



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

María Rosa Palacios Heredia

**Estudio de asociación entre polimorfismos del gen *BDNF*, la respuesta al
tratamiento con Valproato de magnesio y semisódico y el rendimiento cognitivo
en pacientes con Trastorno Bipolar**

Tutor Teórico

Tutor Metodológico

Dr. Hiram Ortega Ortíz

Dra. Beatriz Camarena Medellín

CD.MX., JULIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mis tutores: Dra. Beatriz Camarena Medellín y Dr. Hiram Ortega Ortíz, por su invaluable apoyo y enseñanzas

Al equipo del laboratorio de Farmacogenética, en especial a Sandra Hernández por su ayuda en el análisis estadístico, Lucía Münch e Ilse Reyna por tanta ayuda para concluir este trabajo.

Dra. Claudia Becerra Palars y el equipo de la Clínica de Trastornos del Afecto

Al Dr. Erik García Muñoz por el impulso y la motivación

A Alejandra Andrade por los consejos y la ayuda

A mis padres y mi abuela por estar conmigo en todo momento hasta en las más difíciles circunstancias

A mi esposo por el amor, la comprensión y el sostén incondicional para lograr mis planes de vida

A mis amigas Areli López y Alejandra Solís, por escucharme, entenderme y brindarme su amistad

A mis compañeros y amigos: Alberto Toranzo, Ricardo Vélez, Lupita Verdugo, Nancy García, Miguel Ramírez, Romina Aguerre, Erik Valdez, Mario Martínez, Manuel Hernández, Abril Mora por ser parte de una etapa muy importante en la vida, la cual no habría sido la misma sin cada uno.

ÍNDICE

1. Antecedentes

2. Justificación

3. Planteamiento del problema

3.1 Pregunta de investigación

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

4.2 Objetivos específicos

5. Hipótesis

6. Participantes

6.1 Población clínica

6.1.1 Criterios de inclusión

6.1.2 Criterios de exclusión

6.1.3 Criterios de eliminación

7. Consideraciones Éticas

8. Materiales y Métodos

8.1 Diseño del estudio

8.2 Definición conceptual y operacional de las principales variables

8.3 Obtención de muestra y procedimientos

8.4 Análisis genético

8.5 Análisis estadístico

9. Resultados

9.1 Análisis de la muestra

9.2 Análisis de polimorfismos

9.3 Análisis de haplotipos

10. Discusión

11. Conclusiones y limitaciones

12. Referencias bibliográficas

13. ANEXO 1

1. ANTECEDENTES

HISTORIA

El grupo de los denominados “trastornos afectivos” surge de la convergencia, ocurrida al inicio del siglo XX, de ciertos términos (*afecto* y sus derivados), conceptos y conductas. La propia palabra *afectivo* forma parte de una “panoplia” de vocablos como *emoción*, *pasión*, *sentimiento*, *ánimo*, *afecto*, *distimia*, *ciclotimia* o *disforia*, que denominan experiencias subjetivas superpuestas con etimología y orígenes diferentes. Por una serie de razones históricas e ideológicas, la semiología de la afectividad no alcanzó el mismo desarrollo que las funciones intelectuales. Este proceso culminó con la integración de todos los estados afectivos en la “*locura maniaco-depresiva*” de Kraepelin. Finalmente, este concepto extenso se fue fragmentando por los trabajos, entre otros de Wernicke, Kleist, Leonhard, y culminó en la propuesta de Angst y Perris de separar la depresión unipolar del trastorno bipolar, aceptada desde 1980 por el DSM-III¹

El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad crónica, común y altamente discapacitante, que afecta a millones de individuos a nivel mundial y se ha asociado con altas tasas de suicidio y otras enfermedades médicas.^{2,3} Pertenece a la categoría de los trastornos del afecto.

En ausencia de biomarcadores definitivos, la evaluación detallada de la sintomatología del paciente, es la que brinda la posibilidad de especificar una categoría diagnóstica, a través de la cual, se plantea la terapéutica del paciente⁴. El trastorno bipolar se separó de los trastornos depresivos en el DSM-5. Los criterios diagnósticos incluyen el trastorno bipolar tipo I, el trastorno bipolar tipo II, el trastorno ciclotímico, el trastorno bipolar inducido por sustancias, el trastorno bipolar no especificado y otros trastornos bipolares

no especificados. Los criterios diagnósticos del trastorno bipolar tipo I representan un entendimiento de la clásica psicosis maniaco-depresiva descrita en el siglo XIX, difiriendo solamente en que no se requieren síntomas psicóticos o experimentar síntomas depresivos. Son datos importantes dentro del curso de la enfermedad el ánimo irritable, hiperactivación motora, reducción de la necesidad de dormir, y una relación excesiva en conductas problemáticas².

Manía e hipomanía

Son los síntomas maniacos los que diferencian claramente el TBP de otras enfermedades psiquiátricas, y este grupo de síntomas son los que determinan la condición bipolar. Aunque en la mayoría de los casos las personas que son diagnosticadas con TBP experimentan tanto episodios maniacos como depresivos durante el curso de su enfermedad, el 12-16% de los individuos no experimenta los dos polos de la enfermedad, es decir, no sufren episodios depresivos⁴. De hecho, un estudio prospectivo ha llegado a confirmar que la manía unipolar puede existir durante 15-20 años sin que se experimenten episodios depresivos⁵. Sin embargo, el DSM-5 no reconoce ni a la manía pura ni a la hipomanía como entidades diagnósticas propiamente dichas a pesar de que existe evidencia reciente que defiende que la manía es genéticamente independiente^{3,6} en algunos aspectos. No obstante, aunque la manía es mucho menos común que la depresión en los pacientes con TBP los síntomas de manía suelen presentarse durante aproximadamente el 10% del tiempo frente al 40% del tiempo de los síntomas depresivos; los comportamientos extremos asociados a ella pueden ser devastadores^{7,8}. Los pacientes pueden presentar disminución de la necesidad de dormir, verborrea, aceleración del pensamiento, incremento de la actividad (sexual, agresiva o motora) y su capacidad de juicio se suele ver comprometida. Además, es criterio indispensable que los pacientes en fase de manía aguda exhiben un humor expansivo, que puede ser predominantemente eufórico o

irritable. El DSM 5 añade que la presencia de un estado de ánimo eufórico o irritable debe estar asociado con la presencia de una mayor energía y/o actividad³.

Depresión

Los pacientes con TBP pasan mucho tiempo con síntomas afectivos, de los cuales, los síntomas depresivos son 3 veces más frecuentes que los maniacos⁷, por lo que la sintomatología depresiva tiene un peso nada despreciable en el TBP³, sobre todo teniendo en cuenta que parece ser el principal contribuyente a la discapacidad asociada a la enfermedad⁹. Es más, algunos pacientes con TBP pueden llegar a presentar estados mixtos con síntomas de manía y síntomas depresivos, y algunos parecen tener episodios breves, de minutos a horas, de depresión durante los episodios de manía. La presencia de sintomatología mixta tuvo cabida en el DSM-IV-TR considerándola dentro de los episodios mixtos; sin embargo, el DSM 5 la elimina de los episodios afectivos y permite, en cambio, aplicar el especificador de características mixtas al episodio maniaco, hipomaniaco o depresivo actual. Los criterios diagnósticos para los episodios depresivos mayores en el TBP son similares a los experimentados en la depresión mayor unipolar (humor deprimido o pérdida de intereses, hiporexia, insomnio o hipersomnias, agitación o enlentecimiento psicomotor, anergia, sentimientos de inutilidad o culpa, problemas para concentrarse, o pensamientos de muerte). Sin embargo, la evidencia sugiere que los «síntomas atípicos» como la hipersomnia y la hiperfagia, la inhibición psicomotora, las características psicóticas y/o culpabilidad patológica y la labilidad afectiva, así como episodios más cortos, son más comunes en la depresión bipolar¹⁰.

Curso de la enfermedad

En los estudios sobre el curso del TBP se llega a la conclusión de que este trastorno tiende a presentar una evolución crónica y recurrente. Un estudio longitudinal prospectivo durante 25 años llegó a la conclusión de que existe una gran variabilidad de

un individuo a otro en el número de episodios experimentados, pero el promedio es de 6. Según este estudio, la duración promedio de los episodios es de 13 semanas, siendo mayores las dificultades de recuperación para aquellos pacientes que han sufrido ciclos rápidos (más de 4 episodios en un año), los cuales presentan una prevalencia del 20%¹¹. En los pacientes que presentan un patrón recurrente de episodios el periodo de eutimia suele acortarse, lo que sugiere una mayor frecuencia de episodios¹²

Pronóstico

La gravedad de los síntomas maniacos y depresivos así como de los intentos suicidas es mayor que en cualquier otro trastorno afectivo y el deterioro se relaciona más con los episodios depresivos que con los episodios de manía¹³. Un tercio de los pacientes con TBP tipo I presenta síntomas crónicos e indicios de un deterioro social significativo¹⁴, hasta el punto que el 30% del tiempo no son capaces de llevar a cabo las funciones exigidas en su puesto de trabajo¹⁵. Si el trastorno no es controlado adecuadamente, lo cual no es infrecuente ya que tan solo el 40% de los pacientes consigue un control significativo de sus síntomas mediante el tratamiento farmacológico, el paciente suele tener profundas consecuencias interpersonales, tales como la pérdida de empleo, conflictos familiares y separación matrimonial^{16,17}. Otros factores que han sido asociados al mal pronóstico en el TBP tipo I han sido el pobre funcionamiento social previo, tener un diagnóstico comórbido de abuso o dependencia de sustancias, actual o pasado, la duración del ingreso y la polaridad depresiva o mixta en contraposición con la manía unipolar. Por tanto, es importante identificar las características de los pacientes de mal pronóstico que son aquellos que tienden a presentar una edad más temprana de inicio, ciclos rápidos, una mayor gravedad de la enfermedad y otros trastornos comórbidos⁷. Sin embargo, la gran mayoría de los individuos, cuyos síntomas cumplen con un episodio maniaco también experimentan episodios depresivos mayores a lo largo de sus vidas¹⁸.

En la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) no se ha hecho una diferencia teórica entre tipos de trastorno bipolar I y II. También requiere presentar dos episodios del estado de ánimo, y que al menos uno de los cuales debe ser maníaco o hipomaníaco, para un diagnóstico de trastorno bipolar ¹⁹

El darse cuenta de que el trastorno bipolar es más común de lo que se pensaba en un inicio, la discapacidad asociada al mismo y la heterogeneidad en su presentación clínica, han motivado un incremento exponencial sobre su investigación. Los recientes avances en el campo de la nosología, la epidemiología y la etiopatogenia han comenzado a desentrañar parte de la complejidad de este trastorno y han influido en los cambios sustanciales en la forma en que se diagnostica el amplio espectro de los trastornos bipolares según la última versión del Manual Diagnóstico Estadístico de los Trastornos Mentales ^{19,20}

EPIDEMIOLOGÍA

Para los síntomas de manía, la prevalencia de los síntomas a 12 meses en Estados Unidos fue de un 0.6% para trastorno bipolar tipo I. La prevalencia con relación a sexo (hombre-mujer) es aproximadamente 2.1:1²⁰ Más del 90% de los pacientes que tienen un episodio en manía presentan episodios de alteraciones en el estado de ánimo recurrentes. Aproximadamente 60% de los episodios en manía ocurren inmediatamente anteriores a un episodio depresivo. El trastorno bipolar ocurre en mayor frecuencia en poblaciones con altos recursos (1.4-0.7%). Personas separadas, divorciadas o viudas tienen tasas más altas para trastorno bipolar tipo I que los casados o solteros, sin embargo, esta asociación no es clara. Una historia familiar de trastorno bipolar es uno de los riesgos más fuertes y consistentes para los trastornos bipolares. Hay un promedio de incremento de 10 veces entre adultos con parientes con trastorno bipolar tipo I y tipo II. La Esquizofrenia y trastorno bipolar comparten un origen genético, y se presume que puede haber co-agregación familiar de esquizofrenia y trastorno bipolar²⁰

GENÉTICA

Entre los genes potencialmente implicados en la fisiopatología de los trastornos del afecto se encuentra el factor neurotrófico derivado de cerebro (*BDNF*)^{2,3,21,22}. *BDNF* es un miembro de la familia de factores neurotróficos. La primera vez que se obtuvo fue purificado de tejido de cerdo en 1982, junto con los otros miembros de la familia de neurotrofinas.²³ Dicho factor se ha investigado extensamente en los últimos años, siendo asociado con adaptaciones neuronales (desarrollo neuronal, proliferación, supervivencia y plasticidad), influencia en vías serotoninérgicas y regulación del humor.^{21,22} Evidencia creciente sugiere que existe una asociación entre mecanismos epigenéticos y la fisiopatología del trastorno bipolar, dada la importancia de los cambios a largo plazo en neuroplasticidad y expresión génica como mecanismo de los estabilizadores del estado de ánimo²³.

El gen *BDNF* juega un papel importante en una gran variedad de procesos neuronales durante el desarrollo de animales y humanos. Es importante para la neurogénesis, supervivencia neuronal, y maduración normal de las vía de desarrollo. En el adulto *BDNF* no sólo es importante por la plasticidad sináptica y el crecimiento dendrítico, sino también para la consolidación de la memoria a largo plazo²³.

Expresión y mecanismos de acción

BDNF es un miembro de la familia de factores de crecimiento, que está involucrado en promover la eficacia sináptica, conectividad neuronal y neuroplasticidad, ha emergido como clave para mediar la sinapsis, conectividad neuronal y arborización dendrítica, junto con otros factores biológicos, como neurotransmisores, hormonas y otras neurotrofinas, *BDNF* orquesta mecanismos de plasticidad neuronal y supervivencia²⁴

El gen *BDNF* tiene una estructura genómica compleja. El gen humano presenta 11 exones y 9 promotores funcionales que producen más de 17 diferentes transcritos que codifican para la misma proteína. En la rata por ejemplo, el gen *BDNF* tiene 9 exones

con su propio promotor, produciendo 9 diferentes transcritos. Dicha complejidad en los promotores genómicos se piensa que puede mediar el control de la producción de *BDNF* con precisión²⁵. La evidencia acumulativa indica que estos transcritos se distribuyen de manera diferente a través de regiones cerebrales en diferentes tipos celulares incluso en diferentes partes de la neurona. Por ejemplo en la rata, los transcritos del exón III, se han detectado únicamente en las células somáticas, mientras que los transcritos del exón IV se han encontrado en células corporales y dendríticas, en las neuronas visuales. Los promotores se activan de forma diferente para responder a una vasta y variada señalización de eventos, incluyendo la regulación epigenética.^{21,23}

Modificaciones translacionales y post-translacionales

Los transcritos de *BDNF* se traducen a *proBDNF*, que se une a sortilina en el aparato de Golgi para facilitar su adecuado plegamiento, tráfico y secreción. Se ha demostrado que un polimorfismo de nucleótido simple, sustitución de valina por metionina en el codón 66 (Val66Met), está involucrado en el tráfico alterado de *BDNF*. Dicho cambio parece tomar lugar en una interacción de *BDNF* y sortilina induciendo agregación de *metBDNF* al soma neuronal y previene su interacción con sinaptofisina en la sinapsis^{24,25,26,27}. En pacientes con trastorno bipolar la sustitución de val66met en el gen de *BDNF* se ha asociado, con una respuesta diferente a litio y cambios en el volumen cortical prefrontal.¹¹

Traducción.

La secreción de *BDNF* puede ser constitutiva o, más frecuentemente regulada por estímulos. Esta secreción dependiente de actividad, característica de *BDNF* y lo cual no comparte con ninguna otra neurotrofina o factor de crecimiento, puede ser un importante factor de regulación del ánimo²⁸. Las neurotrofinas son las primeras formas producidas y proteolíticamente unidas por varias enzimas para crear una forma madura. Como otras neurotrofinas, la *pro-BDNF* se une al *BDNF* maduro (*m-BDNF*) dentro del retículo

endoplásmico por furina o en vesículas secretoras por enzimas proconvertasas. Cuando pro-*BDNF* se libera al espacio extracelular, luego se unen a plasmina. Las actividades de unión de las enzimas se deciden por acciones en cascada, activando la supervivencia de m-*BDNF* o apoptosis por pro-*BDNF*^{29,30,31}.

Junto con efectos que regulan la síntesis de proteínas, *BDNF* ejerce una rápida señalización, lo que regula la plasticidad. Por ejemplo, induce fosforilación de sinapsina e incrementa el glutamato y la liberación de GABA. *BDNF* puede también incrementar el influjo iónico a través de receptores de N-metil-aspartato y fortalecer la sinapsis³¹. Así *BDNF* es capaz de regular la plasticidad, hallazgos recientes sugieren que los trastornos del ánimo se asociarán con alteraciones en el procesamiento de información y redes neuronales. Una gran proporción de *BDNF* neuronal se secreta en forma de pro *BDNF*; alguna evidencia indica que pro*BDNF* preferencialmente se une a receptor p75^{NF} y *BDNF* se une al receptor para neurotrofinas, la unión de *BDNF* al receptor B Trk inicia procesos intracelulares involucrados con la supervivencia celular, crecimiento y diferenciación vía protein-cinasa mitógeno activado, fosfatidil inositol 3 cinasa, y las vías de transducción de señal fosfatasa C-g que pueden inducir la generación de espinas dendríticas por la modulación del citoesqueleto^{24,25,32,33}. En estudios recientes se ha demostrado que las familias de proteínas de neuro desarrollo juegan un papel importante en la recuperación de la depresión debido a su efecto modulador en la plasticidad neuronal y su supervivencia. *BDNF* es un miembro de la familia de factores de crecimiento neuronal que se asocia a la fisiopatología de los trastornos depresivos y con una acción similar a antidepresivos. Investigaciones clínicas y preclínicas han demostrado una disminución de *BDNF* en animales y pacientes deprimidos²²

NEUROPROTECCION

El *BDNF* ha sido el factor neurotrófico más estudiado como un mediador de la eficacia sináptica y neuronal y la regulación de la supervivencia neuronal y el control de la

actividad de varios sistemas de neurotransmisores. Demostrándose consistentemente su disminución durante los episodios en manía e incluso en eutimia^{21,22,23,25}.

El uso de estabilizadores como Litio y Valproato que presuntamente tienen un papel neuroprotector^{21,22,23,24,34} El polimorfismo (rs6265), un polimorfismo simple no sinónimo (SNP) situado en el nucleótido 196, es de interés especial debido a que el alelo único que codifica para metionina ha mostrado un efecto en el procesamiento intracelular y secreción de la proteína, llevando a diferencias detectables en la función hipocampal. La naturaleza funcional de este polimorfismo lo hace un posible factor para enfermedades psiquiátricas como trastorno bipolar. Varios polimorfismos del gen *BDNF* tienen asociación con trastorno bipolar o alguno de sus subtipos. Los SNPs rs49233463 y rs2049045 se asocian con el fenotipo de ciclaje rápido³⁶, mientras que rs7127507, rs2883187, rs2030324, rs12273363 y rs1519480 muestran una asociación con trastorno bipolar tipo I³⁶. El complejo de la región polimórfica de BDNF (BDNF-LCPR) también ha mostrado evidencia de asociación con trastorno bipolar^{36,48}. Las variantes de BDNF-LCPR parecen tener un efecto en el nivel de la transcripción génica^{35,36}.

Estudios previos han estudiado la asociación entre el SNP rs7124442 y las habilidades cognitivas en la vejez, depresión mayor y susceptibilidad a Asma. Se ha encontrado que hay una influencia negativa en la respuesta a tratamiento con ISRSS cuando se encuentra el genotipo TT. Por su parte, la presencia del SNP rs151984 se ha asociado a trastorno bipolar⁴⁸

Estudios de neuroimagen han reportado que en el trastorno bipolar puede encontrarse una disfunción de la red del límbico anterior, un grupo de regiones cerebrales interconectadas que incluyen una porción de la corteza prefrontal, estriado, tálamo y amígdala. BDNF se usó como biomarcador para identificar la gravedad de los trastornos del estado de ánimo. Las anomalías en el cerebro de los adolescentes con trastorno bipolar se han ligado a factores neurotróficos como BDNF y la función de NGF (factor

de crecimiento neuronal), y se encontró que hay correlaciones positivas entre la duración total de la medicación y los niveles séricos de BDNF y NGF³⁷

Aunque el trastorno bipolar no es una enfermedad neurodegenerativa *per se*, la evidencia apunta a que se acompaña de disminución volumétrica y atrofia/pérdida. Así mismo, una cantidad considerable de evidencia sugiere que las aberraciones en la regulación de las señales neurotróficas juegan un rol importante en la fisiopatología del TBP³⁸.

TRATAMIENTO CON VALPROATO

Basados en la teoría de que la manía podría iniciar episodios de manía posteriores, con una lógica paralela de que en los síndromes convulsivos, las crisis pueden desencadenar nuevas crisis. Varios anticonvulsivantes se han utilizado para tratar el trastorno bipolar, algunos tienen mayor eficacia y evidencia que otros. Desde que los primeros anticonvulsivantes se usaron en el tratamiento del trastorno bipolar, carbamacepina y valproato probaron ser efectivos en el tratamiento de los episodios de manía del trastorno bipolar, lo que ha llevado a la idea de que cualquier anticonvulsivante podría ser estabilizador del estado de ánimo, especialmente en manía. Sin embargo esto no ha probado ser el caso, como anticonvulsivantes no todos ellos actúan dentro de los mismos mecanismos farmacológicos³⁸.

Dentro de las posibilidades para la acción del valproato como estabilizador, encontramos la acción en los canales de sodio sensibles a voltaje, estimulando la acción del neurotransmisor de GABA (ácido y aminobutírico) y regulación de cascadas de transducción de señal. Se desconoce cómo este mecanismo explica las acciones estabilizadoras del estado de ánimo. Otra posibilidad es que actúe disminuyendo la neurotransmisión, disminuyendo el flujo de iones a través de canales sensibles a sodio, activando su fosforilación³⁸.

Se ha demostrado la efectividad del valproato para tratar la fase de manía en el trastorno bipolar, se usa comúnmente a largo plazo para prevenir la recurrencia de manía, sin embargo sus efectos profilácticos no han sido bien establecidos como efectos agudos en manía. Las acciones antidepresivas no han sido bien establecidas, pero en algunos pacientes parece eficaz. Así mismo, algunos expertos creen que el ácido valproico es más efectivo que el litio para el ciclaje rápido³⁹

El mecanismo exacto de las formas de valproato que existen en el mercado es incierto. El ácido valproico existe en forma libre y como sal sódica y magnésica. La sal magnésica es farmacológicamente equiparable al valproato de sodio o al propio ácido valproico, puesto que se descompone en ácido valproico e ión magnesio cuando ha penetrado en el torrente circulatorio⁴⁰. Sin embargo, presenta algunas ventajas adicionales con respecto a los otros dos compuestos como ser una absorción más lenta y regular, lo cual, sumado a los beneficios adicionales del magnesio, evita las oscilaciones en las concentraciones plasmáticas. Se trata, por lo tanto, de un compuesto antiepiléptico de amplio espectro, con un buen perfil de seguridad, y características farmacocinéticas y farmacodinámicas aceptables. Sólo ocasionalmente puede dar lugar a reacciones hepáticas, y con ciertas precauciones se transforma en una buena alternativa terapéutica para diversos tipos de convulsiones. En la actualidad se han identificado otros posibles usos, que amplían el espectro farmacoterapéutico de estos compuestos; entre ellos, para el tratamiento de la migraña, y como antipsicótico en el tratamiento de la manía y otros cuadros psiquiátricos caracterizados por episodios de agitación⁴⁰. También se ha demostrado el efecto antimaniaco del valproato de magnesio, y su utilidad en el tratamiento de la fase maníaca del trastorno bipolar (con un efecto terapéutico global de aproximadamente un 64%), que depende de su capacidad de potenciar los efectos posinápticos del GABA. El ácido valproico tiene la ventaja adicional de que su efecto no depende del número previo de episodios maníacos; los antecedentes de episodios frecuentes se han asociado con una mala respuesta al litio.

También ha demostrado su eficacia en otros cuadros psiquiátricos caracterizados por hiper activación (trastorno por estrés postraumático), y en el control de los estados de alerta excesiva y síntomas depresivos asociados⁴⁰. A su vez, puede ser útil en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, y en los estados de agitación en los ancianos con diversas formas de demencia, con los beneficios adicionales de una menor incidencia de efectos adversos y menores interacciones farmacológicas³⁹

El valproato de sodio se ha usado ampliamente en trastorno bipolar. Reportes recientes muestran mejoría con valproato en trastornos depresivos y ansiosos⁴⁰. Se ha reportado que el valproato ejerce un efecto neuroprotector en la apoptosis y proliferación de neurocitos, lo que puede ser otra razón por la que el tratamiento con Valproato de magnesio podría inhibir la expresión de proteína *BDNF* mRNA en depresión y mejorar los síntomas depresivos y ansiosos²¹ En revisiones sistemáticas se ha probado que los pacientes a los que se prescribió valproato presentaron criterios de respuesta en casi el doble que a los que se prescribió solamente placebo (RR=2.10, IC 95% 1.10-2.43)⁴⁴

Las revisiones sistemáticas señalan que al tratar pacientes deprimidos con valproato puede haber una respuesta adicional al tratamiento y una remisión sostenida al comparar con placebo. Los tamaños de efecto dan un estimado de la magnitud de los efectos del tratamiento, y los tamaños de efecto de valproato se comparan favorablemente a los calculados en ensayos controlados de placebo contra lamotrigina y quetiapina⁴¹.

Existen varios estudios llevados a cabo sobre todo con valproato semisódico y litio identificando que para ambos casos se correlaciona la eficacia para el tratamiento de manía aguda. Las guías de práctica clínica de la Asociación Psiquiátrica Americana describen un amplio espectro de terapéutico para concentraciones de valproato sérico entre 50 y 125 µg/ml. Guías de consenso de expertos recomiendan intervalos similares (media=58.9µg/ml, SD=14.9) ⁴² Los estabilizadores del estado de ánimo como litio y

valproato, son ampliamente usados en el tratamiento del Trastorno Bipolar, se ha demostrado que un incremento en los niveles de *BDNF* en ratas normales y con manía inducida ²¹

Muchos estudios han sugerido que los efectos neuroprotectores del litio y el valproato podrían ser los responsables de sus efectos terapéuticos. Estudios recientes de resonancia magnética y espectroscopía han demostrado disminución en N-acetil-aspartato (marcador de viabilidad neuronal) en el hipocampo de pacientes con TBP⁴¹. En un estudio experimental, posterior a aplicar *ouabaina* o derivados de anfetaminas, las ratas se trataron por 6 días con inyecciones de solución salina intraperitoneal, litio o valproato en 6 grupos experimentales, de 12 animales por grupo, se midió la actividad locomotriz dos veces, inmediatamente después de la inyección de ouabaina o solución salina y 7 días después de la administración de ouabaina. Los estabilizadores del estado de ánimo como litio y valproato, que son ampliamente usados en el tratamiento del trastorno bipolar, demostraron cierta relación con un incremento en los niveles de *BDNF* en ratas normales y con manía inducida⁴². Sin duda son necesarios mayores estudios de casos y controles en pacientes con TDM y TBP con o sin tratamiento farmacológico en los cuales se requerirá separar el efecto farmacológico y el fenotipo en sí mismo, con la posibilidad de identificar nueva información para nuevos objetivos terapéuticos ^{43,44}.

RESPUESTA A TRATAMIENTO

Actualmente existen varias formas de valorar la respuesta a tratamiento en pacientes con trastorno bipolar, una forma objetiva de medirla se realiza mediante escalas de valoración de la respuesta. Hace once años, los investigadores canadienses Alda y cols., introdujeron una escala que permite la evaluación retrospectiva cuantitativa de la calidad de la respuesta de litio²⁰ Esta escala se conoce como 'la escala Alda'. En esta, el criterio A clasifica el grado de respuesta, es decir, la actividad de la enfermedad durante el tratamiento adecuado de litio, en una escala de 10 puntos. Criterios B1-B5

establecen si existe una relación causal entre la mejoría y el tratamiento. El criterio B1 implica: el número de episodios de tratamiento, B2: frecuencia del episodio fuera del tratamiento, B3: la duración del tratamiento, B4: cumplimiento durante los periodos de estabilidad, y B5: el uso de medicación adicional durante los períodos de estabilidad. La puntuación total se obtiene restando B de A y está en la gama de 0-10. Por lo tanto, esta escala permite ser utilizada ya sea para una evaluación categórica (es decir, por debajo o por encima de un punto de corte) o para una evaluación dimensional de respuesta de litio. Los pacientes con puntaje ≥ 7 se definen como respondedores completos, mientras que los sujetos con puntaje ≤ 6 presentarán una respuesta parcial o son no respondedores⁴⁵

DETERIORO COGNITIVO

Hasta la fecha no ha podido explicarse con certeza por qué existe disminución de ciertas funciones cognoscitivas en los pacientes que padecen Trastorno Bipolar. Por ejemplo, los cambios epigenéticos en el cerebro se han asociado con un rango de procesos neurobiológicos incluyendo el sistema nervioso central, aprendizaje, memoria y neurodegeneración²¹. Existe información limitada con respecto a los cambios neuroadaptativos que pueden ocurrir en respuesta a la administración prolongada de la combinación de antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo⁴⁶

El trastorno bipolar se ha asociado a un gran número de discapacidades neurocognitivas en varios dominios como aprendizaje verbal y memoria, incluyendo función ejecutiva y memoria de trabajo, así como cognición social⁴⁶. Varios estudios proponen que las disfunciones cognitivas persisten después de la remisión de episodios afectivos⁴⁶. Por lo que la búsqueda del origen y prevención de dichos síntomas, se ha convertido en un aspecto importante en el tratamiento para mejorar los déficits cognitivos en el trastorno bipolar

Así mismo es importante destacar el papel de la variabilidad entre subgrupos del trastorno, por ejemplo bipolar tipo I vs bipolar II o trastorno bipolar con síntomas psicóticos, la variabilidad entre episodios y los cambios potenciales de acuerdo al episodio, que pudieran influir en el desarrollo de fallas cognitivas.⁴⁶

La evidencia ha demostrado que los pacientes con trastorno bipolar experimentan deterioro cognitivo en episodios agudos y remisión. En particular, pacientes que tienen un menor desempeño en memoria verbal y función ejecutiva comparada con controles sanos. Para medir dicho deterioro, una batería neurocognitiva requiere una gran cantidad de tiempo para realizarse y un alto costo, lo que limita su uso, especialmente en la práctica clínica. Otros instrumentos disponibles como el Mini Mental State (MMSE), se considera básico para identificar déficit cognitivos en pacientes psiquiátricos, especialmente en personas jóvenes. Este instrumento no es eficaz para detectar deterioro cognitivo en pacientes con trastorno bipolar con un nivel intelectual de medio a alto^{45,46}. Por esta razón, el desarrollo de instrumentos breves que puedan identificar la relación entre quejas por deterioro cognitivo reportadas por los pacientes es necesaria. Especialmente con el objetivo de establecer la relación entre quejas subjetivas y déficits objetivos⁴⁶.

La escala autoaplicable Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating System (COBRA) por sus siglas en inglés es un instrumento de autoaplicable que permite identificar déficit cognitivos comunes en pacientes con trastorno bipolar. Un mejor entendimiento acerca de las funciones cognitivas podría ayudar a los clínicos a implementar un tratamiento individualizado para pacientes con trastorno bipolar⁴⁶.

El cuestionario COBRA fue desarrollado por la clínica de trastorno bipolar del Hospital Clinic de Barcelona⁴⁷ para detectar las principales quejas sobre déficit cognitivos que experimentaban los pacientes con trastorno bipolar. La versión inicial se construyó y probó en un estudio piloto con pacientes bipolares y controles sanos. La versión final es

una escala auto aplicable de 16 ítems que permite medir las disfunciones subjetivas que incluyen funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y memoria/atención /concentración y seguimiento mental. Todos los ítems usan una escala de 0 al 4 donde 0=nunca, 1=algunas vez 2=frecuentemente, 3=siempre. Mientras más alto, más son las quejas subjetivas. En su validación, la escala tenía alto nivel de consistencia interna (alfa de Cronbach de 0.913) y una alta validez convergente obtenida con el cuestionario de quejas de Frankfurt ($r=0.888$, $p<0-0001$). Los pacientes con trastorno bipolar experimentaron grandes quejas cognitivas comparadas al grupo control, sugiriendo una validez discriminativa del instrumento. Se encontraron asociaciones significativas y algunas medidas objetivas. Además se relacionaron altos puntajes con trastorno bipolar subtipo II, síntomas depresivos residuales, episodios hipomaniacos y episodios totales ⁴⁷

2. JUSTIFICACIÓN

El trastorno bipolar es un padecimiento con repercusiones médicas en los pacientes, quienes se ven en la necesidad de tomar medicamentos que aseguren la profilaxis de un nuevo episodio.

Se ha pensado que el efecto de los estabilizadores del estado de ánimo podrían tener un efecto neuroprotector, mediado en cierta medida por el *BDNF*, que podría a su vez impactar en el rendimiento cognitivo

Este estudio pretender indagar si ciertas variantes alélicas del gen *BDNF* predisponen a los pacientes con trastorno bipolar para tener una mejor respuesta al tratamiento con valproato de magnesio y valproato semisódico, y a la vez analizar si la respuesta a tratamiento y las variantes alélicas del *BDNF* se asocian con la percepción del rendimiento cognitivo que tienen los pacientes sobre sí mismos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien las guías de tratamiento para el trastorno bipolar proponen el uso de valproato como estabilizador del estado de ánimo siempre entre las primeras opciones de tratamiento, no es común que se detallen los factores predictores de buena respuesta, lo cual siempre ayuda a los clínicos a tomar la mejor decisión. Un posible factor predictor de buena respuesta al tratamiento podría estar asociado con variantes alélicas del *BDNF* que presentan ciertas personas con el trastorno. Así también, es posible que el rendimiento cognitivo en ciertos pacientes pueda estar relacionado con la respuesta al tratamiento con valproato y con la variante de *BDNF* de la cual se es portador.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Existirá una asociación entre los polimorfismos rs6265, rs1519480 y rs7124442 del gen *BDNF* y la respuesta al tratamiento con valproato semisódico y valproato de magnesio en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar?
- ¿Existirá alguna asociación entre el desempeño cognitivo y los polimorfismos rs6265, rs1519480 y rs712444-2 del gen *BDNF*?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Determinar si existe una asociación entre la respuesta al tratamiento con valproato (de magnesio o semisódico) como estabilizador del estado de ánimo y los polimorfismos rs6265, rs1519480 y rs712444-2 del gen *BDNF*.

4.2 Objetivos secundarios

- Determinar si existe una asociación entre los polimorfismos rs6265, rs1519480 y rs7124442 del gen *BDNF* y el desempeño cognitivo que los pacientes reportan sobre sí mismos.

- Determinar si existe alguna relación entre el desempeño cognitivo que los pacientes reportan sobre sí mismos y la respuesta al tratamiento.

5.HIPÓTESIS

PRINCIPAL

- **Hipótesis nula**

- No existirá asociación entre los polimorfismos rs6265, rs1519480 y rs712444-2 de *BDNF* y la respuesta al tratamiento con valproato (semisódico y de magnesio) en pacientes con TBP

- **Hipótesis alterna**

Existirá una asociación entre los polimorfismos rs6265, rs1519480 y rs712444-2 de *BDNF* y la respuesta al tratamiento en pacientes con TBP

SECUNDARIA

- **Hipótesis nula**

- No existirá una asociación entre los polimorfismos rs6265, rs1519480 y rs712444-2 del gen *BDNF* y el desempeño cognitivo que los pacientes reportan sobre sí mismos.
- Existirá relación alguna entre el desempeño cognitivo que los pacientes reportan sobre sí mismos y la respuesta al tratamiento.

6. PARTICIPANTES

- **Población y muestra**

- La población de estudio consistió en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar atendidos en el INPRFM en los servicios de Consulta Externa general, Clínica de Trastornos del afecto y Hospital, haciendo una selección mediante los criterios de DSM 5.

- **Criterios de selección:**

Pacientes con diagnóstico de TBP que se hayan mantenido en tratamiento con valproato de magnesio o semisódico por lo menos durante 6 meses

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes de género masculino o femenino.
- Pacientes con edad entre 18 y 65 años.
- Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar de acuerdo a los criterios establecidos por el DSM-5.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes fuera del rango de edad de 18 a 65 años. .
- Pacientes con duda diagnóstica sobre TBP I o II (que se sospeche trastorno esquizoafectivo o trastorno del estado de ánimo secundario a causa médica)
- Pacientes con diagnóstico clínico de déficit intelectual moderado a grave
- Pacientes o familiares que rechacen colaborar en el estudio, de acuerdo a lo expuesto en el consentimiento informado.

- Pacientes que se encuentren tomando litio o algún estabilizador del grupo de los anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina).

- **Criterios de eliminación**

- Pacientes de los que se obtuvo muestra sanguínea insuficiente para la medición de las variables motivo de estudio.
- Pacientes en los que durante la evolución clínica se modificó el diagnóstico de trastorno bipolar.
- Pacientes que decidieron suspender su participación en el estudio en cualquier momento del mismo.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó de acuerdo a los principios generales estipulados en declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). A todos los sujetos y familiares se les solicitó consentimiento informado, mismo en el que se brinda la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable, se otorgó una copia al paciente y se anexó otra al expediente. El no participar en el proyecto no excluyó al paciente de recibir la atención médica necesaria y si se retira del mismo, su decisión no afectó su tratamiento en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos (Diario Oficial de la Federación 1983) y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedan a participar, durante la investigación se omitirán en las bases de datos los nombres de los pacientes ya que se asignó un código secuencial para el análisis estadístico.

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

Financiamiento del proyecto: El presente estudio no requirió de un pago por parte del paciente, no requirió gasto en la toma de muestras ya que se obtuvo cuando el paciente acudió a tomar niveles de valproato sérico, y que fueron indicados por su médico tratante como parte del seguimiento y tratamiento habitual en la clínica de trastornos afectivos, y los requerimientos del laboratorio de farmacogenética se encuentran financiados por CONACYT proyecto num. 261459 de la convocatoria FOSISS SALUD-2015.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 *Diseño del estudio*

Se realizó un estudio comparativo, de causa-efecto, tipo encuesta, transversal y homodémico (Feinstein 1985).

8.2 Instrumento de medición

Instrumentos de medición

- *Se tomaron en cuenta los criterios diagnósticos del DSM 5:*¹⁹

Trastorno Bipolar tipo I:

Para un diagnóstico de trastorno bipolar I, es necesario que se cumplan los criterios siguientes para un episodio maníaco. Antes o después del episodio maníaco pueden haber existido episodios hipomaníacos o episodios de depresión mayor¹⁹.

Episodio maníaco.

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

6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).
 7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).
- C. La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.
- D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.

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

Nota: Los Criterios A–D constituyen un episodio maníaco. Se necesita al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida para el diagnóstico de trastorno bipolar I¹⁹.

Episodio hipomaníaco.

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

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

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.
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 hipomaniaco completo que aparece durante el tratamiento

antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado totalmente sintromico 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 bipolar¹⁹.

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 I¹⁹.

Episodio de depresión mayor.

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

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

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (**Nota:** En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o

aumento del apetito casi todos los días. (**Nota:** En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado.)

4. Insomnio o hipersomnias casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

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

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

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

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o una discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, falta del apetito y pérdida de peso descritos en el Criterio A, que pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o

considerarse apropiados a la pérdida, también se debería considerar atentamente la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida¹⁹.

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.

Trastorno bipolar II

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

Episodio hipomaníaco.

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

han estado presentes en un grado significativo:

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

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

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

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

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

Nota: Un episodio hipomaníaco completo que aparece durante el tratamiento

antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electro-convulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio hipomaniaco. Sin embargo, se recomienda precaución porque uno o dos síntomas (particularmente el aumento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación después del uso de antidepresivos) no se consideran suficientes para el diagnóstico de un episodio hipomaniaco, ni indican necesariamente una diátesis bipolar.¹⁹

Episodio de depresión mayor.

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

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

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (**Nota:** En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (**Nota:** En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado.)
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros;

no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).

6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

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

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

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

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

contexto de la pérdida.¹⁹

Trastorno bipolar II.

- A. Se han cumplido los criterios al menos para un episodio maníaco (Criterios A–F en “Episodio maníaco” más adelante) al menos para un episodio de depresión mayor (Criterios A–C en “Episodio de depresión mayor” antes citados).
- 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 de incertidumbre causados por la alternancia frecuente de períodos de depresión e hipomanía provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento¹⁹.

- **ESCALA DE ALDA:**

Esta escala se conoce como 'la escala Alda'. En esta, el criterio A clasifica el grado de respuesta (la actividad de la enfermedad durante el tratamiento adecuado de litio) en una escala de 10 puntos. Criterios B1-B5 establecen si existe una relación causal entre la mejora y el tratamiento. El criterio B1 implica: el número de episodios de tratamiento, B2: frecuencia del episodio fuera el tratamiento, B3: la duración del tratamiento, B4: cumplimiento durante el periodos de estabilidad, y B5: el uso de medicación adicional durante los períodos de estabilidad. La puntuación total se obtiene restando B de A y está en la gama de 0-10. Por lo tanto, esta escala permite ser utilizada ya sea para una

evaluación categórica (es decir, por debajo o por encima de un punto de corte) o para una evaluación dimensional de respuesta de litio. Los pacientes con puntaje ≥ 7 se definen como respondedores completos, mientras que los sujetos con puntaje ≤ 6 son parcial o no respondedores.⁴⁵ En un estudio que reporta las características fenotípicas de la respuesta a tratamiento en dos etapas, se encontró que al valorar la confiabilidad inter evaluador se obtuvo un coeficiente Kappa de ($\kappa=0.66$ and $\kappa=0.54$, respectivamente), sin encontrarse cambios después del entrenamiento en aplicación de la escala⁵⁹. Lo cual la hace una escala fácil de aplicar en el ámbito clínico sin necesidad de entrenamiento previo por evaluador y hasta el momento la única escala que mide objetivamente la respuesta a tratamiento con Litio.

- **ESCALA COBRA:**

Es una escala desarrollada en el Programa de Trastorno Bipolar del Hospital Clinic de Barcelona⁴⁷ para detectar las quejas cognitivas principales que los pacientes con TBP experimentan. La versión inicial fue desarrollada y probada en un estudio piloto (no publicado). La versión final es una escala de 16 items, en versión autoreporte, que permite medir disfunciones cognitivas subjetivas como la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, el aprendizaje verbal, atención/concentración y curso del pensamiento. Se califica en escala Likert del 0 al 4. La validación incluyó a 91 pacientes. La consistencia interna fue de 0.913 de acuerdo al alfa de Cronbach para la escala en su totalidad. Se encontró una correlación fuerte con el Cuestionario de Quejas de Frankfurt, que habla de una validez concurrente. ($\rho=0.888$, $p=0.001$).

Tuvo una asociación débil pero significativa con diferentes pruebas neuropsicológicas que se emplean usualmente tales como el Trail Making Test, La figura de Rey, funciones ejecutivas y el IQ premórbido.⁴⁷

8.3 Obtención de la muestra y procedimientos.

Tamaño de la muestra.

El cálculo del poder del tamaño de la muestra fue realizado mediante el programa Quanto versión 1.2.3, tomando en cuenta un modelo de herencia aditivo y una MAF del 0.25 para una prevalencia de la enfermedad del 1% lo cual dio un poder estadístico de $\beta=0.889$ para un tamaño de muestra de 100 pacientes .

Para llevar a cabo este proyecto de investigación se llevó a cabo el reclutamiento de pacientes en la consulta externa del INPRFM con diagnóstico de trastorno bipolar que cumplieron los criterios de inclusión y que cumplieron criterios del DSM checklist para trastorno bipolar y sin duda alguna sobre el diagnóstico. El médico tratante indicó medición de ácido valproico sérico, posterior a lo cual el investigador a cargo se encargó de informarse sobre los pacientes a los que les realizó la medición de valproato sérico en la programación del laboratorio clínico y los invitó a participar informando a los pacientes respecto a los objetivos y procedimientos del estudio y se les entregó una copia del consentimiento informado, incluyendo solo a aquellos pacientes que desearon participar y firmaron dicho consentimiento. Se les extrajo 5 ml extra a la muestra sanguínea que ya se tenía considerada en el laboratorio clínico, mismos que se llevaron al departamento de farmacogenética en el área de investigaciones clínicas, para el análisis genético. En forma previa a la inclusión al estudio se corroboró el diagnóstico.

El mismo día de esta toma sanguínea, se les aplicó la escala COBRA⁴⁷ y se les explicó sobre el llenado de la misma, al cual procedieron los pacientes una vez que se aclararon sus dudas sobre el llenado.

Se excluyeron dos pacientes del estudio, uno de ellos porque retiró su consentimiento para realizar el análisis genético y el otro porque durante sus evaluaciones posteriores fue diagnosticado con trastorno esquizoafectivo tipo bipolar.

8.4 Análisis genético

EXTRACCIÓN DE DNA GENÓMICO

La extracción del material genético se realizó mediante el uso del kit de extracción Wizard Genomic DNA Purification a partir de 5 ml de sangre periférica.

ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS: rs6265, rs1519480, rs7124442

La genotipificación se realizó mediante la Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (PCR-RT) con el método de discriminación alélica con sondas TaqMan mediante el software de detección de secuencias versión 1.3.1 7500 System SDS Software. El volumen final de la reacción fue de 7 μ L con las siguientes condiciones de reacción: 2 μ L de DNA en una concentración de 20 ng/ μ L, 2.5 μ L de TaqMan Master Mix, agua para PCR y 0.125 μ L de 20x de las sondas “*Assay made to order*”, la amplificación será llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación alélica se llevó a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada. (Figura 1, 2 y 3).

En la figura 1 se muestran gráficas del análisis de distribución alélica en la que se pueden observar representados por puntos rojos a los homocigotos para el alelo A (Met/Met), en verde heterocigotos (Val/Met) y por último en puntos azules homocigotos para el alelo G (Val/Val).

Figura 1 Discriminación alélica del SNP rs6265

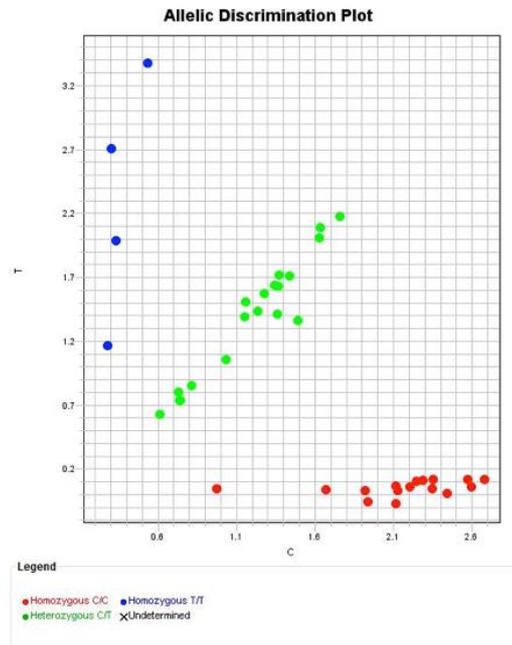


Figura 2 Discriminación alélica del SNP rs1519480

En la figura 2 se muestra el análisis de distribución alélica de la región rs1915480. Representado en la gráfica por puntos rojos a homocigotos para el alelo AA, en puntos verdes los heterocigotos AT y finalmente en puntos azules los homocigotos TT

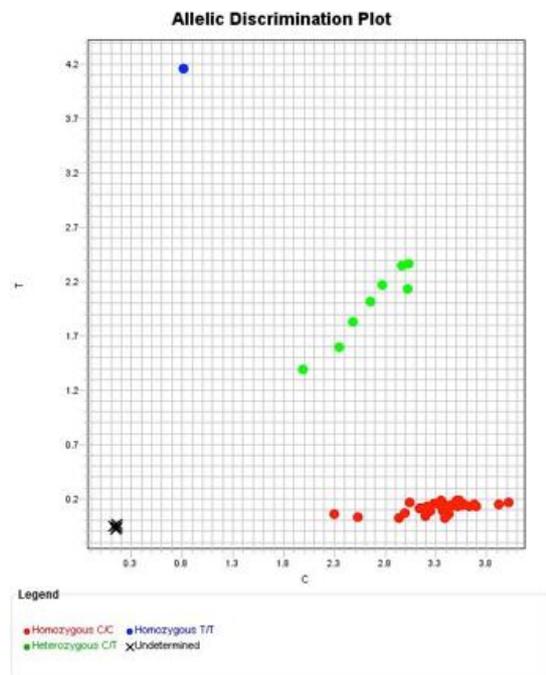
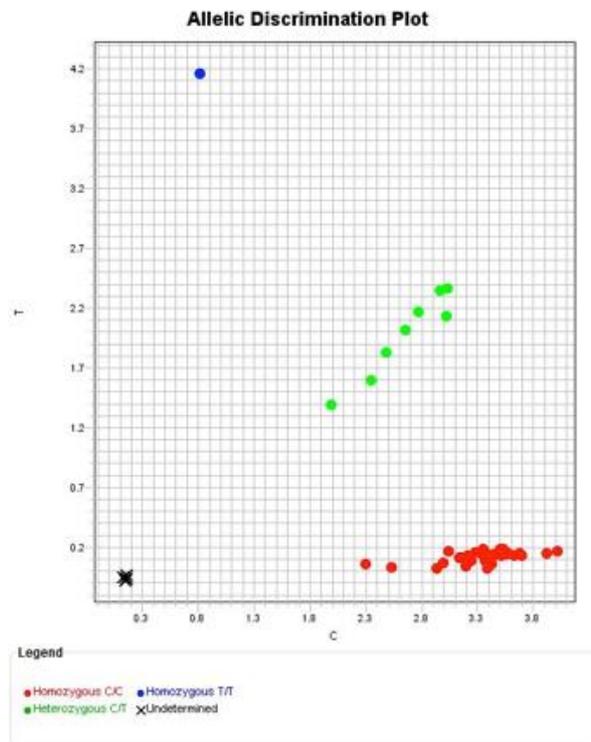


Figura 3 Discriminación alélica del SNP rs7124442



En la figura 3 se muestra un ejemplo del análisis de distribución alélica de la región rs714442, donde se representa con círculos rojos a homocigotos para el alelo T, con círculos verdes se representa a heterocigotos TC y con círculos azules a homocigotos para el alelo C

8.5 Análisis estadístico

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

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

Para prueba de hipótesis en la comparación de las variantes alélicas y la respuesta a tratamiento se utilizó la Chi Cuadrada (χ^2)

En el caso del puntaje de la Escala Cobra se usó Chi cuadrada

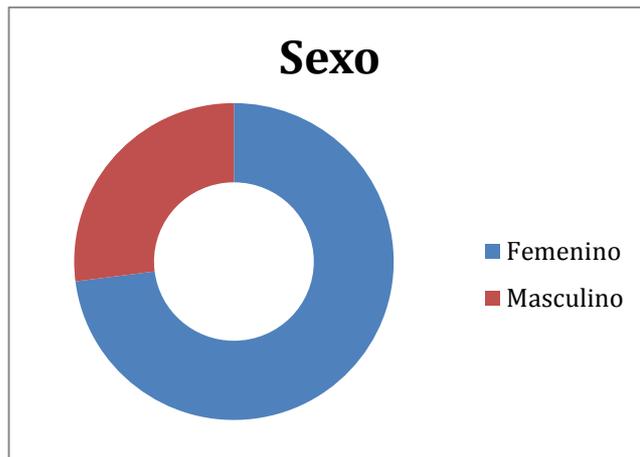
Los genotipos fueron analizados mediante la prueba de X^2 en las tablas de contingencias, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2.

El análisis de los haplotipos se realizó mediante el programa estadístico THESIAS (*Testing Haplotype Effects In Association Studies*), que realizó un análisis del efecto de cada haplotipo sobre fenotipos cualitativos y cuantitativos.

9.RESULTADOS

Características socio demográficas de la muestra.

Se obtuvo una muestra total de 100 pacientes de los cuales, 94% fueron diagnosticados con trastorno bipolar tipo I y 6% fueron diagnosticadas con trastorno bipolar tipo II. De la muestra total de pacientes, 73% fueron femeninos y 27% masculinos. La edad de los participantes en la muestra fue de 44 con una desviación estándar (DS) ± 15.36 años. La edad promedio para los no respondedores fue 42.1 con una desviación estándar (DS) ± 15.25 . El estado civil predominante dentro de la muestra para los pacientes con respuesta a tratamiento fue: soltero (45%), mientras que para los pacientes calificados como no respondedores a tratamiento fue casado (47%). Los pacientes con respuesta a tratamiento en su mayoría presentaban un trabajo remunerado (41%), mientras que en el grupo de no respuesta se pudo observar que de acuerdo a la frecuencia, los pacientes tienden en su mayoría a tener un trabajo remunerado (38%) y dedicarse al hogar (38%), como se muestra a continuación (Tabla I). El promedio de hospitalizaciones para el total de la muestra fue de (2%) a lo largo del tratamiento dentro de la institución. Requiriendo TEC como tratamiento para los episodios en manía y depresión graves (8%) de los pacientes.

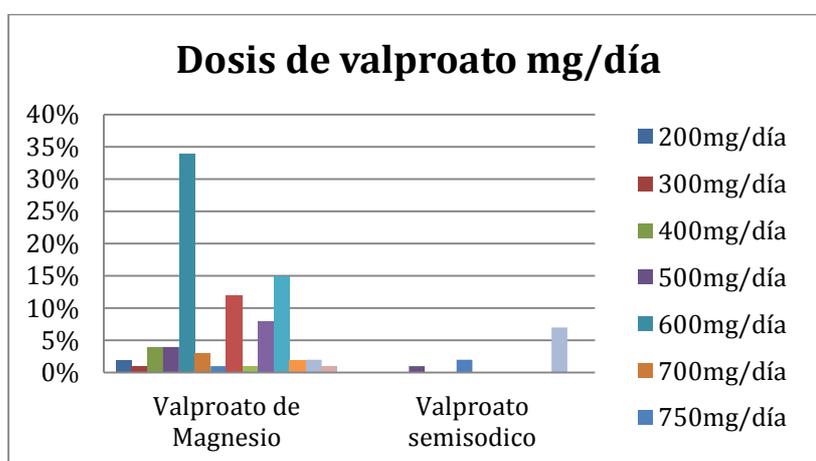


Gráfica I Distribución del sexo de los participantes

Tabla 1 Características sociodemográficas de los grupos de respuesta y no respuesta. Se muestra número total (n) y porcentajes (%)

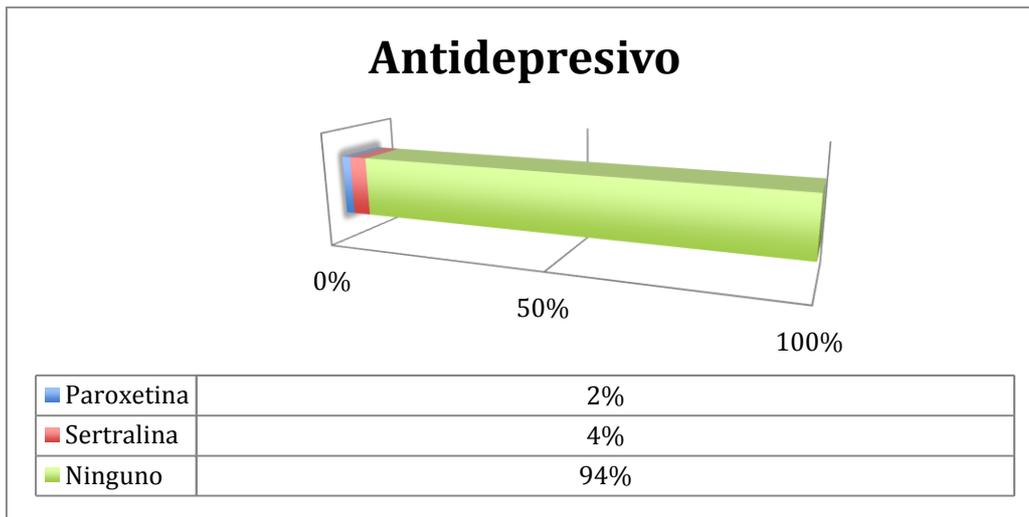
Características	Respuesta (n=24)	No respuesta (n=76)
	N(%)	N(%)
Sexo		
Femenino	16 (67)	57(75)
Masculino	8 (33)	19(25)
Estado Civil		
Soltero	11 (45)	28 (37)
Casado	9 (38)	36 (47)
Unión libre	0 (0)	2 (3)
Viudo	1 (4)	1 (1)
Separado/Divorciado	3 (13)	9 (12)
Ocupación		
Hogar	8 (33)	29 (38)
Estudiante	3 (13)	11 (15)
Desempleado	3 (13)	3 (4)
Empleado	10 (41)	29 (38)
Ninguna	0(0)	4 (5)

La mayoría de los pacientes se encontraba en tratamiento con valproato de magnesio a dosis terapéuticas según el peso; de igual manera la mayoría de los pacientes presentaban una valproemia al momento de la inclusión en el estudio mayor a 50mg/dl, salvo en dos casos, donde se realizaron ajustes en sus consultas posteriores según lo consignado en las notas de los expedientes. En la siguiente gráfica se muestran las dosis utilizadas en el número total de pacientes incluidos en la muestra, siendo la dosis utilizada más frecuentemente 600 mg/día. La cual es terapéutica de acuerdo al ajuste ponderal a la dosis, de acuerdo lo recomendado en las guías de tratamiento.⁵²



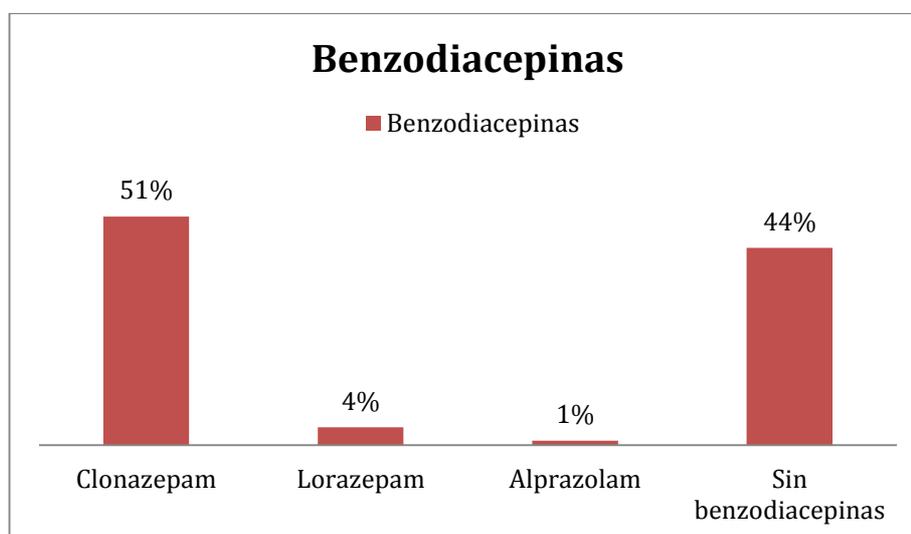
Gráfica II. Dosis de valproato y presentación. Porcentaje de pacientes contra dosis en miligramos utilizada al día.

Así mismo se encontró que el antidepresivo más utilizado por los pacientes de forma concomitante con el estabilizador para mantenimiento y prevención de recaídas en episodios depresivos, fue Sertralina (4%) seguido de Paroxetina (2%). (Gráfica III)



Gráfica III Antidepresivos prescritos como coadyuvantes en el tratamiento farmacológico.

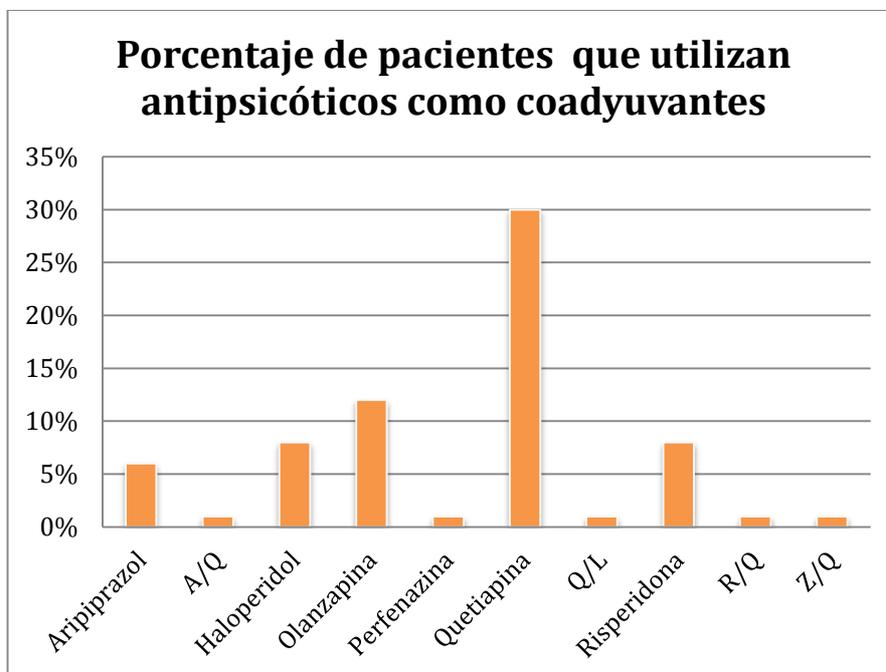
La Benzodiacepina con mayor número de prescripciones como tratamiento de síntomas ansiosos que aparecen dentro del curso del trastorno bipolar fue Clonazepam (51%), seguida de Lorazepam (4%) y Alprazolam (1%)



Gráfica IV Benzodiacepinas más utilizadas dentro del tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar

Los antipsicóticos que se usaron con mayor frecuencia como coadyuvantes al estabilizador se describen en la gráfica V de acuerdo al porcentaje de pacientes que los utilizan, siendo el más predominante Quetiapina (30%), Olanzapina (12%), Haloperidol

y Risperidona (8%), Aripiprazol (6%), y combinaciones de antipsicótico en casos aislados: Aripiprazol/Quetiapina (A/Q), (1%) Quetiapina/Leovtiroxina (Q/L), (1%) Ziprasidona/Quetiapina (Z/Q) (1%) Risperidona/Quetiapina (R/Q) (1%).



Gráfica VI Antipsicóticos prescritos con más frecuencia como coadyuvantes.

9.1 Análisis de la muestra

Al analizar las diferentes variables y realizar una asociación entre los grupos de respuesta y no respuesta. Se encontraron diferencias estadísticas significativas en los grupos de No respuesta ($\chi^2=1.117$, $t=2.791$, $p=0.006$) y Respuesta ($\chi^2=0.515$, $t=2.189$, $p=0.035$) con respecto a la presencia de episodios en hipomanía. Así mismo se encontró significancia estadística en la presencia de percepción de deterioro cognitivo en no respondedores ($\chi^2= 2.647$, $t=98$ $p=0.001$) y respondedores ($\chi^2= 0.758$, $t=45.38$ $p=0.029$). Los resultados de la aplicación de la escala COBRA para los pacientes indicaron que en total se tuvo un promedio de 18.20 puntos para toda la muestra, con desviación estándar (DS) ± 33.101 .

9.2 Análisis genético

En la Tabla II se describen los polimorfismos del gen BDNF que se analizaron dentro de la muestra. Se realizó un primer análisis entre los pacientes de la muestra contra controles sin trastorno bipolar proporcionados por el laboratorio de Farmacogenética, debido a que otros grupos de investigación trataron de encontrar diferencias significativas inicialmente contra controles⁴⁹. Posteriormente se hizo únicamente una comparación con lo analizado dentro de la muestra. Los genotipos y la distribución de alelos analizados se detallan a continuación:

Tabla 2. Descripción de los polimorfismos candidatos estudiados en el análisis de asociación genético, indicando la localización de la variante y la secuencia ampliada.

GEN	ID de la variante	Variante DNA	Dominio	Secuencia ampliada	ID Ensayo
BDNF	rs6265	SNP (G→A)	Exón 9 ⁶⁵	GATCATTGGCTGACATTC GAACAC[A/G]TGATAGAAGA GCTGTTGGATGAGGA	C_11592758_10
	rs1519480	SNP(T→C)	UTR 3'	GTCTACGAAAAAAGGATT ACCGGG[G/A]AAGAGACTA AATTTTAGGAAGGTAA	C_11592757_20
	rs7124442	SNP (T→C)	UTR 3'	AAAGGAAGTGCATAAAGTT GACATA[C/T]AGCAGATATT CCAAGCATTCTTAC	C_278332027_10

En la tabla 3 se muestra las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs6265. El análisis estadístico entre el grupo de *respuesta* y *no respuesta* mostró para la frecuencia génica: ($\chi^2 = 1.10$ 2gl $p=0.575$), mientras que para alelos: ($\chi^2 = 0.01$ 1gl $p=0.905$). El análisis entre el grupo de *respuesta* y *sujetos controles sin trastorno bipolar* mostró para genotipo: ($\chi^2 = 3.51$ 2gl $p=0.172$). Para alelos se encontró: ($\chi^2=3.33$ 1gl $p=0.067$). El análisis para *no respuesta a tratamiento* y *sujetos controles sin trastorno bipolar* presentó para genotipos: ($\chi^2= 7.30$ 2gl $p=0.025$) y para alelos: ($\chi^2= 7.18$ 1gl $p=0.0073$). Al realizar el análisis en los grupos *total de pacientes con trastorno bipolar* y *controles* los resultados para genotipos fueron: ($\chi^2= 8.30$ 2gl $p=0.0057$) mientras que para alelos: ($\chi^2=8.87$ 1gl $p=0.0029$).

Tabla 3 Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs6265 en los grupos de respuesta y no respuesta de acuerdo a la escala de Alda (fenotipo dicotómico)*

Grupo	Val66Val	Val66Met	Met66Met	Val	Met
Total (n=100)	76 (0.76)	22 (0.22)	2 (0.02)	174 (0.87)	26 (0.13)
Respuesta (n=24)	19 (0.79)	4(0.17)	1(0.04)	42(0.87)	6(0.13)
No respuesta (n=76)	57(0.75)	18(0.24)	1(0.01)	132(0.87)	20(0.13)
Control (n=137)	82 (0.60)	45(0.33)	10 (0.07)	209 (0.76)	65(0.24)

*HWE= $\chi^2=0.07$ p=0.784

En la tabla 4, se presenta el análisis del polimorfismo rs1915480. Al comparar los pacientes *con respuesta y no respuesta* se encontró para la frecuencia génica: ($\chi^2 = 0.8237$ 2gl p=0.0047), en tanto que la frecuencia alélica mostró: ($\chi^2 = 5.302$ 1gl p=0.0249). Al comparar al grupo *respuesta a tratamiento con controles sin trastorno bipolar* se obtuvieron los siguientes resultados para genotipos: ($\chi^2 = 2.11$ 2gl p=0.3774), mientras que para alelos se obtuvo: ($\chi^2=0.1981$ 1gl p=0.6563). Cuando se realizó una comparación entre el *grupo de no respuesta contra controles* se obtuvieron las siguientes frecuencias para genotipos: ($\chi^2= 11.0265$ 2gl p=0.0014), para frecuencias alélicas ($\chi^2= 6.1778$ 1gl p=0.0219). Durante el análisis de la muestra total de pacientes con trastorno bipolar, al relacionarse con controles se obtuvieron los siguientes resultados para genotipos: ($\chi^2= 10.71$ 2gl p=0.0047), así como para alelos ($\chi^2= 5.0302$ 1gl p=0.0249)

Tabla 4. Frecuencia de genotipos y alelos de la region rs1519480 en los grupos de respuesta y no respuesta de acuerdo a la escala de Alda*

	TT	TC	CC	T	C
Total (n=100)	26 (0.26)	44 (0.44)	30 (0.30)	96 (0.48)	104 (0.52)
Respuesta (n=24)	7 (0.29)	6 (0.25)	11 (0.46)	20 (0.42)	28 (0.58)
No respuesta (n=76)	19 (0.25)	38 (0.50)	19 (0.25)	76 (0.5)	76 (0.50)
Controles (n=137)	14 (0.10)	44 (0.32)	79 (0.58)	72 (0.26)	202 (0.74)

HWE= χ^2 1.40 P=0.235*

En la tabla 5 se presentan las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs7124442. Al realizar el análisis estadístico entre el grupo de *respuesta* y *no respuesta*, se determinó para los genotipos: ($\chi^2 = 0.8237$ 2gl p=0.0047), mientras que para los alelos: ($\chi^2 = 5.302$ 1gl p=0.0249). Al comparar a los pacientes del grupo *respuesta* y los *controles sin trastorno bipolar* se encontró para los genotipos: ($\chi^2 = 2.11$ 2gl p=0.3774), mientras que para los alelos se encontró: ($\chi^2=0.1981$ 1gl p=0.6563). Posterior a la comparación del grupo *no respuesta* con *controles*, se obtuvo para genotipos: ($\chi^2= 11.0265$ 2gl p=0.0014) y para alelos: ($\chi^2= 6.1778$ 1gl p=0.0219). A la realización de la comparación del *total de pacientes con trastorno bipolar* y *controles* se obtuvieron las siguientes frecuencias para genotipos: ($\chi^2= 10.71$ 2gl p=0.0047) y para alelos ($\chi^2= 5.0302$ 1gl p=0.0249).

A la realización del análisis estadístico de la región rs712442, se encontraron diferencias significativas en la comparación del grupo de *no respuesta* contra *controles* (p=0.0047) y *total* contra *controles* (p=0.0047). En particular se encontró una mayor frecuencia de **T** entre los pacientes no respondedores. El análisis de asociación entre pacientes de *no respuesta* y *controles* mostró diferencias significativas para alelos (p=0.0249).

Tabla 5. Frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs7124442 y los grupos de respuesta y no respuesta de acuerdo a la escala de Alda*

	TT	TC	CC	T	C
Total (n=100)	60 (0.60)	22 (0.22)	18 (0.18)	142 (0.71)	58 (0.29)
Respuesta (n=24)	16 (0.67)	5 (0.21)	3 (0.12)	37 (0.78)	11 (0.23)
No respuesta (n=76)	44 (0.58)	17 (0.22)	15 (0.20)	105 (0.69)	47 (0.31)
Controles (n=137)	89 (0.65)	41 (0.30)	7 (0.05)	219 (0.80)	55 (0.20)

* HWE= χ^2 21.69 P=0.00003

9.3 Análisis de haplotipo.

Se realizó un análisis de haplotipos entre las regiones estudiadas (rs6265, rs1915480 y rs714442), entre los grupos de respuesta y no respuesta. Según lo reportado en un estudio realizado por Hou en 2016⁴⁹, donde se utilizó la escala de Alda como método para medir la respuesta a tratamiento, se propuso una clasificación distinta de la muestra, dado que la escala de Alda toma datos que podrían resultar en variables confusoras dentro del criterio B y esto reduce el número de pacientes con respuesta a tratamiento, tomaron en cuenta el criterio A >7 y el criterio B con un puntaje >4, con dicha suma obtuvieron un número mayor de respondedores a los que llamaron "Fenotipo continuo". Haciendo una especificación para los respondedores y no respondedores en la escala total como "Fenotipo dicotómico". Algunas de las variables del criterio B no están pensadas para el uso de valproato (por ejemplo: Uso de antipsicóticos u otros estabilizadores), por lo cual se decidió utilizar tanto el fenotipo dicotómico como el fenotipo continuo y valorar a ambas muestras con las mismas variables, considerándolas como grupos separados.

Tabla 6. Frecuencia de haplotipos del gen BDNF (Fenotipo continuo)

rs6265	rs191519480	rs7124442	Respuesta (n=34)	No respuesta (n=66)	OR (IC95%)	p
G*	C	T	0.37	0.29	*	*
G	T	T	0.30	0.27	0.99(0.48-2.08)	0.99
G	C	C	0.16	0.23	1.34(0.59-3.05)	0.50
A	T	T	0.16	0.083	0.57(0.02-1.63)	0.30
G	T	C	0.0034	0.097	1.60 (0.00043-5883.29)	0.91
A	T	C	0.0029	0.030	1.14 (0.00001-101636.15)	0.98

*Haplotipo de referencia

Tabla 7. Frecuencia de haplotipos del gen BDNF (Fenotipo dicotómico)

rs6265	rs1519480	rs7124442	Respuesta (n=24)	No respuesta (n=76)	OR IC95%	p
G	C	T	0.36	0.30	*	
G	T	T	0.29	0.28	0.94(0.43-2.04)	0.87
G	C	C	0.22	0.20	0.82(0.34-1.96)	0.66
A	T	T	0.12	0.10	0.83(0.30-2.32)	0.73
G	T	C	0.004	0.083	1.35(0.00003-5974.43)	0.96
A	T	C	0.004	0.026	1.051(0.00001-137812.75)	0.99

*Haplotipo de referencia

El haplotipo de referencia fue GCT para ambos casos (fenotipo dicotómico y continuo). En ninguno de los casos se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Con estos resultados se realizó un análisis de desequilibrio de ligamento posterior. El análisis demostró ligamiento entre las regiones rs1519480 y rs6265 ($D'=1$, $r=0.162$). Posteriormente se realizó el análisis de haplotipos de ambas regiones con el software THESIAS mostrando que entre estas dos regiones, el haplotipo más frecuente es el **AT** (0.583) en pacientes con respuesta y en el grupo de no respuesta (0.500).

Otro de los objetivos del presente trabajo era valorar el deterioro cognitivo percibido con la evidencia en los pacientes que se habían realizado una Resonancia Magnética como parte de su seguimiento en la Consulta Externa, se obtuvieron los resultados de sus expedientes y se buscaron resultados de disminución de volumen cortical, lo que se comparó con los resultados de la escala COBRA, el punto de corte de la misma para deterioro cognitivo es >14. Al realizar el análisis se obtuvo un (χ^2 de 0.482, 1 gl, p=0.486). Posteriormente se realizó una comparación entre pacientes con percepción de deterioro cognitivo por la escala COBRA y evidencia de disminución del volumen cortical por RMN, sin hallar significancia estadística. Como lo muestra la Tabla 7.

Tabla 7. Comparación entre pacientes con percepción de deterioro cognitivo por la escala COBRA y evidencia de disminución del volumen cortical por RMN

Grupo	Con evidencia de disminución del volumen cortical por RMN	Sin evidencia de disminución de volumen cortical por RMN
Deterioro	3 (0.21)	11 (0.79)
Sin deterioro cognitivo	12 (0.14)	74 (0.86)

Se realizó una comparación entre la portación del alelo A de rs6265 y la presencia de deterioro y no deterioro cognitivo percibido. (Tabla 8) Donde no se encontró significancia estadística entre la percepción de deterioro cognitivo y ser portador del alelo de interés rs6265 ($\chi^2=0.0603$, p=0.806)

Tabla 8. Comparación entre pacientes con percepción de deterioro cognitivo por la escala COBRA y frecuencia de portadores y no del alelo A del rs6265

	Portador del alelo A de rs6265 n (%)	No portador del alelo A de rs6265 N(%)
Deterioro (n=14)	11 (0.79)	3 (0.21)
No Deterioro (n=86)	65 (0.76)	21 (0.24)

Posteriormente se trató de encontrar una posible relación entre la evidencia de disminución del volumen cortical por resonancia magnética en portadores y no portadores del alelo de interés, el análisis no fue estadísticamente significativo para una

correlación entre la pérdida de volumen cortical por resonancia magnética y la auto percepción de deterioro cognitivo en los pacientes. ($\chi^2= 0.675$, $p=0.7951$).

Tabla 10. Comparación entre pacientes con disminución del volumen cortical por RMN entre portadores y no del alelo A de rs6265

Grupo	Portador del alelo A de rs6265	No Portador del alelo A de rs6265
Disminución del volumen cortical por RMN	11 (0.73)	4(0.26)
Sin evidencia de disminución del volumen cortical por RMN	65 (0.76)	20(0.24)

10. DISCUSIÓN

Cada vez se recurre con más frecuencia a estudios de farmacogenética para descubrir cuáles son los factores intrínsecos en los pacientes que modifican su respuesta a tratamiento. El presente estudio de tesis se realizó debido a que hasta este momento no hay reportes de una asociación entre los polimorfismos de *BDNF* rs6265, rs1519480 y rs712444-2 con la respuesta al tratamiento con valproato en pacientes mexicanos con trastorno bipolar. Existen estudios sobre la medición del *gen BDNF* como posible biomarcador en el trastorno bipolar y su respuesta a tratamiento, como el estudio llevado a cabo por Wang TY y colaboradores en 2016, donde se midieron los niveles de *BDNF* y otras citocinas en un grupo virgen a tratamiento y otro con tratamiento farmacológico, encontrando que sin importar el tipo de trastorno bipolar (ya sea tipo I o tipo II) los biomarcadores y la respuesta cambian con la respuesta a tratamiento y su duración⁵⁰. Hay estudios como el llevado a cabo en 2014 por Tunca Z y colaboradores, donde se midieron los niveles séricos de *BDNF* y *GDNF* durante los estados de manía y eutimia, correlacionando dichos niveles con la respuesta a tratamiento con Litio²⁸. Partiendo de estos estudios, puede entenderse que el *gen BDNF* podría mostrar una asociación con el curso y la respuesta a tratamiento. Por ello es importante conocer si genéticamente hay determinantes ligadas a éste gen, que pudieran predecir una

adecuada respuesta al tratamiento. El polimorfismo (rs6265), un polimorfismo simple no sinónimo (SNP) situado en el nucleótido 196, es de interés especial debido a que el alelo único que codifica para metionina ha mostrado un efecto en el procesamiento intracelular y secreción de la proteína, llevando a diferencias detectables en la función hipocámpal y por lo tanto teniendo cierta relación en la historia natural de la enfermedad del trastorno bipolar y su posible relación con deterioro cognitivo^{35,36}. Estudios previos han estudiado la asociación entre el SNP rs7124442 a habilidades cognitivas en la vejez y depresión mayor³⁵. Por su parte, la presencia del SNP rs151984 se ha asociado a etiopatogenia de Trastorno Bipolar⁴⁸ Por lo que estos polimorfismos fueron considerados en el presente trabajo para estudiar su relación con la respuesta al uso de valproato como principal estabilizador del estado de ánimo. Existen estudios que asocian regiones del gen *BDNF* con respuesta a litio como el realizado por Hou, L y colaboradores en 2016 en una muestra de 2563 pacientes, donde realizaron un análisis de genoma completo y se utilizó la escala de Alda como referencia en respuesta y no respuesta a tratamiento con Litio en población estadounidense⁴⁹. En este estudio se muestra que dicha escala es un parámetro aceptable para medir la respuesta a tratamiento en pacientes con trastorno bipolar que utilizan litio como estabilizador del estado de ánimo principal. Debido a que en la actualidad no se dispone de una escala específica para otros estabilizadores, algunos autores han adoptado dicha escala para realizar estudios de respuesta en pacientes con trastorno bipolar, como el publicado por Ahn y colaboradores en 2017, donde se realizó un estudio retrospectivo observacional para correlacionar clínicamente el uso de estabilizadores del estado de ánimo de forma crónica con características clínicas en pacientes con trastorno bipolar y donde se encontró un curso de enfermedad similar en pacientes que utilizaban litio o valproato como estabilizadores del estado de ánimo⁵⁴. Lo último da a pensar que la escala de Alda podría utilizarse para valorar la respuesta a tratamiento con otros estabilizadores del ánimo diferentes a litio. En este trabajo de tesis, se pudo observar que dentro de la muestra se encontraron más pacientes femeninos que masculinos, siendo congruente

con los reportes poblacionales donde se menciona que el trastorno bipolar se presenta en mujeres con una relación 2:1 con respecto a los hombres y que la edad promedio de los pacientes (44 años) fue mayor a la de inicio del trastorno bipolar (35 años)³. También se encontró que para el grupo de pacientes calificados mediante la escala de Alda como respuesta, éstos contaban en su mayoría con un trabajo remunerado, lo cual es un indicativo de buen funcionamiento, ya que como lo describió Green en 2006 en un trabajo de revisión, un tercio de los pacientes con TBP tipo I que presentan síntomas crónicos dan indicios de un deterioro social significativo¹⁴ y no es infrecuente que presenten con más frecuencia desempleo¹⁶. Durante la invitación al estudio, nos aseguramos de que los pacientes fueran regulares a sus consultas y cumplieran con la mayoría de las asistencias a las mismas. De igual revisamos el apego terapéutico mediante los reportes del médico tratante en el expediente. El promedio de hospitalizaciones para la muestra de pacientes fue de (2) mientras que en la literatura se reporta una frecuencia similar en un trabajo de investigación realizado por Lara y Méndez en 2002⁵⁶ en un hospital de la Ciudad de México, donde llevaron a cabo un estudio epidemiológico en el que se dió seguimiento a pacientes por 3 años, y se encontró el mismo promedio de hospitalizaciones, señalando que este número incrementaba para los pacientes con mal apego terapéutico hasta para 7 hospitalizaciones en total. Así mismo se encontró dentro de nuestro trabajo que solamente 8% de los pacientes de la muestra total habían necesitado TEC durante un episodio depresivo o en manía graves por baja respuesta al uso de estabilizadores de estado de ánimo, por dichas características se esperaba que la mayoría de estos pacientes fueran calificados mediante la escala de Alda como pacientes con respuesta al tratamiento.

Por otro lado, se encontró que la presentación más utilizada en la consulta externa del valproato como estabilizador es valproato de magnesio, sobre el semisódico que se utiliza con menor frecuencia y que la dosis promedio utilizada en esta institución para

los pacientes en mantenimiento es de 600 mg/dl, dicha dosis en la mayoría de los casos es terapéutica ya que para prescribirse se requiere de un cálculo ponderal según las guías de práctica clínica y la literatura de referencia^{39,52}. Para continuar con dichas dosis durante el seguimiento se recomienda tomar como referencia el valor de laboratorio de 50-100mcg/ml en sangre, el cual se determinaba con regularidad en todos los pacientes de la muestra. En los casos donde hubo uso de inhibidores de recaptura de serotonina como terapia coadyuvante para los episodios depresivos, benzodiazepinas para síntomas ansiosos y antipsicóticos para el mantenimiento en los periodos de eutimia, dichos fármacos cumplen lo recomendado en las guías de práctica clínica⁵² y el criterio del médico tratante según lo especificado en las notas del expediente clínico. Esto se relaciona con un adecuado seguimiento de dichos pacientes y por lo tanto disminuye la posibilidad de recaídas. Sin embargo al realizarse la aplicación de la escala de Alda con los datos del expediente, se obtuvo que 76% de los pacientes cayeron en el grupo de No respuesta dentro del fenotipo dicotómico y se pensó que probablemente las variables del criterio B, como el uso de medicamento adicional al estabilizador (Criterio B5), podrían influir de manera importante en el número de pacientes que calificaron para respuesta al aplicarse la escala. Por esto, se consideró una segunda clasificación (fenotipo continuo), según lo reportado en el trabajo de Hou en 2016⁴⁹ para el análisis de haplotipos. A pesar de la evidencia que existe en el expediente con respecto al adecuado apego a tratamiento, lapso de tiempo sin una recaída y uso de estabilizador, que en este caso fue únicamente valproato, se obtuvieron diez pacientes más para el grupo de respuesta. Al realizar el análisis con dicha clasificaciones no hubieron modificaciones significativas en las frecuencias del análisis de haplotipos, contrario a lo que sucedió en el estudio donde se propuso⁴⁹ donde se lograron determinar diferencias entre los grupos de respuesta y no respuesta. Este trabajo de tesis propuso la relación entre los polimorfismos rs6265, rs1519480 y rs712444-2 con la respuesta a tratamiento con valproato de magnesio como estabilizador, sin embargo al realizar el análisis estadístico no se encontró dicha correlación con los polimorfismos mencionados. Al

realizar el análisis de haplotipos, con respecto al polimorfismo *rs712444-2*, se observó una mayor frecuencia del alelo T en el grupo de los pacientes con no respuesta comparado con el grupo de respuesta. A pesar de que se ha relacionado la asociación de dichos polimorfismos con la presentación de otras entidades clínicas como TOC en población mexicana, como lo realizado por Márquez y colaboradores en 2013⁵⁵ y que previamente no se habían relacionado con respuesta a tratamiento en trastorno bipolar o en otras entidades clínicas; en nuestro estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la respuesta a tratamiento con valproato.

Otro de los objetivos de este trabajo fue relacionar el uso de valproato con una disminución en el deterioro cognitivo percibido por los pacientes, para lo cual se aplicó la escala auto aplicable COBRA. Aunque el trastorno bipolar no es una enfermedad neurodegenerativa, un estudio realizado por Emirolgu y colaboradores en 2015 en pacientes adolescentes con trastorno bipolar determinó la presencia atrofia y pérdida en la red del límbico anterior, un grupo de regiones cerebrales interconectadas que incluyen una porción de la corteza prefrontal, estriado, tálamo y amígdala³⁷.

Al aplicar la escala de percepción de deterioro cognitivo se encontró que el promedio del puntaje dentro la muestra fue de 18.1 y que es mayor al punto de corte utilizado en este trabajo (14); los puntajes mayores a 14 se asociaron a deterioro cognitivo en un estudio de validación de la escala realizado por Ott y colaboradores en 2016⁵³. Esto sugeriría que la mayor parte de los pacientes dentro de la muestra del estudio perciben algún grado de deterioro cognitivo en ellos mismos. Sin embargo dichos reportes no se han valorado junto con pruebas neuropsicológicas para confirmar la presencia de deterioro cognitivo en la mayoría de los pacientes, según lo referido en los expedientes. El polimorfismo *rs6265* se ha relacionado con predicción en deterioro cognitivo en adultos mayores⁵⁷; por lo cual fue de nuestro interés buscar una posible relación con la respuesta a tratamiento con valproato, debido a que en otros estudios se ha asociado a la preservación de las funciones cognitivas en el trastorno bipolar, como lo descrito por

Dias y colaboradores en 2009, quienes documentaron una mejoría en los niveles séricos de *BDNF* y mantenimiento de las capacidades cognitivas en un grupo de pacientes con trastorno bipolar tipo I que usaban valproato como estabilizador⁵⁶. Por lo tanto dicha región fue de interés para encontrar una correlación entre el tratamiento crónico con valproato y una posible preservación de las capacidades cognitivas, siendo esto último notado por el propio paciente. Dicha correlación es de interés en el campo clínico porque se ha relacionado tanto con el pronóstico de la enfermedad como con el tipo de tratamiento que los pacientes reciben^{24,28,35,47}. Debido a esto, se hizo una comparación entre los pacientes con una puntuación mayor a 14 en la escala COBRA, que reportaron percepción de deterioro cognitivo y otro grupo de pacientes con presencia de disminución de volumen cortical, basándonos en los resultados de resonancia magnética que se encontraban en el expediente, lo cual sin embargo al realizar un análisis, no fue estadísticamente significativo contrastando con estudios que muestran evidencia de atrofia y disminución de volumen por resonancia magnética en pacientes con trastorno bipolar como lo realizado por Emirolgu y colaboradores en 2015. También se hizo una comparación de los pacientes con respuesta a tratamiento y la presencia de deterioro cognitivo autorreportado por la escala COBRA, sin encontrar diferencias significativas. Recientemente un grupo encabezado por Warburton y colaboradores 2017, publicó la relación de un alelo de rs6265 (A) de riesgo para deterioro cognitivo en pacientes con epilepsia⁵⁸ dado que en estudios previos también se ha relacionado este alelo de riesgo con deterioro cognitivo, en el presente trabajo de tesis se realizó una comparación entre los pacientes con trastorno bipolar de la muestra que portaban este alelo de riesgo y tenían la percepción de deterioro cognitivo según la escala COBRA, lo cual no fue estadísticamente significativo.

11. LIMITACIONES

Un factor importante y limitación, radica en el tamaño de la muestra total de pacientes. Otra limitación importante es la utilización de la escala de Alda que hasta el momento se ha empleado en pacientes que utilizan Litio como estabilizador principal, y la cual parece no tener la misma validez para pacientes con uso de valproato como único estabilizador del estado de ánimo debido al criterio B.

La mayoría de la información sociodemográfica se obtuvo de los expedientes clínicos por lo que datos como la adherencia terapéutica pudieron haber influido en las puntuaciones de la escala de Alda. Otro factor importante es la utilización de la escala COBRA, ya que en algunos estudios se recomienda complementar la información obtenida con otras entrevistas semiestructuradas de deterioro cognitivo, debido a su baja sensibilidad; dichas escalas no se pudieron utilizar en los pacientes por falta de tiempo y entrenamiento en la aplicación de las mismas.

Por lo anterior, probablemente un estudio prospectivo donde se obtenga la información de forma directa mediante entrevista con el paciente, con un número de muestra mayor y con instrumentos de medición específicos podría ayudar a tener una conclusión final.

Conclusiones:

1. No se encontró asociación entre la respuesta al tratamiento con valproato (de magnesio o semisódico) y los polimorfismos rs6265, rs1519480 y rs712444-2 del gen *BDNF*.
2. No se encontró una asociación entre los polimorfismos rs6265, del gen *BDNF* y el desempeño cognitivo que los pacientes reportan sobre sí mismos.
3. No se encontró relación entre el desempeño cognitivo que los pacientes reportan sobre sí mismos y la respuesta al tratamiento.

11. REFERENCIAS

1. Luque R, Berrios G, Historia de los trastornos afectivos, Rev Colomb de Psiquiatr; **40**,130S-146s
2. Jornada L, Moretti M, Valvassori S, Ferreira C, Padilha P, Arent C, Fries G, Kapczinski F, Quevedo J Effects of mood stabilizers on hippocampus and amígdala BDNF levels in an animal model of mania induced by ouabain, J Psychiatr Res 2010; **44**, 506-510
3. García-Blanco A, Sierra P, Livianos, Nosología epidemiología y etiopatogenia del trastorno bipolar, Psiquiatría biológica, Psiq Biol, 2014, **21** (3); 89-94
4. Shulman KI, Tohen M. Unipolar mania reconsidered: Evidence from an elderly cohort. Br J Psychiatry. 1994;**164**:547–9.
5. Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Coryell WH, Mueller TI, Posternak MA, et al. Unipolar mania over the course of a 20-year follow-up study. Am J Psychiatry. 2003;**160**:2049–51.
6. Merikangas K, Cui L, Heaton L, Nakamura E, Roca C, Ding J, et al. Independence of familial transmission of mania and depression: Results of the NIMH family study of affective spectrum disorders. Mol Psychiatry. 2013.
7. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The longterm natural history ofthe weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002;**59**:530.
8. Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Keck PE, et al. An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). Bipolar Disord. 2003;**5**:310–9.
- 9 Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: Phenomenological overview and clinical characteristics. Bipolar Disord. 2004;**6**:530–9.

10. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld R. Diagnostic guidelines for bipolar depression: A probabilistic approach. *Bipolar Disord*. 2008;**10**(1p2):144–52.
11. Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, Endicott J, Li C, Fiedorowicz JG, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: Duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;**67**:339
12. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders—a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;**109**:339–44
- 13 Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;**68**:241.
14. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;**67**:e12.
15. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*. 2008;**108**:49–58.
16. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;**67**:1–8. 30.
17. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: Data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2004;**161**:2222–9.
18. Goodwin FK, Jamison KR, Ghaemi SN. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 2007.

19. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM 5. Washington: American Psychiatric Association, 2014.
20. OMS. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.
21. D'addario C, Dell'Osso B, y cols. Selective DNA Methylation of BDNF promoter in Biolar Disorder: Differences among patients with BDI and BDII, *Neuropsych* 2012; **37**, 1647-1655
22. Dell'Osso B, D'Addario C, Palazzo M, Benatti B, Camuri G, Galimberti D, Fenoglio C, Scarpini E, Di Francesco A, Maccarrone M, Altamura AC. Epigenetic modulation of BDNF gene: Differences in DNA Methylation between unipolar and bipolar patients, *J Affect Disord*, 2014;166, 330-336
23. Yasuda S, Liang M-H, Marinova Z, Yahayavi A, Chuang D-M, The mood of stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons, *Mol Psych* 2009;14,51-59
24. Stertz L, Fries G, Wollenhaupt de Aguilar B, Pfaffenseller B, Valvassori S, Gubert C, Ferrerira C, Moretti M, Cereser K, Kauer-Sant'Anna M, Quevedo J, Kapczinski F, Histone deacetylase activity and brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in a pharmacological model of mania *Rev Bras Psiquiatr.* 2014;**36**(1):39-46
25. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F, The role of BDNF as a Mediator of Neuroplasticity in Bipolar Disorder *Psychiatry Investig* 2010; **7**, 243-260
26. Chen ZY, Ieraci A, Teng H, Dall H, Meng CX, Herrera DG, et al. Sortilin controls intracellular sorting of brain-derived neurotrophic factor to the regulated secretory pathway. *J Neurosci* 2005;**25**:6156-6166. 21.
- 27 Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005;**6**:603-614

28. Tunca Z, Ozerdem A, Ceylan D, Yalcin Y, Can G, Resmi H, Akan P, Ergor G, Aydemir O, Cengisiz C, Doyuran K, Alterations in BDNF and GDNF serum levels in bipolar disorder: The role of lithium, *J Affect Disord* 2014. 193-200
29. Blum R, Konnerth A. Neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions. *Physiology (Bethesda)* 2005;**20**:70-78. 35.
- 30- Jovanovic JN, Czernik AJ, Fienberg AA, Greengard P, Sihra TS. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat Neurosci* 2000;**3**:323-329.
31. Levine ES, Crozier RA, Black IB, Plummer MR. Brain-derived neurotrophic factor modulates hippocampal synaptic transmission by increasing N-methyl-D-aspartic acid receptor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:10235-10239
32. Castrén E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005;**6**:241-246. 38. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, et al.
33. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem* 2001;**276**:12660-12666. 39.
34. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 2001;**294**:1945-1948.
35. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005;**6**:603-614.
36. Sears C, Markle D, Olds R, Fitches A, Evidence of associations between bipolar disorder and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene, *Bipolar Disorders*, 2011; **13**, 630-637
37. Lisiecka D, O'Hanlon E, Fagan A, Carballedo A, Morris D, Suckling J, Frodl T J BDNF Val66Met polymorphism in patterns of neural activation in individuals with MDD and healthy controls. *Affect Disord* 2015;184 239-244

38. Inal-Emiroglu F N, Karabay N, Resmi H, Guleryuz H, Baykara b, Alsen S, Senturk-Pilan B, Akay A, Kose S Correlation between amígdala volumes and serum levels of BDFN and NGF as a neurobiological marker in adolescents with bipolar disorder J Affect Disord 2015. **34**;50-56

39. Stahl S.M, Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications, Cambridge Medicine, 4° Ed, 2013

40. Rabasseda X, Indicaciones para el Uso de Valproato de Magnesio. Drugs of Today **36**:1s-2s, 2000

41. Allen M, Hirschfield R, Wozniak P, Baker J, Bowden C, Linear relationship of Valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania, Am J Psychiatry **63**; 272-275

42. Frey B, Andreazza A, Ceresér K, Martins M, Valvassori S, Reus G, Quevedo J, Kapczinski F. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania Life sciences 2006 **79**; 281-286

43. Bond J, Lam R W, Yatham L, Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2010;**124**; 228-234

44. Calabrese F, Luoni A, Guidotti G, Racagni G, Fumagalli F, Riva M, Modulation of neuronal plasticity following chronic concomitant administration of the novel antipsychotic lurasidone with the mood stabilizer valproic acid Psychopharm 2013 **226**; 101-112

45. Garnham J, Munro A, Slaney C et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. J. Affect. Disord. **104** (1-3), 185 – 190 (2007)

46. Nenadic I, Langbein K, Dietzik M, Forberg A, Smesny S, Sauer H, Cognitive function in euthymic bipolar disorder (BP I) patients with a history of psychotic symptoms vs. schizophrenia Psychiatry Research, 2015;**208,3**, 212-219

47. Rosa A, Mercade C, Sánchez-Moreno J, Solé B, Del Mar Bonin C, Torrent C, Grande I, Sugranyes G, Popovic D, Salamero M, Kapczynski F, Vieta E, Marínez-Aran A, Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorders (COBRA), *Journ of Affect Disord*, 2013; **15**; 29-36

48 Rostami E, Krueger F, Zoubak S, Dal Monte O, Raymont V, Pardini M, et al. BDNF Polymorphism Predicts General Intelligence after Penetrating Traumatic Brain Injury. *PLoS ONE* 2011 **6(11)**: e27389.

49. Hou, Liping et al Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome wide association study *The Lanc* 2016 **387**;1085-1093

50. Wang, T.-Y., Lee, S.-Y., Chen, S.-L., Chang, Y.-H., Wang, L.-J., Chen, P. S., ... Lu, R.-B. Comparing clinical responses and the biomarkers of BDNF and cytokines between subthreshold bipolar disorder and bipolar II disorder. *Scient Rep*, 2016 **6**, 13-24

51. Emiroglu FN, Karabay N, Resmi H, Guleryuz H, Baykara B, Alsen S, Senturk-Pilan B, Akay A, Kose S et al. Correlations between amygdala volumes and serum levels of BDNF and NGF as a neurobiological marker in adolescents with bipolar disorder 2015 *Journ of Affect Disord* , **82** , 50 - 56

52 Yamahan LN y colaboradores, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 *Bipolar Disorders* 2013 Feb; **15(1)**:1-44.

53. Ott, Caroline Vintergaard y cols. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: Validation and evaluation of objective and subjective tools, 2016, *Journ of Affect Disord* (**190**), 607 - 615

54. Ahn SW, Baek JH, Yang SY, Kim Y, Cho Y, Choi Y, Lee K, Park T, Hong KS. Long-term response to mood stabilizer treatment and its clinical correlates in patients with bipolar disorders: a retrospective observational study. 2017 *Int Bipolar Disord*; **5(1)**:24

55. Márquez L, Camarena B, Hernández S, Loyzaga C, Vargas L, Nicolini H, Association study between obsessive-compulsive disorder. 2013 *Eur Neuropsychopharmacol* ;**23(11)**:1600-5.

56. Lara T. H, Méndez C. J. I, Características Clínicas y epidemiológicas del Trastorno Bipolar en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Manuel Velasco Suárez. Análisis de cuatro años. 2002 *Neurol Neurocir Psiquiat* 33(3):132-137

57. Ghisletta P, Bäckman L, Bertram L, Brandmaier AM, Gerstorff D, Liu T, Lindenberger U, The Val/Met polymorphism of the brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene predicts decline in perceptual speed in old adults. 2014 *Psychol aging* 29(2):384-92

58. Warburton A, Miyajima F, Shazadi K, Crossley J, Johnson MR, Marson AG, Baker GA, Quinn JP, Sills GJ, NRSF and BDNF polymorphisms as biomarkers of cognitive dysfunction in adults with newly diagnosed epilepsy. 2016 *Epilepsy Behav* 54:117-27

59. Manchia M, Adli M, Akula N, Ardaur R, Aubry J-M, Backlund L, et al. (2013) Assessment of Response to Lithium Maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report. *PLoS ONE* 8(6): e65636

ANEXO 1

Escala de quejas cognitivas en el trastorno bipolar (COBRA)

1. ¿Le cuesta recordar los nombres de las personas?
2. ¿Tiene dificultades para encontrar objetos de uso habitual (llaves, gafas, reloj)?
3. ¿Tiene problemas para recordar situaciones que han sido importantes para usted?
4. ¿Es difícil para usted situar en el tiempo dichos acontecimientos?
5. ¿Le cuesta concentrarse en la lectura de un libro, diario?
6. ¿Le resulta difícil recordar lo que ha leído o le han dicho recientemente?
7. ¿Tiene la sensación de que no acaba lo que comienza?
8. ¿Va más lento para hacer el trabajo del día a día?
9. ¿Se ha desorientado alguna vez en la calle?
10. Cuando le recuerdan alguna conversación o comentario, ¿tiene la impresión que es la primera vez que escucha esa información?
11. ¿Le cuesta en ocasiones encontrar las palabras para expresar sus ideas?
12. ¿Se distrae fácilmente?
13. ¿Le resulta complicado hacer cálculos mentales sencillos?
14. ¿Tiene la impresión de perder el hilo de la conversación?
15. ¿Ha observado si le resulta difícil aprender información nueva?
16. ¿Le cuesta mantener su atención en alguna tarea durante mucho rato?

0. Nunca
1. A veces
2. Frecuentemente
3. Siempre

Los reactivos tienen una puntuación del 0 al 3, donde 10 es el punto de corte, para deterioro cognitivo