



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**“Estudio de asociación entre variantes de los genes *DRD2*, *ANKK1*, *BDNF*
y *OPRD1* en pacientes con trastorno bipolar tipo I que presentan trastorno
por atracón”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

JOANNA JIMÉNEZ PAVÓN

TUTORA PRINCIPAL

D. EN C. BEATRIZ ELENA CAMARENA MEDELLÍN, INPRFM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DRA. CLAUDIA BECERRA PALARS, INPRFM

M. EN C. YOLANDA SALDAÑA ÁLVAREZ, INMEGEN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. ENERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**“Estudio de asociación entre variantes de los genes *DRD2*, *ANKK1*, *BDNF*
y *OPRD1* en pacientes con trastorno bipolar tipo I que presentan trastorno
por atracón”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

JOANNA JIMÉNEZ PAVÓN

TUTORA PRINCIPAL

D. EN C. BEATRIZ ELENA CAMARENA MEDELLÍN, INPRFM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DRA. CLAUDIA BECERRA PALARS, INPRFM

M. EN C. YOLANDA SALDAÑA ÁLVAREZ, INMEGEN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. ENERO 2021

Contenido

ANTECEDENTES	2
TRASTORNO BIPOLAR: GENERALIDADES	2
Definición	2
Prevalencia y Epidemiología	2
Diagnóstico	2
TRASTORNO POR ATRACÓN	7
TRASTORNO BIPOLAR Y SU COMORBILIDAD CON TPA	8
GENES Y VÍAS NEUROBIOLÓGICAS IMPLICADAS EN EL TPA EN PACIENTES BIPOLARES	9
JUSTIFICACIÓN	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
HIPOTESIS	11
OBJETIVO PRINCIPAL	12
OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
MATERIALES Y MÉTODOS	13
DISEÑO DEL ESTUDIO	13
TAMAÑO DE LA MUESTRA	13
MUESTRA	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	14
INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	15
PROCEDIMIENTO	16
Análisis genético	20
Análisis por discriminación alélicas con sondas TaqMan	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS	24
RESULTADOS	25
Características de la muestra total de pacientes con el fenotipo de Trastorno Bipolar tipo I	25
Comparación de características clínicas y demográficas entre pacientes bipolares con y sin el fenotipo de TPA	28
Características del TPA en los pacientes con TBP	30
Constructo de Adicción a los alimentos de Yale entre los pacientes bipolares con y sin el fenotipo de TPA	31
Análisis de Asociación genética entre los polimorfismos	32
Análisis por Haplotipos del gen <i>DRD2</i> y <i>ANKK1</i>	35
Análisis por Haplotipos del gen <i>BDNF</i>	36
Análisis por Haplotipos del gen <i>OPRD1</i>	37
Análisis de interacción gen – gen	37
DISCUSIÓN	39
LIMITACIONES	44
CONCLUSIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

RESUMEN

ANTECEDENTES: Los pacientes con Trastorno Bipolar (TBP) muestran mayor riesgo de padecer sobrepeso y obesidad; entre los factores relacionados a este se encuentra la comorbilidad con el trastorno por atracón (TPA) siendo la principal comorbilidad de la conducta alimentaria en pacientes con TBP. De tal manera que resulta importante identificar los genes de riesgo en la población mexicana con TBP que presentan TPA. **OBJETIVOS:** Identificar variantes de riesgo en los genes candidatos *DRD2*, *ANKK1*, *BDNF*, *OPRD1*, asociados con el TPA en pacientes con TBP-I. **METODOLOGÍA:** Estudio comparativo, de escrutinio, transversal, homodémico calculado para un $\beta=0.80$. Se incluyeron pacientes TBP-I mexicanos en eutimia. La evaluación incluyó diagnóstico de TPA por criterios de DSM-5, frecuencia del atracón, escala de gravedad del atracón y de adicción a la comida de Yale, antropometría y análisis por discriminación alélica con sondas TaqMan. Se analizaron alelos y genotipos entre grupos mediante prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher. Todos los valores de p a dos colas se consideraron significativos cuando la p fue < 0.006 ($0.05/8$ SNPs). Se realizó análisis del desequilibrio de ligamiento (LD) y análisis por haplotipo mediante el programa estadístico R. **RESULTADOS:** Se reclutaron 87 pacientes con TBP-I, 61 mujeres (70%) y 26 hombres (30%), con una edad media de 40.92 ± 12.35 años. Se identificaron 35 (40.2%) con TPA con una mediana de tres atracones a la semana (RIQ=2-9.5), tres días a la semana (RIQ=2-7) cumpliendo 10 pacientes con TPA (19.2%) adicción a los alimentos. Los pacientes con TPA presentaron mayor frecuencia de antecedentes familiares de obesidad (62.9%; $\chi^2=5.62$, $gl=1$, $p=0.01$), mayor IMC (RIQ=26.51-34.26; $U=621$, $p=0.01$), mayor frecuencia de ideación suicida ($\chi^2=7.5$, $gl=1$, $p=0.006$) y un mayor número de intentos suicidas a lo largo de la vida; Se encontró una asociación entre el genotipo CC del polimorfismo rs1519480 del gen *BDNF* ($\chi^2=11.54$, $gl=2$, $p=0.003$) y entre el alelo C para presentar TPA ($\chi^2=8.808$, $gl=1$, $p=0.003$). En el análisis por haplotipo de *DRD2* y *ANKK1*, se mostró un bloque en LD conformado por el rs1800497, rs6279 y rs6275 encontrando al haplotipo GGG asociado a presentar TPA ($\chi^2=7.283$, $gl=4$, $p=0.007$) portando un riesgo 2.28 mayor (OR=2.28, IC 95%, 1.06 – 4.85, $p=0.03$). Con respecto a *BDNF*, se encontró un bloque conformado por las variantes rs1519480, rs7124442 y rs6265, identificando al haplotipo TTG con un efecto protector para presentar TPA (OR=0.97, IC 95%, 0.18-0.90 $p=0.001$). **DISCUSIÓN:** En este estudio encontramos un porcentaje de pacientes con TPA mayor de lo reportado previamente en población con TBP (8.6 a 13.1%). Los hallazgos con genes *DRD2* y *ANKK1* en el grupo con TPA podrían estar relacionados con un pobre control de impulsos. La asociación del gen *BDNF* con el fenotipo de atracón, replica los hallazgos en otras poblaciones clínicas sobre la presencia del TPA en individuos con bulimia nervosa. **CONCLUSIONES:** Los pacientes con TBP-I y TPA presentaron mayor conducta suicida, IMC y obesidad familiar comparado con los que no presentan TPA. Los genes *DRD2*, *ANKK1* y *BDNF*, mostraron asociación entre TBP-I y el TPA. Investigaciones futuras deberán valorar impulsividad, así como ampliar el número de pacientes en cada uno de los grupos estudiados.

ANTECEDENTES

TRASTORNO BIPOLAR: GENERALIDADES

Definición

El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad que incluye períodos de un estado de ánimo eufórico alternado con períodos de depresión. Se trata de una enfermedad de curso crónico, con tendencia a la recurrencia que se presenta de manera cíclica y con remisión parcial de los síntomas entre los episodios afectivos.

El Trastorno Bipolar representa una condición psiquiátrica crónica y severa que causa un impacto considerable en el bienestar del paciente y una carga económica significativa para el individuo y la sociedad. Ocupa el sexto lugar entre las diez que ocasionan mayor discapacidad a nivel mundial en un rango de edad entre 15 y 44 años (Kyu et al., 2018).

Prevalencia y Epidemiología

Las estimaciones de riesgo de por vida para el trastorno bipolar tipo I (TBP I), basados en estudios epidemiológicos varían del 0.2% - 0.9%. Actualmente se calcula que incluyendo todo el espectro bipolar la prevalencia del TBP se eleva hasta un 5%.

La carga atribuible a características genéticas en este padecimiento psiquiátrico es importante, siendo su heredabilidad estimada del 85% (SM & Strakowski, 2012).

Diagnóstico

El diagnóstico de los trastornos bipolares incluye los siguientes apartados y se basa en Criterios Diagnósticos del DSM- 5 y CIE- 10. Se necesita hacer el diagnóstico de los episodios afectivos y una evaluación transversal y longitudinal para establecer diagnóstico y el subtipo, siendo los criterios textuales del DSM- 5 los siguientes:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-5 TRASTORNO BIPOLAR I

- A. Se han cumplido los criterios al menos para un episodio maníaco (Criterios A-D en “Episodio maníaco” antes citados).
- B. La aparición del episodio(s) maníaco(s) y de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-5 TRASTORNO BIPOLAR II

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

Caracterizando cada episodio de la definición como sigue:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM – 5 EPISODIO DEPRESIVO

- A. Presencia de 5 o más de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) Estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer. NOTA: No incluye síntomas que se puedan atribuir claramente a otra afección médica. (1) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). NOTA: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.

(2) Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).

(3) Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. NOTA: En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado.

(4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

(5) Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).

(6) Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.

(7) Sentimiento de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el auto reproche o culpa por estar enfermo).

(8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).

(9) Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo el miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

NOTA: Los criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor. Los episodios de depresión mayor son frecuentes en el trastorno bipolar I, pero no son necesarios para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

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

en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-5 EPISODIO MANÍACO

A. Un periodo bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo, irritable y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o actividad, existen tres o más de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual: 1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.

2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).

3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.

4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.

5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.

6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo, en la escuela o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).

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

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

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

NOTA: Un episodio maníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electro convulsiva) pero persiste en un grado

totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio maníaco y, en consecuencia, un diagnóstico de trastorno bipolar I.

NOTA: Los criterios A-D constituyen un episodio maníaco. Se necesita al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-5 EPISODIO HIPOMANÍACO

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

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable), representan un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo: 1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza

2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).

3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.

4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.

5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.

6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo, en la escuela o sexual) o agitación psicomotora

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

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

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

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

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

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

NOTA: Los criterios A-F constituyen un episodio hipomaníaco. Los episodios hipomaníacos son frecuentes en el trastorno Bipolar I, pero no son necesarios para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

TRASTORNO POR ATRACÓN

El TPA fue inicialmente reportado por Strunkard en 1959 en pacientes obesos. Actualmente es común encontrarlas asociadas, por lo que se ha sugerido que el TPA quizá contribuye a la obesidad en algunos individuos (Yanovski, 2003). De la misma manera, los pacientes con TPA son frecuentemente obesos (de Zwaan, 2001; Striegel-Moore & Franko, 2003; Yanovski, 2003), el TPA es comúnmente observado en población obesa, especialmente los sujetos con obesidad severa (Appolinario et al., 2002; de Zwaan, 2001; Striegel-Moore & Franko, 2003). Estos hallazgos sugieren que el TPA es un problema de salud pública, contribuyendo de manera importante en la epidemia de obesidad.

Asimismo, datos obtenidos a partir de los estudios de familias y de gemelos sugieren un componente genético involucrado en el TPA (Field et al., 2008; Hudson et al., 2006; Neale et al., 2003). Además, fue reportado que familiares de pacientes con TPA presentan una alta prevalencia de obesidad, particularmente los más severos, comparado con los familiares de los pacientes que no lo presentan (Hudson et al., 2006).

La obesidad ha sido declarada en el siglo actual como la enfermedad número uno en las ciudades industrializadas, alcanzando proporciones epidémicas (Bray et al., 2018). Estudios de familia, gemelos y de adopción apoyan la presencia de factores genéticos en su desarrollo y en particular, se ha sugerido que el índice de masa corporal (IMC) en adultos tiene una fuerte influencia genética más que el compartido en un ambiente familiar (Silventoinen et al., 2010; Vogler et al., 1995).

TRASTORNO BIPOLAR Y SU COMORBILIDAD CON TPA

Los pacientes con TBP muestran un riesgo aumentado de padecer sobrepeso (Índice de masa corporal (IMC) $>25\text{kg/m}^2$ $<30\text{kg/m}^2$) y obesidad (IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$) así como por obesidad abdominal (Índice Cintura:Cadera >0.8 en mujeres y >0.9 en hombres o circunferencia de cintura en mujeres $>80\text{cm}$ y en hombres $>90\text{cm}$) con respecto a la población general (Fagiolini et al., 2002; McElroy et al., 2002; McElroy & Keck, 2012). Existen diferentes factores que juegan un papel en este riesgo aumentado de padecer obesidad, como lo es el tratamiento psicofarmacológico del TBP (Bak et al., 2014; Patel et al., 2017), así como la comorbilidad entre el TBP y el TPA la cual presenta una prevalencia que oscila entre 8.6 a 13.1% (Krüger et al., 1996; Wildes et al., 2008) siendo mayor a la reportada en estudios de población general en donde el TPA muestra prevalencias de 1.5 a 5.6% (McElroy et al., 2005, 2016a). Esto la convierte en la principal comorbilidad de la conducta alimentaria en pacientes con TBP (Tseng et al., 2016).

Los pacientes con TBP I con comorbilidad asociada a TPA con o sin obesidad muestran mayor gravedad de los episodios afectivos independientemente de su polaridad, pobre respuesta a tratamiento con litio (Fagiolini et al., 2003), mayor riesgo de realizar un intento suicida (Fagiolini et al., 2003), así como aumento de la morbilidad y mortalidad disminuyendo la esperanza de vida hasta en 10 años (Fagiolini et al., 2003; Ösby et al., 2001).

Interesantemente los fenotipos de obesidad, TBP y TPA, presentan una agregación familiar asociada a factores genéticos (Cheung & Mao, 2012; Hudson et al., 2008; R. C. Kessler et al., 2013).

GENES Y VÍAS NEUROBIOLÓGICAS IMPLICADAS EN EL TPA EN PACIENTES BIPOLARES

Se ha demostrado que los individuos con TPA presentan una disminución en la sensibilidad a la recompensa y una alteración en regiones asociadas con la impulsividad y la compulsividad (R. M. Kessler et al., 2016; Smith & Robbins, 2013). Por lo tanto, no es de extrañarse que las variantes genéticas que se han encontrado implicadas en el TPA sean las asociadas al circuito de recompensa, así como de flexibilidad cognitiva y plasticidad neuronal.

Los genes *BDNF*, *ANKK1* y *DRD2* no solo se han encontrado asociados en la edad de inicio del TBP, el número de intentos suicidas, la respuesta a tratamiento con antipsicóticos y la presencia de abuso de alcohol (Kerner, 2014; Rybakowski, 2013). Sino que también se han visto relacionados al TPA tanto en modelos animales como en estudios de asociación en humanos.

Modelos genéticos murinos con una señalización disminuida de *BDNF/TrkB* muestran el fenotipo de hiperfagia y obesidad. En estos roedores, el tratamiento sustitutivo con *BDNF* induce reducción en la ingesta de alimento lo cual sustenta el papel que tiene para regular la hiperfagia (R. M. Kessler et al., 2016; Meyre et al., 2017). Estudios genéticos de asociación en humanos muestran asociación entre polimorfismos en los genes *BDNF* y *TRKB* con ciertos obesidad de tipo abdominal y otras formas de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) como bulimia nervosa (BN) donde la restricción de alimentos reduce los niveles de *BDNF* potenciando la hiperfagia una vez que nuevamente está disponible el alimento (Kessler et al., 2016; Meyre et al., 2017).

En un meta-análisis de estudios de casos-controles sobre el gen *BDNF* concluyeron que los portadores del alelo Met del polimorfismo rs6265 tienen 36% más riesgo de desarrollar un TCA que los individuos con el genotipo Val/Val. Además, se encontró que el alelo Met se encuentra relacionado con mayor IMC y mayor susceptibilidad a la hiperfagia por restricción de alimentos (Morales-Marín et al., 2016).

Con respecto a la vía dopaminérgica, se ha encontrado que una dieta alta en grasas saturadas y azúcares producen activación de *NF-κB* que tiene una interacción directa con *ANKK1*, lo que genera un incremento en la expresión de las citocinas, activando el factor de crecimiento neural (NGF) el cual es un potente inductor del gen *DRD2* (Davis et al., 2009; Kessler et al., 2016).

En estudios de neuroimagen con radionucleótidos se observa una disminución en la densidad de los receptores DRD2 asociado a sujetos que presentaban TPA (Smith & Robbins, 2013). Al estudiar variantes genéticas en *DRD2* rs6277 y *ANKK1* rs1800497 en sujetos con TPA se encontró asociación entre estas y una señalización a dopamina alterada en estudios de imagen nuclear con raclopride (Kessler et al., 2016).

En relación a la vía de los opioides los hallazgos significativos se han enfocado principalmente en genes implicados en receptores μ ; entre ellos destaca la asociación del alelo G del polimorfismo A118G en el gen *OPRD1* con la presencia de obesidad y el consumo de alimentos hipercalóricos en población con TPA (Davis et al., 2009).

En México sólo existe un estudio reportado en población mexicana obesa con atracón que muestra una relación entre la presencia del atracón y el polimorfismo rs4938013 del gen *ANKK1* (Palacios Peñaloza & Méndez Blanco, 2017).

JUSTIFICACIÓN

El Identificar las conexiones entre las vías fisiopatológicas del TBP y sus comorbilidades representa una meta importante de la investigación en el área de la genética psiquiátrica. En México sólo se ha realizado un estudio con el gen candidato *ANKK1* en población con TPA. Hasta la fecha, no se han realizado estudios de asociación genética en pacientes con TBP que presenten TPA a pesar de su alta comorbilidad con el fenotipo de obesidad y los riesgos que conlleva esta al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Resulta importante estudiar genes candidatos en población mexicana que nos ayude a entender la asociación del fenotipo de TPA en pacientes cuyo diagnóstico principal es el TBP, esto para instaurar nuevas estrategias que nos ayuden a disminuir comorbilidades médicas y nutricionales que aumentan la mortalidad y morbilidad de los pacientes con TBP de la población mexicana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los pacientes con trastorno bipolar que presentan trastorno por atracón portan variantes genéticas diferentes a los que no presentan trastorno por atracón?

HIPOTESIS

Los pacientes con TBP I que tienen TPA presentan diferentes variantes genéticas en los genes *DRD2*, *ANKK1*, *BDNF*, *OPRD1* en comparación con los pacientes sin TPA.

OBJETIVO PRINCIPAL.

- Identificar variantes de riesgo en los genes candidatos *DRD2*, *ANKK1*, *BDNF*, *OPRD1*, en pacientes con TBP I que presentan el fenotipo de TPA en comparación con los pacientes que no lo presentan.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Identificar a los pacientes con TBP I que presentan trastorno por atracón de la clínica de trastornos afectivos de la consulta externa del INPRFM.
2. Comparar las características demográficas, antropométricas y clínicas entre pacientes con TBP I con y sin atracón.
3. Comparar las frecuencias de los genotipos y alelos de los genes *DRD2* (rs6279, rs6275), *ANKK1* (rs1800497), *BDNF* (rs6265, rs1519480, rs7124442) y *OPRD1* (rs4654327, rs204055) entre pacientes con TBP I que presentan o no TPA.
4. Identificar la asociación entre haplotipos de los genes *DRD2*, *ANKK1*, *BDNF* y *OPRD1* en el fenotipo de TPA de pacientes con TBP I.
5. Determinar el impacto de la presencia de Obesidad y las variantes genéticas en el fenotipo de TPA en pacientes con TBP I.

MATERIALES Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Este es un estudio comparativo, de escrutinio, trasversal, homodémico (Feinstein, 1985), que incluye pacientes con TBP I con y sin TPA mayores de 18 años de edad, reclutados de Octubre del 2018 a Diciembre del 2019.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo de la muestra fue realizado mediante el programa estadístico Quanto versión 1.2.4. considerando un modelo de herencia aditivo y tomando en cuenta el alelo de menor frecuencia en población mexicana el cual fue rs6279 con 0.28 obteniendo un poder estadístico de $\beta=0.80$ para un tamaño de muestra total de 86 pacientes con TBP I con y sin TPA.

MUESTRA

El estudio se realizó en el INPRFM e incluyó a 87 pacientes con TBP I, 35 con TPA con y sin presencia de obesidad por criterios de DSM-5 y 52 sin presencia de TPA con y sin presencia de obesidad. Las características de la muestra la conformaron hombres y mujeres con diagnóstico de TBP I de la Clínica de Trastornos Afectivos y de la Consulta Externa, los cuales se encontraban en eutimia y acudían a su consulta médica de seguimiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes de la Clínica de Trastornos del Afecto y de Consulta Externa a quienes les fue diagnosticado Trastorno Bipolar tipo I por DSM-IV y DSM 5 con estabilidad diagnóstica por al menos dos años.
2. Con criterios DSM-5 por entrevista psiquiátrica para presencia de TPA actual o alguna vez en la vida.
3. Que se encontraran en eutimia en su última consulta corroborada por puntaje de escalas YMRS \leq 7 y/o HDRS \leq 7.
4. Edad entre 18 a 65 años.
5. Pacientes de padres y abuelos mexicanos.
6. Que aceptaran participar en el estudio mediante la firma de la carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes con psicosis o ideación suicida actual.
2. Que no estuvieran dispuestos a la toma de muestra sanguínea.
3. Que ya contaran con un familiar participando en esta investigación.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Que desearan abandonar el estudio
2. Que existiera alguna dificultad que imposibilitara la obtención de la muestra sanguínea.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

La gravedad del atracón se evaluó con la Escala de gravedad del atracón (EGA) o Binge Eating Scale (BES) que fue diseñada por Gormally et al (1982) con la intención de evaluar el fenómeno del atracón. El instrumento fue diseñado para medir el fenómeno atracón en personas con obesidad. Para lo cual explora los dos fenómenos cognitivos que constituyen un atracón, el primero referente a la pérdida de control que ocurre durante el evento; y el segundo asociado a las emociones y pensamientos que acontecen después de que se tuvo el atracón.

El instrumento tiene 16 reactivos, cada reactivo cuenta con 4 opciones que califican el nivel de acuerdo o de desacuerdo (tipo Likert) con la cuestión analizada. Todos los reactivos tienen una dirección lineal positiva, por lo que ninguno se califica de manera inversa. Se califica de cero a tres cada reactivo, siendo la mayor calificación posible el 48 indicando la máxima gravedad. De acuerdo con las alteraciones en la conducta alimentaria, se clasifica en tres niveles diferentes de acuerdo a la puntuación: *sin atracón* (≤ 17), *atracones moderados* (18-26) y, *atracones severos* (≥ 27).

Como medida dicotómica se emplea el valor de 17 en población mexicana para delimitar los que tienen problema de atracón de los que no. El instrumento tiene una excelente consistencia interna con un α de *Chronbach* = 0.93.

El trabajo de traducción y de validación del instrumento en nuestra población fue realizado en la Clínica de los Trastornos de la Conducta Alimentaria del INPRFM (Adriana Gómez Fernández, 2012).

La escala para medir el fenómeno de la apetencia desde el concepto adictivo se realizó con la Yale Food Addiction Scale (YALE) que fue creada por Gearhardt et al (2009). El instrumento fue diseñado para evaluar el constructo de la adicción a la comida como causa de la ingesta excesiva desde la perspectiva de la fenomenología de la adicción, incluyendo los conceptos del abuso y la dependencia.

El instrumento consta de 25 reactivos. Los primeros 17 evalúan de modo *Likert* criterios asociados a la adicción a la comida en una escala que va del cero a cuatro. Ocho reactivos más evalúan de manera dicotómica (sí, no) los síntomas clínicos asociados a la adicción a la comida. La escala tiene una validez convergente con la Binge Eating Scale, Gormally et al. 1982. La escala da un valor positivo que se correlaciona directamente con la severidad de la adicción a la comida. El punto de corte se estableció con al menos tres de los criterios de comida compulsiva y al menos un síntoma relacionado. Tiene una buena consistencia interna con un α de Chronbach = 0.86. El trabajo de traducción y validación en México del instrumento fue realizado en el 2016 en nuestra población (Valdez-Moreno, Márquez, Navarrete, Camarea, & de Gortari., 2016).

PROCEDIMIENTO

A todos los pacientes de la Clínica de Trastornos Afectivos que acudían a sus consultas de seguimiento se les explicó y fueron invitados a participar en el estudio, posteriormente procedí a contestar todas sus dudas y en seguida se procedió a darles tiempo para leer la carta de consentimiento informado, formular alguna otra duda y, en caso de aceptar, procedimos a la firma de la carta de consentimiento, entrega de una copia de este documento al participante y adicionalmente entregué un tríptico informativo sobre el TPA en el TBP por solicitud del comité de bioética en investigación.

Los pacientes fueron entrevistados por un psiquiatra entrenado, especializado en trastornos afectivos bipolares. Quien corroboró que los participantes se encontraran en eutimia definida por un puntaje en las escalas YMRS <7 y HDMR <7. Se les realizó un cuestionario detallado sobre su historial médico psiquiátrico personal, familiar y farmacológico.

Posteriormente se realizó la evaluación de la presencia de TPA por medio de la entrevista internacional neuropsiquiátrica estructurada M.I.N.I. apartados L. Anorexia Nerviosa, M. Bulimia Nerviosa y MB. Trastorno por atracón; apartados

que consideran los criterios diagnósticos del DSM-5 para TPA y descarta otros diagnósticos dentro de los TCA.

La evaluación del atracón se realizó interrogando sobre la frecuencia promedio de los atracones (semanales y por día), la cantidad y la calidad de los alimentos ingerida por ellos y la aplicación de la Escala de Gravedad del Atracón (EGA) y la Escala de adicción a la comida de Yale, ambas validadas en población mexicana.

Se tomaron las medidas antropométricas en las unidades del sistema métrico decimal: Peso corporal (Kg), estatura (m), ambos medidos con el participante portando ropa ligera con una balanza calibrada y estadímetro marca TANITA®. Para el cálculo del IMC, el peso en Kg se dividió entre la altura en metros al cuadrado. El diámetro de la cadera y cintura (cm) se tomó utilizando una cinta métrica marca Gulik® la cadera se tomó evaluando hasta el medio centímetro más cercano al punto medio entre el borde inferior de la caja torácica y la cresta iliaca, la cintura se midió en el área más ancha sobre los trocánteres. El Índice cintura-cadera (ICC) se calculó dividiendo el diámetro de la cintura entre el de la cadera.

La obesidad abdominal se consideró presente tomando en cuenta la circunferencia de cintura mayor a 80 cm en mujeres y 90 cm en hombres, por ser este el indicador con mayor valor predictivo de riesgo metabólico y grasa abdominovisceral en población mexicana (Berenice & Francisco, 2017).

Para la medición de la Tensión arterial se utilizó un baumanómetro OMRON® después de que el paciente se mantuvo sentado y cómodo al menos por 15 minutos durante la entrevista.

Se capturó la información sobre la evolución clínica de los participantes con una revisión exhaustiva del expediente electrónico y físico.

Toda la información fue resguardada y almacenada en completa confidencialidad. El tiempo total estimado en cada procedimiento fue de 20 a 30 minutos siguiendo los pasos estructurados de la figura 1.

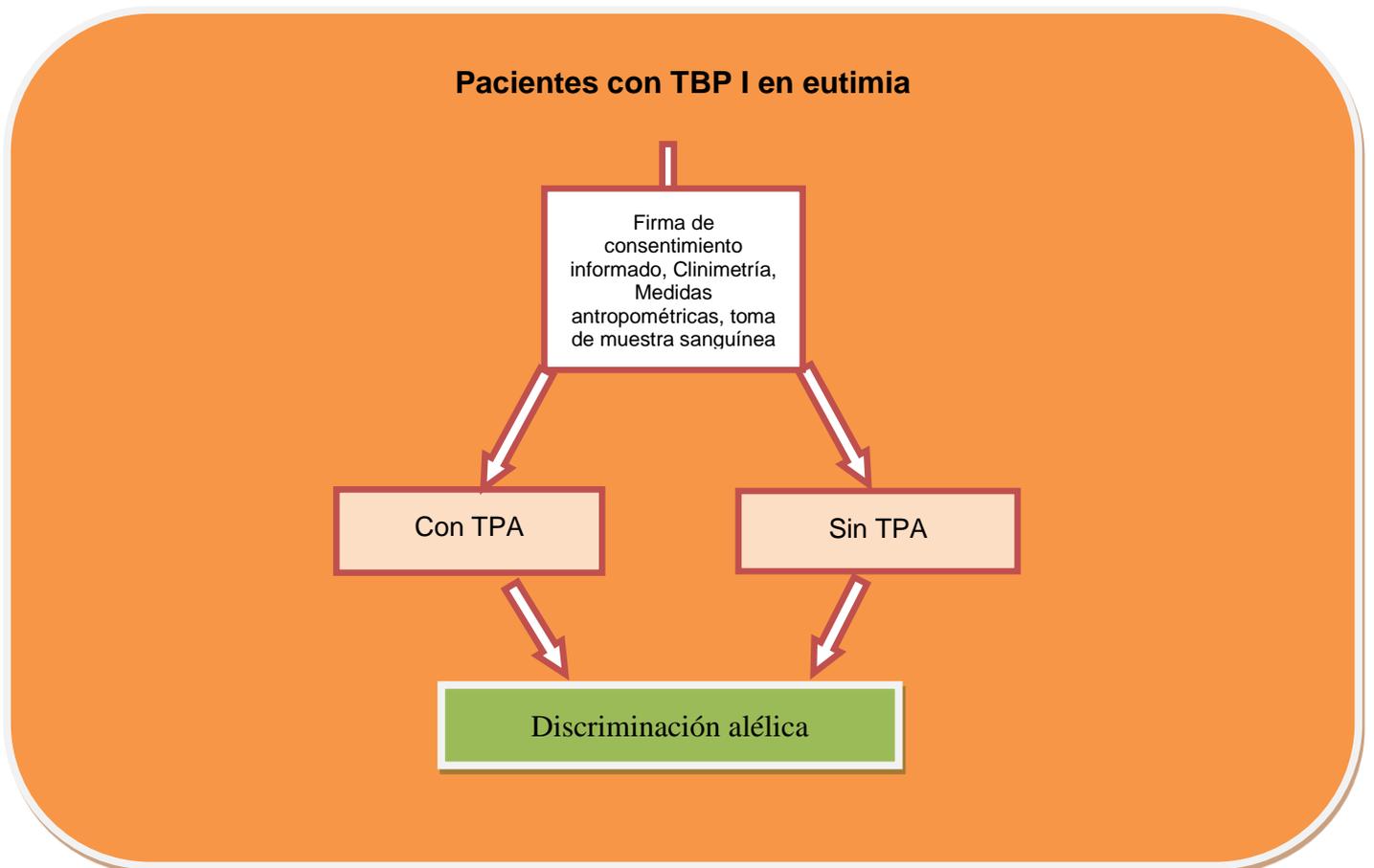


Figura 1. Procedimiento estructurado para la obtención de la muestra final del estudio.

Tabla 1. Variables clínicas y sociodemográficas utilizadas en el estudio

Variable	Instrumento	Escala	Categorías	Dependiente o independiente
SELECCIÓN				
Presencia del Trastorno por atracón	Criterios DSM-5	Dicotómica	SI/NO	Dependiente
Gravedad del trastorno por atracón	Escala de Gravedad del trastorno por atracón	Dimensional	18 - 27 puntos	Dependiente
Variantes de nucleótido simple	Genotipificación	Catagórica	Alelo	Independiente
SOCIODEMOGRAFICAS				
Nivel Socioeconómico	Estudio Socioeconómico por Trabajadora Social	Ordinal	1 al 6	Covariable
Edad	Concentrado de datos demográficos	Dimensional	18 - 65 años	Covariable
Situación Laboral		Catagórica	Trabajo remunerado, trabajo no remunerado, jubilado, desempleado	Covariable
Estado Civil		Catagórica	Con/Sin pareja	Covariable
Escolaridad		Dimensional	Años de estudio	Covariable
Sexo		Catagórica	Femenino/Masculino	Covariable
CLINICAS				
Peso	Estadímetro	Dimensional	Kilogramos	Covariable
Estatura		Dimensional	Centímetros	Covariable
Diametro Cadera	Cinta Antropométrica	Dimensional	Centímetros	Covariable
Diametro Cintura		Dimensional	Centímetros	Covariable
Categorías de Índice de Masa Corporal	Peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado	Catagórica	Normal (18 a 24.9), Sobrepeso(25 a 29.9), Obesidad I (30 a 34.9), Obesidad II (35 a 39.9), Obesidad III (>=40)	Covariable
Presión Arterial Sistólica	Baumanómetro de Hg	Dimensional	mmHg	Covariable
Presión Arterial Diastólica		Dimensional	mmHg	Covariable
Tiempo de evolución del TBP I	Expediente clínico	Dimensional	Años	Covariable
Tratamiento Actual		Catagórica	Fármacos	Covariable
Comorbilidad psiquiátrica		Catagórica	Comorbilidad	Covariable
Comorbilidad Médica		Catagórica	Comorbilidad	Covariable
Polaridad predominante		Catagórica	Maníaca, Depresiva, Indeterminada	Covariable
Antecedentes Heredofamiliares de TBP		Dicotómica	SI/NO	Covariable
Polaridad inicial		Catagórica	Maníaca, Depresiva, Mixta, NA	Covariable
Número de Hospitalizaciones		Dimensional	Número de hospitalizaciones	
Intento Suicida		Dicotómica	SI/NO	Covariable
Número de Intento Suicida		Dimensional	Número de intentos	Covariable

Análisis genético.

Extracción de ADN genómico.

Se tomó una muestra sanguínea por venopunción para análisis genético equivalente a 6ml en tubo con presencia de anticoagulante EDTA, se mantuvo la muestra en el Departamento de Farmacogenética hasta la extracción del ADN a 4°C. La extracción del DNA se realizó mediante el uso del kit FlexiGene® DNA Purification a partir de 6ml de sangre periférica.

Análisis por discriminación alélicas con sondas TaqMan.

Las características de los polimorfismos, diseño de las sondas y número de ensayo se muestran en la Tabla 2. El volumen final de la reacción fue de 7 µL con las siguientes condiciones de reacción: 20 ng de DNAG, 2.5 µL de TaqMan Master Mix, y 0.125 µL de 20x de las sondas “Assay made to order” y “Assay by design”. La genotipificación de las regiones se realizó mediante el programa de detección de secuencias StepOne software v2.3 como se muestra en la figura 2.

Tabla 2. Lista de polimorfismos estudiados y número de ensayo.

Gen	Nombre (Inglés)	polimorfismo	Ensayo_ID	Secuencia	Tipo	Cromo soma
DRD2	Dopamine receptor D2	rs6279	C___326647_1	TCAGGGCCCAGAGGCTGAG TTTTCT[C/G]TTTGTGGGGC TTGGCGTGGAGCAGG	UTR-3	Cr 11
		rs6275	C___2601173_2 0	TGACTCTCCCCGACCCGTC CCACCA[C/T]GGTCTCCACA GCACTCCCACAG	cds (his)	Cr 11
ANKK 1	Ankyrin repeat and kinase domain containing 1	rs1800497	C___7486676_1 0	TGGACGTCCAGCTGGGCGC CTGCCT[C/T]GACCAGCACT TTGAGGATGGCTG	T (lys)--> G (glu)	Cr 11
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	rs6265	C__11592758_1 0	ATCATTGGCTGACACTTTTCG AACAC[A/G]TGATAGAAGAG CTGTTGGATGAGGA	G (Val) --> A (Met)	Cr 11
		rs1519480	C__11592759_1 0	AGATGCTTTTTTTCCTTAAT GGCCC[C/T]TTCTCTGATTTA AAATCCTTCCATT	Intron	Cr 11
		rs7124442	C_ 27833027- 10	AAGGAAGCTGCATAAAGTT GACATA[C/G/T]AGCAGATAT TCCAAGCATTCTTAC	UTR-3	Cr 11
OPRD 1	Opioid receptor δ-1	rs4654327	C___2962150_1 0	TTAAACAGGGCATCTCCAG GAAGGC[A/G]GGGCTTCAAC CTTGAGACAGCTTCG	UTR-3	Cr 1
		rs204055	C___8861904_2 0	AACAGGGGCTCCCTAGCCC ATTGTC[C/T]TCAAAGGGTAT TTCTTTGCTGGGGA	Intron	Cr 1

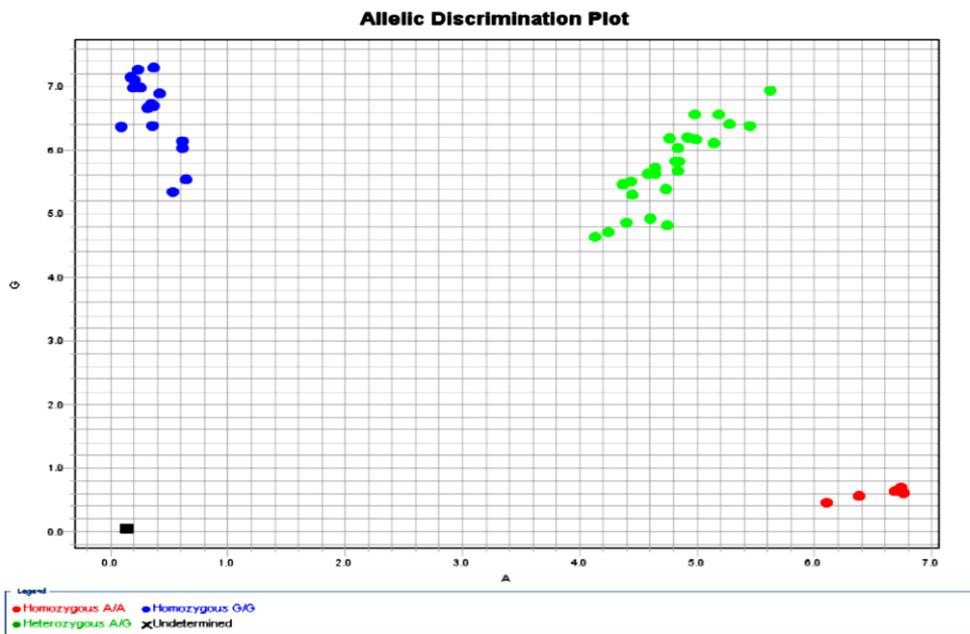


Figura 2. Gráfico de discriminación alélica obtenido de rs6265 *BDNF* por PCR.

En este gráfico de discriminación alélica del polimorfismo rs6265 del gen *BDNF* podemos observar en puntos azules a las muestras homocigotas para G/G (Val/Val), en rojo los homocigotas para A/A (Met/Met) y en verde las muestras heterocigotas G/A (Val/Met)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Características clínicas y demográficas

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, para las dimensionales se utilizó medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar.

Para comparar las frecuencias de las variables cualitativas entre los grupos fue utilizada la prueba de chi cuadrada de Pearson (χ^2) o prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias fueron menores a cinco.

Se rechazó la hipótesis nula de normalidad en los datos por medio de la prueba de Shapiro-Wilk. Posteriormente para la comparación entre los grupos con y sin trastorno por atracón se emplearon pruebas no paramétricas de Wilcoxon-Mann-Whitney en la comparación de medianas entre dos grupos o Kruskal-Wallis en el caso de más de dos grupos. Se decidió no normalizar las distribuciones dado el tamaño de la muestra total. Todos los valores de p para las comparaciones se calcularon a dos colas y se consideraron como significativos cuando fueron menores a 0.05

Análisis estadístico del perfil genético.

Se realizó la evaluación del equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) para todas las variantes genéticas estudiadas utilizando el paquete estadístico Genetics v.1.3.8.1

El análisis de alelos y genotipos entre los grupos se realizó mediante tablas de contingencia de 2x2 y 2x3 mediante prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher en caso de casillas con frecuencias menores a cinco.

Todos los valores de p para las comparaciones se calcularon a dos colas y se consideraron significativos cuando posterior al ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples la p fue < 0.006 ($0.05/8$ SNPs).

El análisis del desequilibrio de ligamiento (LD) de las variantes se llevó a cabo utilizando el paquete LD. Se consideraron como alelos, genotipos y haplotipos de riesgo o protección a aquellos que cumplieron con un OR > 1 o < 1 respectivamente.

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico R (R Core Team, 2018) y el análisis de haplotipos se realizó mediante el programa estadístico HAPLOVIEW 4.2

Para el análisis de interacción genética se utilizó un modelo no paramétrico de reducción de dimensionalidad para identificar la interacción no lineal entre variables genéticas, la presencia del trastorno por atracón y la obesidad tomando como covariable el uso de quetiapina en los pacientes mediante el uso del programa MDR 3.0.2 escogiendo el mejor modelo para el análisis de epistasis genética y fenotípica (Moore & Williams, 2014).

Se tomaron en cuenta como significativos los modelos que cumplieran una consistencia mínima de 8/10, una prueba de precisión balanceada mayor a 0.55 y una $p < 0.0001$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se tomaron en todo momento de la realización de este estudio los principios de la bioética:

- **Beneficencia:** Ante todo, se busca brindar beneficio al paciente, ya que de encontrarse un diagnóstico certero de comorbilidad psiquiátrica se le brindará la posibilidad de recibir tratamiento psiquiátrico integral que aumente su calidad de vida.
- **No maleficencia:** Ningún paciente será perjudicado de forma alguna, se respetarán sus derechos fundamentales y no serán lastimados de ninguna forma.
- **Autonomía:** El paciente tiene la decisión total acerca de si participa o no en el estudio, y puede abandonarlo en el momento que desee.
- **Justicia:** Todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección pueden participar en el estudio si así lo desean, nadie será discriminado por ninguna condición social, de raza o género.

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se realizaron para este estudio los siguientes: pesar al sujeto, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, volumen menor al máximo permitido de 450 ml al día. pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto.

Es importante señalar que la información que se obtuvo se mantiene resguardada y únicamente usada para fines de este estudio, algunos pacientes decidieron donar su muestra genética para el banco de ADN del INPRFM de manera totalmente voluntaria.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del INPRFM, con fecha de aprobación 10 de septiembre del 2018, Número de aprobación de ética en investigación CEI/C/066/2018 y registro: CONBIOETICA_09_CEI_010_20170316.

RESULTADOS

Características de la muestra total de pacientes con el fenotipo de Trastorno Bipolar tipo I

Sociodemográficas

Se reclutaron 87 pacientes con TBP I de la Consulta Externa en la Clínica de Trastornos del Afecto, 61 mujeres (70%) y 26 hombres (30%), con una edad media de 40.92 ± 12.35 años, 38 participantes (43.7%) contaban con un trabajo remunerado, 31 (35.6%) trabajaba sin remuneración ya sea como estudiante, ama de casa o ayudante en negocios familiares, 3 de ellos (3.4%) tenía algún ingreso económico sin trabajar y 15 (17.2%) se encontraban desempleados y sin remuneración económica. Por estado civil, 47 (54%) se encontraron solteros, 19 (21.8%) casados, 7 (8%) en unión libre y 14 (16.2%) divorciados o viudos. Con respecto a la escolaridad de los pacientes 11 (12.6%) tenían una escolaridad de primaria o secundaria, 33 (37.9%) preparatoria o estudios técnicos, 29 (33.3%) contaba con estudios de licenciatura y 14 (16%) posgrados en maestría o doctorado.

Antropométricas

En lo correspondiente a las medidas antropométricas de los pacientes con TBP I la media del peso fue de 76.5 ± 18.45 kg y la estatura fue de 1.62 ± 0.12 m, siendo la media del diámetro en cadera 107.97 ± 14.66 cm y en la cintura 97.42 ± 16.93 cm obteniéndose un ICC de todos los participantes de 0.9 ± 0.8 . El IMC de la muestra total fue de 29.52 ± 7.97 kg/m² correspondiendo 18 de ellos (20.7%) a un IMC normal, 6 (6.9%) a sobrepeso, 27 (31%) a obesidad y sólo 1 participante (1.1%) se encontró en la categoría de bajo peso por IMC. De manera interesante la presencia de Obesidad Abdominal se documentó en 78 (89.7%) participantes de la muestra. En lo que respecta a la Tensión Arterial la media sistólica fue de 116.34 ± 15.71 mm/Hg y la diastólica de 75.29 ± 11.46 mm/Hg.

Características clínicas

Al describir las características clínicas de la muestra total de participantes con TBP I encontramos que la edad de inicio del padecimiento fue a los 26 ± 10.84 años de edad con un tiempo de evolución de la misma de 14.83 ± 9.23 años. La polaridad afectiva predominante más frecuente fue la depresiva (25.2%), seguida de la maníaca (21.8%) y la mixta (7%) sin embargo el 46% de los participantes se mantuvo con una polaridad predominante indeterminada. La polaridad inicial depresiva (49.4%) fue la más frecuente, seguida por la hipo/maníaca (43.7%) y la mixta (6.9%).

A lo largo de la evolución del trastorno bipolar, 74 (85%) de los participantes había presentado al menos una vez durante su vida síntomas psicóticos, 38 (43.7%) síntomas mixtos, 26 (29.9%) ciclado rápido y 38 (43.7%) refirieron haber presentado ideación suicida estructurada, de los cuales la media de intentos suicidas realizados durante la vida fue de 0.71 ± 1.33 intentos no consumados.

La edad a la que recibieron su primer tratamiento psicofarmacológico para el trastorno bipolar fue a los 28.98 ± 11 años. El fármaco del tipo estabilizador afectivo más utilizado en la muestra fue el divalproato (58.3%), seguido por el carbonato de litio (35%). Con una media de 2.7 ± 1.15 número de psicofármacos recetados. La tabla 3 resume los antipsicóticos con propiedades estabilizadoras del ánimo mayormente empleados, su media y desviaciones estándar.

Tabla 3. Antipsicóticos empleados en la muestra de pacientes con TBP I y sus medidas de tendencia central.

Antipsicótico	n (%)	Dosis media en mg (DE)
Quetiapina	26 (30)	71.84 (160)
Olanzapina	10 (11.5)	0.72 (2.80)
Aripiprazol	14 (16.1)	1.64 (4.19)
Risperidona	16 (18.4)	1.16 (8.05)
1ra generación	9 (10.3)	1.78 (10.90)

Cabe destacar que 9 participantes (12.6%) utilizaban algún antidepresivo de cualquier clase y 35 (40.2%) algún tipo de benzodiacepina, solo un paciente (1.1%) utilizó topiramato con una dosis de 25 mg. Durante su seguimiento, los participantes cursaron con 2.45 ± 3.55 hospitalizaciones psiquiátricas.

Comorbilidades

En la población estudiada, 62 de los pacientes (71.3%) no presentaron otra comorbilidad psiquiátrica, en contraste 25 (28.7%) de ellos ostentaban comorbilidad diagnosticada con una o hasta cuatro otras entidades psiquiátricas de las cuales se observaron trastornos relacionados con sustancias (16%), trastornos de ansiedad y relacionados (7.9%), trastorno de la personalidad límite (2.3%) y trastorno por déficit de atención e hiperactividad del adulto (2.3%) como los más frecuentes.

Al preguntarles sobre el consumo actual de sustancias en cualquier cantidad el 24% refirió consumo activo de tabaco, 46% de alcohol y 18.4% de otras sustancias siendo el más frecuente cannabis (77%).

Sobre las comorbilidades médicas se presentó una media de 1.241 ± 1.42 patologías médicas diagnosticadas con un máximo observado de hasta siete comorbilidades siendo las más frecuentes el hipotiroidismo (31%), hipertensión arterial sistémica (12.6%), diabetes mellitus tipo 2 (7%) y migraña (4.4%), respectivamente.

Antecedentes heredofamiliares

Con respecto a los antecedentes heredofamiliares de los pacientes con TBP I el 25.3% contaba con al menos un familiar de primera, segunda o tercera línea con el diagnóstico de TBP, 35.6% con esquizofrenia, 56.3% con trastorno depresivo mayor, un 30% con familiares con antecedentes de conducta suicida de los cuales 23% reportaron un suicidio consumado. Con respecto a los

antecedentes de obesidad el 46% reporto al menos un familiar con el diagnóstico.

Comparación de características clínicas y demográficas entre pacientes bipolares con y sin el fenotipo de TPA

Al interrogar sobre la presencia del trastorno por atracón en los 87 pacientes bipolares se identificaron 35 (40.2%) de ellos con presencia de TPA por criterios de DSM-5 y 52 (59.8%) pacientes sin este fenotipo.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en sus variables sociodemográficas.

Sin embargo, se encontraron antecedentes familiares de obesidad con mayor frecuencia ($n=22$, 62.9%) dentro de los pacientes con TPA comparado con los antecedentes de obesidad dentro de los que no presentaban el fenotipo (62.9% vs 34.6%, $\chi^2=5.62$, $gl=1$, $p=0.01$). Al analizar el IMC dentro del fenotipo de TPA se encontró una diferencia significativa entre las medianas de los grupos ($U=621$, $p=0.01$) sin presentar diferencia entre las categorías de IMC.

Con respecto a las características clínicas de gravedad en el TBP I, los pacientes con TPA presentaron mayor frecuencia de ideación suicida (62.9% vs 30.8%, $\chi^2=7.5$, $gl=1$, $p=0.006$) y un mayor número de intentos suicidas a lo largo de la vida que los pacientes sin TPA ($M_e=2$ vs 0, $U=634$, $p=0.003$).

La comparación del resto de las características antropométricas y clínicas entre la presencia o ausencia del fenotipo de trastorno por atracón se resume en la tabla 4.

Tabla 4. Características clínicas en pacientes bipolares con y sin TPA y sus medidas de tendencia central.

Características Clínicas		Sin TPA (n=52)	Con TPA (n=35)	p
Sociodemográficas y antropométricas	Edad en años, mediana [RIQ]	39.00 [32.75 - 45.00]	45.00 [32.50 - 52.50]	0.347
	Femenino (%)	34 (65.4)	27 (77.1)	0.349
	Masculino (%)	18 (34.6)	8 (22.9)	
	Peso en Kg, mediana [RIQ]	70.05 [62.75, 85.25]	77.00 [64.00, 89.00]	0.334
	Estatura en metros, mediana [RIQ]	1.62 [1.60 - 1.70]	1.60 [1.54 - 1.65]	0.059
	Cadera en cm, mediana [RIQ]	104.50 [99.25 - 111.75]	107.50 [102.25 - 113.38]	0.164
	Cintura en cm, mediana [RIQ]	95.00 [88.50 - 101.00]	99.50 [85.25 - 112.75]	0.214
	IMC, mediana [RIQ]	26.69 [24.36 - 29.84]	29.63 [26.51 - 34.26]	0.013
	<i>IMC por categoría (%)</i>			
	Bajo peso (< 18.5)	1 (1.9)	0	0.481
	Normal (18.5 - 24.9)	13 (25)	5 (14.3)	
	Sobrepeso (25 - 29.9)	25 (48.1)	16 (45.7)	
	Obesidad (30 a > 40)	13 (25)	14 (40)	
	Obesidad Abdominal (%)	45 (86.5)	33 (94.3)	0.421
	ICC, mediana [RIQ]	0.92 [0.83 - 0.95]	0.92 [0.86 - 0.95]	0.665
TA Sistólica, mediana [RIQ]	118.00 [101.00 - 128.50]	117.00 [110.00 - 123.50]	0.866	
TA Diastólica, mediana [RIQ]	74.50 [68.75 - 80.25]	76.00 [70.00 - 81.50]	0.768	
Carga genética	<i>Presencia de antecedentes heredofamiliares (%)</i>			
	Trastorno Bipolar	11 (21.2)	11 (31.4)	0.407
	Esquizofrenia	17 (32.7)	14 (40.0)	0.639
	TDM	26 (50.0)	23 (65.7)	0.219
	Intento Suicida	13 (25.0)	13 (37.1)	0.33
	Suicidio Consumado	13 (25.0)	7 (20.0)	0.777
	Otros padecimientos psiquiátricos	19 (36.5)	16 (45.7)	0.527
Obesidad	18 (34.6)	22 (62.9)	0.018	
Características Clínicas del TBP	<i>Número de comorbilidades psiquiátricas (%)</i>			
	Ninguna	39 (75.0)	23 (65.7)	0.423
	Una	10 (19.2)	8 (22.9)	
	Dos	2 (3.8)	4 (11.4)	
	Cuatro	1 (1.9)	0	
	Tabaquismo (%)	9 (17.3)	12 (34.3)	0.119
	Consumo de alcohol (%)	22 (42.3)	18 (51.4)	0.537
	Consumo de sustancias (%)	8 (15.4)	8 (22.9)	0.548
	Número de comorbilidades médicas, mediana [RIQ]	1 [0 - 2]	1 [0 - 2]	0.108
	Hipotiroidismo (%)	16 (30.8)	11 (31.4)	1
	<i>Polaridad inicial (%)</i>			
	Depresiva	21 (40.4)	22 (62.9)	0.095
	Hipo/maníaca	26 (50.0)	12 (34.3)	
	Mixta	5 (9.6)	1 (2.9)	
	<i>Polaridad predominante (%)</i>			
	Depresiva	10 (19.2)	12 (34.3)	0.362
	Indeterminada	27 (51.9)	13 (37.1)	
	Maníaca	12 (23.1)	7 (20.0)	
	Mixta	3 (5.8)	3 (8.6)	
	Años de evolución, mediana [RIQ]	13.00 [6.00 - 16.75]	15.00 [12.00 - 20.50]	0.062
	Edad inicial, mediana [RIQ]	24.00 [18.00 - 31.25]	24.00 [17.00 - 30.50]	0.48
	Edad del primer tratamiento, mediana [RIQ]	26 [21 - 35]	26 [19 - 35.5]	0.55
	Psicosis (%)	44 (84.6)	30 (85.7)	1
Síntomas mixtos (%)	19 (36.5)	19 (54.3)	0.157	
Ciclado rápido (%)	14 (26.9)	12 (34.3)	0.619	
Número de hospitalizaciones, mediana [RIQ]	1 [1 - 2.25]	2 [1 - 4]	0.085	
Ideación Suicida (%)	16 (30.8)	22 (62.9)	0.006	
Número de intentos suicidas, mediana [RIQ]	0 [0 - 0]	0 [0 - 2]	0.003	

Al analizar la medicación empleada entre los grupos de pacientes, encontramos una diferencia significativa ($U=664.5$, $p=0.027$) entre la mediana de medicamentos recetados en el grupo de TPA (RIQ= 2.0-3.5) en comparación con los que no portaban el fenotipo TPA (RIQ=1.75-3.00) siendo de todos los medicamentos, la quetiapina la que se observó con mayor frecuencia en pacientes con TPA (51.4%) que en pacientes sin TPA (15.4%) siendo esta diferencia significativa ($\chi^2=11.30$, $gl=1$, $p=0.001$). El resto de los medicamentos y sus frecuencias se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Comparación en los medicamentos empleados en pacientes bipolares con y sin TPA.

Características		Sin TPA (n=52)	Con TPA (n=35)	p
Medicamentos	Número de medicamentos, mediana [IQR]	2.50 [1.75 - 3.00]	3.00 [2.00 - 3.50]	0.027
	<i>Estabilizador afectivo (%)</i>			0.961
	Carbamazepina	2 (3.8)	1 (2.8)	
	Divalproato	35 (67.3)	23 (65.7)	
	Lamotrigina	6 (11.5)	7 (20.0)	
	Carbonato de Litio	17 (32.6)	12 (34.28)	
	Oxcarbazepina	1 (1.92)	0	
	Quetiapina (%)	8 (15.4)	18 (51.4)	0.001
	Olanzapina (%)	3 (5.8)	7 (20.0)	0.09
	Aripiprazol (%)	12 (23.1)	2 (5.7)	0.062
	Risperidona (%)	11 (21.2)	5 (14.3)	0.597
	Antipsicótico de primera generación (%)	3 (5.8)	6 (17.1)	0.177
	Topiramato (%)	0 (0.0)	1 (2.9)	0.841
	Benzodiacepinas (%)	18 (34.6)	17 (48.6)	0.281
	Antidepresivos ISRS (%)	5 (9.6)	4 (11.4)	1
	Anfebutamona (%)	2 (3.8)	0 (0.0)	0.657

Características del TPA en los pacientes con TBP

Al estudiar a los 35 pacientes con TBP I que presentaron TPA por criterios de DSM-5 encontramos una mediana de tres atracones a la semana (RIQ= 2 - 9.5), con una mediana de tres días a la semana (RIQ= 2 - 7) en los que se presentaban estos eventos. Trece pacientes (37.1%) presentaron una gravedad

por DSM-5 leve (de uno a tres atracones por semana), cuatro (11.4%) una gravedad moderada (de cuatro a siete atracones por semana), 14 (40%) grave con 8 a 13 atracones por semana y 4 (11.4%) una gravedad extrema con más de 14 episodios de atracón de comida por semana.

Analizando de manera dimensional la gravedad del atracón por medio de la EGA los pacientes con TPA presentaron una mediana de 26 puntos (RIQ=21-30.5) encontrándose la diferencia entre medianas contra los que no presentaron el fenotipo de TPA significativa ($p < 0.001$) con una diferencia de medianas de hasta 20 puntos menos en los que no presentaron el fenotipo (IC, 95% = -22.9 a -17.9).

Constructo de Adicción a los alimentos de Yale entre los pacientes bipolares con y sin el fenotipo de TPA

Al examinar el constructo de adicción a los alimentos por medio de la escala de Yale se encontró presente en 10 pacientes (19.2%) del grupo sin TPA y en 29 (82.9%) de los pacientes con TPA siendo esta diferencia significativa ($\chi^2=31.71$, $gl=1$, $p < 0.001$). La tabla 6 muestra el análisis de cada uno de los constructos desde el modelo adictivo a los alimentos medido por la escala de YALE entre los dos grupos.

Tabla 6. Comparación entre criterios de adicción a los alimentos de Yale entre pacientes bipolares con o sin TPA

Constructo		Sin TPA (n=52)	Con TPA (n=35)	p
Criterios de adicción a alimentos de Yale	Consumo de comida en grandes cantidades (%)	1 (1.9)	10 (28.6)	0.001
	Deseo continuo por comer (%)	51 (98.1)	33 (94.3)	0.725
	Tiempo excesivo empleado en obtener o consumir alimentos (%)	7 (13.5)	14 (40.0)	0.01
	Tiempo de actividades reducido por comer (%)	6 (11.5)	22 (62.9)	<0.001
	Consumo de alimentos a pesar de consecuencias negativas (%)	12 (23.1)	27 (77.1)	<0.001
	Tolerancia (%)	18 (34.6)	30 (85.7)	<0.001
	Abstinencia (%)	3 (5.8)	18 (51.4)	<0.001
	Disfunción clínica (%)	3 (5.8)	10 (28.6)	0.009
	Número de síntomas, mediana [IQR]	1.00 [1.00, 2.00]	5.00 [3.00, 6.00]	<0.001
Presencia del constructo adicción a los alimentos (%)	10 (19.2)	29 (82.9)	<0.001	

Análisis de Asociación genética entre los polimorfismos

Comparación de frecuencias genotípicas y alélicas entre pacientes con TBP I y sujetos control.

Se analizó ocho polimorfismos de cuatro genes en los 87 pacientes con TBP I que comprendieron la muestra total de este estudio. Para analizar la distribución de frecuencias entre genotipos y alelos de la población mexicana se genotipificó 100 controles sin patología psiquiátrica del mismo contexto cultural y socioeconómico de los pacientes. Los grupos de casos bipolares y controles se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$) para todos los polimorfismos (rs6279 $\chi^2=0.29$, $gl=1$, $p=0.58$; rs6275 $\chi^2=0.42$, $gl=1$, $p=0.51$; rs1800497 $\chi^2=1.15$, $gl=1$, $p=0.28$; rs6265 $\chi^2=1.92$, $gl=1$, $p=0.16$; rs1519480 $\chi^2=0.28$, $gl=1$, $p=0.59$; rs7124442 $\chi^2=0.57$, $gl=1$, $p=0.45$; rs4654327 $\chi^2=1.05$, $gl=1$, $p=0.30$; rs204055 $\chi^2=0.16$ $gl=1$, $p=0.68$).

Las frecuencias genotípicas y alélicas de la muestra total de pacientes con TBP I comparada con los individuos controles se muestra en la tabla 7.

Se encontró una asociación significativa entre el genotipo AA ($\chi^2=51.57$, $gl=2$, $p < 0.001$), así como con el alelo A y presentar TBP I comparado con población sin patología psiquiátrica con el polimorfismo rs6275 del gen *DRD2* (67% vs 28%; $\chi^2=51.57$, $gl=2$, $p < 0.001$) presentando un OR de 5.41 (95% IC: 3.47-8.43, $p < 0.0001$).

Tabla 7. Frecuencias de genotipos y alelos de las variantes en los genes *DRD2*, *ANKK1*, *BDNF* y *OPRD1* entre pacientes con TBP I y población control.

Gen	Grupo	Genotipo			Estadístico	p	Alelo		Estadístico	p				
<i>DRD2</i>	rs6279	CC	CG	GG	$\chi^2=1.18$, gl=2	0.554	C	G	$\chi^2=0.27$, gl=1	0.603				
		n (f)	n (f)	n (f)			n (f)	n (f)						
	TBP I (n=87)	41 (0.471)	39 (0.448)	7 (0.08)			121 (0.70)	53 (0.30)						
	Controles (n=100)	54 (0.54)	37 (0.37)	9 (0.09)			145 (0.72)	55 (0.28)						
	rs6275	AA	AG	GG			$\chi^2=51.57$, gl=2	<0.001			A	G	$\chi^2=57.57$, gl=1	<0.001
		n (f)	n (f)	n (f)							n (f)	n (f)		
TBP I (n=87)	38 (0.437)	41 (0.471)	8 (0.092)	117 (0.67)	57 (0.33)									
Controles (n=100)	9 (0.09)	37 (0.37)	54 (0.54)	55 (0.28)	145 (0.72)									
<i>ANKK1</i>	rs1800497	AA	AG	GG	$\chi^2=2.09$, gl=2	0.351			A	G	$\chi^2=0.98$, gl=1	0.322		
		n (f)	n (f)	n (f)					n (f)	n (f)				
	TBP I (n=87)	15 (0.172)	48 (0.552)	24 (0.276)			78 (0.45)	96 (0.55)						
	Controles (n=100)	26 (0.26)	49 (0.49)	25 (0.25)			101 (0.505)	99 (0.495)						
<i>BDNF</i>	rs6265	GG	GA	AA	$\chi^2=1.66$, gl=2	0.436	G	A	$\chi^2=1.3$, gl=1	0.254				
		n (f)	n (f)	n (f)			n (f)	n (f)						
	TBP I (n=87)	63 (0.724)	20 (0.23)	4 (0.046)			146 (0.84)	28 (0.16)						
	Controles (n=100)	74 (0.74)	25 (0.25)	1 (0.01)			173 (0.86)	27 (0.14)						
	rs1519480	CC	CT	TT			0.36	0.36			C	T	$\chi^2=0.38$, gl=1	0.537
		n (f)	n (f)	n (f)							n (f)	n (f)		
TBP I (n=87)	21 (0.241)	46 (0.529)	20 (0.23)	88 (0.51)	86 (0.49)									
Controles (n=100)	32 (0.32)	50 (0.50)	18 (0.18)	114 (0.57)	86 (0.43)									
rs7124442	CC	CT	TT	$\chi^2=0.03$, gl=1	0.862	C			T	$\chi^2=0.01$, gl=1	0.92			
	n (f)	n (f)	n (f)			n (f)			n (f)					
TBP I (n=87)	4 (0.046)	24 (0.276)	59 (0.678)			32 (0.18)	142 (0.82)							
Controles (n=100)	3 (0.03)	37 (0.37)	60 (0.60)			43 (0.22)	157 (0.78)							
<i>OPRD1</i>	rs4654327	AA	AG			GG	$\chi^2=0.29$, gl=1	0.59	A			G	$\chi^2=1.92$, gl=1	0.165
		n (f)	n (f)			n (f)			n (f)			n (f)		
	TBP I (n=87)	37 (0.425)	36 (0.414)	14 (0.161)	110 (0.63)	64 (0.37)								
	Controles (n=100)	51 (0.51)	39 (0.39)	10 (0.10)	141 (0.70)	59 (0.30)								
rs204055	CC	CT	TT	$\chi^2=0.01$, gl=1	0.92	C	T	$\chi^2=0.01$, gl=1	0.92					
	n (f)	n (f)	n (f)			n (f)	n (f)							
TBP I (n=87)	25 (0.287)	45 (0.517)	17 (0.195)			95 (0.55)	79 (0.45)							
Controles (n=100)	28 (0.28)	51 (0.51)	21 (0.21)			107 (0.54)	93 (0.46)							

Corrección de Bonferroni: $p \leq 0.006$

Comparación de frecuencias genotípicas y alélicas entre pacientes con TBP I y el fenotipo de trastorno por atracón.

De igual manera, la Tabla 8 nos muestra la comparación de las frecuencias genotípicas y alélicas entre los pacientes con TBP I que presentaban o no el fenotipo de TPA. Al comparar ambos grupos se encontró una asociación significativa entre el ser portador del genotipo CC en el polimorfismo rs1519480 del gen *BDNF* ($\chi^2=11.54$, gl=2, $p=0.003$) así como del alelo C y presentar TPA ($\chi^2=8.808$, gl=1, $p=0.003$).

Tabla 8. Frecuencias de genotipos y alelos de las variantes en los genes *DRD2*, *ANKK1*, *BDNF* y *OPRD1* en población con TBPI con y sin presencia de TPA

Gen	Grupo	Genotipo			Estadístico	p	Alelo		Estadístico	p			
<i>DRD2</i>	rs6279	CC	CG	GG	0.014	C	G	$\chi^2=6.652, gl=1$	0.0099				
		n (f)	n (f)	n (f)						n (f)	n (f)		
	Sin TPA (n=52)	31 (0.596)	18 (0.346)	3 (0.058)		24 (0.231)	80 (0.769)						
	Con TPA (n=35)	10 (0.286)	21 (0.600)	4 (0.114)		29 (0.414)	41 (0.586)						
	rs6275	AA	AG	GG		0.064	A			G	$\chi^2=3.997, gl=1$	0.0456	
		n (f)	n (f)	n (f)			n (f)			n (f)			
Sin TPA (n=52)	28 (0.538)	20 (0.385)	4 (0.077)	76 (0.731)	28 (0.269)								
Con TPA (n=35)	10 (0.286)	21 (0.600)	4 (0.114)	29 (0.414)	41 (0.586)								
<i>ANKK1</i>	rs1800497	AA	AG	GG	$\chi^2=1.4, gl=2$	0.496	A	G	$\chi^2=1.104, gl=1$	0.2935			
		n (f)	n (f)	n (f)							n (f)	n (f)	
	Sin TPA (n=52)	10 (0.192)	30 (0.577)	12 (0.231)			50 (0.481)	54 (0.519)					
Con TPA (n=35)	5 (0.143)	18 (0.514)	12 (0.343)	42 (0.600)	28 (0.400)								
<i>BDNF</i>	rs6265	GG	GA	AA	$\chi^2=11.54, gl=2$	0.003	G	A	$\chi^2=8.808, gl=1$	0.003			
		n (f)	n (f)	n (f)							n (f)	n (f)	
	Sin TPA (n=52)	38 (0.731)	11 (0.212)	3 (0.058)			87 (0.836)	17 (0.164)					
	Con TPA (n=35)	25 (0.714)	9 (0.257)	1 (0.029)			59 (0.843)	11 (0.157)					
	rs1519480	CC	CT	TT			0.422	C			T	$\chi^2=0.72, gl=1$	0.3961
		n (f)	n (f)	n (f)									
	Sin TPA (n=52)	6 (0.115)	31 (0.596)	15 (0.288)			43 (0.413)	61 (0.587)					
	Con TPA (n=35)	15 (0.428)	15 (0.428)	5 (0.144)			45 (0.643)	25 (0.357)					
rs7124442	CC	CT	TT	0.644	C	T	$\chi^2=0.88, gl=2$	0.3785					
	n (f)	n (f)	n (f)						n (f)	n (f)			
Sin TPA (n=52)	1 (0.019)	15 (0.288)	36 (0.692)	17 (0.163)	87 (0.837)								
Con TPA (n=35)	3 (0.086)	9 (0.257)	23 (0.657)	15 (0.214)	55 (0.786)								
<i>OPRD1</i>	rs4654327	AA	AG	GG	$\chi^2=2.22, gl=2$	0.329	A	G	$\chi^2=1.716, gl=1$	0.1902			
		n (f)	n (f)	n (f)							n (f)	n (f)	
	Sin TPA (n=52)	20 (0.385)	23 (0.442)	9 (0.173)			63 (0.606)	41 (0.394)					
	Con TPA (n=35)	17 (0.486)	13 (0.371)	5 (0.143)			47 (0.671)	23 (0.329)					
rs204055	CC	CT	TT	0.644	C	T	$\chi^2=0.88, gl=2$	0.3785					
	n (f)	n (f)	n (f)						n (f)	n (f)			
Sin TPA (n=52)	18 (0.346)	25 (0.481)	9 (0.173)	61 (0.587)	43 (0.413)								
Con TPA (n=35)	7 (0.200)	20 (0.571)	8 (0.229)	34 (0.486)	36 (0.514)								

Corrección de Bonferroni: $p \leq 0.006$

Análisis por Haplotipos del gen *DRD2* y *ANKK1*

Dada la cercanía física así como la misma localización cromosómica de estos dos genes se realizó el análisis de desequilibrio de ligamiento entre estas tres regiones. La estructura de los bloques LD se muestra en la Figura 3 donde se observa un solo bloque conformado por el rs1800497, rs6279 y rs6275 mostrándose las tres regiones ligadas y procediendo al análisis de sus haplotipos ($D'=1.0$, $LOD=10.9$, $r^2=0.39$).

En el análisis de haplotipo, se observó que el más frecuente fue ACA (45%) por lo que fue empleado como referencia para el cálculo del riesgo de los haplotipos en la muestra del estudio (Tabla 9).

Se encontró al haplotipo GGG en pacientes con TBP I asociado a presentar el fenotipo de TPA ($\chi^2=7.28$, $gl=4$, $p=0.007$) los portadores de este haplotipo mostraron un riesgo para presentar TPA ($OR=2.28$, IC 95%, 1.06 – 4.85, $p=0.03$) (Tabla 9).

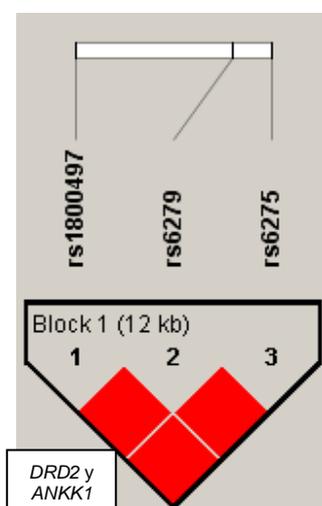


Figura 3. Gráfico del desequilibrio de ligamiento de los genes *DRD2* y *ANKK1*

Tabla 9. Análisis por haplotipos de las variantes de los genes *DRD2* y *ANKK1*

Haplotipos			Frecuencias		Odds Ratio	Valor
rs1800497	rs6279	rs6275	Con TxA (n=35)	Sin TxA (n=52)	(95% IC)	p
A	C	A	0.403	0.48	Referencia	
G	G	G	0.417	0.225	2.27 (1.06-4.85)	0.03
G	C	A	0.181	0.255	1.00 (0.39-2.60)	> 0.05
G	C	G	0.023	0.039	1.00 (0-285675.8)	> 0.05

Análisis por Haplotipos del gen *BDNF*

En la Figura 4 observamos el diagrama de bloque de las variantes conformadas por rs1519480, rs7124442 y rs6265 ($D'=0.892$, $LOD=3.41$ $r^2=0.175$), por lo que procedimos al análisis de los haplotipos del bloque que se encontró en desequilibrio de ligamento.

El haplotipo más frecuente fue CTG (33%) por lo que fue empleado como referencia para el cálculo del riesgo de los haplotipos en la muestra del estudio.

Al analizar los haplotipos como se muestra en la Tabla 10, se encontró al TTG asociado a la presencia del fenotipo de TPA; los portadores de este haplotipo mostraron una protección para presentar TPA ($OR=0.97$, IC 95%, 0.18-0.90)

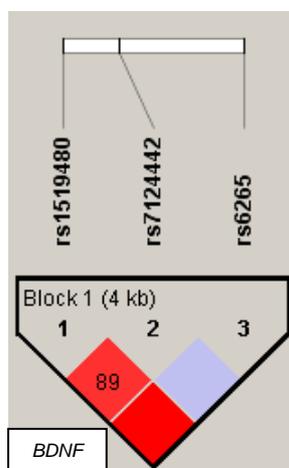


Figura 4. Gráfico del desequilibrio de ligamento del gen *BDNF*

Tabla 10. Análisis por haplotipos de las variantes del gen *BDNF*

Haplotipos			Frecuencias		Odds Ratio	Valor
rs1519480	rs7124442	rs6265	Con TxA (n=35)	Sin TxA (n=52)	(95% IC)	<i>p</i>
C	T	G	0.435	0.262	Referencia	
T	T	G	0.321	0.405	0.40 (0.18-0.90)	0.03
C	C	G	0.172	0.15	0.97 (0.35-2.64)	> 0.05
T	T	A	0.161	0.167	0.54 (0.18-1.55)	> 0.05
T	C	G	0.012	0.017	0.80 (0.00001 - 112794.8)	> 0.05

Análisis por Haplotipos del gen *OPRD1*

Con respecto a los rSNPs del gen *OPRD1* no se encontraron regiones en desequilibrio de ligamiento por lo que no se realizó análisis de sus haplotipos. ($D'=0.109$, $LOD:0.16$, $r^2=0.008$) (Figura 5).

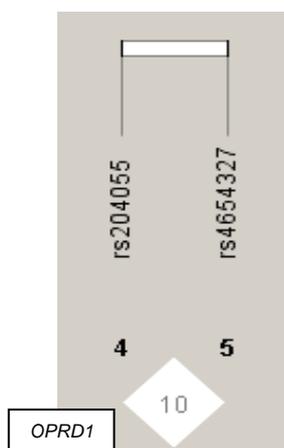


Figura 5. Gráfico del desequilibrio de ligamiento del gen *OPRD1*

Análisis de interacción gen – gen

La Tabla 11 nos muestra los resultados del análisis multifactorial de reducción de dimensionalidad para identificar la interacción no lineal entre variables genéticas de los polimorfismos de *DRD2*, *ANKK1*, *BDNF*, *OPDR1* y las variables fenotípicas.

El mejor modelo de interacción gen – gen, se realiza posterior a 1000 permutaciones con una consistencia (CVC) de 10 sobre 10 y una prueba de precisión balanceada de 0.705 entre los polimorfismos rs6279 (*DRD2*) y rs1519480 (*BDNF*) para explicar el fenómeno de TPA sin embargo los resultados no cumplieron con los requerimientos para ser considerado como válidos para explicar la presencia de TPA.

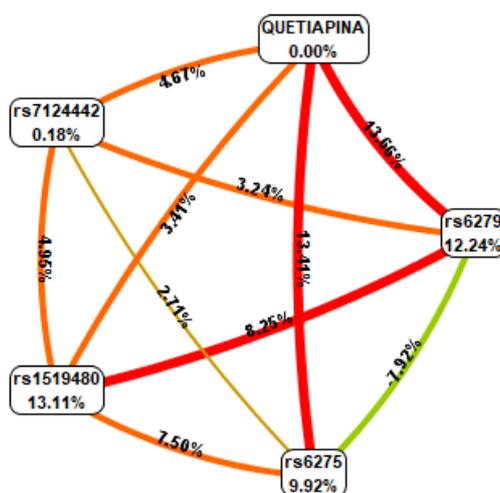
De igual forma analizamos la interacción gen – gen para explicar el fenotipo de obesidad abdominal sin cumplir ningún modelo con significancia para explicar el fenómeno ($p=0.45$).

Considerando la significancia previamente encontrada entre grupos con respecto a tomar o no quetiapina para la presencia de TPA se estudió la interacción gen - gen tomando este medicamento como covariable para los modelos planteados con anterioridad.

El mejor modelo de interacción entre los polimorfismos rs6279, rs6275 (*DRD2*), rs1800497 (*ANKK1*), rs6265, rs1519480 (*BDNF*), rs4654327 y rs204055 (*OPDR1*) con la toma de quetiapina como covariable para presentar TPA en pacientes con TBP I.

Al corregir el modelo para nuestro tamaño de muestra a los cinco polimorfismos con mayor OR (rs6279, rs6275, rs1519480, rs7124442) utilizando quetiapina como covariable obtuvimos la interacción de los polimorfismos rs6279, rs6275 (*DRD2*), rs1519480 y rs7124442 (*BDNF*) con la toma de quetiapina para presentar TPA en pacientes con TBP I tal y como se muestra en el gráfico de la figura 7.

Figura 7. Ilustración gráfica de la interacción gen – fenotipo corregido a cinco polimorfismos con mayor OR para explicar el TPA con quetiapina como covariable que resume la ganancia genética estimada en porcentajes.



Los atributos conectados por líneas rojas muestran una interacción sinérgica fuerte, naranjas una sinergia intermedia, la línea amarilla una débil y la línea verde interacción redundante entre polimorfismos para presentar el fenotipo de TPA. Se muestra la contribución de la interacción en porcentajes.

Sin embargo, aunque los modelos son sugerentes de una posible interacción ninguno de ellos cumplió con los requerimientos para ser considerados como modelos válidos en explicar el fenómeno ($p > 0.0001$) (Tabla 11).

Tabla 11. Interacción gen – gen y gen – gen tomando quetiapina como covariable para la presencia de TPA en pacientes con TBP

Interacción	Prueba de precisión balanceada	OR (IC 95%)	p	CVC
Gen - gen				
<i>DRD2, BDNF*</i>	0.70	6.54 (0.49 - 86.43)	0.132	10/10
Gen - fenotipo				
<i>DRD2, ANKK1, BDNF, OPRD1</i> y Quetiapina*	0.81	198 (121 - 235)	0.032	10/10
<i>DRD2, BDNF</i> y Quetiapina +	0.83	30.12 (1.08 - 835.8)	0.022	10/10
<i>DRD2, ANKK1, BDNF, OPRD1</i> y TPA**/**	0.76	58 (0.02 - 252.46)	0.140	10/10

*Mejor modelo de interacción en TPA

+ Mejor modelo de interacción en TPA corregido a tamaño de muestra

**Mejor modelo de interacción en Obesidad

***Quetiapina como covariable

Ningún modelo cumplió requerimientos de validez explicativa.

DISCUSIÓN

En el presente estudio el 43.7% de los pacientes con TBP I se encontraban con un empleo remunerado lo cual coincide con las tasas estimadas entre 40 y 60% de la literatura internacional en pacientes bipolares (Holm et al., 2021).

Con respecto a las características clínicas, la edad de inicio del padecimiento en nuestros participantes (26 ± 10.84 años) se mantuvo en concordancia con las reportadas en otros estudios de población bipolar en México y en internacionales (Mirna Edith Morales-Marín et al., 2016) (Joslyn et al., 2016).

La prevalencia de hipertensión arterial en el presente estudio de 12.6% fue similar a las reportadas en población adulta mexicana de 12.3% (Shamah-Levy et al., 2020), lo cual también se observa con diabetes (7% vs 10.3%), sin

embargo esta última comorbilidad fue medida en nuestro estudio por diagnóstico médico previo lo cual podría disminuir la prevalencia real de diabetes en nuestra muestra.

Al comparar la población del estudio con los resultados de la población mexicana estudiada en la última encuesta de salud y nutrición ENSANUT 2018-19 (Shamah-Levy et al., 2020) encontramos que la prevalencia de obesidad abdominal en los pacientes de este estudio con TBP I fue mayor a la reportada de manera nacional tanto en mujeres (90.2% vs 88.4%) como en hombres (88.5% vs 72.7%), sin embargo al medir el sobrepeso y la obesidad en escala categórica por IMC los pacientes bipolares padecen menos sobrepeso que el porcentaje reportado a nivel nacional (6.9% vs 39.5%), no obstante, la población con TBP I estudiada muestra porcentajes similares en la categoría de obesidad por IMC cuando se comparan con los porcentajes a nivel nacional (31% vs 35.5%). Esto nos sugiere, que la distribución abdominal de la grasa correspondiente a obesidad abdominal en los pacientes bipolares del presente estudio podría ser la medición más importante a tomar en cuenta para la presencia de comorbilidades metabólicas, por sobre la medición y clasificación categórica de la obesidad por IMC, recalcando la importancia de la medición de la circunferencia abdominal en los pacientes con TBP.

El estudio del TPA en población con TBP es un área en auge en los últimos años, por lo que nuestro estudio contribuye a las primeras estimaciones sobre la comorbilidad. Al compararlo con otros estudios de prevalencia de TPA que utiliza criterios de DSM-5 encontramos que nuestra población muestra un porcentaje mayor a la estimada con anterioridad en población bipolar (40.2% vs 28.8%) (Thiebaut et al., 2019). Esta diferencia encontrada se podría explicar en parte por los criterios empleados en estudios previos para clasificar el TPA. Se ha encontrado que el uso del DSM-5 define de forma más amplia y proporciona mayores casos de TPA en población bipolar que el uso del DSM-IV TR (McElroy et al., 2016b).

Sin embargo, la mayor prevalencia de TPA en los pacientes del estudio también podría verse explicada por diferencias genéticas y geográficas entre poblaciones bipolares estudiadas con anterioridad. Lo cual tendrá que ser confirmado en estudios posteriores, ya que la presente tesis es el primer estudio realizado en población bipolar con TPA con ascendencia genética mexicana radicada en México del que se tenga conocimiento.

A diferencia del estudio comparativo más grande en pacientes bipolares con TPA donde se reportó mayor número de episodios mixtos, ciclado rápido o severidad de los cuadros afectivos como indicadores de gravedad del TBP asociado a TPA (Cuellar-Barboza et al., 2019), el único factor de gravedad del TBP asociado a la comorbilidad con TPA en la población del presente estudio fue el riesgo suicida y el mayor número de intentos suicidas. Lo cual podría ser explicado por el componente de impulsividad agregado tanto del TBP como del TPA. La severidad de los cuadros afectivos en el TBP no fue evaluada en este estudio por lo cual se requiere mayor evidencia para descartar su asociación con la comorbilidad con TPA.

Por otra parte, fue interesante observar que los pacientes con TPA mostraron una carga genética familiar alta de obesidad, lo cual podría explicar los genes asociados con la comorbilidad con TPA y no sólo con el TBP.

Cuando analizamos los genes candidatos y el riesgo de padecer TBP encontramos asociación con el *DRD2*, resultado que coincide con los hallazgos iniciales en GWAS de TBP, sin embargo en estos mismos GWAS esta asociación no persiste después de las correcciones estadísticas empleadas (Prata et al., 2019).

Este gen, el cual codifica para el subtipo D2 del receptor de dopamina, inhibe la actividad de la adenilciclase y también se ha encontrado relacionado a procesos de neuroplasticidad (Rebelo et al., 2021), comportamiento compulsivo, adictivo (Davis et al., 2009; Hagerty et al., 2020; Kessler et al., 2016), así como a sintomatología psicótica (Amir et al., 2020; Girgis et al., 2020).

Por lo cual, la asociación entre el TBP y el gen *DRD2* reportada en este estudio es un hallazgo que debe tomarse con precaución, ya que la muestra tomó en cuenta sólo a pacientes con TBP I, siendo esta la subpoblación del espectro bipolar la que presenta sintomatología psicótica con mayor frecuencia.

Este sesgo de selección podría explicar la asociación genética con el fenotipo psicótico dentro del espectro bipolar, lo que fisiopatológicamente se ha encontrado asociado a mayor desregulación dopaminérgica, mala respuesta a tratamiento antipsicótico y a riesgo suicida en población internacional y mexicana (Genis-Mendoza et al., 2018; Ma et al., 2019).

A su vez, la asociación encontrada entre la comorbilidad con TPA y variantes genéticas dopaminérgicas *DRD2* y *ANKK1* por haplotipo, podría estar relacionada con la adicción a los alimentos evidenciada por medio de la escala de YALE en los pacientes con TBP I comórbido con TPA de la muestra. Cabe señalar que el componente hedónico ligado al sistema de opiáceos reportado en estudios previos en población con TPA (Kessler et al., 2016), no se encontró asociado en nuestros pacientes TBP I con TPA, lo cual evidencia mayor componente impulsivo de la comorbilidad con TPA en estos pacientes.

Entre nuestros resultados, el gen *BDNF* en población psiquiátrica mexicana diagnosticada con TBP I mostró asociación significativa con el fenotipo de TPA; lo cual coincide con hallazgos en otras poblaciones psiquiátricas internacionales donde *BDNF* se encontró asociado a la presencia y gravedad del atracón en pacientes con diagnóstico de Bulimia Nerviosa (Ceccarini et al., 2020; Palmeira et al., 2019).

Durante el análisis por haplotipo del gen *BDNF*, encontramos que la variante TTG en los polimorfismos rs1519480, rs7124442 y rs6265 se asoció a un menor riesgo de presentar TPA en pacientes mexicanos con TBP I. De manera interesante la variante genética correspondiente al alelo G en rs6265 brinda un cambio codificante correspondiente a valina. Siendo el alelo A codificante para metionina, el que se ha reportado implicado en la presencia y

gravedad del atracón en otras poblaciones psiquiátricas estudiadas con diagnóstico de BN o con TPA (Palmeira et al., 2019).

A pesar de una sugerencia de interacción gen – gen moderado entre los genes *DRD2* y *BDNF* para explicar el TPA cuando se toma en cuenta quetiapina como covariable, ninguno de los modelos generados en este estudio para explicar el TPA o el fenotipo de obesidad cumplieron con los requerimientos para ser considerados como modelos válidos. Esto puede ser explicado por el tamaño de la muestra necesario para tomar en consideración esta covariable, la cual fue encontrada durante la realización del mismo y no se tomó en cuenta para el cálculo inicial de la muestra. Por lo que requerimos estudios posteriores con un tamaño de muestra mayor o una población que no utilice quetiapina dentro de su esquema de tratamiento para generar modelos válidos que nos ayuden a dilucidar la interacción genética en el TPA de estos pacientes.

LIMITACIONES

Una limitación importante del estudio se originó al no discriminar entre atracción subjetivo u objetivo y sólo basarnos en criterios categóricos de DSM-5, lo cual nos hubiera dado una perspectiva diferente de la cualidad del fenómeno.

Aunque la metodología empleada permite teorizar sobre la implicación genética en TPA en pacientes con TBP se requieren más estudios en población no bipolar con y sin presencia de TPA para realizar un análisis completo de la comorbilidad y de los genes implicados en estas en nuestra población mexicana bipolar.

La última limitación importante corresponde a la selección *a priori* de los genes candidatos de dos vías neurobiológicas previamente implicadas en ambos fenotipos, por lo que se requiere estudio con más genes candidatos o de ser posible en un futuro con un mayor número de población identificada realizar un estudio de asociación del genoma completo del TPA en población bipolar.

Investigaciones futuras deberán incluir escala de impulsividad, funcionalidad y cognición dados los genes asociados, así como ampliar el número de pacientes en cada uno de los grupos estudiados, de preferencia con uso de monoterapia para controlar covariables encontradas en este estudio.

CONCLUSIONES

En este estudio los pacientes con TBP I de la clínica de Trastornos afectivos del INPRFM mostraron una frecuencia del fenotipo TPA del 40.2%.

Los pacientes bipolares con TPA presentaron mayor número de intentos suicidas, ideación suicida y un mayor número de medicamentos dentro de su tratamiento farmacológico que los que no contaron con este fenotipo.

Los pacientes con TBP I que presentan TPA presentan una mayor adicción a los alimentos.

Los pacientes comórbidos con TPA cuentan con más familiares portadores de obesidad que los que no lo presentan, evidenciando mayor carga genética para obesidad.

Los pacientes con TBP I comórbidos con TPA reportaron una mediana de IMC mayor a los que no presentan TPA.

Los genes *DRD2*, *ANKK1* y *BDNF*, mostraron asociación entre pacientes TBP I con TPA comparados con pacientes sin TPA. Los hallazgos con respecto al gen *OPDR1* no fueron significativos.

Ninguno de los modelos de interacción genética para explicar el TPA o el fenotipo de obesidad generados en este estudio cumplieron con los requerimientos para ser considerados como modelos válidos.

Este es el primer estudio que analiza la asociación entre genes candidatos y la comorbilidad de TPA en pacientes con TBP I de ascendencia mexicana, el cual evidencia un componente impulsivo y adictivo asociado a variantes genéticas de los genes *DRD2*, *ANKK1* y *BDNF* de esta comorbilidad. Se requiere ampliar el tamaño de muestra para estudiar la interacción genética que tome en cuenta covariables a controlar en estudios posteriores, así como incluir otras sub poblaciones bipolares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amir, Q. ul A., Hanif, F., Washdev, W., Bilwani, F., & Usman Simjee, S. (2020). Synonymous polymorphism rs201256011 in dopamine receptor type 2 gene is associated with schizophrenia and PANSS score in Pakistani population: A first report. *International Journal of Clinical Practice*, 74(9). <https://doi.org/10.1111/ijcp.13536>
- Appolinario, J. C., Fontenelle, L. F., Papelbaum, M., Bueno, J. R., & Coutinho, W. (2002). Topiramate Use in Obese Patients with Binge Eating Disorder: An Open Study. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 47(3), 271–273. <https://doi.org/10.1177/070674370204700309>
- Bak, M., Fransen, A., Janssen, J., Van Os, J., & Drukker, M. (2014). Almost all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(4), 10–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094112>
- Berenice, A., & Francisco, J. (2017). Las medidas antropométricas como indicadores predictivos de riesgo metabólico en una población mexicana. *Nutrición Hospitalaria*, 34(1), 96–101. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.20960/nh.983>
- Bray, G. A., Heisel, W. E., Afshin, A., Jensen, M. D., Dietz, W. H., Long, M., Kushner, R. F., Daniels, S. R., Wadden, T. A., Tsai, A. G., Hu, F. B., Jakicic, J. M., Ryan, D. H., Wolfe, B. M., & Inge, T. H. (2018). The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 39(2), 79–132. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00253>
- Ceccarini, M. R., Tasegian, A., Franzago, M., Patria, F. F., Albi, E., Codini, M., Conte, C., Bertelli, M., Dalla Ragione, L., Stuppia, L., & Beccari, T. (2020). 5-HT2AR and BDNF gene variants in eating disorders susceptibility. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 183(3), 155–163. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32771>
- Cheung, W. W., & Mao, P. (2012). Recent Advances in Obesity: Genetics and Beyond. *ISRN Endocrinology*, 2012, 1–11. <https://doi.org/10.5402/2012/536905>
- Cuellar-Barboza, A. B., Winham, S. J., Biernacka, J. M., Frye, M. A., & McElroy, S. L. (2019). Clinical phenotype and genetic risk factors for bipolar disorder with binge eating: an update. In *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol.

- 19, Issue 9, pp. 867–879). Taylor and Francis Ltd.
<https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1638764>
- Davis, C. A., Levitan, R. D., Reid, C., Carter, J. C., Kaplan, A. S., Patte, K. A., King, N., Curtis, C., & Kennedy, J. L. (2009). Dopamine for wanting and opioids for liking: A comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity*, 17(6), 1220–1225. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.52>
- de Zwaan, M. (2001). Binge eating disorder and obesity. *International Journal of Obesity*, 25(S1), S51–S55. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801699>
- Fagiolini, A., Frank, E., Houck, P. R. H., Mallinger, A. G., Swartz, H. A., Buysse, D. J., Ombao, H., & Kupfer, D. J. (2002). Prevalence of Obesity and Weight Change During Treatment in Patients With Bipolar I Disorder. *Obesity and Weight Change in Bipolar I Disorder J Clin Psychiatry J Clin Psychiatry*, 63663, 528–533.
http://www.psychiatrist.com/JCP/article/_layouts/ppp.psych.controls/BinaryViewer.ashx?Article=/jcp/article/Pages/2002/v63n06/v63n0611.aspx&Type=Article
- Fagiolini, A., Kupfer, D. J., Houck, P. R., Novick, D. M., & Frank, E. (2003). Obesity as a Correlate of Outcome in Patients With Bipolar I Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 112–117.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.112>
- Feinstein, A. R. (1985). *Clinical epidemiology: the architecture of clinical research*. W.B. Saunders Company.
https://books.google.com.mx/books/about/Clinical_Epidemiology.html?id=XP1EAAAIAAJ&redir_esc=y
- Field, A. E., Javaras, K. M., Aneja, P., Kitos, N., Camargo, C. A., Taylor, C. B., & Laird, N. M. (2008). Family, Peer, and Media Predictors of Becoming Eating Disordered. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 162(6), 574. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.6.574>
- Genis-Mendoza, A. D., López-Narvaez, M. L., Tovilla-Zárate, C. A., Sarmiento, E., Chavez, A., Martínez-Magaña, J. J., González-Castro, T. B., Hernández-Díaz, Y., Juárez-Rojop, I. E., Ávila-Fernández, Á., & Nicolini, H. (2018). Association between polymorphisms of the DRD2 and ANKK1 Genes and suicide attempt: A preliminary case-control study in a mexican population. *Neuropsychobiology*, 76(4), 193–198.

<https://doi.org/10.1159/000490071>

- Girgis, R. R., Forbes, A., Abi-Dargham, A., & Slifstein, M. (2020). A positron emission tomography occupancy study of brexpiprazole at dopamine D2 and D3 and serotonin 5-HT1A and 5-HT2A receptors, and serotonin reuptake transporters in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *45*(5), 786–792. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0590-6>
- Hagerty, S. L., YorkWilliams, S. L., Bidwell, L. C., Weiland, B. J., Sabbineni, A., Blaine, S. K., Bryan, A. D., & Hutchison, K. E. (2020). DRD2 methylation is associated with executive control network connectivity and severity of alcohol problems among a sample of polysubstance users. *Addiction Biology*, *25*(1). <https://doi.org/10.1111/adb.12684>
- Holm, M., Taipale, H., Tanskanen, A., Tiihonen, J., & Mitterdorfer-Rutz, E. (2021). Employment among people with schizophrenia or bipolar disorder: A population-based study using nationwide registers. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *143*(1), 61–71. <https://doi.org/10.1111/acps.13254>
- Hudson, J. I., Javaras, K. N., Laird, N. M., Vanderweele, T. J., Pope, H. G., & Herná, M. A. (2008). A Structural Approach to the Familial Coaggregation of Disorders. *Epidemiology*, *19*(3), 431–439. <https://doi.org/10.1097/EDE.0B013E31816A9DE7>
- Hudson, J. I., Lalonde, J. K., Berry, J. M., Pindyck, L. J., Bulik, C. M., Crow, S. J., McElroy, S. L., Laird, N. M., Tsuang, M. T., Walsh, B. T., Rosenthal, N. R., & Pope, H. G. (2006). Binge-Eating Disorder as a Distinct Familial Phenotype in Obese Individuals. *Archives of General Psychiatry*, *63*(3), 313. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.313>
- Joslyn, C., Hawes, D. J., Hunt, C., & Mitchell, P. B. (2016). Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. In *Bipolar Disorders* (Vol. 18, Issue 5, pp. 389–403). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/bdi.12419>
- Kerner, B. (2014). Genetics of bipolar disorder. In *Application of Clinical Genetics* (Vol. 7). <https://doi.org/10.2147/TACG.S39297>
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., Deitz, A. C., Hudson, J. I., Shahly, V., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M. C., Benjet, C., Bruffaerts, R., De Girolamo, G., De Graaf, R., Maria Haro, J., Kovess-

- Masfety, V., O'Neill, S., Posada-Villa, J., Sasu, C., Scott, K., ... Xavier, M. (2013). The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*, 73(9), 904–914. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.020>
- Kessler, R. M., Hutson, P. H., Herman, B. K., & Potenza, M. N. (2016). The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 63, 223–238. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.013>
- Krüger, S., Shugar, G., & Cooke, R. G. (1996). Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 19(1), 45–52. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199601\)19:1<45::AID-EAT6>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199601)19:1<45::AID-EAT6>3.0.CO;2-W)
- Kyu, H. H., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, M., Abebe, Z., Abil, O. Z., Aboyans, V., Abrham, A. R., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 1859–1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)
- Ma, L., Zhang, X., Xiang, Q., Zhou, S., Zhao, N., Xie, Q., Zhao, X., Zhou, Y., & Cui, Y. (2019). Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 124(1), 94–104. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13111>
- McElroy, S. L., Crow, S., Blom, T. J., Biernacka, J. M., Winham, S. J., Geske, J., Cuellar-Barboza, A. B., Bobo, W. V., Prieto, M. L., Veldic, M., Mori, N., Seymour, L. R., Bond, D. J., & Frye, M. A. (2016a). Prevalence and correlates of DSM-5 eating disorders in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 191, 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.010>
- McElroy, S. L., Crow, S., Blom, T. J., Biernacka, J. M., Winham, S. J., Geske,

- J., Cuellar-Barboza, A. B., Bobo, W. V., Prieto, M. L., Veldic, M., Mori, N., Seymour, L. R., Bond, D. J., & Frye, M. A. (2016b). Prevalence and correlates of DSM-5 eating disorders in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *191*, 216–221.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.010>
- McElroy, S. L., Frye, M. A., Suppes, T., Dhavale, D., Keck, P. E., Leverich, G. S. W., Altshuler, L., Denicoff, K. D., Nolen, W. A., Kupka, R., Grunze, H., Walden, J., & Post, R. M. (2002). Correlates of Overweight and Obesity in 644 Patients With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* *J Clin Psychiatry*, *63*(363), 207–213.
http://www.psychiatrist.com/JCP/article/_layouts/ppp.psych.controls/BinaryViewer.ashx?Article=/jcp/article/Pages/2002/v63n03/v63n0306.aspx&Type=Article
- McElroy, S. L., & Keck, P. E. (2012). Obesity in Bipolar Disorder: An Overview. *Current Psychiatry Reports*, *14*(6), 650–658.
<https://doi.org/10.1007/s11920-012-0313-8>
- McElroy, S. L., Kotwal, R., Keck, P. E., & Akiskal, H. S. (2005). Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *Journal of Affective Disorders*, *86*(2–3), 107–127.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.11.008>
- Meyre, D., Mayhew, A., Pigeyre, M., & Couturier, J. (2017). An evolutionary genetic perspective of eating disorders. *Neuroendocrinology*, *1*, 1–15.
<https://doi.org/10.1159/000484525>
- Moore, J. H., & Williams, S. M. (2014). Epistasis: Methods and Protocols. *Epistasis: Methods and Protocols*, *1253*, 1–346.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2155-3>
- Morales-Marín, M.E., Genis-Mendoza, A. D., Tovilla-Zarate, C. A., Lanzagorta, N., Escamilla, M., & Nicolini, H. (2016). Association between obesity and the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism Val66Met in individuals with bipolar disorder in Mexican population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 1843–1848.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S104654>
- Morales-Marín, Mirna Edith, Genis-Mendoza, A. D., Tovilla-Zarate, C. A., Lanzagorta, N., Escamilla, M., & Nicolini, H. (2016). Association between

- obesity and the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism Val66Met in individuals with bipolar disorder in Mexican population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 1843–1848.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S104654>
- Moreno, M. I. V., Márquez, M. C. R., Navarrete, J. J. C., Camarena, B., & de Gortari, P. (2016). Traducción al español de la escala de adicción a los alimentos de Yale (Yale Food Addiction Scale) y su evaluación en una muestra de población mexicana. Análisis factorial. *Salud Mental*, 39(6), 295–302. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2016.034>
- Neale, B. M., Mazzeo, S. E., & Bulik, C. M. (2003). A Twin Study of Dietary Restraint, Disinhibition and Hunger: An Examination of the Eating Inventory (Three Factor Eating Questionnaire). *Twin Research*, 6(6), 471–478.
<https://doi.org/10.1375/136905203322686455>
- Ösby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekblom, A., Sparén, P., WJ, K., E, G., G, L., A, N., C, S., K, T., P, V., & R, W. (2001). Excess Mortality in Bipolar and Unipolar Disorder in Sweden. *Archives of General Psychiatry*, 58(9), 844.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.9.844>
- Palacios Peñaloza, A., & Méndez Blanco, J. P. (2017). *Estudio molecular del gen ANKK1 en pacientes obesos con y sin trastorno por atracón*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Palmeira, L., Cunha, M., Padez, C., Alvarez, M., Pinto-Gouveia, J., & Manco, L. (2019). Association study of variants in genes FTO, SLC6A4, DRD2, BDNF and GHRL with binge eating disorder (BED) in Portuguese women. *Psychiatry Research*, 273, 309–311.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.047>
- Patel, A., Chan, W., Aparasu, R. R., Ochoa-Perez, M., Sherer, J. T., Medhekar, R., & Chen, H. (2017). Effect of Psychopharmacotherapy on Body Mass Index among Children and Adolescents with Bipolar Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27(4), 349–358.
<https://doi.org/10.1089/cap.2016.0133>
- Prata, D. P., Costa-Neves, B., Cosme, G., & Vassos, E. (2019). Unravelling the genetic basis of schizophrenia and bipolar disorder with GWAS: A systematic review. In *Journal of Psychiatric Research* (Vol. 114, pp. 178–207). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.007>

- R Core Team. (2018). *R: A language and environment for statistical computing* (3.5.1). R Foundation for Statistical Computing.
- Rebelo, D., Oliveira, F., Abrunhosa, A., Januário, C., Lemos, J., & Castelo-Branco, M. (2021). A link between synaptic plasticity and reorganization of brain activity in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *118*(3).
<https://doi.org/10.1073/pnas.2013962118>
- Rybakowski, J. K. (2013). *Genetic Influences on Response to Mood Stabilizers in Bipolar Disorder Current Status of Knowledge*. 165–173.
<https://doi.org/10.1007/s40263-013-0040-7>
- Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., Heredia-Hernández, O., Romero-Martínez, M., Mojica-Cuevas, J., Cuevas-Nasu, L., Santaella-Castell, J. A., & Rivera-Dommarco, J. Á. (2020). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19 Resultados nacionales. In *Instituto Nacional de Salud Pública* (Vol. 53, Issue 9).
https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
- Silventoinen, K., Rokholm, B., Kaprio, J., & Sørensen, T. I. A. (2010). The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *International Journal of Obesity*, *34*(1), 29–40. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.177>
- SM, & Strakowski. (2012). The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics. In N. J. Jr. (Ed.), *The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics* (1th ed.). Oxford University Press.
- Smith, D. G., & Robbins, T. W. (2013). The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: A rationale for adopting the food addiction model. *Biological Psychiatry*, *73*(9), 804–810.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.08.026>
- Striegel-Moore, R. H., & Franko, D. L. (2003). Epidemiology of binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, *34*(S1), S19–S29.
<https://doi.org/10.1002/eat.10202>
- Thiebaut, S., Godart, N., Radon, L., Courtet, P., & Guillaume, S. (2019). Crossed prevalence results between subtypes of eating disorder and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Encephale*, *45*(1),

- 60–73. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.06.001>
- Tseng, M.-C. M., Chang, C.-H., Chen, K.-Y., Liao, S.-C., & Chen, H.-C. (2016). Prevalence and correlates of bipolar disorders in patients with eating disorders. *Journal of Affective Disorders*, *190*, 599–606. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.062>
- Vogler, G. P., Sørensen, T. I., Stunkard, A. J., Srinivasan, M. R., & Rao, D. C. (1995). Influences of genes and shared family environment on adult body mass index assessed in an adoption study by a comprehensive path model. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *19*(1), 40–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7719389>
- Wildes, J. E., Marcus, M. D., & Fagiolini, A. (2008). Prevalence and correlates of eating disorder co-morbidity in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *161*(1), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.09.003>
- Yanovski, S. Z. (2003). Binge eating disorder and obesity in 2003: Could treating an eating disorder have a positive effect on the obesity epidemic? *International Journal of Eating Disorders*, *34*(S1), S117–S120. <https://doi.org/10.1002/eat.10211>