. 55-61.
33. Bassett, D., N. Bear, D. Nutt, S. Hood, S. Bassett, D. Hans, *Reduced heart rate variability in remitted bipolar disorder and recurrent depression*. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 2016.
34. Crossman, A.R.,D. Neary, *Neuroanatomía. Texto y atlas en color*. 5a ed. 2015, Barcelona, España: MASSON. 200.
35. Felten, D.,A. Shetty, *Netter. Atlas de Neurociencia*. 2a ed. 2010, Michigan, USA: MASSON. 456.

36. Lee, Y.J., S.J. Cho, I.H. Cho, S.J. Kim, *Insufficient sleep and suicidality in adolescents*. *Sleep*, 2012. **35**(4): p. 455-60.
37. Pigeon, W.R., M. Pinguart, K. Conner, *Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors*. *J Clin Psychiatry*, 2012. **73**(9): p. e1160-7.
38. Ribeiro, J.D., J.L. Pease, P.M. Gutierrez, C. Silva, R.A. Bernert, M.D. Rudd, T.E. Joiner, Jr., *Sleep problems outperform depression and hopelessness as cross-sectional and longitudinal predictors of suicidal ideation and behavior in young adults in the military*. *J Affect Disord*, 2012. **136**(3): p. 743-50.
39. Agargun, M.Y., H. Kara, M. Solmaz, *Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression*. *J Clin Psychiatry*, 1997. **58**(6): p. 249-51.
40. Nock, M.K., G. Borges, E.J. Bromet, C.B. Cha, R.C. Kessler, S. Lee, *Suicide and suicidal behavior*. *Epidemiol Rev*, 2008. **30**: p. 133-54.
41. Ballard, E.D., J.L. Vande Voort, R.A. Bernert, D.A. Luckenbaugh, E.M. Richards, M.J. Niciu, M.L. Furey, W.C. Duncan, C.A. Zarate, *Nocturnal Wakefulness is Associated with Next-Day Suicidal Ideation in Major Depression and Bipolar Disorder*. *The Journal of clinical psychiatry*, 2016. **77**(6): p. 825-831.
42. Berson, D.M., F.A. Dunn, M. Takao, *Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock*. *Science*, 2002. **295**(5557): p. 1070-3.
43. Trotti, L.M., E.G. Karroum, *Melatonin for Sleep Disorders in Patients with Neurodegenerative Diseases*. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2016. **16**(7): p. 1-10.
44. Baehr, E.K., W. Revelle, C.I. Eastman, *Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness*. *Journal of Sleep Research*, 2000. **9**(2): p. 117-127.
45. Horne, J.A., O. Östberg, *Individual differences in human circadian rhythms*. *Biological Psychology*, 1977. **5**(3): p. 179-190.
46. Cermakian, N., D.B. Boivin, *A molecular perspective of human circadian rhythm disorders*. *Brain Research Reviews*, 2003. **42**(3): p. 204-220.
47. Challet, E., I. Caldelas, C. Graff, P. Pevet, *Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals*. *Biol Chem*, 2003. **384**(5): p. 711-9.
48. Blake, M.R., S.D. Holbrook, J. Kotwica-Rolinska, E. Chow, D. Kretzschmar, J.M. Giebultowicz, *Manipulations of Amyloid Precursor Protein Cleavage Disrupt the Circadian Clock in Aging Drosophila*. *Neurobiology of disease*, 2015. **77**: p. 117-126.
49. Hastings, M.H., M. Goedert, *Circadian clocks and neurodegenerative diseases: time to aggregate?()*. *Current Opinion in Neurobiology*, 2013. **23**(5): p. 880-887.
50. Moreira, F., M. Pedrazzoli, F.M. Dos Santos Coelho, M. Pradella-Hallinan, M.C. Lopes da Conceicao, A.J. Pereira Peregrino, E.C. de Oliveira, S. Tufik, *Clock gene polymorphisms and narcolepsy in positive and negative HLA-DQB1\*0602 patients*. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005. **140**(1-2): p. 150-4.
51. Chen, Y., E.C. Tan, *Identification of human Clock gene variants by denaturing high-performance liquid chromatography*. *J Hum Genet*, 2004. **49**(4): p. 209-14.



52. Pedrazzoli, M., F.M. Louzada, D.S. Pereira, A.A. Benedito-Silva, A.R. Lopez, B.J. Martynhak, A.L. Korczak, V. Koike Bdel, A.A. Barbosa, V. D'Almeida, S. Tufik, *Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population*. *Chronobiol Int*, 2007. **24**(1): p. 1-8.
53. *NCBI Hapmap*. 2017 [citado 2017-03-29]; Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI\\_retiring\\_HapMap/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/).
54. Mansour, H.A., J. Wood, T. Logue, K.V. Chowdari, M. Dayal, D.J. Kupfer, T.H. Monk, B. Devlin, V.L. Nimgaonkar, *Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia*. *Genes Brain Behav*, 2006. **5**(2): p. 150-7.
55. Yagita, K., S. Yamaguchi, F. Tamanini, G.T.J. van der Horst, J.H.J. Hoeijmakers, A. Yasui, J.J. Loros, J.C. Dunlap, H. Okamura, *Dimerization and nuclear entry of mPER proteins in mammalian cells*. *Genes & Development*, 2000. **14**(11): p. 1353-1363.
56. Vielhaber, E.L., D. Duricka, K.S. Ullman, D.M. Virshup, *Nuclear Export of Mammalian PERIOD Proteins*. *The Journal of biological chemistry*, 2001. **276**(49): p. 45921-45927.
57. McGrath, C.L., S.J. Glatt, P. Sklar, H. Le-Niculescu, R. Kuczenski, A.E. Doyle, J. Biederman, E. Mick, S.V. Faraone, A.B. Niculescu, M.T. Tsuang, *Evidence for genetic association of RORB with bipolar disorder*. *BMC Psychiatry*, 2009. **9**: p. 70.
58. Hawkins, G.A., D.A. Meyers, E.R. Bleecker, A.I. Pack, *Identification of coding polymorphisms in human circadian rhythm genes PER1, PER2, PER3, CLOCK, ARNTL, CRY1, CRY2 and TIMELESS in a multi-ethnic screening panel*. *ADN Seq*, 2008. **19**(1): p. 44-9.
59. Rybakowski, J.K., M. Dmitrzak-Weglarz, S. Kliwicki, J. Hauser, *Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response*. *Bipolar Disorders*, 2014. **16**(2): p. 151-158.
60. Rybakowski, J.K., M. Dmitrzak-Weglarz, D. Dembinska-Krajewska, J. Hauser, K.K. Akiskal, H.H. Akiskal, *Polymorphism of circadian clock genes and temperamental dimensions of the TEMPS-A in bipolar disorder*. *Journal of Affective Disorders*, 2014. **159**: p. 80-84.
61. Baune, B.T., G.S. Malhi, *A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder*. *Bipolar Disord*, 2015. **17 Suppl 2**: p. 41-55.
62. Greenberg, S., K.L. Rosenblum, M.G. McInnis, M. Muzik, *The role of social relationships in bipolar disorder: a review*. *Psychiatry Res*, 2014. **219**(2): p. 248-54.
63. Beyer, J.L., R.H. Weisler, *Suicide Behaviors in Bipolar Disorder: A Review and Update for the Clinician*. *Psychiatr Clin North Am*, 2016. **39**(1): p. 111-23.
64. Janney, C.A., A. Fagiolini, H.A. Swartz, J.M. Jakicic, R.G. Holleman, C.R. Richardson, *Are adults with bipolar disorder active? Objectively measured physical activity and sedentary behavior using accelerometry*. *Journal of Affective Disorders*, 2014. **0**: p. 498-504.
65. Knutson, K.L., D. Wu, S.R. Patel, J.S. Loreda, S. Redline, J. Cai, L.C. Gallo, Y. Mossavar-Rahmani, A.R. Ramos, Y. Teng, M.L. Daviglius, P.C. Zee, *Association Between Sleep Timing, Obesity, Diabetes: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) Cohort Study*. *Sleep*, 2017. **40**(4): p. zsx014-zsx014.

66. Godin, O., C. Henry, M. Leboyer, J.-M. Azorin, V. Aubin, F. Bellivier, M. Polosan, P. Courtet, S. Gard, J.-P. Kahn, J. Loftus, C. Passerieux, D. Costagliola, B. Etain, *Sleep quality, chronotype and metabolic syndrome components in bipolar disorders during the remission period: Results from the FACE-BD cohort*. *Chronobiology International*, 2017. **34**(8): p. 1114-1124.
67. Boudebesse, C., P.A. Geoffroy, C. Henry, A. Germain, J. Scott, M. Lajnef, M. Leboyer, F. Bellivier, B. Etain, *Links between sleep and body mass index in bipolar disorders: An exploratory study*. *European Psychiatry*, 2015. **30**(1): p. 89-93.
68. Gold, A.K.,L.G. Sylvia, *The role of sleep in bipolar disorder*. *Nat Sci Sleep*, 2016. **8**: p. 207-14.
69. *Ensembl 2016. Nucleic Acids Res.* [citado 2017-02-16]; Disponible en: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index).
70. American Psychiatric Association., *Bipolar disorders*, en *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders*, 1994, Mason, España: DSM-IV.
71. Buysse, D.J., C.F. Reynolds, 3rd, T.H. Monk, S.R. Berman, D.J. Kupfer, *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. *Psychiatry Res*, 1989. **28**(2): p. 193-213.
72. Horne, J.A.,O. Ostberg, *A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms*. *Int J Chronobiol*, 1976. **4**(2): p. 97-110.
73. Katzenberg, D., T. Young, L. Finn, L. Lin, D.P. King, J.S. Takahashi, E. Mignot, *A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference*. *Sleep*, 1998. **21**(6): p. 569-76.
74. *Quantitative Skills Consultancy for Research and Statistics*. *Quantitative Skills* [citado 2017-03-29]; Disponible en: <http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/fiveby2.htm>.
75. Mondin, T.C., T. de Azevedo Cardoso, F.P. Moreira, C. Wiener, J.P. Oses, L.D. de Mattos Souza, K. Jansen, P.V. da Silva Magalhães, F. Kapczinski, R.A. da Silva, *Circadian preferences, oxidative stress and inflammatory cytokines in bipolar disorder: A community study*. *Journal of Neuroimmunology*. **301**: p. 23-29.
76. Iyer, A.,P. Palaniappan, *Biological dysrhythm in remitted bipolar I disorder*. *Asian Journal of Psychiatry*, 2017.
77. Paine, S.-J., P.H. Gander, N. Travier, *The Epidemiology of Morningness/Eveningness: Influence of Age, Gender, Ethnicity, and Socioeconomic Factors in Adults (30-49 Years)*. *Journal of Biological Rhythms*, 2006. **21**(1): p. 68-76.
78. Kyle, S.D., C.E. Sexton, B. Feige, A.I. Luik, J. Lane, R. Saxena, S.G. Anderson, D.A. Bechtold, W. Dixon, M.A. Little, D. Ray, D. Riemann, C.A. Espie, M.K. Rutter, K. Spiegelhalder, *Sleep and cognitive performance: cross-sectional associations in the UK Biobank*. *Sleep Medicine*, 2017. **38**(Supplement C): p. 85-91.
79. Drennan, M.D., M.R. Klauber, D.F. Kripke, L.M. Goyette, *The effects of depression and age on the Horne-Ostberg morningness-eveningness score*. *Journal of Affective Disorders*, 1991. **23**(2): p. 93-98.

80. Aldinger, F.,T.G. Schulze, *Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder*. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2017. **71**(1): p. 6-17.
81. Schmitt, A., B. Malchow, A. Hasan, P. Falkai, *The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders*. Frontiers in Neuroscience, 2014. **8**: p. 19.
82. Jimenez-Genchi, A., E. Monteverde-Maldonado, A. Nenclares-Portocarrero, G. Esquivel-Adame, A. de la Vega-Pacheco, *[Reliability and factorial analysis of the Spanish version of the Pittsburg Sleep Quality Index among psychiatric patients]*. Gac Med Mex, 2008. **144**(6): p. 491-6.
83. Bradley, A.J., R. Webb-Mitchell, A. Hazu, N. Slater, B. Middleton, P. Gallagher, H. McAllister-Williams, K.N. Anderson, *Sleep and circadian rhythm disturbance in bipolar disorder*. Psychological Medicine, 2017. **47**(9): p. 1678-1689.
84. Keskin, N., L. Tamam, N. Ozpoyraz, *Assessment of sleep quality in bipolar euthymic patients*. Comprehensive Psychiatry, 2018. **80**(Supplement C): p. 116-125.
85. Etain, B., S. Jamain, V. Milhiet, M. Lajnef, C. Boudebese, A. Dumaine, F. Mathieu, A. Gombert, K. Ledudal, S. Gard, J.P. Kahn, C. Henry, A. Boland, D. Zelenika, D. Lechner, M. Lathrop, M. Leboyer, F. Bellivier, *Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes*. Chronobiology International, 2014. **31**(7): p. 807-814.
86. Shi, J., J.K. Wittke-Thompson, J.A. Badner, E. Hattori, J.B. Potash, V.L. Willour, F.J. McMahon, E.S. Gershon, C. Liu, *Clock Genes may Influence Bipolar Disorder Susceptibility and Dysfunctional Circadian Rhythm*. American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 2008. **147B**(7): p. 1047-1055.
87. Pereira, P.A., A. Alvim-Soares, M.A. Bicalho, E.N. Moraes, L. Malloy-Diniz, J.J. Paula, M.A. Romano-Silva, D.M. Miranda, *Lack of Association between Genetic Polymorphism of Circadian Genes (PER2, PER3, CLOCK and OX2R) with Late Onset Depression and Alzheimer's Disease in a Sample of a Brazilian Population (Circadian Genes, Late-Onset Depression and Alzheimer's Disease)*. Curr Alzheimer Res, 2016. **13**(12): p. 1397-1406.
88. Robilliard, D.L., S.N. Archer, J. Arendt, S.W. Lockley, L.M. Hack, J. English, D. Leger, M.G. Smits, A. Williams, D.J. Skene, M. Von Schantz, *The 3111 Clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects*. Journal of Sleep Research, 2002. **11**(4): p. 305-312.
89. Mishima, K., T. Tozawa, K. Satoh, H. Saitoh, Y. Mishima, *The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample*. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2005. **133B**(1): p. 101-104.
90. Allebrandt, K.V., M. Teder-Laving, M. Akyol, I. Pichler, B. Müller-Myhsok, P. Pramstaller, M. Mero, T. Meitinger, A. Metspalu, T. Roenneberg, *CLOCK Gene Variants Associate with Sleep Duration in Two Independent Populations*. Biological Psychiatry, 2010. **67**(11): p. 1040-1047.
91. Dashti, H.S., J.L. Follis, C.E. Smith, T. Tanaka, B.E. Cade, D.J. Gottlieb, A. Hruby, P.F. Jacques, S. Lamon-Fava, K. Richardson, R. Saxena, F.A.J.L. Scheer, L. Kovanen, T.M. Bartz, M.-M. Perälä, A. Jonsson, A.C. Frazier-

- Wood, I.-P. Kalafati, V. Mikkilä, T. Partonen, R.N. Lemaitre, J. Lahti, D.G. Hernandez, U. Toft, W.C. Johnson, S. Kanoni, O.T. Raitakari, M. Perola, B.M. Psaty, L. Ferrucci, N. Grarup, H.M. Highland, L. Rallidis, M. Kähönen, A.S. Havulinna, D.S. Siscovick, K. Rääkkönen, T. Jørgensen, J.I. Rotter, P. Deloukas, J.S.A. Viikari, D. Mozaffarian, A. Linneberg, I. Seppälä, T. Hansen, V. Salomaa, S.A. Gharib, J.G. Eriksson, S. Bandinelli, O. Pedersen, S.S. Rich, G. Dedoussis, T. Lehtimäki, J.M. Ordovás, *Habitual sleep duration is associated with BMI and macronutrient intake and may be modified by CLOCK genetic variants*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2015. **101**(1): p. 135-143.
92. Archer, S.N., C. Schmidt, G. Vandewalle, D.-J. Dijk, *Phenotyping of PER3 variants reveals widespread effects on circadian preference, sleep regulation, and health*. Sleep Medicine Reviews, 2017.
93. Brasil Rocha, P.M., S.B. Campos, F.S. Neves, H.C. da Silva Filho, *Genetic Association of the PERIOD3 (Per3) Clock Gene with Bipolar Disorder*. Psychiatry Investigation, 2017. **14**(5): p. 674-680.
94. Golalipour, M., Z. Maleki, T. Farazmandfar, M. Shahbazi, *PER3 VNTR polymorphism in Multiple Sclerosis: A new insight to impact of sleep disturbances in MS*. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2017. **17**: p. 84-86.
95. Liberman, A.R., S.B. Kwon, H.T. Vu, A. Filipowicz, A. Ay, K.K. Ingram, *Circadian Clock Model Supports Molecular Link Between PER3 and Human Anxiety*. Scientific Reports, 2017. **7**: p. 9893.
96. Mansour, H.A., J. Wood, K.V. Chowdari, D. Tumuluru, M. Bamne, T.H. Monk, M.H. Hall, D.J. Buysse, V.L. Nimgaonkar, *Associations between period 3 gene polymorphisms and sleep/chronotype related variables in patients with late-life insomnia*. Chronobiology International, 2017. **34**(5): p. 624-631.
97. Mathew, B., J. Léon, M.J. Sillanpää, *A novel linkage-disequilibrium corrected genomic relationship matrix for SNP-heritability estimation and genomic prediction*. Heredity, 2017.
98. Roop, M.L., D.E.C. Cole, D.C. Hamilton, *Variance Formulae for Correlation Measures of Linkage Disequilibrium*. Human Heredity, 2016. **82**(1-2): p. 75-85.

## ANEXOS

### CUESTIONARIO HORNE&ÖSTBERG

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ ADA \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años

Sexo: [1] Femenino [2] Masculino

A. ¿Cuántas horas necesita usted dormir por día?

- [1] Cinco
- [2] Seis
- [3] Siete
- [4] Ocho
- [5] Nueve o más

C. ¿A qué hora se acuesta entre semana?

- [1] 9:00
- [2] 10:00
- [3] 11:00
- [4] 12:00
- [5] 01:00 a.m. o más tarde

E. ¿A qué hora se levanta entre semana?

- [1] 5:00
- [2] 6:00
- [3] 7:00
- [4] 8:00
- [5] 9:00 o más tarde

G. ¿Toma usted medicamentos para dormir?

- [1] Sí
- [2] No

B. ¿Cuántas horas duerme usted por día?

- [1] Cinco
- [2] Seis
- [3] Siete
- [4] Ocho
- [5] Nueve o más

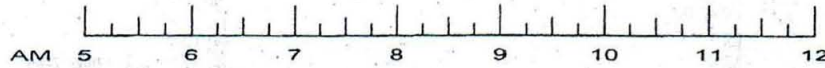
D. ¿A qué hora se acuesta los fines de semana?

- [1] 9:00
- [2] 10:00
- [3] 11:00
- [4] 12:00
- [5] 01:00 a.m. o más tarde

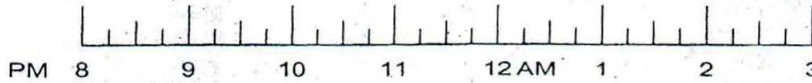
F. ¿A qué hora se levanta los fines de semana?

- [1] 5:00
- [2] 6:00
- [3] 7:00
- [4] 8:00
- [5] 9:00 o más tarde

1. Considerando sólo su propio ritmo para "sentirse mejor", ¿a qué hora se levantaría si fuera enteramente libre de planear su día?



2. Considerando sólo su propio ritmo para "sentirse mejor", ¿a qué hora se acostaría si fuera enteramente libre de planear su noche?



3. Si existe una hora específica en la cual deba levantarse, ¿Qué tanto necesita un despertador?

- [4] \_\_ Nada
- [3] \_\_ Un poco
- [2] \_\_ Bastante
- [1] \_\_ Mucho

4. ¿Qué tan fácil encuentra levantarse en la mañana?

- [1] \_\_ Nada fácil
- [2] \_\_ No muy fácil
- [3] \_\_ Bastante fácil
- [4] \_\_ Muy fácil

5. ¿Qué tan alerta se siente durante la primera media hora después de haberse levantado en la mañana?

- [1] \_\_ Nada alerta
- [2] \_\_ Ligeramente alerta
- [3] \_\_ Bastante alerta
- [4] \_\_ Muy alerta

6. ¿Cómo es su apetito durante la primera media hora después de haberse levantado en la mañana?

- [1] \_\_ Muy poco
- [2] \_\_ Ligeramente poco
- [3] \_\_ Bastante bueno
- [4] \_\_ Muy bueno

7. Durante la primera media hora después de haberse levantado en la mañana, ¿qué tan cansado se siente?

- [1] \_\_ Muy cansado
- [2] \_\_ Ligeramente cansado
- [3] \_\_ Bastante refrescado
- [4] \_\_ Muy refrescado

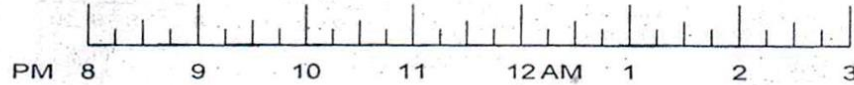
8. Cuando NO tiene compromisos al día siguiente, ¿a qué hora se acuesta comparado con su hora habitual de acostarse?

- [4] \_\_ Rara vez o nunca más tarde
- [3] \_\_ Menos de una hora más tarde
- [2] \_\_ 1-2 horas más tarde
- [1] \_\_ Más de dos horas más tarde

9. Un amigo le invita a hacer ejercicio por la mañana entre las 7:00 y 8:00 AM. Teniendo en cuenta solamente su propio ritmo para "sentirse mejor", ¿Cómo cree que sería su rendimiento?

- [4] \_\_ De buena gana haría ejercicio a esa hora
- [3] \_\_ Sería razonable hacer ejercicio a esa hora
- [2] \_\_ Me sería difícil hacer ejercicio a esa hora
- [1] \_\_ Me sería muy difícil hacer ejercicio a esa hora

10. ¿A qué hora de la noche se siente cansado y con necesidad de dormir?



11. Suponga que desea estar en su mejor forma para realizar un examen que sabe será mentalmente exhaustivo y que durará dos horas. Usted puede elegir libremente el horario para hacerlo ¿Cuál de los siguientes horarios de evaluación escogería?

- [6] \_\_ 8:00-10:00am
- [4] \_\_ 11:00am-01:00pm
- [2] \_\_ 3:00-05:00pm
- [0] \_\_ 07:00-09:00pm

12. Si fuera a la cama a las 11:00 pm, ¿Qué nivel de cansancio tendría?

- [0] \_\_ Nada cansado
- [2] \_\_ Un poco cansado
- [3] \_\_ Bastante cansado
- [5] \_\_ Muy cansado

13. Por alguna razón se acostó muchas horas después de lo habitual, pero no tiene necesidad de levantarse a ninguna hora particular la mañana siguiente. ¿Cuál de los siguientes eventos sería más propenso a experimentar?

- [4] \_\_ Me levantaría a la hora habitual y no me dormiría
- [3] \_\_ Me levantaría a la hora habitual y dormiría a partir de entonces
- [2] \_\_ Me levantaría a la hora habitual pero me dormiría otra vez
- [1] \_\_ No me levantaría hasta después de la hora habitual

14. Una día tiene que permanecer despierto entre las 4:00 y 6:00 am con el objetivo de cumplir algún tipo de guardia y al otro día no tiene compromisos ¿Cuál de las siguientes opciones escogería usted?

- [1] \_\_ No ir a dormir hasta que la guardia haya terminado
- [2] \_\_ Tomar una siesta antes y dormir después
- [3] \_\_ Dormir bien antes y tomar una siesta después
- [4] \_\_ Dormir todo lo necesario antes de la guardia

15. Tiene que hacer dos horas de ejercicio físico intenso. Usted es totalmente libre de planear su día y considerar sólo su ritmo para "sentirse mejor", ¿Cuál de los siguientes horarios escogería?

- [4] \_\_ 8:00-10:00 am
- [3] \_\_ 11:00-01:00 am
- [2] \_\_ 03:00-05:00 pm
- [1] \_\_ 07:00-09:00 pm

16. Un amigo le invita a hacer ejercicio entre las 10:00 y 11:00 PM. Usted es totalmente libre de planear su día y considerar solamente su propio ritmo para "sentirse mejor", ¿Cómo cree que sería su rendimiento?

- [1] \_\_ De buena gana haría ejercicio a esa hora
- [2] \_\_ Sería razonable hacer ejercicio a esa hora
- [3] \_\_ Me sería difícil hacer ejercicio a esa hora





## 8.2.2. Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)

Apellidos y nombre \_\_\_\_\_ N.º historia clínica \_\_\_\_\_  
 Sexo \_\_\_\_\_ Estado civil \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Instrucciones:**  
 Las siguientes preguntas hacen referencia a cómo ha dormido usted normalmente durante el último mes. Intente ajustar sus respuestas de la manera más exacta posible a lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes.  
 Muy importante: CONTESTE A TODAS LAS PREGUNTAS.

1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?  
 APUNTE SU HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: \_\_\_\_\_

2. ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes?  
 APUNTE EL TIEMPO EN MINUTOS: \_\_\_\_\_

3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?  
 APUNTE SU HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: \_\_\_\_\_

4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes? (El tiempo puede ser diferente al que usted permanezca en la cama)  
 APUNTE LAS HORAS QUE CREA HABER DORMIDO: \_\_\_\_\_

Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajusta a su caso. Intente contestar a TODAS las preguntas.

5. Durante el último mes, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:

a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora:  
 Ninguna vez en el último mes   
 Menos de una vez a la semana   
 Una o dos veces a la semana   
 Tres o más veces a la semana

b) Despertarse durante la noche o de madrugada:  
 Ninguna vez en el último mes   
 Menos de una vez a la semana   
 Una o dos veces a la semana   
 Tres o más veces a la semana

c) Tener que levantarse para ir al servicio:  
 Ninguna vez en el último mes   
 Menos de una vez a la semana   
 Una o dos veces a la semana   
 Tres o más veces a la semana

d) No poder respirar bien:  
 Ninguna vez en el último mes   
 Menos de una vez a la semana   
 Una o dos veces a la semana   
 Tres o más veces a la semana

e) Toser o roncar ruidosamente:  
 Ninguna vez en el último mes   
 Menos de una vez a la semana   
 Una o dos veces a la semana   
 Tres o más veces a la semana

f) Sentir frío:  
 Ninguna vez en el último mes   
 Menos de una vez a la semana   
 Una o dos veces a la semana   
 Tres o más veces a la semana

g) Sentir demasiado calor:

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>

h) Tener pesadillas o «malos sueños»:

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>

i) Sufrir dolores:

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>

j) Otras razones (por favor, descríbalas a continuación): \_\_\_\_\_

---

6. Durante el último mes, ¿cómo valoraría en conjunto, la calidad de su sueño?

Bastante bueno	<input type="checkbox"/>
Bueno	<input type="checkbox"/>
Malo	<input type="checkbox"/>
Bastante malo	<input type="checkbox"/>

---

7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>

---

8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>

---

9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el «tener ánimos» para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?

Ningún problema	<input type="checkbox"/>
Sólo un leve problema	<input type="checkbox"/>
Un problema	<input type="checkbox"/>
Un grave problema	<input type="checkbox"/>

---

10. ¿Duerme usted solo o acompañado?

Solo	<input type="checkbox"/>
Con alguien en otra habitación	<input type="checkbox"/>
En la misma habitación, pero en otra cama	<input type="checkbox"/>
En la misma cama	<input type="checkbox"/>



Asociación Mexicana  
de Neuropsiquiatría



Se otorga la presente

# CONSTANCIA

## *Gustavo Rojas Andrade*

Quinta edición y presentación actualizada:

**Association between a CLOCK gene polymorphism and circadian phenotypes in patients with bipolar disorder**

Por:

Gustavo Rojas Andrade, Gabriel Rojas Andrade, Valeria Osorio Mendez, José Octavio Hernández Lagunas,  
Marco César García Alarcón, Federico Alejandro Díaz-Madriz, Francisco Romo-Nava, Doris Gubierrez-Mora,  
Claudia Becerra Palars, Carlos Berlanga Cisneros, Adriana Díaz Anselina.

En la modalidad de cartel durante el Congreso de Neuropsiquiatría del 3 al 6 de abril de 2016 en Puebla, Pue.

Atentamente

El Comité Organizador

Claudia Becerra Palars

Gabriel Rojas Andrade

Valeria Osorio Mendez

José Octavio Hernández Lagunas

Marco César García Alarcón

