

ACTUALIZACION POR TEMAS

Genética del trastorno bipolar. Una revisión

Víctor F. López-Suero*
Humberto Nicolini*

Summary

This paper reviews data supporting a genetic basis for bipolar disorder. Most of the evidence comes from research in genetic epidemiology. This type of investigations include family, twin, and adoption studies. The molecular data proposing a single gene as a causative agent, as well as those genes that are associated with the disorder were reviewed. These genes are called "candidate" and represent an increased risk for developing this disorder.

Key words: Bipolar disorder, genetics, molecular.

Resumen

En el presente trabajo se revisa la evidencia que sustenta la base genética del trastorno bipolar. Dicho apoyo científico proviene de las investigaciones epidemiológico-genéticas como son los estudios en familias, en los gemelos y en los sujetos dados en adopción. También se revisan los diferentes datos moleculares, que hacen pensar que la presencia de genes únicos determinan la etiología del mismo, así como genes asociados o también llamados "candidatos" que son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Palabras clave: Trastorno bipolar, genética, molecular.

Introducción

El trastorno bipolar es junto con la depresión mayor el padecimiento más común de los trastornos afectivos. En diversos estudios se ha observado la importancia de los factores genéticos que contribuyen a la predisposición de esta enfermedad mental, como son: un aumento en la frecuencia de casos de la enfermedad entre las familias, mayor concordancia diagnóstica entre los gemelos monocigotos que en los dicigotos, una mayor incidencia en hijos adoptados que provienen de padres biológicos afectados, que con los hijos de pa-

dres no afectados, y el ligamiento de la enfermedad con un *locus* marcador. Sin embargo, la falta de técnicas específicas que permitan identificar los diferentes subtipos que existen en la entidad, la heterogeneidad genética de las diversas familias de los individuos afectados, y la influencia del ambiente, hace que sea difícil conocer con precisión el tipo de herencia y el gen o genes causales de la enfermedad.

Definición del fenotipo

Dentro de la genética psiquiátrica, una de las principales dificultades que se presentan es la definición de un fenotipo (cuadro clínico característico y que su origen subyace en el genotipo). Los trastornos afectivos no son la excepción. Estos se clasifican de acuerdo a la perturbación afectiva experimentada por el paciente.

Por ejemplo, el trastorno unipolar (TU) es diagnosticado cuando el paciente experimenta sólo episodios depresivos, mientras que el trastorno bipolar (TB) se presenta tanto con episodios maníacos como depresivos. A su vez, el TB se puede dividir en dos subgrupos que son: el trastorno bipolar tipo I que se caracteriza porque el paciente ha presentado al menos un episodio maníaco, y el trastorno bipolar tipo II, que se caracteriza por la aparición de uno o más episodios depresivos mayores, acompañados de al menos un episodio hipomaníaco (16).

La heterogeneidad genética así como la pleiotropía juegan un papel muy importante en la diversidad clínica de los trastornos afectivos. Las diferentes manifestaciones clínicas de los síndromes afectivos, incluso en varios de sus subtipos, podrían corresponder a trastornos etiológicamente distintos, en donde algunos son causados por genes, y estas formas genéticas a su vez, pueden ser causadas por diversos genes (heterogeneidad genética). Por otro lado, la pleiotropía (habilidad de un gene para expresar una gran variedad de manifestaciones clínicas) también puede ser relevante al momento de presentarse el padecimiento. Por último, existen varios estudios que apoyan una etiología multifactorial. Esta hipótesis se refuerza debido a que el desarrollo y la función del sistema nervioso central

* Departamento de Genética Psiquiátrica, División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Correspondencia: Dr. Humberto Nicolini S., Departamento de Genética Psiquiátrica, División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101. San Lorenzo Huipulco, 14370, México, DF.

involucra una serie de interacciones como gene con gene, y gene con ambiente (73).

El objetivo de los estudios en genética psiquiátrica es lograr que exista un consenso para tener criterios diagnósticos confiables de estos trastornos. Los parámetros que deben tomarse en cuenta para realizar una evaluación dentro de esta área son: 1) criterios clínicos definidos, 2) utilizar entrevistas estructuradas o semiestructuradas para la obtención de datos, 3) valorar la confiabilidad de la entrevista antes y durante el estudio, 4) los estudios diagnósticos deben incluir los datos de una entrevista directa, y 5) en la recolección de los datos clínicos mantener al entrevistador y al médico, en la medida de lo posible, ciegos al diagnóstico psiquiátrico de otros miembros de la familia en la recolección de los datos clínicos.

Epidemiología

Dentro de la epidemiología del TB es esencial realizar una estimación precisa de la proporción de la enfermedad en la población general para poder realizar una interpretación significativa de ésta entre las familias con individuos enfermos. Se han realizado varios estudios epidemiológicos para determinar el riesgo de morbilidad del TB en la población general. La desventaja que tienen los primeros estudios es que no utilizaban criterios diagnósticos estructurados por lo que no podrían diferenciar entre un trastorno afectivo bipolar y unipolar. Los primeros estudios fueron realizados por diversos investigadores en Europa, a excepción de Kallman quien los hizo en América, en un periodo comprendido entre 1936 y 1954 (29,61,62,). Estos investigadores agrupaban a los enfermos mediante el término de psicosis maníaco-depresiva. Slater se percató de este problema y sugirió que "los estudios en genética psiquiátrica serían más provechosos si se estudiaban por separado los casos indiscutibles de los que no lo fueran" así como también advirtió que se requería estudiar a grupos homogéneos para aportar bases empíricas sólidas para la genética en psiquiatría. Asimismo, Stenstedt (64), basándose en las premisas de Slater, descartó los casos que presentaran una sintomatología similar a la esquizofrenia, trastornos de la personalidad severos, o los que tuvieran evidencias de factores etiológicos externos. Por otro lado, Kallman (29) delimitó su diagnóstico de psicosis maníaco-depresiva a casos cíclicos que mostraran cierta periodicidad de variaciones afectivas autolimitadas antes de la quinta década de la vida y sin presentar una desintegración progresiva o residual de la personalidad antes o después de un episodio psicótico de elación. Los resultados observados proporcionaban una prevalencia aproximada de 0.7 % en la población general. En trabajos posteriores con mejores metodologías para diferenciar los diagnósticos, confirmaron lo observado en esos primeros estudios y obtuvieron una prevalencia de la enfermedad de 0.5% en la población general (19,20,74, 79). La frecuencia por género es similar, pero recientemente se ha visto un aumento en la incidencia de casos en ambas poblaciones estudiadas.

Estudios en familias

Para determinar si una enfermedad está pasando de generación en generación se utilizan los estudios en familias. Si existen genes etiológicos importantes para un trastorno, los parientes del individuo afectado (probandos) tendrán un mayor riesgo de presentar la enfermedad que los parientes de individuos sanos (controles).

Al igual que los primeros estudios en epidemiología, los estudios pioneros en familias no distinguieron entre un trastorno bipolar y unipolar, así como también no proporcionaron información metodológica detallada. Los estudios que reportaron los riesgos más altos fueron los de Kallman en 1954 (29) (padres 23.4 %; hermanos 23 %), y Slater en 1936 (62) (padres 15.4 %; hijos 15.8 %). Los estudios que reportaron los riesgos más bajos fueron los de Humm en 1932 (26) (hermanos 4.4 %), Sjögren en 1948 (61) (padres 7 %; hermanos 3.6 %), y Pollock en 1939 (55) (padres 3.2 %; hermanos 2.7 %); sin embargo, estos últimos no ajustaron sus estimaciones a la edad de los familiares. Esto es importante ya que los trastornos afectivos tienen una edad de inicio variable. Asimismo, ninguno de los estudios valoró a un grupo control de probandos normales y sus familiares.

A pesar de que no es posible una comparación de casos y controles, se pueden comparar los resultados obtenidos del riesgo de las familias con los resultados obtenidos en población general por los mismos autores. Esta comparación puede expresarse mediante el riesgo relativo (riesgo de familiares de probandos enfermos entre el riesgo de la población general). El riesgo relativo más alto fue reportado por Kallman (29) en donde se observa que los familiares de un probando afectado tienen 58 % de probabilidad de presentar la enfermedad, en comparación con una persona de la población general. A su vez, el resultado más bajo fue el de Sjögren (61), donde un familiar tiene de un 4.4 % a un 8.8 % de presentar la enfermedad en comparación con una persona de la población general. Es importante destacar que todos los riesgos relativos fueron superiores, y en donde se sugiere que los familiares de los probandos con trastornos afectivos tienen un mayor riesgo de presentar la enfermedad que una persona de la población general.

Posteriormente, se realizaron estudios con una metodología más sofisticada marcando la diferencia entre el TU y el TB. Perris en 1966 (52) basó su diagnóstico en las entrevistas personales y en los datos de la historia clínica. Obtuvo 138 pacientes BP que tenían un total de 1,077 familiares de primer grado. Al menos una persona de cada familia fue entrevistada, pero la mayoría de los diagnósticos de los familiares parece que se basaron en el método de diagnóstico de la historia familiar. Los datos de Perris muestran un elevado riesgo en los parientes de probandos con TB para presentar dicho trastorno. Helzer y Winokur en 1974 (24), examinaron 151 familiares de 30 probandos masculinos con TB. El diagnóstico de los probandos se basó en entrevistas estructuradas creadas por ellos mismos, y en una revisión de los registros médicos, utilizando los criterios diagnósticos de la Universidad de Washing-

ton. La valoración de los familiares fue ciega al diagnóstico de los probandos. Los riesgos de morbilidad probablemente son subestimados debido a que no fueron corregidos. Sin embargo, el riesgo para el TB es superior al riesgo de la población general (padres 3.3 %; hermanos 5.5 %). Asimismo, Trzebiatowska-Trzeciak en 1977 (72), estudió a 69 probandos con TB y a sus 421 familiares. El diagnóstico se basó en entrevistas personales. El riesgo de TB entre los familiares varió de 9.8 % para los padres, 24.9 % para los hijos y 10.3 % para los hermanos. De esta forma, observamos que los estudios familiares apoyan de manera importante la hipótesis genética de que los padres, hermanos e hijos de los pacientes con TB tienen mayor riesgo de presentar la enfermedad en comparación con la población general (74).

Estudios en gemelos

Los estudios en gemelos nos proporcionan la oportunidad de realizar un experimento natural para determinar la importancia que tienen los factores genéticos con respecto a los ambientales en la etiología de una enfermedad. Teóricamente, los gemelos monocigotos (MC) comparten 100 % de su carga genética, mientras que los gemelos dicigotos (DC) comparten 50 % como cualquier hermano.

En general, se observó que existen altos índices de concordancia en gemelos MC y DC para el TB. El estudio más grande y metodológicamente más sofisticado fue el de Bertelsen, Harvald y Hauge (9). Se estudiaron 138 parejas de gemelos de los cuales 133 fueron entrevistados personalmente. El diagnóstico definitivo se basó en la información obtenida de la entrevista y de las historias clínicas de los casos disponibles de los gemelos. Para 53 parejas, la cigocidad se basó de 16 a 25 sistemas de tipos sanguíneos, de tejidos, de variantes de proteínas séricas e isoenzimas. Para las parejas restantes la cigocidad se determinó antropométricamente. La tasa de concordancia para los MC fue de 0.80 y 0.78, y la tasa para DC fue de 0.13 y 0.31, con un rango de heredabilidad (la cual es la varianza del fenotipo debida al genotipo) de 0.77 y 0.78 para el diagnóstico de TB tipo I y para el TB tipo II respectivamente. La única excepción fue el estudio de Pollin y cols. (54), el cual fue cuestionado debido a los mecanismos por los cuales obtuvieron el diagnóstico psiquiátrico. Los estudios en gemelos apoyan a los estudios en familias en cuanto a que los factores genéticos tienen un papel importante en el TB. Sin embargo, al encontrarse índices de concordancia menores al 100 % en los MC se denota la importancia de los factores ambientales.

Estudios de adopción

Los estudios en adopción son los diseños más poderosos para evaluar y diferenciar las aportaciones relativas a los factores genéticos y ambientales que son de suma importancia para que se presente el trastorno bipolar. Esto debido a que los niños adoptados tuvieron una primera relación genética con sus padres biológicos y, posteriormente, una ambiental con sus padres adoptivos. El estudio de Mendlewicz y Rainer (42)

evaluó a dos grupos de pacientes con TB: adoptados y no adoptados, obteniendo tasas similares del mismo trastorno entre los padres biológicos de ambos grupos (31 % y 26 % respectivamente). Por otro lado, Wender (80) realizó un estudio similar con pacientes bipolares adoptados y los comparó con controles sanos adoptados y encontró que 29 % de los hijos adoptivos con padres biológicos bipolares presentaban a su vez la enfermedad, en comparación con 5 % de los padres adoptivos control que padecían TB. Por lo tanto, ambos estudios muestran una evidencia significativa sobre el papel de los factores genéticos en la patogenia del TB. Sin embargo, Cadoret (11), señala algunos probables componentes ambientales (padres alcohólicos, padres con comportamiento antisocial, padres con otros problemas psiquiátricos, defunción de los padres antes de que el adoptado cumpla 19 años, y divorcio de los padres) para que se presente el TB en probandos adoptados. Los resultados sugieren que los estresores en el ambiente intrafamiliar son predictores para trastornos afectivos en lugar de que exista una predisposición genética. Sin embargo, este resultado debe de interpretarse con precaución ya que hubo problemas metodológicos. Los medios para obtener el diagnóstico de los familiares se basó en los datos de los registros médicos. Además, la mayoría de los padres biológicos tenían entre 15 y 20 años cuando los datos psiquiátricos se obtuvieron; ya que existe una variabilidad de la edad de inicio entre los trastornos afectivos y es probable que varios de ellos no hubiesen presentado aún la enfermedad. No obstante, se requiere de más estudios de adopción para apoyar la tesis de que los factores genéticos juegan un papel importante en la etiología del TB.

Estudios del modo de transmisión hereditaria

Los mecanismos de transmisión hereditaria o herencia mendeliana de los trastornos afectivos tienen repercusiones significativas en la investigación de la etiología y la práctica clínica. El hecho de demostrar que existe un modelo de transmisión de un *locus* mayor (MGM), existe la posibilidad de que haya una vía bioquímica directa entre el genotipo y la aparición del fenotipo, esto es, que un gen localizado en un *loci* particular es el responsable de transmitir la enfermedad. Por otro lado, si el mecanismo de transmisión se debiera a un modelo multifactorial (MM) sería muy difícil demostrar una vía bioquímica simple ya que los factores genéticos se relegan a un conjunto amorfo de componentes pequeños e indistinguibles que contribuyen de manera aditiva a la fisiopatología de la enfermedad (46).

Al comprender los mecanismos de transmisión genética de los trastornos afectivos se apoyará a los investigadores a desarrollar ciertos lineamientos de selección que les permitirá hacer más eficiente su investigación. Por otro lado, el conocimiento del mecanismo de transmisión permitirá realizar un adecuado asesoramiento genético. Es por ello, que identificar el modelo correcto de transmisión tiene implicaciones importantes ya que los riesgos de la enfermedad varían significativamente entre un modelo y otro. La determinación estadística del modelo de transmisión he-

reditaria se hace mediante el análisis de segregación.

En 1969, Winokur y cols. (81) realizaron un análisis de segregación a una serie de familias que contaban con 61 probandos con TB. El diagnóstico se basó en una entrevista estructurada ciega, aplicada tanto a los pacientes como a los familiares.

Se estudió la probable herencia autosómica recesiva (AR), autosómica dominante (AD) y dominante ligada al X (DLX). El modelo AR no se adecuó a los datos obtenidos por los investigadores. Por otro lado, tanto el modelo AD como el DLX no predicaban de manera adecuada los riesgos de morbilidad observados por los investigadores. Sin embargo, el modelo DLX proporcionó predicciones más precisas. Aunque se observó que los resultados obtenidos sugerían una herencia ligada al X, no descartaron la hipótesis de la heterogeneidad genética. Por desgracia, posteriores investigadores no han podido determinar un modelo de segregación para un MGM (10,69,75). Es evidente que el modelo de transmisión es complejo y que en la mayoría de los casos no sigue un patrón de herencia mendeliano. Sin embargo, conforme se especialicen más las técnicas de biología molecular y se haga una mejor separación de los subtipos es probable que se pueda encontrar un modelo de herencia más sencillo.

Estudios de ligamiento o enlace génico (linkage)

Los estudios de ligamiento están basados en la presencia de marcadores genéticos que segregan a la enfermedad en familias con individuos afectados. Están fundamentados en el principio de que dos genes que se encuentran próximos entre sí en un cromosoma, se transmiten de manera conjunta, es decir, no recombinan, por lo tanto se encuentran "ligados". Sin embargo, si los *loci* están bastante retirados el uno del otro, puede presentarse el entrecruzamiento de los cromosomas materno y paterno durante la meiosis, y producir nuevas combinaciones en los alelos. Por lo tanto, a mayor distancia entre ambos *loci*, mayor será la probabilidad de recombinación.

En 1987 Egeland y cols. (17) reportaron un estudio de ligamiento para el TB en una población de Amish de Pennsylvania. Se encontró que el modo de herencia más acorde con los patrones de transmisión de los Amish era autosómico dominante. Se utilizaron dos marcadores para el brazo corto del cromosoma 11 (el gen de insulina y el oncogén HRAS) los cuales mostraron un ligamiento significativo con la enfermedad. Sin embargo, otro estudio elaborado por Hodgkinson y cols. (25), no apoyó los datos obtenidos por Egeland. La explicación que se da para este fenómeno es la gran heterogeneidad genética que tiene este padecimiento. Posteriormente, Kelsoe y cols. (31) analizaron nuevamente los estudios publicados por Egeland de las familias y añadieron información recientemente recopilada. Los sujetos que en el primer examen habían sido diagnosticados sanos, cambiaron su diagnóstico al presentar posteriormente la enfermedad, lo que alteró de manera importante los resultados motivando a que la significancia estadística obtenida inicialmente se perdiera.

Por otro lado, se ha sugerido que en algunas familias se presenta un modo de herencia ligado al X.

Mendlewicz y cols. (43), lo mismo que Baron y cols. (2), realizaron estudios de ligamiento con los mismos marcadores moleculares, reportando índices *lod* estadísticamente significativos en el cromosoma Xq28 (G6PD y CB). Desafortunadamente varios grupos como el de Berretini y cols. (6), no han podido reproducir los mismos resultados utilizando los mismos marcadores y familias con una herencia acorde desde el punto de vista clínico, la cual esta ligada al X.

El método de análisis de ligamiento no paramétrico, se realizó en parejas de hermanos (*sib-pairs*). Dicho método, se ha utilizado de manera extensa para investigar la presencia de los diferentes haplotipos del HLA y los trastornos afectivos (63,77). Por desgracia no se ha encontrado ningún ligamiento entre los marcadores y el padecimiento (21,32,67).

Los estudios genealógicos de probandos se han concentrado en los marcadores de los cromosomas X (3,43,76), 11 (17,25,31), 18 (7), y 5 (12), entre otros.

Por medio de estudios citogenéticos de ligamiento y asociación, se ha sugerido que el cromosoma 18 puede ser un buen candidato en la investigación de susceptibilidad para el TB. Berretini y cols. (7), reportaron evidencias de ligamiento a la región pericentromérica del cromosoma 18. Ellos utilizaron dos pruebas no paramétricas: el análisis de parejas de hermanos afectados (*sib-pair*) en el que se obtuvo una $P < 0.001$ para el *locus* D18 S21; y el método para "familiares afectados", que es otra variante no paramétrica del análisis del enlace génico y que sugirió significativamente al mismo *locus* ($P < 0.0001$). Apoyando estos resultados se señalaron dos genes candidatos para esta región: el gen para la subunidad alfa de la proteína de unión para GTP y el gene para el receptor a la corticotropina. Se han realizado otros estudios de ligamiento que han sugerido un *locus* en 18p y otro en 18q (7,12,15,18,39,65), mientras que otros autores han investigado sólo fragmentos del cromosoma 18 sin encontrar evidencias significativas (12,39). Al analizar todos estos resultados de manera conjunta, la evidencia pierde poder estadístico pero aún es importante para esta región. Por lo que, podemos afirmar que hay un *locus* en el cromosoma 18 que está involucrado en la enfermedad maníaco-depresiva.

Como podemos percatarnos, existe una gran discrepancia entre los resultados obtenidos para un mismo *locus*. Es por ello, que se ha sugerido estandarizar criterios básicos para utilizar y reportar los parámetros clínicos y analíticos utilizados en los estudios de ligamiento. Sin embargo, es difícil ponerlos en práctica a nivel mundial, por lo que en el futuro es de esperarse que continúen dichas polémicas.

Estudios de asociación alélica

Los estudios de asociación buscan encontrar la presencia simultánea de dos rasgos en una frecuencia diferente a la del azar (el marcador genético, o variantes alélicas y la enfermedad) entre la población general y la que padece la enfermedad de interés. La mayoría de los estudios de asociación emplean el diseño tradicional de casos y controles, en donde la prevalencia de un marcador putativo para la enfermedad se com-

para entre las personas con el padecimiento y las personas sanas. Sin embargo, la dificultad metodológica más común es la falta de equivalencia étnica entre los casos y los controles.

Se han realizado numerosos estudios de asociación entre marcadores biológicos y el TB. Los primeros trabajos se realizaron utilizando los grupos sanguíneos (28,35,56,60,42), y los antígenos de leucocitos humanos (HLA) (5,36,45,57,60,70,71) sin obtener resultados consistentes. Recientemente se han realizado varios estudios que han investigado sobre la posible asociación entre el TB y los alelos específicos del gene de la tirosina hidroxilasa localizado en el cromosoma 11p4. Leboyer y cols. (36) reportaron una asociación positiva con la enfermedad, la cual fue reproducida por Meloni y cols. (41) empleando microsatélites (fragmentos de DNA repetido, formado por dinucleótidos o trinucleótidos) en este mismo gene. Sin embargo, estos resultados no han podido ser reproducidos por otros autores (27,33,47). Otros genes evaluados han sido los receptores para dopamina D1 y D2 en los cromosomas 5q y 11p, respectivamente, los cuales no mostraron una diferencia significativa en la proporción entre los casos y los controles con alelos específicos (48). Se han postulado otras posibles asociaciones entre el TB y los marcadores de la región pseudoautosómica del cromosoma X (51,82), con el gene para el receptor D3, D4 y monoaminooxidasa A (37,38,58), todas ellas con resultados poco conclusivos. Adicionalmente se han reportado probables asociaciones con los siguientes genes: gene para la fosfolipasa A2 pancreática (14), el gene del transportador de la serotonina (4), en el gene de la COMT (22,34) entre otros, sin demostrar hasta el momento una asociación sólida y consistente.

Trinucleótidos repetidos (fenómeno de anticipación)

En la última década se ha considerado que los estudios de ligamiento no son la herramienta más adecuada para abordar los padecimientos psiquiátricos mayores debido a que se desvían de un patrón mendeliano tradicional. Los mayores impedimentos para los estudios de ligamiento en los padecimientos psiquiátricos son la penetrancia incompleta, la presencia de posible heterogeneidad y la falta para delimitar entre la presencia o no de la enfermedad.

En los últimos años se ha reportado una nueva clase de mutación humana conocida como amplificación de

trinucleótidos repetidos (TNR) en varios padecimientos (síndrome del X frágil, distrofia miotónica, enfermedad de Huntington, entre otras). Se trata de secuencias del ADN inestables que se segregan de generación en generación, y que sufren cambios cuantitativos en el genotipo del individuo afectado correlacionándose éstos con la manifestación de la enfermedad. Sin embargo, el aspecto más importante de esta nueva área de investigación es que el ADN inestable ha probado ser la base biológica del fenómeno clínico de "anticipación", que se caracteriza por una edad de inicio más temprana y mayor severidad de la enfermedad en las generaciones sucesivas (53). Varios autores observan que el TB se presenta entre los 9 y 13 años en la segunda generación, y una severidad de 1.8 a 3.4 mayor que en la primera generación (1,40,50).

La hipótesis de que los TNR pueden ser la causa del TB ha sido apoyada por estudios recientes en donde los pacientes con esta enfermedad tienen amplificado el número de repetidos CAG/CTG comparados con los controles (49). Sin embargo, como sucede en otras áreas, estos hallazgos no han podido ser confirmados (13,23).

Delección del ADN mitocondrial

En algunos estudios se ha observado la presencia de una delección de 4799 pb en el ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt), de cerebros de pacientes con padecimientos como la oftalmoplejia crónica progresiva externa (OCPE), la enfermedad de Pearson, la enfermedad de Huntington, la de Alzheimer y el de TB. Asimismo, pacientes con miopatía mitocondrial con trastorno afectivo asociado, presentan esta misma delección por lo que se podría especular otra etiología para los trastornos afectivos (59,66,68,78).

Kato y cols. (30) reportaron que existe una disminución del lóbulo frontal izquierdo en pacientes bipolares que se correlaciona con las puntuaciones altas de la escala de depresión de Hamilton. Se especula que a nivel bioquímico existe una alteración en la fosforilación oxidativa que explicaría la fatiga y el retardo motor; y al haber un proceso de compensación por medio del sistema monoaminérgico, al incrementarse la actividad presináptica, al haber una función alterada de los receptores o una alteración en el sistema del segundo mensajero, todo esto podría provocar los episodios de manía. Sin embargo, este campo aún necesita más investigación y todos sus resultados son preliminares.

REFERENCIAS

1. ASHERSON P, WALSH C, WILLIAMS J y cols: Imprinting and anticipation: are they relevant to genetic studies of schizophrenia? *Br J Psychiatry*, 54:864-870, 1994.
2. BARON M, RISCH N: Genetic linkage between X chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature*, 326:389-392, 1987.
3. BARON M: Genes and psychosis: old wine in new bottles? *Acta Psychiatr Scand*, 92:81-86, 1995.
4. BATTERSBY S, OGILVIE AD, SMITH CAD, BLACKWOOD DHR, MUIR WJ, QUINN JP, FINK G, GOODWIN GM, HARMAR AJ: Structure of the variable number tandem repeat of the serotonin transporter gene and association with affective disorder. *Psychiatric Genetics*, 6:177-181, 1996.
5. BENNAHUM DA, TROUP GM, RADA RT, KELLNER R: Human leukocyte antigens (HL-A) in psychiatric illness. *Clinical Research*, 323:387, 1977.
6. BERRETINI WH, GOLDIN L: X-chromosome markers and manic depressive illness: rejection of linkage to Xq28 in nine bipolar pedigrees. *Arch Gen Psychiatry*, 47:366-373, 1990.
7. BERRETINI W, FERRARO TN, GOLDIN L: Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: Evidence for a susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:3918-3922, 1994.
8. BERSANI G, VALERI M, CAVALLARI S, PIAZZAA, CIANI N, CASCANI CU: The HLA system as a genetic marker

- of affective disorders: reports on a population from central Italy, with comments on methodology. *Biol Psychiatry*, 20:1328-31, 1985.
9. BERTELSEN A, HARVALD B, HAUGE M: A danish twin study of manic-depressive disorders. *Brit J Psychiatry*, 130:330-51, 1977.
 10. BUCHER KD, ELSTON RC, GREEN R, WHYBROW P, HELZER J, REICH T, CLAYTON P, WINOKUR G: The transmission of manic-depressive illness: II. Segregation analysis of three sets of family data. *J Psychiat Res*, 16:65-78, 1981.
 11. CADORET RJ: Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *Am J Psychiatry*, 135:463-66, 1978.
 12. COON H, HOFF M, HOLIK J, HADLEY D, FANG N, REIMHERR F: Analysis of chromosome 18 DNA markers in multiplex pedigrees with manic depression. *Biol Psychiatr*, 39:689-96, 1996.
 13. CRADDOCK N, MCKEON P, MOORHEAD S y cols: Expanded CAG/CTG repeats in bipolar disorder: No correlation with phenotypic measures of illness severity. *Biol Psychiatry*, 42:876-881, 1997.
 14. DAWSON E, GILL M, CURTIS D, CASTLE D, HUNT N, MURRAY R, POWELL J: Genetic association between alleles of pancreatic phospholipase A2 gene and bipolar affective disorder. *Psychiatric Genetics*, 5:177-180, 1995.
 15. DE BRUYN A, SOUREY D, MENDELBAUM K, MENDELEWICZ J, VAN BROECKHOVEN C: Linkage analysis of families with bipolar illness and chromosome 18 markers. *Biol Psychiatr*, 39:679-88, 1996.
 16. DSM-IV: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Asociación Psiquiátrica Americana. Edit Masson, S. A. 1era. edición Barcelona, 1995.
 17. EGELAND JA, GERHARD D: Bipolar affective disorder linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature*, 325:783-787, 1987.
 18. FREIMER NB, REUS VI, ESCAMILLA MA, MCINNES LA, SPESNY M, LEON P: Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nat Genet*, 12:436-41, 1996.
 19. FREMMING GH: *The Expectation of Mental Infirmity in a Sample of the Danish Population*. Cassell, Londres, 1951.
 20. GERSHON ES, BARON M, LECKMAN JF: Genetic models of the transmission of affective disorders. *J Psychiat Res*, 12:301-317, 1975.
 21. GOLDIN LR, CLERGEX-DARPOUX F, GERSHON ES: Relationship of HLA to major affective disorder not supported. *Psychiatry Research*, 7:29-45, 1982.
 22. GUTIERREZ B, BERTRANPETIT J, GUILLAMAT R, VALLES V, ARRANZ M, KERWIN R, FAÑANAS L: Association analysis of the catechol O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*, 154(1):113-115, 1997.
 23. GUY C, BOWEN T, DANIELS J y cols: Exclusion of expansion of 50 CAG/CTG trinucleotide repeats in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 154(8):1146-1147, 1997.
 24. HELZER JE, WINOKUR G: A family interview study of male manic depressives. *Arch Gen Psychiatry*, 31:73-76, 1974.
 25. HODGKINSON S, SHERRINGTON R: Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression. *Nature*, 325:805-806, 1987.
 26. HUMM DG: Mental disorders in sibs. *Am J Psychiatry*, 89:239-284, 1932.
 27. INAYAMA Y, YONEDA H, SAKAI T, ISHIDA T, KOBAYASHI S, NONOMURA Y, KONO Y, KOH J, ASABA H: Lack of association between bipolar affective disorder and tyrosine hydroxylase DNA marker. *Am J Med Genet*, 48(2):87-89, 1993.
 28. JOHNSON GFS, HUNT GE, ROBERTSON S, DORANT J: A linkage study of manic-depressive disorders with HLA antigens, blood groups, serum proteins, and red cell enzymes. *J Affective Disorder*, 3:43-58, 1981.
 29. KALLMAN FJ: Genetic principles in manic-depressive psychoses. En: *Depression*. Hoch PH, Zubin J (eds). Grune and Stratton, Nueva York.
 30. KATO T, STINE C, MCMAHON FJ, CROWE RR: Increased levels of mitochondrial DNA deletion in the brain of patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 42:871-875, 1997.
 31. KELSÖE J, GINNS E: Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish. *Nature*, 342:238-243, 1989.
 32. KIDD KK, EGELAND JA, MOLTHAN L, PAULS DL, KRUGER SD, MESSNER KH: Amish study: IV. Genetic linkage study of pedigrees of bipolar probands. *Am J Psychiatry*, 141:1042-8, 1984.
 33. KORNER J, FRITZE J, PROPPING P: RFLP alleles at the tyrosine hydroxylase locus: no association found to affective disorders. *Psychiatry Res*, 32(3):275-280, 1990.
 34. LACHMAN HM, KELSÖE J, MORENO L, KATZ S, PAPOLOS DF: Lack of association of catechol-O-methyltransferase (COMT) functional polymorphism in bipolar affective disorder. *Psychiatric Genetics*, 7:13-17, 1997.
 35. LAVORI PW, KELLER MB, ROTH SL: Affective disorders and ABO blood groups: New data and reanalysis of the literature using logistic transformation of proportions. *J Psychiatr Res*, 18:119-129, 1984.
 36. LEBOYER M, MALAFOSSE A, BOULARAND S, CAMPION D, GHEYSEN F, SAMOLYK D, HENRIKSSON B, DENISE E, DES LAURIERS A, LEPINE JP: Tyrosine hydroxylase polymorphisms associated with manic-depressive illness. *Lancet*, 335(8699):1219, 1990.
 37. LIM LC, NOTHEN MM, KORNER J, RIETSCHEL M, CASTLE D, HUNT N, PROPPING P, MURRAY R, GILL M: No evidence of association between dopamine D4 receptor variants and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet*, 54(3):259-263, 1994.
 38. LIM LC, POWELL JF, MURRAY R, GILL M: Monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 54(6):1122-1124, 1994.
 39. MAIER W, HALIMAYER J, ZILL P, BONDY B, LICHTERMANN D, ACKENHEIL M: Linkage analysis between pericentromeric markers on chromosome 18 and bipolar disorder: a replication test. *Psychiatr Res*, 59:7-15, 1995.
 40. MCINNIS MG, MCMAHON FJ, CHASE GA, SIMPSON SG, ROSS CA, DE PAULO R JR: Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 53:385-390, 1993.
 41. MELONI R, LAURENT C, CAMPION D, BEN HADJALI B, THIBAUT F, DOLLFUS S, PETIT M, SAMOLYK D, MARTINEZ M, POIRIER MF y cols.: A rare allele of a microsatellite located in the tyrosine hydroxylase gene found in schizophrenic patients. *CR Acad Sci III*, 318(7):803-809, 1995.
 42. MENDELEWICZ J, RAINER JD: Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature*, 268:327-329, 1977.
 43. MENDELEWICZ J, SEVY S: Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression. *Lancet*, 30(1):1230-1232, 1987.
 44. MENDELEWICZ J, RAINER JD: Morbidity risk and genetic transmission in manic-depressive illness. *Am J Hum Genet*, 26:692-701, 1974.
 45. MENDELEWICZ J, VERNANCK PMP: Cell membrane anomaly as a genetic marker for manic-depressive illness. *Am J Psychiatr*, 138:119, 1981.
 46. NICOLINI H, CAMARENA B, DE LA FUENTE JR: Mapeo cromosómico molecular en enfermedades psiquiátricas. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina*, 39(1):45-49, 1993.
 47. NOTHEN M, KORNER J, LANCZIK M, FRITZE J, PROPPING P: Tyrosine hydroxylase polymorphisms and manic-depressive illness. *Lancet*, 336(8714):575, 1990.
 48. NOTHEN MM, ERDMANN J, KORNER J, LANCZIK M, FRITZE J, FIMMERS R, GRANDY DK, O'DOWD B, PROPPING P: Lack of association between dopamine D1 and D2 receptor genes and bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*, 149(2):199-201, 1992.
 49. O'DONOVAN MC, GUY C, CRADDOCK N y cols.: Confirmation of association between expanded CAG/CTG repeats and both schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 26:1145-1153, 1996.

50. O'NEIL J, BRYNJOLFSSON J, CURTIS D y cols.: Testing the hypothesis for genomic imprinting and anticipation in bipolar and related unipolar affective disorder. *Psychiatr Genetics*, 3(3):151, 1993.
51. PARSIAN A, TODD RD: Bipolar disorder and the pseudoautosomal region: an association study. *Am J Med Genet*, 54(1):5-7, 1994.
52. PERRIS C: A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatrica Scand*, 42(supl 194):1-188, 1966.
53. PETRONIS A, KENNEDY JL: Unstable genes-unstable mind? *Am J Psychiatry*, 152(2):164-172, 1995.
54. POLLIN W, ALLEN MG, HOFFER A, STANBENAU JR, HRUBEC Z: Psychopathology in 15,909 pairs of veteran twins: evidence for a genetic factor in the pathogenesis of schizophrenia and its relative absence in psychoneurosis. *Am J Psychiatry*, 126:597-610, 1969.
55. POLLOCK HM, MALZBERG B, FULLER RG: *Hereditary and Environmental Factors in the Causation of Manic-Depressive Psychoses and Dementia Praecox*. State Hospital Press, Utica, 1939.
56. RIMER Z, ARATO M: ABO blood groups in manic-depressive patients. *J Affective Disorder*, 3:1, 1981.
57. ROSLER M, BELLAIRE W, GRESSNICH N, GIANNITISIS D, JAROVICI A: HLA antigens in schizophrenia, major depressive disorder, and schizoaffective disorder. *Med Microbiol Immunol*, 172:57-65, 1983.
58. SHAIKH S, BALL D, CRADDOCK N, CASTLE D, HUNT N, MANT R, OWEN M, COLLIER D, GILL M: The dopamine D3 receptor gene, no association with bipolar affective disorder. *J Med Genet*, 30(4):308-309, 1993.
59. SHANSKE AL, SHANSKE S, SILVESTRI G y cols.: MELAS point mutation with unusual clinical presentation. *Neuromusc Disord*, 3:191-193, 1993.
60. SHAPIRO RW, RYDER LP, SVEJGAARDA, FARAELSEN OJ: HLA antigens and manic-depressive disorder: further evidence of an association. *Psychological Medicine*, 7:387-396, 1977.
61. SJOGREN T: Genetic-statistical and psychiatric investigations of a west swedish population. *Acta Psychiatr Neurol (Supl)*:52, 1948.
62. SLATER E: The inheritance of manic-depressive insanity and its relation to mental defect. *J Ment Sci*, 82:626-634, 1936.
63. SMERALDI E, NEGRI F, MELICA AM, SCORZA-SMERALDI R: HLA system and affective disorders. A sibship genetic study. *Tissue Antigens*, 12:270-274, 1978.
64. STENSTEDT A: *A Study in Manic-depressive Psychoses*. Clinical, Social and Genetic Investigations. Karolinska Institutet, Estocolmo, 1962.
65. STINE OC, XU J, KOSKELAR, MCMAHON FJ, GSCHWEND M, FRIDDLE C: Evidence for linkage of bipolar disorder to chromosome 18 with a parent-of-origin effect. *Am J Hum Genet*, 57:1384-1394, 1995.
66. STEWART JB, NAYLOR GJ: Manic-depressive psychosis in a patient with mitochondrial myopathy- A case report. *Med Sci Res*, 18:265-266, 1990.
67. SUAREZ BK, CROUGHAN J: Is the major histocompatibility complex linked to genes that increase susceptibility to affective disorder? A critical appraisal. *Psychiatry Research*, 7:19-27, 1982.
68. SWEENEY MG, BUNDEY S, BROCKINGTON M y cols.: Mitochondrial myopathy associated with sudden death in young adults and a novel mutation in the mitochondrial DNA leucine transfer RNA (uuR) gene. *Q J Med*, 86:709-713, 1993.
69. TANNA VL, GO RCP, WINOKUR G, ELSTON RC: Possible linkage between X-Haptoglobin (Hp) and depression spectrum disease. *Neuropsychobiology*, 5:102-113, 1979.
70. TARGUM SD, GERSHON ES, VAN EERDEWEGH M, ROGENTINE N: Human leukocyte antigen system not closely linked to or associated with bipolar manic-depressive illness. *Biological Psychiatry*, 14:615-636, 1979.
71. TEMPLE H, DUPONT B, SHOPSIN B: Histocompatibility studies in an affectively ill jewish population. En: *Genetic Aspects of Affect Illness*. Mendlewicz J, Shopsin B (eds.). 45-53, Spectrum Publications, Nueva York, 1979.
72. TRZEBIATOWSKA-TRZECIAK O: Genetic analysis of unipolar and bipolar endogenous affective psychoses. *Brit J Psychiatr*, 131:478-485, 1977.
73. TSUANG MT, FARAONE S: *The Genetics of Mood Disorders*. The John Hopkins University Press, Boston, 1990.
74. TSUANG MT, WINOKUR G, CROWE RR: Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions. *Brit J Psychiatry*, 137:497-504, 1980.
75. TSUANG MT, FARAONE SV, FLEMMING JA: Family transmission of mayor affective disorders: Is there evidence supporting the distinction between unipolar and bipolar disorders? *Brit J Psychiatr*, 146:268-271, 1985.
76. TURECKI G, ROULEAU GA, MARI JJ, MORGAN K: A systematic evaluation of linkage studies in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 93:317-326, 1996.
77. TURNER WJ, KING S: BPD2 an autosomal dominant form of bipolar affective disorder. *Biol Psychiatr*, 18:63-87, 1981.
78. WALLACE DC: A new manifestation of Leber's disease and nex explanation for the agency responsible for its unusual pattern of inheritance. *Brain*, 93:121-132, 1970.
79. WEISSMAN MM, GERSHON ES, KIDD KK, PRUSOFF BA, LECKMAN JF, DIBBLE E, HAMOVIT J, THOMPSON WD, PAULS DL, GUROFF JJ: Psychaitric disorders in the relatives of probans with affective disorders: The Yale-NIMH collaborative family study. *Arch Gen Psychiatry*, 41:13-21, 1984.
80. WENDER PH, KETY SS, ROSENTHAL D, SCHULSINGER F, ORTMANN J, LUNDE I: Psychlatic disorders in the biological and adoptive families and adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43:923-929, 1986.
81. WINOKUR G, TANNA VL: Possible roles of X-linked dominant factor in manic-depressive disease. *Diseases of the Nervous System*, 30:89-94, 1969.
82. YONEDA H, SAKAI T, ISHIDA T, INAYAMAY, NONOMURA Y, KONO Y, ASABA H: An association between manic-depressive illness and a pseudoautosomal DNA marker. *Am J Hum Genet*, 51(5):1172-1173, 1992.