Relación entre el polimorfismo ANK3 (rs10994336) y el desempeño en pruebas neuropsicológicas en pacientes con trastorno afectivo bipolar. Una sub-muestra colombiana

Ana María Romero Ibagón

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias

Bogotá, Colombia

2020

Relación entre el polimorfismo ANK3 (rs10994336) y el desempeño en pruebas neuropsicológicas en pacientes con trastorno afectivo bipolar. Una sub-muestra colombiana

Ana María Romero Ibagón

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Neurociencias

Director:

MS. Humberto Arboleda Granados

Codirector:

MS. Rafael Vásquez Rojas

Línea de Investigación:

Neurociencias

Grupo de Investigación:

Grupo de Neurociencias

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias

Bogotá, Colombia

2020

Esta investigación está dedicada a mis padres que me han enseñado a perseverar en cada uno de mis sueños.
A mis hermanos, quienes son ejemplo de disciplina y dedicación a la profesión.

Y a cada una de las personas y pacientes que me han acercado al ámbito de las neurociencias para descubrir qué es aquello que nos hace humanos.
A todos ellos, muchas gracias.

Agradecimientos

Agradezco al profesor Humberto Arboleda por todo el apoyo, dedicación y paciencia al escuchar cada una de mis dudas y guiarme en el proceso investigativo. Sin su apoyo esto no habría sido posible.

Agradezco a la Asociación Colombiana de Bipolares y a la Dra. Myriam Jimeno quien me brindó la confianza y apoyo para de esta manera invitar a los pacientes con TAB a participar en este estudio.

También quisiera agradecer a Gabriela Concha por todo su apoyo en las actividades académicas en el laboratorio, las cuales me ayudaron a solucionar mis dudas e inquietudes en un área que era poco explorada para mí. Me brindó una guía, para comprender mejor la genética humana y poder desarrollar adecuadamente este proyecto investigativo.

Agradezco a mis amigos y colegas profesionales en psicología, quienes me motivaron en aquellos momentos más difíciles y donde más lo necesitaba, gracias a sus consejos logré sobrellevar las adversidades.

Nuevamente gracias a mi familia por todo su apoyo, ellos son el motor que me impulsa a seguir creciendo a nivel profesional.

Resumen

El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) es una enfermedad neuropsiquiátrica que genera una serie de afectaciones cognitivas que pueden estar relacionadas a variantes genéticas poco estudiadas en la población bogotana.

Debido a esto, el objetivo de este estudio fue analizar la relación entre SNP del gen ANK3 (rs10994336) y el TAB en una sub muestra de pacientes residentes en Bogotá. Para esto, se realizó un estudio descriptivo- comparativo de corte transversal en una población de 27 sujetos con TAB y 25 sujetos control pareados por edad, sexo y escolaridad. A todos los participantes se les realizó una completa valoración por neuropsicología, la construcción de un genograma con los antecedentes médicos en tres líneas generacionales y una toma de muestra de sangre para el análisis genético.

Se observó que los pacientes con TAB tienen un desempeño significativamente menor a los sujetos control en tareas que miden la velocidad de procesamiento y la memoria anterógrada. Se encontró que los sujetos con TAB tienen un mayor número de antecedentes de enfermedades psiquiátricas en las tres generaciones familiares en relación a los sujetos control. No se encontró ninguna asociación del SNP estudiado con de las variables clínicas y familiares estudiadas.

Se concluye que el perfil cognitivo del TAB en periodos de eutimia involucra una afectación en procesos ejecutivos y amnésicos. Sin embargo, esta afectación no se relación con el SNP estudiado, aunque siguen existiendo un componente genético que se puede observar por medio de los antecedentes de enfermedades psiquiátricas en las familias de los pacientes.

Palabras clave: trastorno afectivo bipolar, cognición, neuropsicología, polimorfismo, gen ANK3.

Abstract

Bipolar Affective Disorder (TAB) is a neuropsychiatric disease that generates a series of cognitive disorders that may be related to genetic variants little studied in the Bogota population.

Due to this, the objective of this study was to analyze the relationship between SNP of the ANK3 gene (rs10994336) and the TAB in a sub-sample of patients residing in Bogotá. For this, a descriptive-comparative cross-sectional study was carried out in a population of 27 subjects with TAB and 25 control subjects matched by age, sex and education. All participants underwent a complete evaluation by neuropsychology, the genogram construction with the medical history of three generational lines and a blood sample for genetic analysis.

Was found that patients with TAB have significantly lower performance than control subjects in tasks that measure speed process and long term memory. The subjects with TAB were found to have a greater number of medical history of psychiatric illnesses in the three family generations in relation to control subjects. No association of the SNP studied with the clinical and family variables studied was found.

It is concluded that the cognitive profile of TAB in periods of euthymia involves an affectation in executive and amnesic processes. However, this affectation is not related to the SNP studied, although there is still a genetic component that can be observed through the history of psychiatric diseases in patient's families.

Keywords: Bipolar affective disorder, Cognition, Neuropsychology, Polymorphism, ANK3 gene.

Contenido

Pág.

Resumen ..... **V**

Lista de figuras **9**

Lista de tablas ..... **XI**

1. Marco Referencial **12**

1.1 Planteamiento del Problema 12
1.2 Pregunta de Investigación 14
1.3 Justificación 14
1.4 Objetivos 17
1.4.1 Objetivo General 17
1.4.2 Objetivos Específicos 17

2. Marco Teórico **18**

2.1 Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) 18
2.1.1 Aspectos Generales 18
2.1.2 Aspectos Sociodemográficos 21
2.2 Alteraciones Cognitivas, Neuropatológicas y Fisiopatológicas del TAB 23
2.2.1 Dominios Cognitivos Afectados 23
2.2.2 Alteraciones Neuropatológicas y Fisiopatológicas 30
2.3 Genética del TAB 34
2.3.1 Heredabilidad y Comorbilidad 34
2.3.2 ANK3 y su relación con TAB 36

3. Diseño Metodológico **40**

3.1 Tipo y Diseño de Estudio 40
3.2 Determinación de la Variante Genética (SNP) 40
3.3 Hipótesis 41
3.4 Participantes 41
3.4.1 Grupo de Pacientes con TAB 41
3.4.2 Grupo Control 42
3.5 Procedimientos 43
3.5.1 Procedimiento para Extracción y Genotipificación 45
3.5.2 Valoración Neuropsicológica 46
3.5.3 Aspectos Éticos 51

3.5.4 Análisis Estadísticos 52
3.5.5 Resultados Esperados 54
3.5.6 Impacto Social y Científico 55

4. Resultados 56

4.1 Análisis sociodemográficos 56
4.2 Perfil neuropsicológico 62
4.2.1 Memoria anterógrada verbal y visual 62
4.2.2 Memoria de trabajo 65
4.2.3 Fluidez verbal 67
4.2.4 Atención y velocidad de procesamiento 68
4.2.5 Habilidades visuoconstruccionales 70
4.2.6 Funciones ejecutivas 71
4.2.7 Cognición social 75
4.3 Resultados de Estudios Genéticos 76
4.3.1 Análisis de asociación 77
4.3.2 Perfil neuropsicológico y genotipo 78
4.4 Análisis de antecedentes familiares 80
4.4.1 1ra Generación 81
4.4.2 2da Generación 85
4.4.3 3ra Generación 90
4.5 Análisis de Antecedentes Familiares y Genotipo 94

5. Discusión 95

5.1 Perfil Sociodemográfico 97
5.2 Perfil Neuropsicológico 99
5.3 Herencia y Genotipo 101

6. Conclusiones 104

A. Anexo: Consentimiento Informado 106

B. Anexo: Genogramas 107

C. Anexo: Extracción de ADN (QIAamp DNA Mini Blood Kit) 157

D. Anexo: Amplificación por PCR en Tiempo Real 159

Bibliografía 162

Lista de figuras

Pág.

Figura 2-1. Esquema de las redes límbicas anteriores como un modelo explicativo de la expresión del TAB (41) ... 31
Figura 2-2. Rol de la mitocondria en la señalización de calcio a nivel intracelular (42) .. 33
Figura 2-3. Estructura del gen ANK3 (20) ... 36
Figura 3-1. División de los grupos que componen la muestra ... 41
Figura 3-2. Diagrama del procedimiento clínico con cada sujeto ... 44
Figura 4-1. Antecedentes patológicos población ... 59
Figura 4-2. Plan farmacológico de sujetos con TAB ... 60
Figura 4-3. Tipología de los psicofármacos ... 61
Figura 4-4. Media de desempeño en el test CVLT ... 64
Figura 4-5. Media de desempeño en el recobro de la figura compleja de rey ... 65
Figura 4-6. Media de desempeño en los test retención de dígitos y cubos de corsi ... 66
Figura 4-7. Media de desempeño en el PASAT ... 66
Figura 4-8. Media de desempeño en el test de fluidez verbal ... 68
Figura 4-9. Media de desempeño en el TMT-A y B y el test de dígito símbolo ... 69
Figura 4-10. Media de tiempo en el TMT-A y B ... 69
Figura 4-11. Media de desempeño en el test de la figura compleja del rey ... 71
Figura 4-12. Media de desempeño en el test de la figura compleja de rey ... 71
Figura 4-13. Media de desempeño en los test de Stroop ... 72
Figura 4-14. Media de desempeño en el Test de Wisconsin Card Sorting ... 73
Figura 4-15. Media de desempeño en el test de la Torre de Londres ... 74
Figura 4-16. Media del tiempo en el test de la Torre de Londres ... 75
Figura 4-17. Media de desempeño del TASIT y Faux Pas Test ... 76
Figura 4-18. Distribución de enfermedades psiquiátricas en la 1ra generación de sujetos con TAB ... 82
Figura 4-19. Distribución de otro tipo de enfermedades en la 1ra generación de sujetos con TAB ... 83
Figura 4-20. Distribución de enfermedades psiquiátricas en la 1ra generación de sujetos control ... 83
Figura 4-21. Distribución de enfermedades neurológicas en la 1ra generación de sujetos control ... 84
Figura 4-22. Distribución de otro tipo de enfermedades en la 1ra generación de sujetos control ... 85

Figura 4-23. Distribución de enfermedades psiquiátricas en la 2da generación de sujetos con TAB 86
Figura 4-24. Distribución de enfermedades neurológicas en la 2da generación de sujetos con TAB 87
Figura 4-25. Distribución de otras enfermedades en la 2da generación de sujetos con TAB 88
Figura 4-26. Distribución de enfermedades psiquiátricas en la 2da generación de sujetos control 88
Figura 4-27. Distribución de enfermedades neurológicas en la 2da generación de sujetos control 89
Figura 4-28. Distribución de otras enfermedades en la 2da generación de sujetos control 90
Figura 4-29. Distribución de enfermedades psiquiátricas en la 3ra generación de sujetos con TAB. 91
Figura 4-30. Distribución de enfermedades neurológicas en la 3ra generación de sujetos con TAB 92
Figura 4-31. Distribución de otras enfermedades en la 3ra generación de sujetos con TAB 92
Figura 4-32. Distribución de enfermedades neurológicas en la 3ra generación de sujetos control 93
Figura 4-33. Distribución de otras enfermedades en la 3ra generación de sujetos control 93

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1-1. Prevalencia del TAB en otros países 14
Tabla 1-2. Prevalencia del TAB tipo I y II en población adulta colombiana (1) 15
Tabla 3-1. Variante genética (SNP) 40
Tabla 3-2. Descripción Pruebas de Tamizaje 47
Tabla 3-3. Descripción Pruebas Neuropsicológicas 48
Tabla 4-1. Muestra Poblacional 56
Tabla 4-2. Edad de la población 57
Tabla 4-3. Escolaridad de la población 57
Tabla 4-4. Características de los sujetos con TAB 58
Tabla 4-5. Antecedentes familiares de la población 62
Tabla 4-6. Prueba de hipótesis CVLT y Recobro Figura Compleja de Rey 63
Tabla 4-7. Prueba de hipótesis retención de dígitos y cubos de corsi 65
Tabla 4-8. Prueba de hipótesis fluidez verbal 67
Tabla 4-9. Prueba de hipótesis TMT-A y B y test de dígito símbolo 69
Tabla 4-10. Prueba de hipótesis Figura Compleja de Rey 70
Tabla 4-11. Prueba de hipótesis Test de Stroop 72
Tabla 4-12. Prueba de hipótesis Test de Wisconsin Card Sorting 72
Tabla 4-13. Prueba de hipótesis Test de la Torre de Londres 74
Tabla 4-14. Prueba de hipótesis TASIT y Faux Pas Test 75
Tabla 4-15. Distribución de frecuencias genotípicas 76
Tabla 4-16. Distribución de frecuencias alélicas 77
Tabla 4-17. Equilibrio de Hardy Weiberg 77
Tabla 4-18. Análisis de asociación – casos vs. controles 78
Tabla 4-19. Prueba de hipótesis desempeño neuropsicológico y genética 78
Tabla 4-20. Prueba de diferencia de proporciones 1ra generación 81
Tabla 4-21. Prueba de diferencia de proporciones 2da generación 85
Tabla 4-22. Prueba de diferencia de proporciones 3ra generación 91
Tabla 4-23. Prueba de diferencia de proporciones según genotipo 94

1. Marco Referencial

1.1 Planteamiento del Problema

El Transtorno Afectivo Bipolar (TAB) es una patología psiquiátrica caracterizada por cambios en estado de ánimo que pueden ir desde episodios de manía o hipomanía a episodios de depresión y que generan una afectación en la calidad de vida de quienes la padecen. (1)(26)(2)(3)

Según el DSM-5 el TAB se divide en diferentes sub-tipos dentro de los que se encuentran el trastorno afectivo bipolar I (TAB-I), el trastorno afectivo bipolar II (TAB-II), el trastorno ciclotímico, el trastorno bipolar y relacionados inducidos por sustancias/medicamentos y el trastorno bipolar y trastornos relacionados debido a otra afección médica. Hay una clasificación para aquellos cuadros bipolares que no cumplen todas las características y se denominan como otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado o no especificado (46).

Esta patología es de gran interés a nivel investigativo debido a su alta complejidad y el gran impacto a nivel social, cultural y económico que provoca en los pacientes, en los familiares de personas que la padecen, así como su impacto en los sistemas de salud y económicos de un país. Al ser una patología en la que interfieren una gran cantidad de factores clínicos (síntomas propios de la enfermedad) y sociales (estigma social de la patología) se ha encontrado que los pacientes tienen una difícil adherencia al tratamiento. (1)

Se ha identificado que esta enfermedad tiene una gran comorbilidad con otras patologías como la esquizofrenia, ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y depresión (1), lo que ha centrado el interés en estudiar los aspectos genéticos que

comparten estas enfermedades. Lo cual es un tema poco investigado en la población colombiana.

Esta patología de igual manera genera en los pacientes un deterioro cognitivo el cual no está limitado únicamente a los episodios de manía o depresión y que ocasiona un impacto en la calidad de vida de los pacientes desde muy temprana edad (2)(3). Los déficits se han centrado principalmente en las funciones ejecutivas, evidenciando fallas en atención, cognición social, procesos de inhibición, planeación, memoria de trabajo y flexibilidad mental (4)(5)(6)(7)(8)(9)(10). Elementos también descritos en enfermedades como ansiedad, esquizofrenia, TDAH y depresión (1)(38)(39). Estas son fallas cognitivas que se han identificado por separado en cada patología y no se han investigado sus relaciones en población colombiana.

Por otro lado, se ha identificado una alta heredabilidad de esta patología en estudios familiares, siendo entre el 8-10% en familia de primera generación. También se ha visto una gran comorbilidad dentro de estas familias con la presencia de otras patologías que como se mencionó antes conservan una similitud clínica y genética poco estudiado en nuestra población (14)(15)(26)(44).

Dadas las similitudes que se han encontrado tanto clínicamente como genéticamente en estas patologías como TAB, TDAH, esquizofrenia, trastorno de ansiedad y depresión, es de gran interés estudiar esta patología por medio de la identificación de la historia familiar de estos pacientes, así como la realización de una completa batería neuropsicológica y genotipificación que permitan encontrar relaciones entre la comorbilidad de la enfermedad, su cognición y un gen de interés.

Este estudio se centrará en analizar pacientes con el Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) con el fin de identificar patrones cognitivos y genéticos que permitan obtener mayor información de esta patología en nuestra población.

1.2 Pregunta de Investigación

¿Qué relaciones existen entre el desempeño cognitivo de pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) con una evolución de la enfermedad entre 1-30 años y la presencia del polimorfismo ANK3 (rs 10994336)?

1.3 Justificación

El TAB es una patología de carácter neuropsiquiátrico que tiene su inicio en la adolescencia. Un 60% de los jóvenes con la enfermedad evidenciaron los primeros síntomas antes de los 18 años (1)(32). Esto le confiere un carácter crónico de afectación a quienes la padecen. Aunque el desarrollo de la patología se da en la adultez temprana, hay elementos que retrasan el adecuado diagnóstico, como la falta de conocimiento de la enfermedad, la vergüenza de consultar a servicios de salud debido al estigma social y la misma varianza de los episodios en la patología (1). Otro elemento que hace que el diagnóstico no se realice en los primeros años de la enfermedad, es que usualmente los pacientes cursan en un principio con síntomas de tipo depresivo, más que con síntomas maniacos o hipomaniacos que suelen aparecer después. Lo que ocasiona que se dé usualmente un manejo por psiquiatría y psicología como un Trastorno Depresivo Mayor (TDM) (11).

Esta patología cuenta con una alta prevalencia a nivel mundial. Según la Encuesta Nacional de Salud Mental 2015 en su revisión bibliográfica se logró obtener datos sobre la prevalencia de esta enfermedad en diferentes partes del mundo, las cuales se resumen en la (Tabla 1-1). En Colombia los datos son similares a los encontrados a nivel mundial y se exponen en la (Tabla 1-2). (1) Ambas tablas fueron construidas con la información brindada en la bibliografía.

Tabla 1-1. Prevalencia del TAB en otros países

País	Año del Estudio	Prevalencia
Brasil	2005	2.1

Bulgaria	2003	0.3
India	2003	0.1
Japón	2002	0.7
Líbano	2002	2.4
México	2001	1.9
Nueva Zelanda	2004	3.9
Rumania	2005	1.8
Estados Unidos	2002	4.4

Tabla 1-2. Prevalencia del TAB tipo I y II en población adulta colombiana (1)

	Hombres	**Mujeres**	**Total**
TAB Tipo I	1.9	0.6	1.3
TAB Tipo II	0.3	0.1	0.2

Adicional a esto, se han identificado factores asociados al desarrollo del TAB dentro de los que se encuentran tener una historia familiar del trastorno, tener un antecedente de un evento traumático, vivir en áreas de escasos recursos y haber sido maltratado en la infancia (1). Estos últimos elementos, dadas las condiciones económicas y sociales de nuestro país, hacen vulnerable a un gran número de jóvenes en nuestra población de desarrollar la patología.

Por otro lado, el TAB se caracteriza por generar un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, debido a su carácter variable e incapacitante durante los estadios depresivos o maniacos. (34) Adicional a esto, es conocido que los pacientes con esta enfermedad tienen una baja adherencia al tratamiento, elemento que se ha considerado tiene implicaciones a largo plazo en la salud del paciente. Un ejemplo de esto es la adherencia tardía al tratamiento, la cual se caracteriza por que el paciente en un inicio no acepta la enfermedad, no sigue las instrucciones médicas y luego de presentar algunas recaídas reconoce su afectación y decide comenzar el tratamiento. En este tipo de baja adherencia se presenta un fenómeno de aceleración/agravamiento del curso (kindling) con

la posible presentación de un deterioro cognitivo, asociado al número de episodios previos a iniciar el tratamiento, en especial a aquellos maníacos (12).

El deterioro cognitivo que acompaña a estos pacientes se ha estudiado recientemente. Algunos estudios han identificado como estos pacientes presentan dificultades en relación a grupos controles en tareas que implican la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo de forma prominente. Sin embargo, también se han identificado que estos pacientes presentan fallas relacionadas a la atención, memoria anterógrada de tipo verbal y funciones ejecutivas de forma general (13). Esta serie de fallas ejecutivas y en memoria principalmente, ocasionan un malestar en el sujeto y hace que en muchas ocasiones deba implementar estrategias compensatorias para lograr desenvolverse en el día a día.

Por otro lado, los estudios de genética en TAB han sido variados, en un principio se miraba la tasa de concordancia de la presencia de la patología en hermanos gemelos monocigotos y dicigóticos (14). Dentro de estos estudios se evidenció que un gemelo monocigoto tiene hasta tres veces más posibilidad de presentar un trastorno del estado de ánimo en relación a un gemelo dicigótico, si el primer gemelo tiene la patología. Gracias a estos estudios también se logró identificar que hay una heredabilidad de TAB entre el 40% -70% en gemelos monocigotos y de 8%-10% en familiares en primera línea generacional (14)(15). Actualmente dado el auge de los estudios de Asociación de Genóma Completo o GWAS por sus siglas en ingles. Se han encontrado una gran cantidad de genes que están involucrados con la patología dentro de los que cabe mencionar TRANK1, ANK3, ODZ4, CACNA1C, y NCAN. (15)

En nuestro país, son pocas las publicaciones sobre la exploración cognitiva y aún más genética del TAB, tampoco se han realizado estudios donde se exploren las relaciones cognitivas y genéticas de otras patologías en familiares de pacientes con TAB. Dada la alta significancia reportada por varios estudios en otras partes del mundo del polimorfismo del gen ANK3 rs10994336y la presencia de TAB se estudiará si se observa el mismo patrón de presencia en nuestra población.

Por otro lado, es importante describir el desempeño cognitivo de estos pacientes, estudiar el posible deterioro por medio de pruebas neuropsicológicas de amplio uso que permiten identificar y caracterizar el perfil cognitivo en áreas como memoria, lenguaje, atención, práxias y funciones ejecutivas entre otros. De igual manera al analizar el perfil cognitivo no

solo en los pacientes, sino también en sus familiares, se podrán identificar relaciones con lo observado previamente en los pacientes y así compararlo con los sujetos sanos, esto en conjunto con el análisis genético permitirá identificar posibles endofenotipos de la enfermedad, así como comorbilidades cognitivas y genéticas con otras patologías.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

Estudiar el Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) y su relación con el polimorfismo del gen ANK3 (rs10994336) en una sub muestra de pacientes residentes en Bogotá.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar el perfil neuropsicológico de una sub muestra de pacientes residentes en Bogotá con TAB.
- Comparar los perfiles neuropsicológicos de una sub muestra de pacientes residentes en Bogotá con TAB y los sujetos controles.
- Genotipificar el polimorfismo del gen ANK3 (rs10994336) en una sub muestra de pacientes residentes en Bogotá con TAB y los sujetos controles.
- Determinarlas frecuencias genotípicas y alélicas del gen ANK3 (rs10994336) en todos los sujetos.

Comparar los resultados del presente estudio con lo encontrado en otras poblaciones

2. Marco Teórico

2.1 Trastorno Afectivo Bipolar (TAB)

2.1.1 Aspectos Generales

El trastorno afectivo bipolar se ha caracterizado por ser un trastorno del estado de ánimo donde existe una alternancia entre episodios maniacos o hipomaniacos y depresivos, separados por periodos de eutimia, donde hay una remisión parcial de los síntomas (36). Los episodios maniacos se identifican por la presencia de un estado de ánimo exaltado, efusivo, donde hay una autoestima inflada, con una baja necesidad de sueño, fuga de ideas y dificultad para concentrarse. Estos síntomas son tan graves que generan un deterioro en el funcionamiento normal de la persona y puede llegar a requerir atención intrahospitalaria. Similar, en los episodios de hipomanía hay una alteración exaltada del estado de ánimo, pero se caracteriza por ser menos disruptivo que un episodio maniaco, y no genera una afectación tan grave en las actividades diarias del sujeto. Por otro lado, el episodio depresivo se caracteriza por un periodo donde hay un ánimo disminuido, con un interés o placer mínimo sobre las cosas. Hay cambios en el peso debido a una baja alimentación o por el contrario aumento del mismo por la necesidad de comer en exceso, puede aparecer insomnio o hiperinsomnio, fatiga o perdida de energía, sentimientos de minusvalía o culpa, y en algunos casos los síntomas son tan disruptivos que se presenta ideación suicida o intentos de suicidio, lo que genera de igual manera tratamiento intrahospitalario (14).

El primer acercamiento a esta patología fue en 1877 gracias a Ewald Hecker quien por primera vez acuño dentro de la psiquiatría el término “ciclotimia” para describir un estado de ánimo variante. Luego, este mismo autor en 1898 publicó un trabajo en el cual describió las características clínicas de esta patología. Por otro lado, y en paralelo Karl Kahlbaum hizo una descripción no solo clínica de la enfermedad, sino también psicopatológica,

detallando el curso de la patología, así como su afectación psicológica y cognitiva. Gracias a esto se le dio el nombre del Síndrome de la Ciclotimia de Kahlbaum –Hecker, el cual se caracterizaba por episodios recurrentes de distímia o depresión y periodos de hipertímia o hipomanía. Esto influiría en los posteriores planteamientos de Emil Kraepelin y la psicosis maniaco-depresiva (16).

Emil Kraepelin estableció una entidad psiquiátrica independiente en relación al trabajo que ya había adelantado Kahlbaum y Hecker, la cual nombro psicosis maniaco-depresiva. Esto enmarco un cambio en la concepción de la patología ya que esta entidad cubría todos los trastornos afectivos descritos, lo que genero un gran inconformismo dentro de los psiquiatras de la época. Dentro de los principales opositores se encontraron Chaslin desde Francia y Wernicke desde Alemania, ya que estos preferían identificar la melancolía como una entidad aparte de la expuesta por Kraepelin (16).

En 1966 surgieron dos psiquiatras que darían nuevamente continuidad a lo planteado por Kraepelin, Jules Angst y Carlo Perris que partiendo cada uno de forma independiente llegaron a la misma conclusión gracias a los avances genéticos y clínicos de la época. Dedujeron que existía una entidad conocida como el trastorno bipolar identificada por los virajes del estado de ánimo que fue descrita de forma clara por Kraepelin, pero también existía el trastorno depresivo unipolar el cual era una entidad independiente de la primera debido a los análisis genéticos, de género, clínicos con el curso de la enfermedad y los antecedentes en la personalidad de los pacientes observados por estos dos autores (16).

Estos hallazgos tuvieron un gran impacto dentro de la comunidad psiquiátrica con la posterior aceptación en diferentes partes del mundo luego de la publicación de la entidad y criterios diagnósticos en el DSM-III en 1980 y posteriormente en el DSM-IV en 1994 y CIE-10 en 1992 (16).

El diagnóstico de esta patología ha presentado algunos cambios entre las diferentes versiones del DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Este trastorno apareció por primera vez en el manual en su tercera edición. Pero hasta la versión IV-TR se había considerado que el TAB hacía parte del capítulo dedicado a los trastornos del ánimo, sin embargo, desde la última edición, en el DSM-5 el trastorno tomó un nuevo capítulo separado y dedicado a los diferentes tipos de TAB. Este capítulo ocupó un lugar

especial entre el capítulo de los trastornos depresivos y el capítulo dedicado al espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Esto se derivó de la compatibilidad en la sintomatología, historia familiar y la genética que existen entre estas enfermedades (26)(46).

En la actualidad y según el DSM-5 existen varios trastornos que hacen parte del trastorno bipolar y relacionados. Dentro de los que se describen el trastorno bipolar tipo I, trastorno bipolar tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar y relacionados debido a otra afección médica, otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado y por último el trastorno bipolar y trastorno relacionado no especificado. A continuación, se describen las características de los diversos tipos de TAB. (26)

Según el DSM-5 los criterios del trastorno bipolar tipo I representan la conceptualización moderna del clásico trastorno maníaco-depresivo o psicosis afectiva que se describió en el siglo XIX, diferenciándose de la descripción clásica sólo en que ni la psicosis, ni la experiencia de un episodio depresivo mayor a lo largo de la vida son requisitos. (26)

Sin embargo, la mayor parte de los individuos cuyos síntomas reúnen los criterios de episodio maníaco sincrónico completo también experimenta episodios depresivos mayores durante el curso de sus vidas. (26) (27)

El trastorno bipolar II, que requiere la presencia a lo largo de la vida de, al menos, un episodio de depresión mayor y, al menos un episodio hipomaníaco, se ha dejado de considerar una afección “más leve” que el trastorno bipolar I, en gran parte por la cantidad de tiempo que los individuos con esta afección pasan con depresión y porque la inestabilidad del humor que experimentan se acompaña normalmente de un importante deterioro del funcionamiento laboral y social. (26)

El diagnóstico de trastorno ciclotímico se realiza en los adultos que experimentan al menos 2 años de periodos tanto hipomaníacos como depresivos sin llegar a cumplir nunca los criterios del episodio de manía, hipomanía o depresión mayor. (26)

Muchas sustancias de abuso, algunas medicaciones y varias afecciones médicas se pueden asociar a fenómenos similares a la manía. Este hecho se reconoce en los diagnósticos de trastorno bipolar y trastorno relacionado inducido por

sustancias/medicamentos, y trastorno bipolar y trastorno relacionado debido a otra afección médica. (26)

El reconocimiento de que muchos individuos, en particular niños, y en menor medida adolescentes experimentan fenómenos similares a cuadros bipolares que no cumplen los criterios del trastorno bipolar I, bipolar II o ciclotímico se refleja en la disponibilidad de la categoría de otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado. (26)

Como se puedo observar el diagnóstico del TAB es de gran dificultad para los especialistas de la salud debido a la duración de los episodios, elemento necesario para así proceder con el diagnóstico y posterior tratamiento para el manejo de los síntomas. Esto genera una mayor demora en la remisión de los síntomas que pueden seguir presentes en un menor grado aún en periodos de eutimia. Sin embargo, no es el único aspecto que se debe considerar en la enfermedad, también está el deterioro cognitivo, el cual es importante estudiar ya que tiene un alto impacto en la funcionalidad del sujeto con TAB, y tiene implicaciones a nivel social, cultural y económico ya que median la calidad de vida de estos pacientes y su interacción con sociedad en general.

2.1.2 Aspectos Sociodemográficos

Se ha encontrado que el TAB afecta aproximadamente a entre el 1-3% de la población mundial (20) (41) (43). Lo cual ha generado un gran interés en su estudio debido al gran número de personas afectadas con esta patología. En nuestro país se ha encontrado que esta enfermedad tiene una prevalencia en personas adultas de 1.3 para TAB Tipo I y de 0.2 para TAB Tipo II (1).

Aunque la prevalencia en otros países aumenta, como en México donde es de 1.9, Brasil 2.1 y Estados Unidos 4.4 (1). Esto no nos excluye de tener a un alto número de pacientes, sin contar aquellos que pueden aún no estar diagnosticados debido a las dificultades en acceso a la salud en nuestro país, lo que podría en realidad aumentar el número de casos en Colombia.

Se considera al TAB una enfermedad crónica ya que tiene inicio en la adolescencia. Se ha reportado que el 60% de los pacientes con TAB-I tuvieron su primer episodio antes de los

18 años. Su duración es usualmente para toda la vida y su grado de afectación igualmente depende del número de episodios que la persona haya presentado. Sin embargo, también se ha reportado una afectación de los pacientes aún en los periodos de eutimia, donde se detectan en menor grado síntomas cognitivos como una disminución en la velocidad de procesamiento y fallas en memoria de trabajo que afectan su calidad de vida (1) (27) (34) (36).

Varios estudios han reportado como estos pacientes presentan dificultades en su esfera social, problemas usualmente secundarios a fallas cognitivas propias de la patología. Algunas de las quejas más reportadas, es la afectación de su trabajo debido a una constante interrupción del mismo, ya sea por fallas atencionales, problemas en la resolución de problemas con otros compañeros, o debido a ausencias al lugar de trabajo secundarias a síntomas incapacitantes en los episodios de la enfermedad u hospitalizaciones. Por otro lado, también se han reportado problemas en el manejo de las relaciones interpersonales o de pareja. Se ha encontrado que los pacientes con TAB tienen mayor riesgo en relación a sujetos sanos a tener una separación, quedar viudo o tener un divorcio (27)(28) (32) (33).

Por otro lado, no solamente los pacientes reportan dificultades. Se ha encontrado que 93% de los familiares de pacientes con TAB ha reportado presentar estrés moderado secundario a problemas del comportamiento que tienen los pacientes o el cuidado de los mismos (27)(29). De igual manera un estudio realizado por Crandall E et al en 2014 encontró que jóvenes universitarios que tenían al menos un padre con TAB o trastorno depresivo mayor tenían mayores dificultades para adaptarse a su ambiente social, así como una mayor carga de cuidado asociada a la enfermedad de sus padres (29)(33).

Otro elemento que es poco considerado a nivel de salud pública es el costo que tiene esta patología, tanto para el sujeto como para el gobierno. Un estudio realizado en población colombiana con TAB encontró que el tratamiento de un paciente con TAB con un seguimiento farmacoterapéutico que incluye (medicamentos, valoración por psicología y consulta por psiquiatría) hacía un gasto total por paciente al año de 492.628 pesos colombianos. Mientras que el costo de la atención secundaria a una hospitalización de un paciente con TAB que tenía recaídas en su tratamiento debido a la falta de seguimiento farmacoterapéutico era de 1’073.453 pesos colombianos. (30) Con esto se concluyó que

es importante la implementación del seguimiento farmacoterapéutico para así tener una mejor adherencia al tratamiento que generen así una disminución en las recaídas y también una reducción en los costos por pacientes. Sin embargo, este es un elemento poco implementado por la salud pública en nuestro país (30).

Por último, otro de los elementos de gran relevancia en esta patología y que cuenta con muy poco estudio es la tasa de suicidio que presentan estos pacientes. En una revisión sistemática sobre este tema realizada por Pompili M et al en 2013 se encontró que existe muy poca información que tenga que ver con una autopsia psicológica de los pacientes que cometían suicidio (1)(31). Sin embargo, de forma general se encontraba que los pacientes con TAB tenían entre 20 y 30 veces más probabilidad de cometer suicidio en relación a la población general (31)(33).

Como ya se ha mencionado algunas de las dificultades a nivel social pueden ser secundarias a las alteraciones cognitivas que genera la patología ya sea en los episodios maniacos o hipomaniacos, depresivos y en menor grado en los periodos de eutimia (33). Por lo que es gran importancia el estudio de las mismas para así identificar posibles focos de atención que permitan una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

2.2 Alteraciones Cognitivas, Neuropatológicas y Fisiopatológicas del TAB

2.2.1 Dominios Cognitivos Afectados

Aunque se ha asociado al TAB con una mejor evolución en el tiempo de los síntomas en relación a otras patologías como la esquizofrenia, también se ha identificado que existe una alteración en la cognición de estos pacientes que va más allá de los estados de manía o de depresión y que también persiste en un menos grado en los periodos de eutimia en esta patología. Esto se ha relacionado a rasgos endofenotípicos de la enfermedad los cuales tiene como característica que son altamente heredables, están asociados a la enfermedad, no dependen del estado clínico del sujeto y co-segregan dentro de la familia (34)(35)

Es importante considerar que existen de igual manera otros factores asociados a la presencia de mayores déficits cognitivos. Estos factores están relacionados con el número de episodios de manía o depresión presentados previamente, así como la duración de la enfermedad desde el diagnóstico y los medicamentos que se hayan y estén consumiendo. Estos elementos juegan un papel relevante dentro de la evaluación neuropsicológica y pueden hacer que se presente un resultado diferente según la variación de cada aspecto. (34).

A continuación, se hará una revisión de los dominios cognitivos que se han visto mayormente afectados por los pacientes con TAB.

▪ Atención

La evaluación de la atención desde la neuropsicología se ha dividido en diferentes aspectos para así hacer más fácil su operacionalización. La atención sostenida, hace referencia al mantenimiento del foco atencional por un considerable lapso de tiempo, este aspecto se ha observado que se encuentra afectado en los pacientes con TAB. Esto se ha corroborado por puntajes por debajo de lo esperado en pruebas que miden este constructo como el Trail Making Test Part A (TMT-A), el Continuous Performance Test (CPT) y el Mackworh ClockTask(35).

Algunos estudios han evaluado pacientes en etapas maníacas de la enfermedad y han encontrado que debido a la inestabilidad para mantener dicho foco atencional incurren en una impulsividad por responder al test lo que genera errores en el mismo. También se han estudiado a estos pacientes en periodos de depresión y se ha visto que tienen un gran número de errores secundarios u omisión de los elementos (34)(35).

Otro de los aspectos relacionados con el desempeño atencional es procesamiento alternante que implica el cambio del foco atencional continuamente para realizar determinada tarea. Estos procesos también pueden verse afectados en esta enfermedad e interfieren el correcto desempeño de los pacientes en pruebas neuropsicológicas como el Trail Making Test Part B (TMT-B) o el Sub-Test Dígito – Símbolo del Weschler Adult Inteligence Scale (WAIS) (34).

Una de las variables de gran interés dentro de la evaluación neuropsicológica en los pacientes con TAB es el desempeño atencional. Los pacientes con esta patología presentan dificultades a nivel académico y laboral pues les cuesta mantener el foco atencional en tareas que resulten operativas y de larga duración. También se presentan quejas relacionadas a la dificultad de retomar una actividad luego de una breve interrupción o realizar dos actividades en simultaneo. Estos aspectos se pueden medir con pruebas como el TMT-A, Retención de Dígitos en Orden Directo del WAIS o Continuous Performance Test, para analizar la atención sostenida. Y el TMT-B o el Sub-Test Dígito – Símbolo del WAIS para observar la atención alternante (34)(35).

- **Memoria de Trabajo**

Algunos estudios se han centrado en déficits en memoria de trabajo de pacientes con TAB. Esta habilidad cognitiva hace referencia a la capacidad que tiene el sujeto de mantener determinada información en línea para usarla y dar solución a un problema o tarea específica. Se ha encontrado que en estados maníacos o depresivos de los pacientes con TAB es donde se ve más afectada ya que interfiere considerablemente en la capacidad del sujeto de llevar el hilo de las ideas, conversaciones y acciones. Varios estudios se han centrado en la evaluación de la memoria de trabajo de tipo verbal y visual con tareas como Dígitos Inverso del WAIS,N-Back Test o Cubos de Corsi (34).

- **Memoria**

Cuando se habla de memoria, usualmente se hace referencia a la capacidad del sujeto de generar nuevos aprendizajes ya sea de tipo verbal o visual, a esto se le conoce de igual manera como memoria anterógrada. Los test que evalúan este aspecto se caracterizan por que el sujeto debe aprender una lista de palabras que tienen una forma de clasificación intrínseca. También existen tareas en las cuales el sujeto debe recobrar los elementos más relevantes de una breve historia contada previamente. (35)

Por otro lado, en relación a la memoria anterógrada visual, usualmente se pide el recobro de un dibujo copiado previamente. Algunos test que permiten evaluar estos aspectos son CVLT (California Verbal Learning Test) el RAVLT (Rey Auditory VerbalLearning Test y el Wechsler Paired Associate Learning (35).

Es importante aclarar que existen varios elementos que se pueden analizar especialmente en la memoria anterógrada verbal, como la codificación de la información, el recobro a corto y largo plazo de forma libre o con clave y el reconocimiento. Estos elementos permiten identificar en donde exactamente se puede encontrar las fallas del sujeto para asegurar un mejor diagnóstico y tratamiento (34) (35).

Como hacen referencia Rojo y Tabáres (2006) y Castañeda M y Tirado E (2008) el equipo de investigación de Cincinnati y por otro lado Barden y su grupo de investigación han estudiado los aspectos de la memoria declarativa en pacientes con TAB y han encontrado que tanto pacientes en periodo de eutimia como pacientes en su mayoría en estado maniaco muestran dificultades en su memoria tanto a corto como a largo plazo para el recobro de la lista de palabras del CVLT. (34) (35).

En el estudio de Cincinnati los investigadores reportaron qué de forma diferencial sólo aquellos que estaban en periodo maníaco presentaban dificultades en el reconocimiento de la información aprendida previamente (34). Otro aspecto relevante que se encontró en el estudio liderado por Barden y su grupo de investigación es que al realizar las tareas de recobro libre de información los pacientes mostraban un mayor número de intrusiones (que en el caso de los periodos de manía se caracterizaban por no tener relación semántica con la lista). Esto sugiere dificultades en el automonitoreo de la información aprendida y retroalimentada, lo cual está relacionado a fallas en el funcionamiento ejecutivo prefrontal (35).

En relación a la memoria anterógrada visual, se ha encontrado está mayormente afectada en las fases agudas de la enfermedad, estos reportes se han hecho evaluando por medio de sub-escalas de memoria visual del WMS y el DMST (Delayed Matching to Sample Test). Aunque las dificultades para la resolución de estas tareas disminuyen en las fases de eutimia de la enfermedad, aún persisten ciertas fallas, que implicaría que son rasgos propios de la patología (34).

Por otro lado, en un estudio que se centró en identificar el progreso del deterioro cognitivo de los pacientes con TAB, se realizaron pruebas neuropsicológicas a 56 personas (entre 60-90 años) en periodo de eutimia diagnosticados previamente con TAB y 44 sujetos

sanos. A todos se les hizo una valoración inicial y 5 años después se realizó una evaluación longitudinal para identificar el cambio en el perfil cognitivo. (49)

En este estudio encontraron que a pesar de que todos los sujetos con TAB tuvieron un peor desempeño en todos los dominios cognitivos en comparación con los sujetos sanos, no hubo un declive cognitivo significativo en el tiempo. Es decir que el declive cognitivo con el paso del tiempo de los sujetos con TAB era casi el mismo declive cognitivo de los sujetos sanos. (49).

En general y según lo descrito por varios autores, en los periodos de manía hay fallas en el recobro libre de información a corto y largo plazo, con un mayor número de intrusiones sin relación semántica, así como errores en el reconocimiento de la información. También se han identificado fallas en la memoria anterógrada visual, pero estas se relacionan a periodos agudos de la patología. En los periodos de eutimia y depresión también se han logrado identificar fallas, pero en menor medida para el recobro libre de la información (34) (35).

Es importante considerar también que existen otros elementos que están mediando en la capacidad de generar nuevos aprendizajes, como la memoria de trabajo y la atención. Si estos aspectos cognitivos están previamente afectados por la patología van a interferir por tanto en los procesos de memoria anterógrada afectando los resultados del sujeto.

▪ Funciones Ejecutivas

Las funciones ejecutivas son una serie de procesos cognitivos de orden superior que permiten al sujeto planificar, realizar juicios, organizar información, regular e inhibir conductas y evaluar el comportamiento propio de otros para así responder de forma adecuada al medio ambiente (35). Las pruebas neuropsicológicas que más se han utilizado para evaluar este aspecto son el TL (Tower of London Test), el Brown-Petersen Paradigm, el WCST (Wisconsin Card Sorting Test), el Stroop Color-Word Interference Test, el Pased Auditory Serial Addition Test (PASAT) y el FAS (Controlled Oral Word Association Test). (35).

Aunque existen algunas contradicciones en los hallazgos de varios estudios en relación a las fallas existentes entre episodios de manía, depresión e eutimia. En general, autores

como Rojo y Tabarés (2006) han identificado que cuando los sujetos con TAB se encuentran en periodos de manía hay mayor afectación en procesos que involucran la flexibilidad mental evaluada por medio del test WCST. (35).

Los pacientes en episodios depresivos muestran más fallas en la fluidez verbal de tipo fonológico, así como fallas en la flexibilidad mental y toma de decisiones. Por otro lado, los pacientes en periodo de eutimia si bien muestran un mejor desempeño en pruebas cognitivas que aquellos que se encuentran en periodos de manía o depresión, también tienen fallas en comparación con sujetos sanos en tareas de velocidad de procesamiento, fluidez verbal de tipo semántico y mayor presencia de errores perseverativos (34) (35).

▪ Cognición Social

Uno de los aspectos que ha sido estudiado recientemente dentro de esta patología es la cognición social debido la afectación en las relaciones sociales que se ha visto tienen pacientes con TAB, el cual es similar a lo encontrado en pacientes con esquizofrenia, pero en un menor grado (39).

La cognición social, hace referencia al "… conjunto de operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, como percibir, interpretar y generar respuestas ante las intenciones, emociones, tendencias y comportamientos de otros" (37, p. 14). Desde esta perspectiva se tienen en cuenta los siguientes factores: teoría de la mente, percepción social, conocimiento social, tendencia o sesgo de atribución y el procesamiento emocional (37).

Dentro de un meta-análisis realizado por Bora E y Pantelis C. (2016). se encontró que los test más comunes para evaluar aspectos relacionados a la cognición social son el RMET (The Reading the Mind in the EyesTask), el Faux Pas Recognition o el TASIT (The Awareness of Social Inference Test) (39). Estas tareas están relacionadas a la medición de la teoría de la mente, que hace referencia a la capacidad que tienen las personas de inferir las intenciones, creencias y tendencias de otras personas (37).

Algunos estudios han hecho énfasis en estudiar aspectos emocionales como la inteligencia emocional. En el estudio realizado por Varoa C et al (2017) se aplicó el MSCEIT (Mayer-

Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test) a una muestra de 134 pacientes con TAB-I y II en periodo de eutimia. Dentro de este estudio se encontró que la mayoría de los sujetos presentaban un desempeño normal en el test MSCEIT lo cual puede ser contradictorio en relación a otros estudios similares, sin embargo, los autores hacían referencia a la importancia de realizar un estudio longitudinal que permita identificar los cambios o posibles declives con el pasar del tiempo (38).

Otro de los estudios de gran interés relacionado a la medición de la cognición social fue el liderado por Bora E y Özerdem A. (2017). En el cual hicieron un meta-análisis de los estudios que analizaban no solamente a pacientes con TAB sino también sus familiares sanos en primera línea generacional. Estos se evaluaron con pruebas centradas en la teoría de la mente y reconocimiento de las emociones en el rostro, y se logró identificar que los familiares en primera generación de los pacientes con TAB tenían un menor desempeño en estas tareas (en especial teoría de la mente) en relación a los sujetos sanos sin parientes con TAB. Sin embargo, el tamaño del efecto de este estudio es bajo d= 0.17 lo cual es importante tener presente (40).

En general, el estudio del perfil cognitivo en pacientes con TAB resulta de gran relevancia no sólo para la identificación de rasgos endofenotípicos de la patología, sino también para lograr un balance en posibles variables que estén influyendo en ese deterioro, como la medicación. Es de gran relevancia hacer un seguimiento longitudinal de la medicación, los síntomas positivos y negativos, así como la cognición para lograr con esto determinar cambios cognitivos secundarios a los episodios, los psicofármacos o a la misma duración de la enfermedad.

En general, a pesar de que no existen estudios que comparen el estado cognitivo previo y posterior al diagnóstico de TAB. Un gran número de trabajos han observado el perfil neurocognitivo de estos pacientes, identificando el deterioro a largo plazo, su relación con el tipo de episodios y logrando así observar que el dominio cognitivo más frecuentemente afectado es el control ejecutivo, que involucra áreas que manejan la inhibición, la memoria de trabajo y la cognición social, lo que genera como resultado fallas de atención y dificultades en el ámbito social principalmente y en algunas ocasiones dificultades en la consolidación y recobro de la información de forma libre, que sería secundarias a la falta de control ejecutivo central (34)(48). Por otro lado, es importante analizar no sólo los

aspectos cognitivos que se ven implicados en la patología, sino también aquellos neurológicos y fisiológicos que intervienen en ella.

2.2.2 Alteraciones Neuropatológicas y Fisiopatológicas

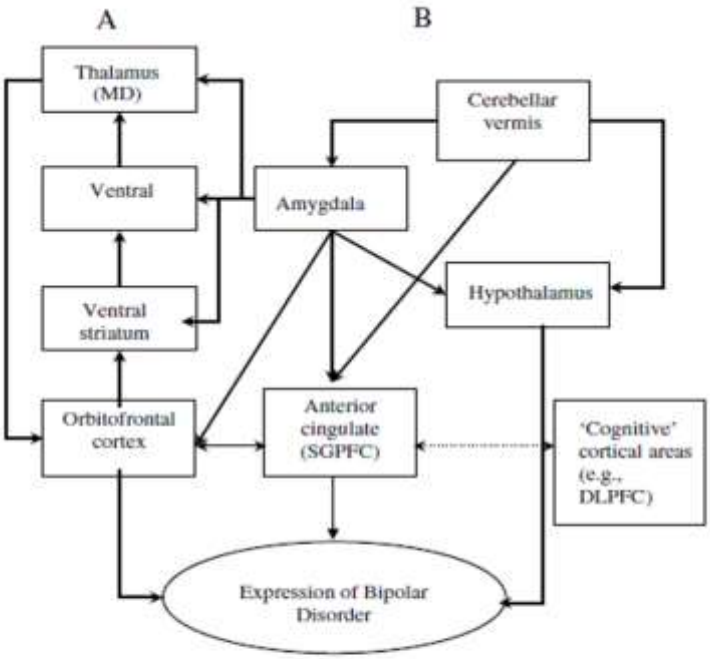
Las características neurocognitivas que presenta el TAB se centran en aspectos que afectan tanto la memoria anterógrada y de trabajo, como la atención, las funciones ejecutivas y la cognición social. Estas características según Castañeda M y Tirado E (2008) se encuentran relacionadas a una “desregulación en la modulación cortical de las redes subcorticales, particularmente en el circuito que implica a la corteza prefrontal, el complejo amigdalino-hipocampal, el tálamo, los ganglios basales y sus interconexiones; mismo que ha sido propuesto como un modelo neuroanatómico de la regulación afectiva” (35, p. 148).

Una revisión realizada por Strakowski A et al. (2005) en estudios con neuroimagen de pacientes con TAB, se observó que muchas de las investigaciones de este tipo se centraban en los circuitos prefrontal-estriatal-talámico así como regiones interconectadas como la amígdala y la línea media del cerebelo. Debido a la importancia de estas regiones en la regulación emocional. Varios estudios reportaron que existen ciertas anormalidades a nivel estructural en redes que involucraban un menor volumen en la sub-región prefrontal, así como un agrandamiento de la amígdala y una atrofia en la línea media cerebelar. Más específicamente, se observó una relación entre el número de episodios que había tenido el paciente y una menor cantidad de materia gris en la corteza prefrontal inferior izquierda, un menor tamaño en el vermis cerebelar y ventriculomegalia, lo que indica cambios a nivel estructural que sugieren un deterioro progresivo secundario a la patología. (41)

Otro de los elementos de gran importancia para el estudio actual a nivel estructural de esta patología son los estudios con Resonancia Magnética Funcional (RMNf) ya que permite observar la activación de ciertas áreas en el cerebro que estén involucradas con la patología (41). Dentro de la revisión realizada por Strakowski A et al. (2005). Se encontró que en general hay una menor activación de regiones prefrontales en pacientes en estados depresivos o de manía. Por otro lado, también se ha reportado que pacientes en estado de manía presentan una mayor activación de la corteza cingulada anterior (41).

Básicamente lo encontrado en estos estudios podría sugerir que la relativa perdida de modulación de estructuras límbicas medio-temporales y subcorticales estaría altamente relacionadas con la presencia de los síntomas del TAB. Disfunciones en estas áreas límbicas podrían interrumpir el correcto funcionamiento de regiones corticales asociadas con el estado de ánimo y funciones cognitivas (corteza cingulada anterior, corteza prefrontal dorsolateral) generando los síntomas de la enfermedad. Adicionalmente muchas de estas estructuras (amígdala y corteza prefrontal subgenual) proyectan en gran medida al hipotálamo por lo cual es probable de origen a los síntomas neurovegetativos y sentimientos anormales que conforman la enfermedad. Esto está esquematizado en la (Figura 2-1). (41).

Figura 2-1. Esquema de las redes límbicas anteriores como un modelo explicativo de la expresión del TAB (41)



Esquema de la red límbica anterior como un modelo de la expresión de los síntomas del Trastorno Afectivo Bipolar. (a) "interactivo" red prefrontal subcortical que ejemplifica las entradas desde otras regiones del cerebro para modular apropiadamente el comportamiento. (b) Áreas límbicas que modulan (ejemplo, la amígdala) o expresan una respuesta (ejemplo, el hipotálamo).

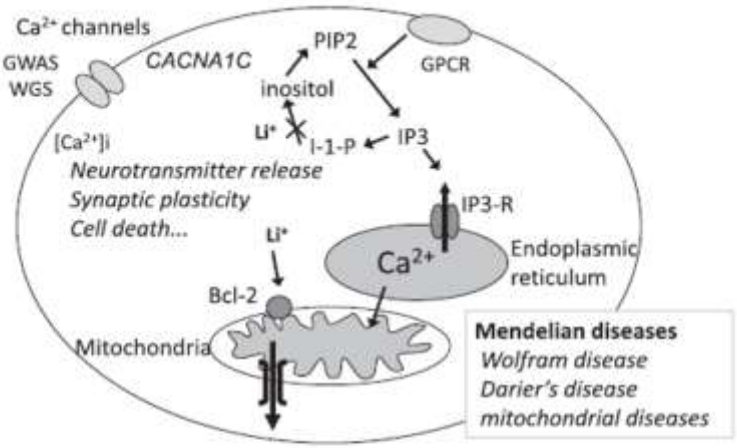
A nivel fisiopatológico algunos estudios han encontrado una relación entre el desarrollo de TAB y enfermedades relacionadas a la disfunción mitocondrial. Se observó que aquellos pacientes con enfermedades mitocondriales tenían una prevalencia de TAB entre el 16-21% casi 20 veces más que la población general (42).

La Oftalmoplejia Crónica Progresiva (OCP) es una de las enfermedades mitocondriales en las que existe una acumulación de un corte parcial del ADN mitocondrial (ΔmtDNA). En un estudio realizado por Suomalainen et al., 1992 citado por Kato T (2017), se realizaron autopsias a pacientes con OCP y depresión severa, en estos pacientes se observó mayor acumulación del ΔmtDNA en cerebro que en músculos, indicando que el fenotipo de la acumulación de ΔmtDNA en el cerebro incluye no solamente OCP, sino también depresión severa. (42). En otro estudio llevado a cabo por Kato et al en 1997 se encontró una mayor cantidad de ΔmtDNA en cerebros post-mortem de pacientes con TAB, lo cual sugiere una relación entre fallas mitocondriales y el TAB. (42).

Después de estos hallazgos, se propuso como hipótesis que mutaciones en el mtDNA podría generar un mayor riesgo de TAB afectando sistemas de señalización de calcio de forma intracelular. Como se ejemplifica en la Imagen 2. a pesar que los niveles de calcio se mantienen bajos en la célula, se ha encontrado una mayor concentración en los organelos la mitocondria y el retículo endoplasmático. Donde el calcio liberado por el retículo endoplasmático es tomado por la mitocondria como se observa en la (Figura 2-2). Esta elevación del calcio de forma intracelular se ha observado en células de sangre en pacientes con TAB. (42).

El litio que es conocido como el mayor estabilizador del estado de ánimo usado en pacientes con TAB, este fármaco actúa precisamente en la señalización del calcio de forma intracelular inhibiendo el inositol monofosfatasa y regulando el Bcl-2 mitocondrial (reguladora del proceso de apoptosis) en el exterior de la membrana. (42). Esto también podría estar relacionado a lo encontrado en los estudios con GWAS donde se ha visto una asociación del gen CACNA1C con TAB el cual codifica para α1C sub-unidad de canal de calcio controlado por voltaje. (42).

Figura 2-2. Rol de la mitocondria en la señalización de calcio a nivel intracelular (42)



Rol de la mitocondria en la señalización de calcio intracelular.

Los niveles de calcio intracelular se mantienen bajos, pero dos organelos, retículo endoplasmático y mitocondria, tienen altos niveles de calcio. Las enfermedades mendelianas que acompañan el Trastorno Afectivo Bipolar son enfermedades de estos dos organelos. GPCR, receptor asociado a la proteína G; PIP2, fosfatidilinositol 4.5 bifosfato; 1-1-P, inositol, 1 – fosfato; IP3. Inositol trifosfato; IP3-R, receptor de inositol trifosfato; B- célula de linfoma 2.

En general, se ha visto que el TAB no sólo tiene un correlato de afectación a nivel cognitivo que se puede observar por medio de pruebas neuropsicológicas u observando la funcionalidad del paciente, sino también presenta una serie de cambios a nivel estructural visibles por medio de estudios con RMN y RMNf que incluyen un menor volumen de materia gris en la corteza prefrontal, fallas en redes límbicas medio-temporales, así como una hipoactivación en regiones frontales. Sin embargo, no es claro el tiempo de evolución de la enfermedad en estos pacientes o el número de episodios previos a la realización de los estudios. (41)

Adicional a esto, aún a nivel micro-estructural se han identificado cambios principalmente relacionados a posibles mutaciones en mtDNA afectando así sistemas de señalización de calcio claves para el correcto funcionamiento de las neuronas (41) (42). Esta serie de desequilibrios en una sumatoria, dan como resultado la desregulación del sistema nervioso y por tanto el origen a los síntomas propios de la enfermedad.

Si bien los aspectos neurológicos y fisiopatológicos tienen una gran influencia dentro del desarrollo de la patología, también se ha logrado rastrear que estos cambios se pueden estar generando debido a susceptibilidades genéticas que se tienen previamente a la enfermedad. El estudio de la heredabilidad de esta patología, la comorbilidad genética y clínica con otras enfermedades y los estudios con GWAS han abierto un amplio campo para la mejor comprensión de esta patología.

2.3 Genética del TAB

2.3.1 Heredabilidad y Comorbilidad

Se ha encontrado que el aspecto genético tiene un gran impacto para el desarrollo de la patología. Una historia familiar de TAB es uno de los factores de riesgo de más alto alcance haciéndolo 10 veces más factible de padecer la enfermedad si hay familiares adultos con la misma patología. De igual forma el riesgo aumenta según la línea generacional, siendo la primera línea la que más riesgo confiere a heredad la enfermedad. Por otro lado, se ha encontrado que la esquizofrenia y el TAB comparten un alto componente genético, debido al agregado familiar que existe con la presencia de ambas patologías en un gran número de casos (26).

Sin embargo, este aspecto ha sido poco estudiado en la población colombiana y no existen estudios suficientes que permitan identificar la relación genética de estas patologías en nuestra población. Usualmente sólo se hace referencia a la comorbilidad de la patología. En la Encuesta Nacional de Salud Mental (2015) se expresa que más de la mitad de los pacientes con TAB presenta también abuso del consumo de sustancias psicoactivas, así como TDAH, trastornos de la conducta, y tres cuartas partes presentan junto con el TAB trastornos de ansiedad (1) (32).

Estudios en otras partes del mundo han encontrado relaciones en familias que padecen de diferentes enfermedades psiquiátricas relacionadas al estado de ánimo o esquizofrenia y el desarrollo de TAB en la adolescencia (17). Dentro del estudio realizado por Berutti et.al 2014. Se planteó como objetivo la comparación de características clínicas del paciente con

TAB con o sin antecedentes familiares de desórdenes del estado de ánimo en una población brasilera. En este estudio encontraron que los pacientes con TAB y antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo tenía mayor prevalencia a lo largo de su vida de tener algún trastorno relacionado a la ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), fobia social, consumo de sustancias psicoactivas, historial de intento suicida y mayor número de hospitalizaciones psiquiátricas en relación a los pacientes con TAB, pero sin antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo. Aquellas variables que según el análisis de regresión mostraban mayor fuerza de relación de pacientes con TAB y familiares con antecedentes de trastornos del estado de ánimo fueron trastornos de ansiedad (43), consumo de sustancias e intento de suicidio (17).

En otro estudio realizado en Turquía se pretendía comprender un poco mejor el modo de transmisión genética del TAB, por lo que se analizaron 63 pacientes con TAB y sus respectivos familiares obteniendo una muestra final de 156 sujetos con TAB dentro de este estudio se encontró que en términos de la transmisión existen similitudes, ya que 25 de los pacientes presentaban una transmisión por parte materna y otros 25 presentaban la transmisión por parte paterna. Lo cual brindó mayor información sobre el efecto que tiene el lado paterno o materno en la susceptibilidad para desarrollar la patología (45).

En un estudio realizado en Colombia con población Antioqueña se identificó el perfil psicopatológico y neuropsicológico de hijos de pacientes con TAB-I. Aunque fue una muestra reducida de 20 jóvenes entre los 6 y 17 años de edad. Se logró observar que al menos una vez en su vida más de la mitad de la muestra había presentado algún trastorno de ansiedad. En relación a trastornos disruptivos, en este estudio encontraron que el diagnóstico más común era el de TDAH seguido por trastorno oposicionista desafiante (TOD) y trastorno disocial de la conducta (TDC). Aunque ninguno de los sujetos tenía diagnóstico de TAB 40% de ellos presentaba síntomas subsindrómicos de depresión y 25% de manía. A nivel neuropsicológico el hallazgo más relevante fue que los hijos de pacientes con TAB presentaban dificultades relacionadas a su memoria anterógrada o capacidad de generar nuevos aprendizajes (44).

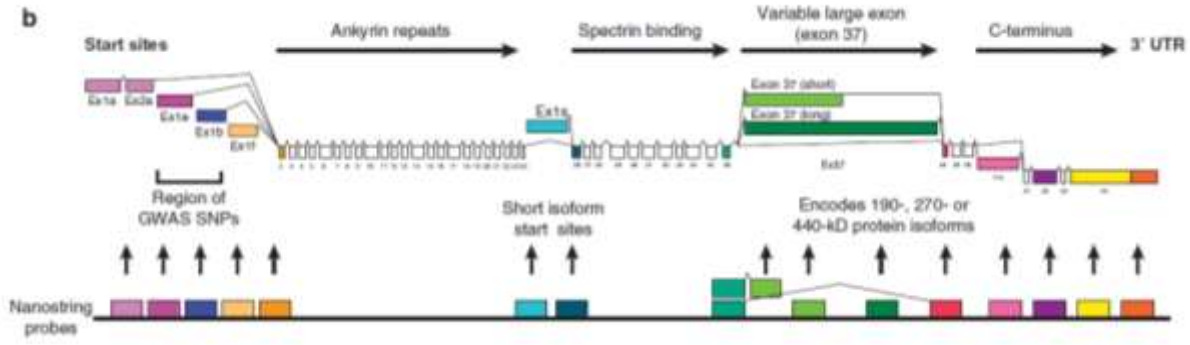
Como se ha observado existe una alta heredabilidad para el desarrollo de la enfermedad que se ha empezado a estudiar por medio de GWAS donde se han identificado una serie de genes que confieren una mayor susceptibilidad para el desarrollo de la patología, dentro

de los que cabe rescatar TRANK1, ANK3, ODZ4, CACNA1C, y NCAN (15) . Uno de los genes de interés para el presente estudio es el ANK3, debido a su relación no solo con TAB, sino también con esquizofrenia, así como su alto valor de significancia que se ha observado en diferentes estudios. Sin embargo, es importante considerar que esta patología tiene un carácter multigénico y que este es un primer acercamiento para continuar el estudio de más genes y sus polimorfismos que aportan a la susceptibilidad de desarrollar la patología en nuestra población.

2.3.2 ANK3 y su relación con TAB

El gen de la ANK3 o Ankirina 3 fue primariamente encontrada a nivel de sistema nervioso central y periférico en los segmentos iniciales axonales y también en los Nodos de Ranvier. Variaciones en la transcripción del gen ha generado un gran número de isoformas las cuales aún no se han descrito por completo su funcionalidad. El gen ANK3 se encuentra ubicado en la posición 10q21.2, está conformado por 707.229 bases y cuenta con 44 exones, como se observa en la (Figura 2-3). Este gen codifica para la proteína Ankirina-G la cual se ha encontrado está involucrada en la estabilización de los canales de sodio y la adhesión molecular en los Nodos de Ranvier (15) (18) (20) (25).

Figura 2-3. Estructura del gen ANK3 (20)



A nivel patológico se ha encontrado que la presencia de este gen confiere un mayor riesgo de padecer TAB, así como esquizofrenia. Diferentes GWAS han encontrado una serie de diferentes polimorfismos o single nucleotide polimorfirms (SNPs) involucrados, sin embargo, algunos estudios encuentran resultados contradictorios. (18).

La primera asociación se generó en la región 5´ donde se superponen dos exones 1b y 1e y sus promotores asociados, pero no superpone la región 3´ al final del gen. Otra de las asociaciones que se han reportado es cerca de la región 3´. Se han encontrado relacionados una gran variedad de SNPs que están asociados al TAB, uno de los SNP que más se reporta del gen ANK3 es el rs10994336. Diversos GWAS y meta-análisis han encontrado que este SNP y su variante alélica T confiere un riesgo para el desarrollo de la patología (20)(21)(23) (24).

Un ejemplo de esto es el estudio realizado por Gella A et. al en 2011. Donde hicieron una genotificación de tres diferentes SNPs que se han encontrado relacionados con TAB (rs9804190 y rs10994336) o esquizofrenia (rs10761482). Esta genotificación se hizo en 480 controles, y 920 pacientes con esquizofrenia, 400 con TAB y 220 con trastorno depresivo unipolar según los criterios diagnósticos del ICD-10. Los resultados fueron contradictorios en relación a otros GWAS o estudios de asociación caso-control, ya que no se observaron asociaciones de los SNPs rs9804190 y rs10994336 con ninguna de las patologías. En el caso del rs9804190 y su relación con TAB se obtuvieron los siguientes valores de significancia (p=0.23 para C/C; p=0.10 para C/T y p=0.33 para T/T) y en el caso del rs10994336 con TAB se obtuvieron los siguientes valores de significancia (p=0.18 para C/C; p=0.13 para C/T y p=0.41 para T/T). Sin embargo, si se observó relación del rs10761482 con TAB para C/C (p= 0.015, OR:1.304, CI:1.065 - 1.595), más no con esquizofrenia como antes se había descrito (18).

En otro estudio realizado por Ota M. et al. 2016 se tuvo como objetivo analizar el SNPs rs10761482 de ANK3 y su efecto en la estructura cerebral. Por lo que hicieron un estudio donde compararon 43 sujetos con TAB en relación a 229 sujetos sanos. Realizando la genotificación, así como haciendo un análisis por medio de morfometría basada en voxel de las diferentes resonancias RMN que se habían realizado a los participantes.(19)

Dentro de este estudio encontraron que los pacientes con TAB mostraban un menor valor de anisotropía en regiones bilaterales de la corteza parietal, así como en el fascículo izquierdo fronto-occipital y el cuerpo calloso en comparación con sujetos sanos. Dentro de este estudio también encontraron un decremento en la anisotropía en el fórceps menor en aquellos pacientes que no tenía en alelo T en relación a aquellos que eran portadores del alelo T. También encontraron una disminución significativa de la edad relacionada a la

atrofia cerebral en los portadores del alelo T en relación a aquellos que no eran portadores. Esto, en áreas cercanas al espacio cerebro espinal, corteza cingulada y cerebelo. En conclusión, los autores consideraban que aquellos portadores del polimorfismo estudiado de ANK3 tenían un patrón a nivel estructural del desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa (19).

En otro estudio similar realizado por Delvecchino G et al en 2015 se analizó el efecto de dos polimorfismos en los circuitos neuronales que intervienen en la memoria de trabajo, esto por medio de RMNf. Los dos polimorfismos que analizaron fueron el rs10994336 y rs9804190. Dentro de este estudio analizaron 41 pacientes con TAB en fase de eutímia, 25 de sus familiares sanos en primera generación y 46 sujetos sanos y sin antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica. (25).

Se encontró que los sujetos sanos sin antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica portadores del alelo de riesgo T del rs10994336 tenían una reducción en la activación del giro temporal inferior y medial de forma bilateral (tamaño del efecto d'=-0.4 y d'=0.35 respectivamente). Por otro lado, el alelo C de riesgo del rs9804190 estuvo asociado con una hiperactivación ineficiente de componentes prefrontales, del giro frontal inferior y medial bilateral (tamaño del efecto d'=0.45 y d'=0.55 respectivamente) relacionados a la memoria de trabajo (25).

Por otro lado, a nivel cognitivo también se han reportado hallazgos de la influencia del gen ANK3 en el desempeño de diferentes tareas cognitivas en sujetos con su primer episodio de psicosis. En un estudio realizado por Cassidy C. et al en 2014 se analizaron dos SNP de este gen rs1938526 y rs10994336. Se evaluaron 6 dominios cognitivos por medio de diferentes pruebas estandarizadas. Estos fueron memoria verbal y visual (recobro inmediato, recobro a largo plazo y reconocimiento), memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, resolución de problemas y atención. Dentro de este estudio se encontró que estos SNPs (en mayor medida el rs1938526) podrían estar promoviendo un deterioro cognitivo general, pero en mayor grado en la memoria de trabajo ($p = 0.030$) (22).

Esta serie de estudios han encontrado una relación importante entre varios polimorfismos de gen ANK3 y el desarrollo de la patología TAB. También es importante aclarar que existen otros genes que también estarían colaborando para que esta enfermedad se

exprese, por lo que es importante avanzar en el estudio de estos polimorfismos y su impacto no sólo en la sintomatología, sino también en el ámbito cognitivo. Este estudio será parte de ese primer paso en el avance del conocimiento genético y su impacto en la cognición con población colombiana y se espera brinde un nuevo espacio para el reconocimiento, visibilidad y estudio del TAB. A continuación, se detallará la forma y metodología como se llevará a cabo.

3. Diseño Metodológico

3.1 Tipo y Diseño de Estudio

Se llevará a cabo un estudio de tipo descriptivo – comparativo de corte transversal para caracterizar a nivel genético y clínico una sub-muestra de pacientes diagnosticados con TAB.

El presente estudio contará con dos grupos. El primero es el de pacientes con diagnóstico de TAB entre 18 y 49 años. El segundo será un grupo control de sujetos sanos sin antecedente de enfermedad psiquiátrica, cognitiva o neurológica de entre 18 y 49 años, que estarán pareados por edad y escolaridad con el grupo de pacientes. A ambos grupos se les aplicará una completa batería neuropsicológica y se tomarán muestras de sangre para la posterior genotipificación.

3.2 Determinación de la Variante Genética (SNP)

El SNP en el gen ANK3 fue escogido mediante una revisión bibliográfica de diferentes GWAS que han reportado asociación significativa con el Trastorno Afectivo Bipolar en varias partes del mundo. La descripción del SNP se encuentra en la (Tabla. 3-1)

Tabla 3-1. Variante genética (SNP)

SNP	Cromosoma	Ubicación	Gen	Localización	Alelos
rs10994336	10	10q21.2	ANK3	3’ UTR	C/T

3.3 Hipótesis

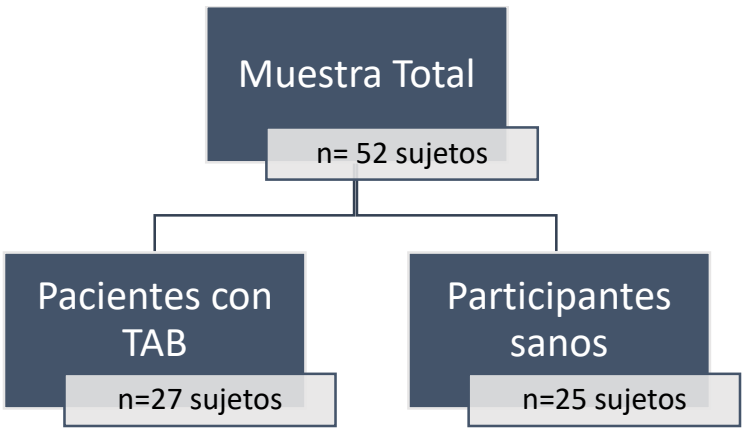
- **Hipótesis Alterna (Ha):** Existen diferencias estadísticamente significativas a nivel cognitivo y genético entre los grupos control y pacientes con TAB.
- **Hipótesis Nula (Ho):** No existen diferencias estadísticamente significativas a nivel cognitivo y genético entre los grupos control y pacientes con TAB.

3.4 Participantes

Los participantes serán seleccionados por medio de un método de muestreo no probabilístico, a conveniencia. Los pacientes se reclutarán por medio de diferentes instituciones médicas y asociaciones especializadas en pacientes que padecen TAB.

Los sujetos control serán convocados por medios de difusión alternos relacionados a la Universidad Nacional de Colombia. El número de participantes estará dividido como muestra la (Figura 3-1).

Figura 3-1. División de los grupos que componen la muestra



3.4.1 Grupo de Pacientes con TAB

Criterios de Inclusión

- Tener diagnóstico de TAB según valoración por psiquiatría y criterios del DSM-5.
- Tener un periodo de evolución de la enfermedad no mayor a 15 años desde el diagnóstico.
- Estar en periodo de eutimia por al menos 1 mes.
- Estar tomando medicación para controlar los síntomas por al menos 1 mes.
- Firma de consentimiento informado.
- Tener entre 18 años y 49 años.
- Tener como mínimo primaria finalizada.

Criterios de Exclusión

- Puntaje mayor o igual a 7 en la escala Hamilton para la depresión.
- Puntaje mayor o igual a 20 en la escala de manías de Yung.
- Consumo de sustancias psicoactivas en los últimos 3 meses.
- Haber presentado trauma cráneo encefálico con pérdida de conciencia.
- Tener diagnóstico de otra enfermedad neurológica.

Tener alguna discapacidad visual o auditiva que impida la realización de las pruebas cognitivas.

3.4.2 Grupo Control

Criterios de Inclusión

- Firma de consentimiento informado.
- Tener entre 18 y 49 años.
- Tener como mínimo primaria finalizada.

Criterios de Exclusión

- Haber tenido un trauma cráneo encefálico con pérdida de conciencia.
- Presentar antecedente de patología neurológica, psiquiátrica o déficit cognitivo.
- Puntaje mayor o igual a 8 en la escala Hamilton para la depresión.
- Puntaje mayor o igual a 20 en la escala de manías de Yung.
- Puntaje menor a 21 en la prueba de tamizaje MoCA.
- Consumo de sustancias psicoactivas en los últimos 3 meses.
- Tener alguna discapacidad visual o auditiva que impida la realización de las pruebas cognitivas.

3.5 Procedimientos

Los pacientes serán contactados e invitados a participar en el presente estudio por medio de comunicación verbal y escrita en diferentes instituciones hospitalarias y fundaciones, como la “Asociación Colombiana de Bipolares”. Luego, el procedimiento de recolección de datos, se realizará en 2 sesiones en las cuales se dividirán de la siguiente manera. En la (Figura 3-2). Se encuentra el diagrama del procedimiento clínico.

- **Sesión 1**

(Duración aproximada 1 hora)

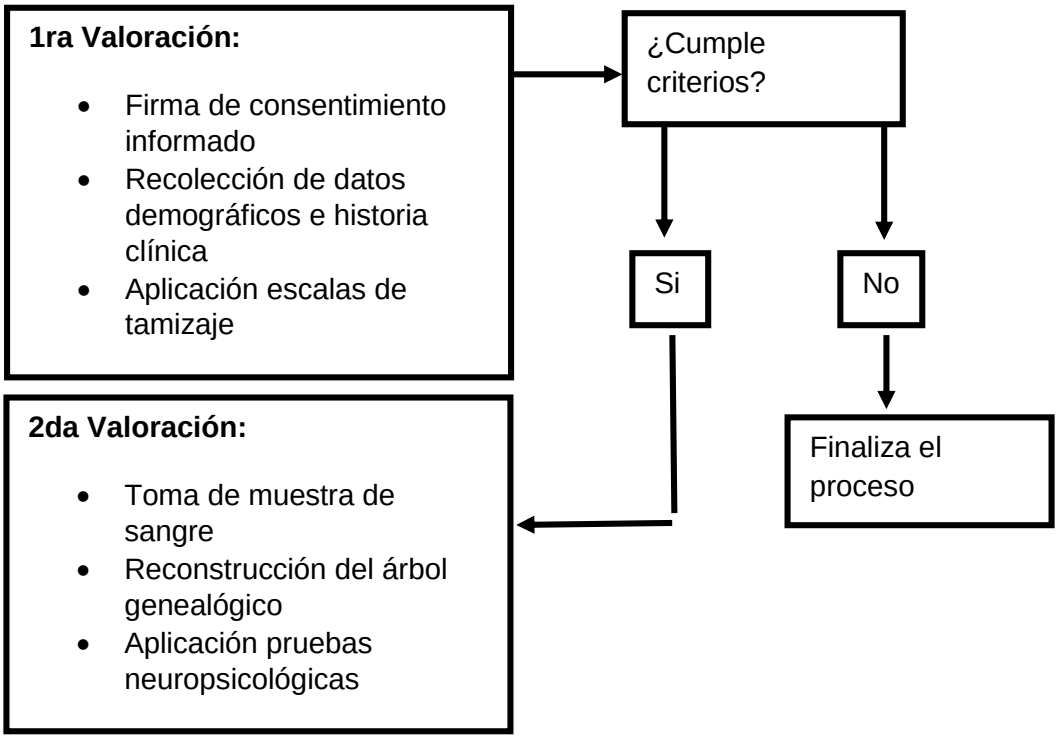
Obtención de datos demográficos, firma del consentimiento informado (Anexo A), aplicación de escalas de tamizaje y entrevista semiestructurada para indagar en aspectos clínicos, sociales y personales de cada participante, así como verificación de los criterios de inclusión y exclusión según el grupo al que pertenece.

- **Sesión 2**

(Duración aproximada 2 horas)

Toma de muestra de sangre por parte de personal calificado. Entrevista para realizar el genograma (Anexo B) e indagar por antecedentes clínicos de relevancia en el árbol genealógico del participante en al menos tres generaciones. Evaluación por neuropsicología para la aplicación de pruebas neuropsicológicas enfocadas en aspectos de memoria, atención, funciones ejecutivas y cognición social.

Figura 3-2. Diagrama del procedimiento clínico con cada sujeto



3.5.1 Procedimiento para Extracción y Genotipificación

La muestra de sangre de los sujetos con TAB y controles fueron tomadas con previo consentimiento informado de los participantes (Anexo A). Las historias clínicas de cada sujeto que participó en este estudio permanecen de manera confidencial en las instalaciones del Instituto de Genética de la Universidad Nacional – Sede Bogotá. Por su parte, las muestras de sangre fueron codificadas y almacenadas a -70°C en las neveras de los laboratorios del Instituto de Genética de la Universidad Nacional – Sede Bogotá hasta su utilización.

- **Extracción de ADN**

Para realizar el proceso de extracción de ADN se descongelaron las muestras y se realizó una mezcla en el vortex por varios minutos para así eliminar los posibles coágulos que se hayan formado.

El ADN genómico fue aislado de las muestras de sangre periférica de los sujetos con TAB y controles usando el kit ReliaPrep Blood gDNA Miniprep System™ (A5082-PROMEGA) siguiendo el protocolo recomendado por la casa comercial. (Anexo C)

- **Cuantificación del ADN**

Después de realizar la extracción del ADN, es importante evaluar si la concentración de ácidos nucleicos y la pureza de la muestra es adecuada. Para esto se mide la concentración y la relación de absorbancias A260/280 por medio de espectrofotometría. Primero se observa la relación de absorbancias A260/280, donde una relación con un valor >1.6 permite considerar que el ADN posee una pureza óptima. Por otro lado, también se observa la concentración del ADN, donde un valor de ≥5 ng/µl se considera adecuado y suficiente para poder realizar una reacción de PCR. Esta cuantificación se realiza con en el espectrofotómetro NanoDrop 2000, utilizando 2µl de ADN genómico de cada muestra.

- **Amplificación por PCR en Tiempo Real**

Para realizar la amplificación del ADN se usará una sonda Taqman específica para la secuencia objetivo (rs10994336) que permitirá por medio de hidrólisis emitir una fluorescencia que será detectada por el termociclador al realizar la PCR en tiempo real y de esta manera identificar la portabilidad de los alelos en todas las muestras de ADN. La sonda trae dos fluoróforos, (VIC y FAM). Uno de estos viene unido al extremo 5´ del oligonucleótido y el otro actúa como un desactivador de la fluorescencia en el extremo 3´. De esta manera al estar en cercanía no se emitirá fluorescencia y esto permitirá realizar de forma precisa la cuantificación del ADN. El protocolo para realizar la PCR en tiempo real está descrito en el (Anexo D).

3.5.2 Valoración Neuropsicológica

En la valoración inicial que se realizará en la sesión 1, se aplicarán una serie de pruebas de tamizaje que permitirán tener un perfil general del paciente y verificar algunos de los criterios de inclusión y exclusión para así dar continuidad con el proceso. Las escalas de tamizaje están especificadas en la Tabla 3-2.

Tabla 3-2. Descripción Pruebas de Tamizaje

Nombre del Test	Descripción	Calificación
MoCA Test	Se utiliza como escala de tamizaje para identificar sujetos con disfunciones cognitivas leves. Evalúa memoria, atención, orientación, lenguaje, funciones ejecutivas, habilidades visuo-construccionales y cálculo. (50)	El puntaje máximo es 30 puntos. El punto de corte para la población colombiana es ≥22. Puntuaciones menores o iguales a 22 se consideran por debajo de lo esperado. (51)
INECO Frontal Screening	Esta escala se utiliza para identificar una disfunción ejecutiva en sujetos con afectación de circuitos frontales. Evalúa inhibición motora y verbal, interpretación de refranes y memoria de trabajo verbal y visual. (52)	El puntaje máximo es 30 puntos. El punto de corte para la población colombiana es de ≥21. Puntuaciones menores o iguales a 21 se consideran por debajo de lo esperado. (53)
Escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D)	Es una escala heteroaplicada de 17 ítems la cual permite medir la intensidad o gravedad de depresión. Evalúa síntomas asociados como ansiedad, insomnio, ideas suicidas, insight, apetito, peso entre otros. (54)	El punto de corte es 7 puntos. Una puntuación entre 8 -12 indica depresión menor. Una puntuación entre 13-17 indica depresión moderada. Una puntuación entre 18-29 indica depresión mayor. Por último, una puntuación entre 30-52 indica afectación muy grave. (55)
Escala de Manías de Young	Es una escala heteroaplicada de 11 ítems que permite tener una medición de la gravedad de síntomas maniacos en el paciente. Evalúa aspectos	Una puntuación menor o igual a 6 indica periodo de eutimia, una puntuación entre 7-20 indica un episodio de hipomanía. Por último, una

	como hiperactividad, sueño, irritabilidad, curso del pensamiento, entre otros. (56)	puntuación mayor a 21 indica un episodio maniaco (57)

Para la segunda valoración por neuropsicología se contempla aplicar una serie de pruebas neuropsicológicas las cuales tienen en cuenta tanto la edad como la escolaridad para la adecuada identificación de fallas cognitivas, se describen en la Tabla 3-3.

Tabla 3-3. Descripción Pruebas Neuropsicológicas

Nombre Prueba	Dominio Cognitivo Evaluado	Descripción
California Verbal Learning Test (CVLT)	Memoria Anterógrada Verbal	Esta prueba permite generar una curva de la memoria anterógrada verbal, que separa aspectos como el recobro libre, recobro con clave, recobro a largo plazo, reconocimiento de la información, intrusiones y perseveraciones. (58)
Recobro Figura Compleja de Rey	Memoria Anterógrada Visual	Este test permite identificar la exactitud del recuerdo de una figura compleja copiada hace 3 antes. (59)
Fluidez Verbal Fonológica y Semántica	Fluidez Verbal - Velocidad de Procesamiento	En esta prueba se puede observar la efectividad en la búsqueda activa y productividad de información de tipo verbal semántico y fonológico. (60)
Trail Making Test (A – B)	Atención Selectiva y Alternante	Esta prueba permite observar la capacidad para mantener el foco atencional, así como la habilidad en alternarlo para desarrollar la tarea en el menor tiempo posible. (61)

Symbol Digit Modalities Test	Atención Alternante – Velocidad de Procesamiento	Esta tarea permite evaluar aspectos como la velocidad de procesamiento para ejecutar una tarea. Así como, identificar la habilidad para alternar el foco atencional. (62)
Span Verbal Dígitos Directo e Inverso	Memoria de Trabajo Verbal	En esta prueba se puede apreciar la capacidad del sujeto para mantener la información en línea para dar respuesta a lo solicitado por el evaluador. (63)
Span Visuoespacial Directo e Inverso	Memoria de Trabajo Visual	Esta prueba permite identificar posibles fallas para mantener la información en línea y así dar solución a una tarea de tipo visual. (64)
Copia Figura Compleja de Rey	Habilidades Visuoconstruccionales – Funciones Ejecutivas (Planeación)	Esta tarea permite identificar las habilidades en la planeación, estructuración y construcción de una figura compleja que debe ser copiada.(59)
Test de Stroop Interferencia – Palabra - Color	Atención Selectiva – Funciones Ejecutivas (Inhibición Verbal)	Con este test se puede observar la capacidad del sujeto para centrar su atención enla lectura rápida, así como en la posterior inhibición de respuestas verbales automatizadas. (65)
Test de la Torre de Londres - Drexel	Funciones Ejecutivas (Resolución de Problemas)	En este test se puede hacer una valoración de diferentes aspectos ejecutivos como la inhibición de conductas (incumplimiento de las reglas), así como la rapidez en resolver un determinado problema propuesto y la capacidad

		de hacerlo en la menor cantidad de movimientos posibles (planeación). (66)
Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	Funciones Ejecutivas (Memoria de Trabajo –Velocidad de Procesamiento)	En esta prueba se puede analizar la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento por medio de una tarea en la cual una persona escucha una grabación en la que se dicen una serie de números y el sujeto debe realizar sumas en un tiempo limitado. (70)
Wisconsin Card Sorting Test	Funciones Ejecutivas (Conceptualización)	En esta prueba que contiene 48 cartas se pueden identificar posibles fallas en la conceptualización y flexibilidad mental, así como la cantidad de fallas atencionales y perseveraciones cometidas. (67)
The Awareness of Social Inference Test (TASIT)	Cognición Social (Teoría de la Mente – Reconocimiento Emocional)	Este test está diseñado para evaluar aspectos cognitivos superiores relacionados con la teoría de la mente y el reconocimiento emocional. Consta de una serie de videos en los cuales el sujeto debe identificar emociones y hacer inferencias sociales (69)
Faux Pas Recognition Test	Cognición Social (Teoría de la Mente)	Este test está diseñado para evaluar aspectos relacionados a la cognición social, más específicamente la teoría de la menta. En esta prueba el sujeto deberá identificar de una serie de historias breves las equivocaciones o “metidas de pata” que se comenten. (68)

3.5.3 Aspectos Éticos

La metodología y el manejo de la información de esta investigación se ajusta a las recomendaciones para investigación biomédica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y se encuentra en el marco de la legislación nacional, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud siguiendo la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

La participación de los sujetos es voluntaria y rectificada por medio de un consentimiento informado. La extracción de la muestra por medio de sangre no representa riesgos reportados para las personas. La extracción de este material así como la aplicación de la entrevista clínica yevaluación neuropsicológica se hará por personal idóneo en el tema. En cuanto a la información y a los resultados obtenidos se maneja total confidencialidad.

La participación de los pacientes dentro del proyecto ofrece un riesgo mínimo. La extracción de sangre es un método convencional en cualquier tipo de evaluación médica, lo cual no va a producir efectos secundarios ni alteraciones físicas al individuo, trátese de paciente, familiar o control. Los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico. La responsabilidad del estudio recae en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo clínicamente competente.

No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores. Ninguno de los pacientes que van a ser evaluados va a ser sometido a intervenciones experimentales; tampoco implica gastos económicos extras para los pacientes ni una inversión exagerada de su tiempo.

En todo momento de la investigación se tomarán las medidas necesarias para respetar la privacidad del paciente (los datos del trabajo se mantendrán custodiados a través del acceso restringido y el uso de códigos para respetar privacidad). En cuanto a los beneficios que este trabajo va a producir directamente al paciente, está una mayor precisión diagnóstica, y control del trastorno objeto del proyecto, sin ningún costo por el servicio de análisis genético o neuropsicológico.

Para que un paciente sea incluido en el presente estudio, es indispensable que lo hagan de manera voluntaria y con independencia previa información y aclaración de dudas sobre las características de la investigación; proceso realizado por el investigador principal.

La información suministrada de los resultados genéticos debe ser considerada en forma global, como resultado de una etapa en la que se encuentra el conocimiento actual del tema. La publicación de los resultados de estas investigaciones se propondrá en revistas de reconocida calidad académica y científica nacionales e internacionales y a través de conferencias del mismo carácter, en la que se garantizará la confidencialidad y privacidad de quienes han participado en la investigación, haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

3.5.4 Análisis Estadísticos

- **Frecuencias Alélicas y Genotípicas**

La determinación de las frecuencias alélicas y genotípicas en el grupo de pacientes con TAB y sujetos controles se realizará una vez se obtengan los alelos y genotipos correspondientes. Por una parte, para el cálculo de la frecuencia alélica, la cual indica qué tan a menudo se presenta un alelo en una población específica, se utilizará la siguiente fórmula:

Frecuencia alélica:

$$\frac{\text{N° de copias del alelo}}{\text{Nº de copias de todos los alelos en el locus}}$$

Mientras que, para el cálculo de la frecuencia genotípica, la cual indica la proporción de los genotipos posibles en la población, se utilizará la siguiente fórmula:

Frecuencia genotípica:

$$\frac{\text{N° individuos con un genotipo en particular}}{\text{Nº total de todos los individuos en la población}}$$

En un estudio de casos y controles, la importancia de realizar los anteriores cálculos radica en determinar si existe una asociación estadística entre el rasgo de enfermedad y el marcador genético seleccionado, en este caso el SNP de ANK3 rs10994336, comparando la frecuencia de alelos o genotipos obtenida.

▪ Equilibrio de Hardy Weinberg

El equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) es un principio que establece que la variación genética en una población se mantendrá constante de una generación a la siguiente en ausencia de factores perturbadores, tales como; mutaciones, selección natural, apareamiento no aleatorio, deriva genética y flujo de genes. Cuando el apareamiento es aleatorio en una gran población sin circunstancias disruptivas, la ley predice que las frecuencias de genotipos y alelos permanecerán constantes porque están en equilibrio (71).

Para poder determinar el equilibro de HW se utiliza la siguiente fórmula p2 + 2pq + q2 = 1 donde p es la frecuencia de un alelo (A) y q es la frecuencia del alelo alternativo (a) para un locus bialélico, entonces la frecuencia esperada por HWE será p2 para el genotipo AA, 2pq para el genotipo Aa y q2 para el genotipo aa. Las tres proporciones genotípicas deben sumar 1, al igual que las frecuencias alélicas (71).

Por tanto, la determinación del equilibro de HW para el SNP de ANK3 (rs10994336) fue realizada de acuerdo a la ecuación: p2 + 2pq + q2 = 1, con base en las frecuencias genotípicas calculadas utilizando el programa PLINK para analizar el nivel de significancia por medio del p-value.

▪ Test de Asociación

El test de asociación genética para el SNP seleccionado se realiza bajo la hipótesis nula, que indica la ausencia de asociación de una característica con el resultado obtenido. De esta manera al obtener un valor $p \leq 0.05$ se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna que plantea una asociación entre una característica y el resultado obtenido. De esta manera, en el programa R-studio version 3.6.1., se determinó con la prueba exacta de Fisher el valor p, en una tabla de contingencia de 2x2.

- **Análisis Variables Clínicas**

De forma inicial se realizarán análisis descriptivos para identificar valores de media, mediana y varianza de los puntajes obtenidos por los pacientes con TAB y los sujetos controles. Estos análisis se realizarán tanto con las variables sociodemográficas, como con las variables obtenidas en la evaluación neuropsicológica de los participantes y los genogramas.

Posteriormente, se determinará la normalidad de la muestra por medio de una prueba Shapiro Wilk, esta prueba busca analizar el comportamiento y distribución de los datos para identificar la normalidad. Posteriormente y con los valores p de normalidad estadística, se seleccionará el estadístico apropiado para realizar una diferencia de medias de los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas, los genogramas y las frecuencias alélicas entre los casos y los controles, de esta forma se obtendrán valores p que permitirán aceptar o rechazar la hipótesis nula de diferencia de medias.

También se realizarán algunos estadísticos de correlación, para identificar la relación existente entre algunas variables clínicas y los antecedentes familiares generados por los genogramas de los sujetos con TAB. Todos estos estadísticos se realizarán con el programa R-studio version 3.6.1.

3.5.5 Resultados Esperados

- Se espera identificar el perfil cognitivo de todos los sujetos evaluados y encontrar diferencias significativas entre el desempeño de los sujetos control y los pacientes con TAB.
- Se observará que el desempeño cognitivo de los sujetos con TAB será más bajo que los sujetos control, especialmente en pruebas relacionadas a las funciones ejecutivas.
- Se espera encontrar que el polimorfismo de riesgo estará presente en mayor medida en los pacientes con TAB en comparación con los sujetos sanos.
- Se identificará una relación entre el polimorfismo de riesgo y un peor desempeño en pruebas neuropsicológicas relacionadas principalmente con el aspecto ejecutivo.

- Se observará que existe un mayor número de antecedentes de enfermedades mentales en las familias de los pacientes con TAB en comparación con los sujetos controles.

3.5.6 Impacto Social y Científico

Se espera que el presente estudio permita identificar aspectos genéticos y cognitivos que contribuyan a una mayor comprensión del Trastorno Afectivo Bipolar Tipo I en nuestra población.

Al obtener una mayor claridad del perfil cognitivo de los pacientes con TAB se podrá estudiar mejor el proceso neurodegenerativo en esta patología y de esta forma hacer un mayor control y estimulación en los pacientes con la enfermedad y portadores del alelo de riesgo.

Al tener más información sobre la afectación cognitiva que tiene estos pacientes se podrá implementar un plan de estimulación cognitiva que permita fortalecer las habilidades cognitivas que se observen conservadas y hacer un mayor énfasis en aquellas capacidades que se encuentren alteradas, para así lograr brindar estrategias de manejo temprano y con esto lograr que los pacientes con esta patología obtengan una mejor calidad de vida.

Al obtener información sobre la comorbilidad de otras patologías en las familias de estos pacientes, se podrán abrir nuevos campos de investigación y manejo terapéutico que permitan comprender la relación entre estas enfermedades, tanto en el ámbito cognitivo, sintomatológico como genético.

También se espera poder avanzar en encontrar la relación que tiene el polimorfismo rs10994336 y el desempeño cognitivo, esto permitirá identificar aspectos endofenotípicos de la enfermedad aún en sujetos sin la patología, pero portadores del alelo de riesgo.

4. Resultados

4.1 Análisis sociodemográficos

Para identificar la población de interés se realizó una entrevista inicial donde se corroboraban el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión del total de la población interesada en participar. Se evaluaron un total de 58 sujetos que indicaron tener diagnóstico de TAB y 36 sujetos controles. De estos, 27 sujetos con TAB y 25 sujetos sanos pareados por edad y escolaridad cumplieron los criterios de inclusión como se observa en la Tabla 4-1.

Tabla 4-1. Muestra Poblacional

CASOS (TAB) (27 sujetos)		**CONTROLES (25 sujetos)**	
Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
17	10	15	10
63%	37%	60%	40%

El número restante de sujetos que indicaron tener diagnóstico de TAB no ingresaron al estudio por tener comorbilidad con otras patologías como Déficit Cognitivo o estar cursando con un Episodio Depresivo o de Hipomanía. En el caso de los sujetos interesados en participar como controles, algunos se excluyeron por presentar sintomatología depresiva o tener dificultad para coordinar los horarios para continuar con el proceso de evaluación.

El rango de edad de los sujetos con TAB estuvo entre 20 y 49 años. Por su parte, el rango de edad de los sujetos control estuvo entre los 19 y 49 años. En relación a la escolaridad se encontró que los sujetos con TAB tuvieron un rango de edad entre 11 y 17 años. Por

otro lado, los sujetos control tuvieron un rango de escolaridad entre 12 y 19 años. En las Tablas 4-2 y 4-3 se describen las características de edad y nivel de escolaridad.

Tabla 4-2. Edad de la población

	CASOS (TAB)	CONTROLES
Media	31.4	30.1
Mediana	29	27
Desviación Estándar	8.8	8.4

Tabla 4-3. Escolaridad de la población

	CASOS (TAB)	CONTROLES
Media	15.4	15.6
Mediana	16	16
Desviación Estándar	1.3	1.8

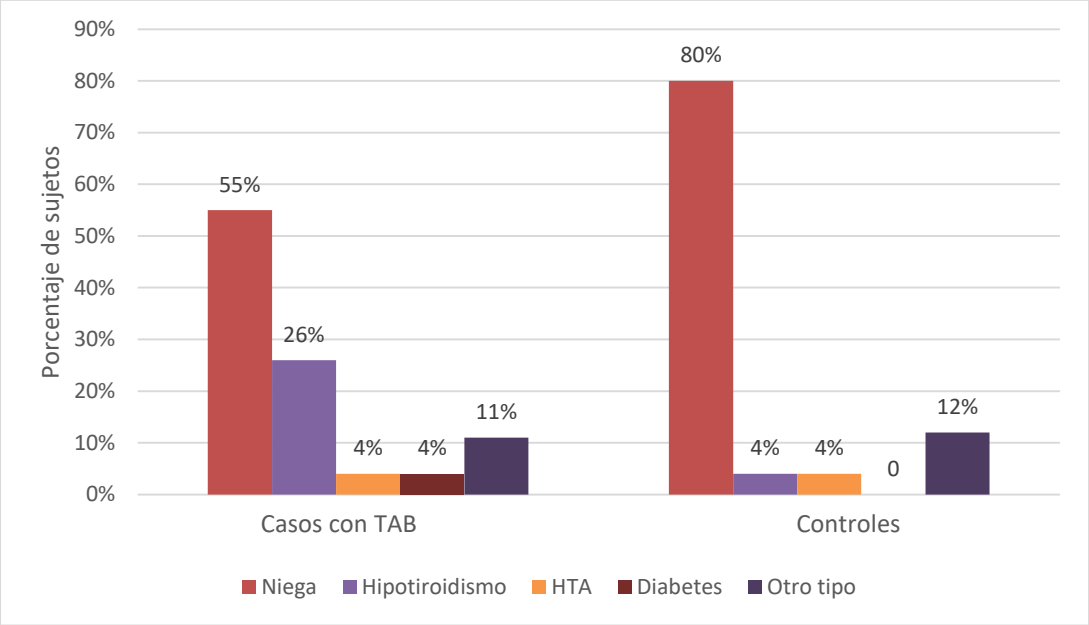
En relación a las variables clínicas de los pacientes con TAB se encontró que el rango de edad de evolución de la enfermedad estuvo entre 2 y 25 años. Por su parte el rango de la cantidad de meses que habían pasado desde el último episodio estuvo entre 3 meses y 15 años. En relación al número de hospitalizaciones generadas por el TAB se encontró un rango entre 1 y 20 ocasiones. Por otro lado, el rango de intentos de suicidio estuvo entre 0 y 3. Y, por último, el rango del número de episodios depresivos estuvo entre 1 y 25 y el rango de número de episodios de manía o hipomanía estuvo entre 1 y 18. En la Tabla 4-4 se describen las características de la población.

Tabla 4-4. Características de los sujetos con TAB

	CASOS (TAB)		
	Media	Mediana	Desviación Estándar
Evolución de la Enfermedad (Años)	10.8	10	6.8
Último Episodio (Meses)	23.2	12	39.8
Número de Hospitalizaciones	4.1	3	4.4
Número de Intentos de Suicidio	0.7	0	1
Número de Episodios Depresivos	3.4	3	4.5
Número de Episodios de Manía e Hipomanía	3.4	3	3.5

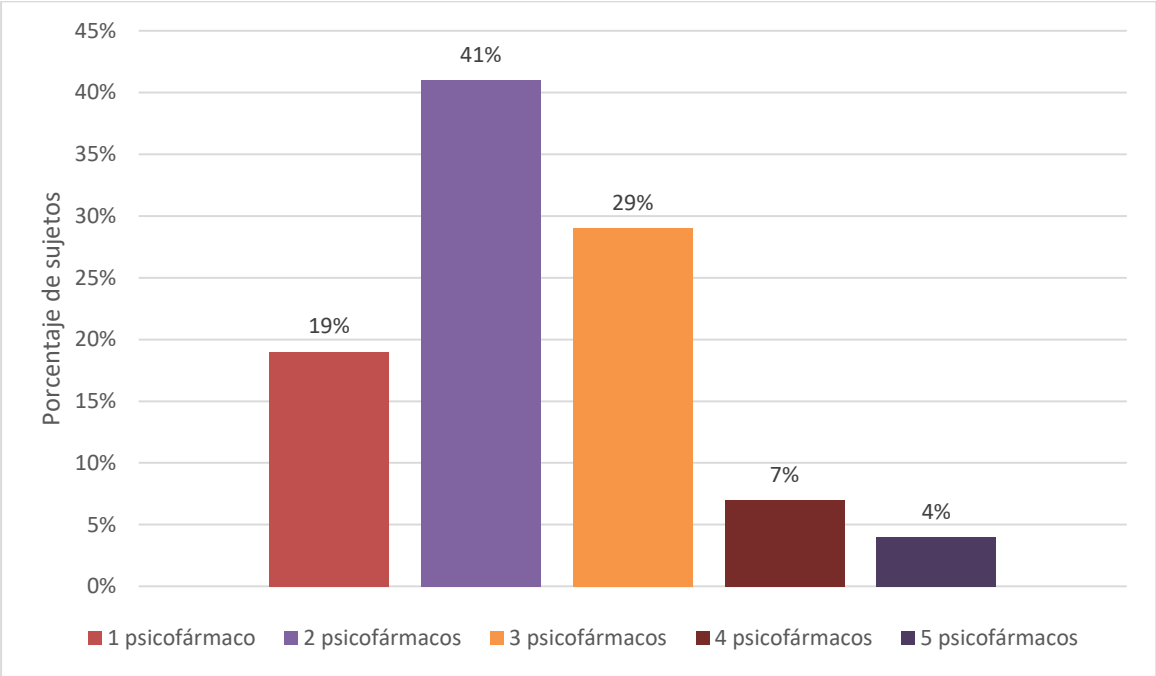
En relación a los antecedentes de otro tipo de enfermedades, se encontró que la mayoría de los sujetos control no reportaron tener alguna patología de importancia. De igual manera, la mayoría de sujetos con TAB no reportaron antecedentes médicos de otras enfermedades como se puede observar en la figura 4-1.

Figura 4-1. Antecedentes patológicos población



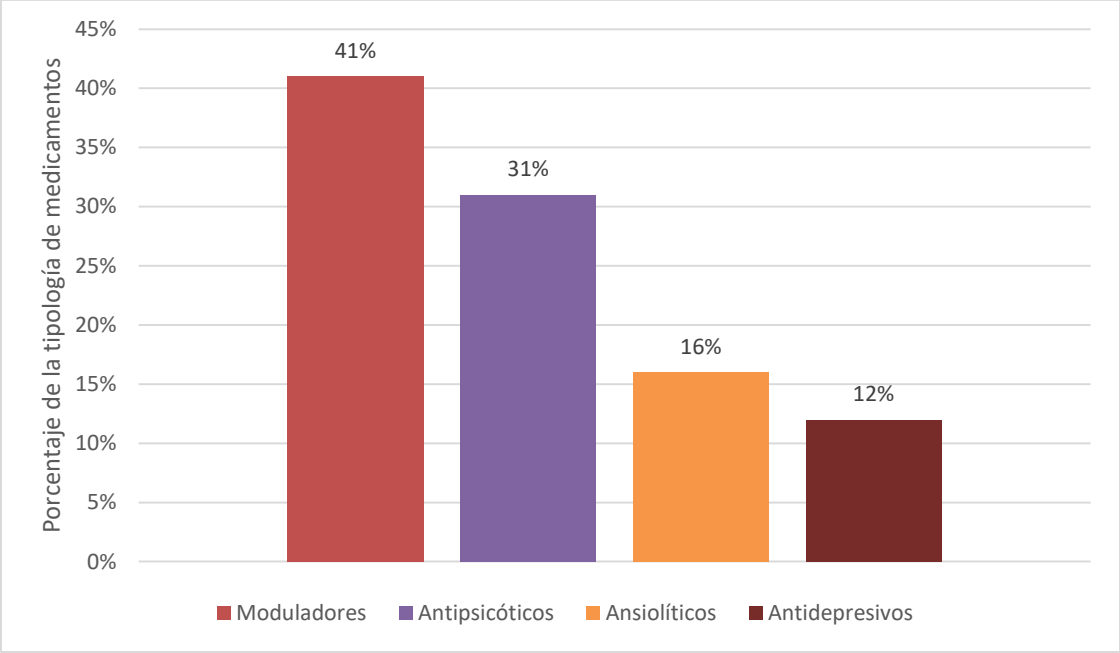
Al indagar por el plan farmacológico de los sujetos con TAB se encontró que en su mayoría tienen un tratamiento con más de un psicofármaco por día. La distribución se puede observar en la figura 4-2.

Figura 4-2. Plan farmacológico de sujetos con TAB



Dentro de los psicofármacos reportados por los sujetos con TAB se encontró la siguiente distribución en relación al tipo de psicofármaco que toman. En su mayoría toman alguno de los siguientes moduladores del estado de ánimo: carbonato de litio, ácido valpróico o lamotrigina. En relación a los antipsicóticos, se reportaron los siguientes fármacos: quetiapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol y clozapina. Por su parte, los ansiolíticos reportados fueron los siguientes: lorazepam, hidroxicina, propanolol y clonazepam. Por último, los antidepresivos que reportaron los sujetos con TAB fueron: fluoxetina, sertralina, bupropion, trazodona, escitalopram y paroxetina. La distribución de la frecuencia se puede observar en la figura 4-3.

Figura 4-3. Tipología de los psicofármacos



En relación a los antecedentes familiares, se encontró como se observa en la Tabla 4-5 que las personas con TAB presentan un mayor número de antecedentes de enfermedad psiquiátrica en la primera generación (hijos, hermanos y padres) en relación a los sujetos controles. Esto también se observa en la segunda generación (abuelos, tíos y primos) y tercera generación (bisabuelos y primos en 2do grado).

Por su parte, en los genogramas de los sujetos que participaron como controles se observó que reportaron un mayor número de antecedentes médicos de otras enfermedades (como HTA, diabetes, hipotiroidismo, cáncer entre otras) en todas las generaciones.

Para observar en más detalle, en el Anexo B se encuentran los genogramas de cada uno de los participantes con la respectiva distribución por patología y según las convenciones también descritas al inicio.

Tabla 4-5. Antecedentes familiares de la población

		CASOS (TAB) (27 sujetos)			CONTROLES (25 sujetos)		
		1ra Gen	**2da Gen**	**3ra Gen**	**1ra Gen**	**2da Gen**	**3ra Gen**
Psiquiátricos	**Casos**	30	79	14	3	13	1
	Porcentaje	30%	12%	18%	3%	3%	1%
Neurológicos	**Casos**	0	26	4	7	27	12
	Porcentaje	0%	4%	5%	7%	5%	16%
Otro Tipo	**Casos**	30	98	14	58	128	23
	Porcentaje	30%	15%	18%	61%	26%	29%

4.2 Perfil neuropsicológico

Con el fin de determinar si la distribución de los datos para cada variable era normal se utilizó el test de Shapiro Wilk y para determinar la igualdad de varianza de dos variables se utilizaron los test de Bartlett y de Levene.

Para la comparación del desempeño en las pruebas neuropsicológicas de acuerdo al sub-grupo (sujetos con TAB vs controles) se utilizaron pruebas t a dos colas cuando se cumplían los criterios de normalidad y homocedasticidad y de no ser así se utilizó el estadístico no paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon.

A continuación, se resumen los resultados obtenidos por cada prueba realizada.

4.2.1 Memoria anterógrada verbal y visual

Se observó que la mayoría de las variables analizadas del California Verbal Learning Test (CVLT) no arrojaron valores significativos que permitieran rechazar la hipótesis nula. Exceptuando en las variables de recobro a largo plazo libre, recobro a largo plazo con

clave y reconocimiento, en donde se observaron diferencias significativas, con un mejor desempeño en estas tareas en los sujetos control en relación con los sujetos con TAB.

Otras de las variables cognitivas analizadas fue la memoria anterógrada visual, por medio del recobro del Test de la Figura Compleja Verbal. En relación a los resultados arrojados por la prueba de hipótesis, se observaron diferencias significativas entre los grupos, con un mejor desempeño por parte de los sujetos control.

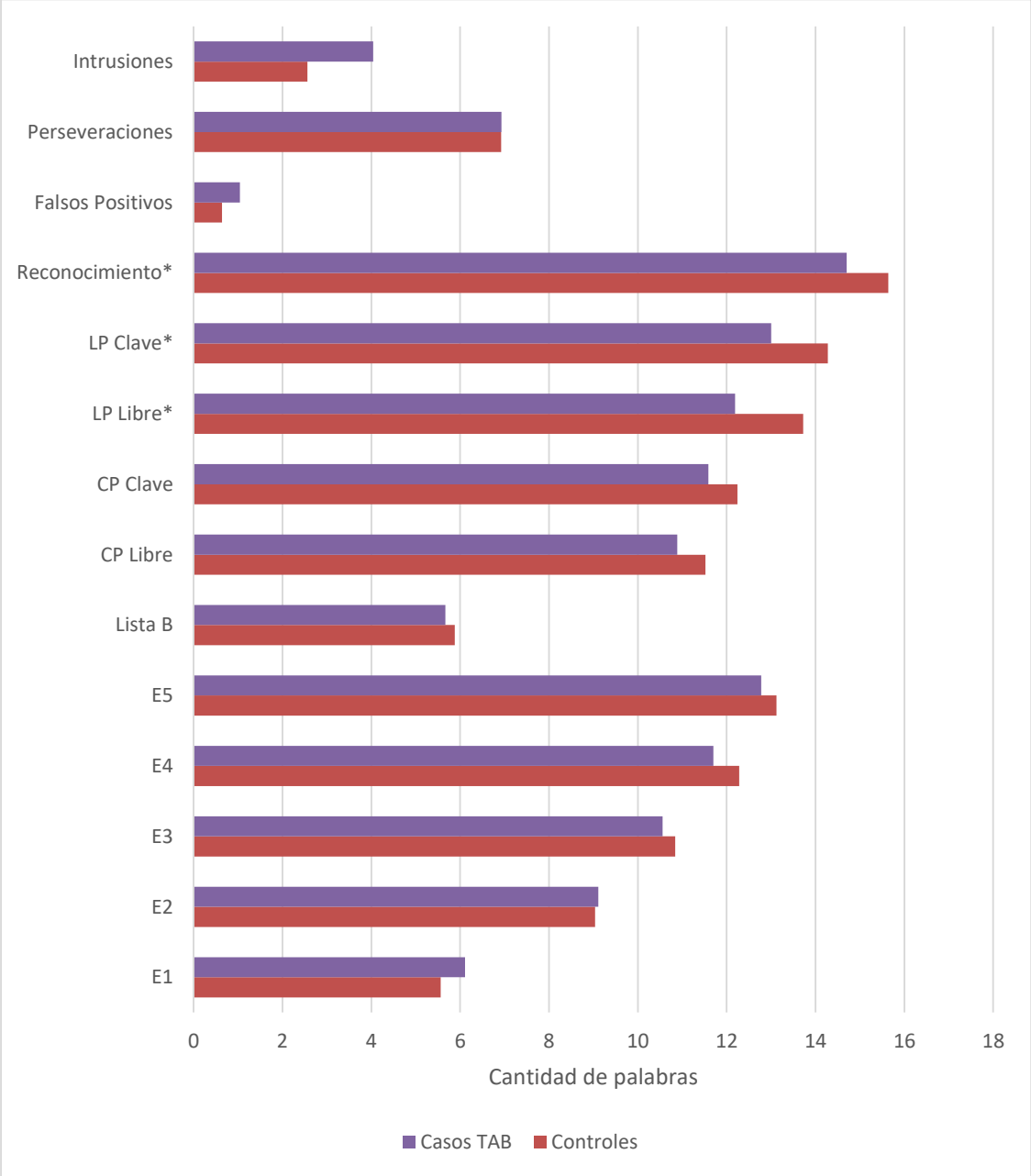
Los resultados se pueden observar en la Tabla 4-6 y las figuras 4-4 y 4-5.

Tabla 4-6. Prueba de hipótesis CVLT y Recobro Figura Compleja de Rey

	CASOS (TAB)		**CONTROLES**		**Prueba de Hipótesis**
	Media	**DS**	**Media**	**DS**	
E1	6,11	1,83	5,56	1,66	t= 1.14 p= 0.25
E2	9,11	2,31	9,04	2,15	t= 0.11 p= 0.90
E3	10,56	1,99	10,84	2,13	t= -0.49 p= 0.62
E4	11,7	1,96	12,28	1,88	t= -1.08 p= 0.28
E5	12,78	2,06	13,12	1,81	t= -0.63 p= 0.52
Lista B	5,67	1,3	5,88	1,48	t= -0.55 p= 0.58
CP Libre	10,89	2,94	11,52	2,77	t= -0.79 p= 0.42
CP Clave	11,59	2,71	12,24	2,71	t= -0.86 p= 0.39
LP Libre	12,19	2,87	13,72	2,15	W= 220 p= 0.02*
LP Clave	13	2,54	14,28	2,13	W= 218.5 p= 0.02*
Reconocimiento	14,7	1,75	15,64	0,57	W= 215.5 p= 0.01*
Falsos Positivos	1,04	1,19	0,64	1,29	W= 417 p= 0.11
Perseveraciones	6,93	3,53	6,92	3,01	t= 0.00 p= 0.99
Intrusiones	4,04	3,94	2,56	2,24	W= 402.5 p= 0.23
Recobro Figura Compleja de Rey	18,83	5,45	22,8	6,49	W= 228 p= 0.04*

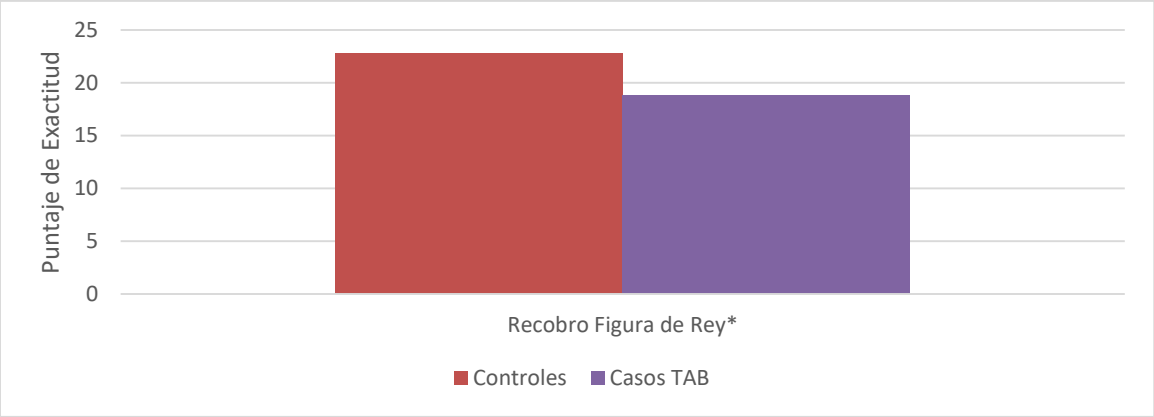
• valores con una significancia ≤ 0.05. **Abreviaciones en Tabla:** E1, E2, E3, E4, E5 hace referencia a cada ensayo realizado. CP Libre es el recobro libre a corto plazo. CP Clave es el recobro a corto plazo con clave semántica. LP Libre es el recobro libre a largo plazo (30 minutos después). LP Clave es el recobro a largo plazo con una clave semántica.

Figura 4-4. Media de desempeño en el test CVLT



• valores con una significancia ≤ 0.05. **Abreviaciones en Tabla:** E1, E2, E3, E4, E5 hace referencia a cada ensayo realizado. CP Libre es el recobro libre a corto plazo. CP Clave es el recobro a corto plazo con clave semántica. LP Libre es el recobro libre a largo plazo (30 minutos después). LP Clave es el recobro a largo plazo con una clave semántica.

Figura 4-5. Media de desempeño en el recobro de la figura compleja de rey



- valores con una significancia ≤ 0.05.

4.2.2 Memoria de trabajo

Por otro lado, al analizar las habilidades relacionadas con la memoria de trabajo con el Test de Retención de Dígitos y Cubos de Corsi, se encontró, como se puede observar en la Tabla 4-7 y la figura 4-6 que, aunque hay promedios levemente más altos en el desempeño de estas pruebas en los sujetos control, las diferencias no llegan a ser significativas en ninguna de las variables analizadas.

Estos resultados son similares a lo encontrado con el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), donde los sujetos control mostraron un mejor desempeño en las dos variables evaluadas. Sin embargo, es importante aclarar que nuevamente estas diferencias no fueron significativas como se observa en la Tabla 4-7 y la figura 4-7.

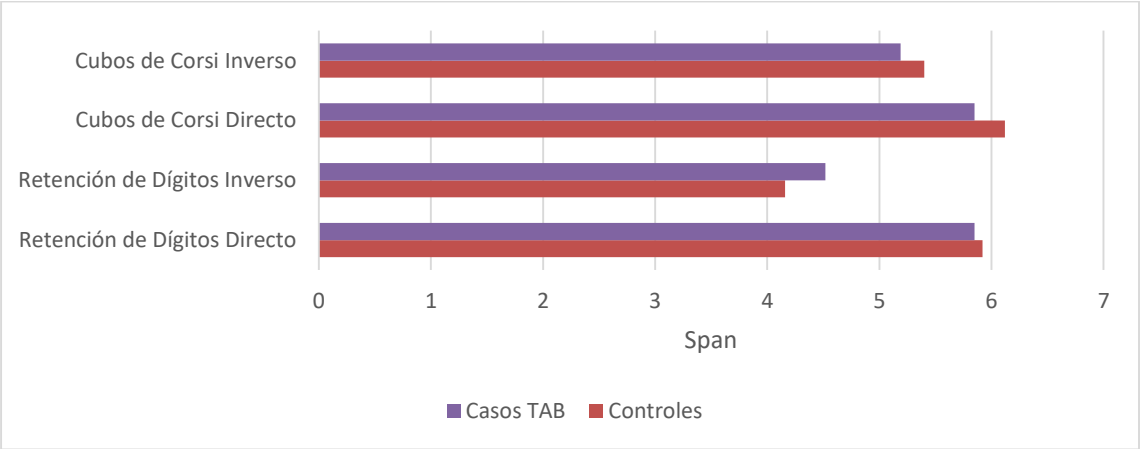
Tabla 4-7. Prueba de hipótesis retención de dígitos y cubos de corsi

	CASOS (TAB)		CONTROLES		Prueba de Hipótesis
	Media	**DS**	**Media**	**DS**	
Dígitos Directo	5,85	1,23	5,92	1,08	W= 326 p= 0.82
Dígitos Inverso	4,52	1,12	4,16	0,9	W= 411 p= 0.15
Corsi Directo	5,85	0,95	6,12	0,97	W= 267.5 p= 0.16

Corsi Inverso	5,19	1,11	5,4	1,04	W= 301 p= 0.50
PASAT Aciertos 3”	42,26	10,93	44,32	10,3	W= 399.5 p= 0.26
PASAT Aciertos 2”	32,52	9,61	34,6	10,48	W= 268.5 p= 0.20

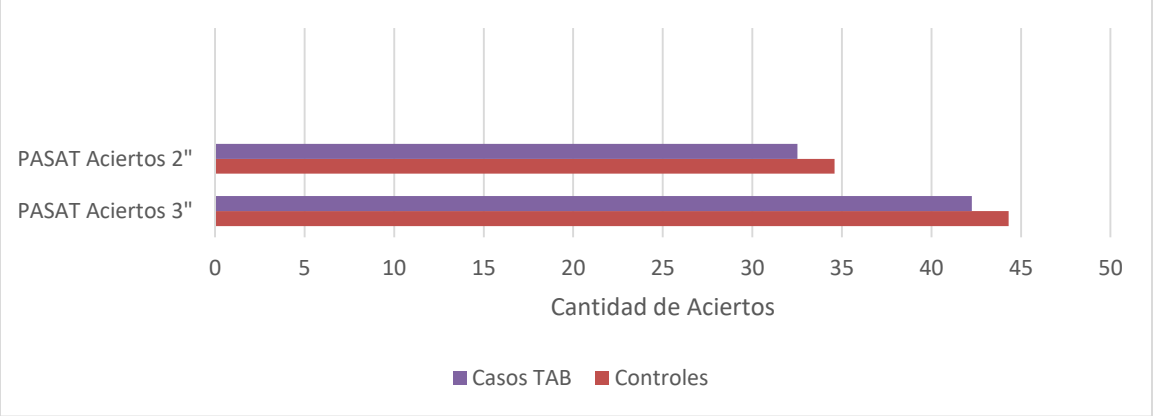
* valores con una significancia ≤ 0.05.

Figura 4-6. Media de desempeño en los test retención de dígitos y cubos de corsi



- valores con una significancia ≤ 0.05.

Figura 4-7. Media de desempeño en el PASAT



- valores con una significancia ≤ 0.05.

4.2.3 Fluidez verbal

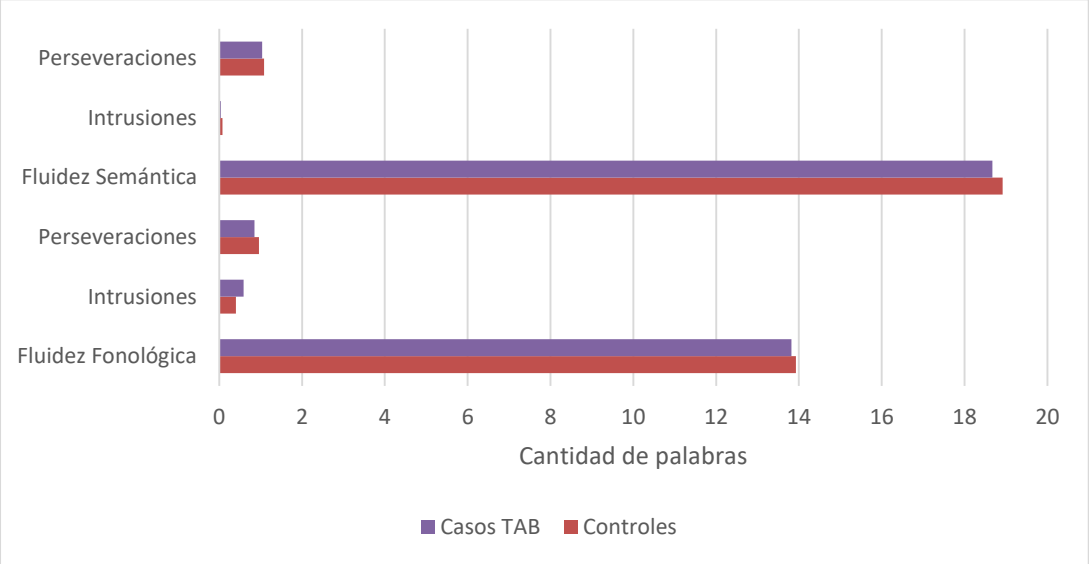
En las pruebas que buscaron mediar la búsqueda activa de información verbal de tipo fonológico y semántico se evidenció un desempeño similar entre los grupos control y sujetos con TAB, por lo que no se observaron diferencias significativas que permitieran rechazar la hipótesis nula como se observa en la Tabla 4-8 y la figura 4-8.

Tabla 4-8. Prueba de hipótesis fluidez verbal

	CASOS (TAB)		CONTROLES		
	Media	**DS**	**Media**	**DS**	**Prueba de Hipótesis**
Fluidez Fonológica	13,82	3,06	13,93	3,17	t= -0.12 p= 0.90
Intrusiones	0,59	0,89	0,4	0,58	W= 402.5 p= 0.23
Perseveraciones	0,85	1,03	0,96	1,06	t= 0.006 p= 0.99
Fluidez Semántica	18,67	3,4	18,92	2,56	t= -0.30 p= 0.76
Intrusiones	0,04	0,19	0,08	0,28	W= 323 p= 0.60
Perseveraciones	1,04	1,4	1,08	1,32	W= 317.5 p= 0.69

* valores con una significancia ≤ 0.05.

Figura 4-8. Media de desempeño en el test de fluidez verbal



- valores con una significancia ≤ 0.05.

4.2.4 Atención y velocidad de procesamiento

En relación a las pruebas atencionales del Trail Making Test A y B (TMT-A y B) se encontró que el número de respuestas correctas es similar en ambos grupos, y aunque el tiempo empleado para dar solución a la tarea es levemente mayor en el grupo de sujetos con TAB, no hay diferencias significativas.

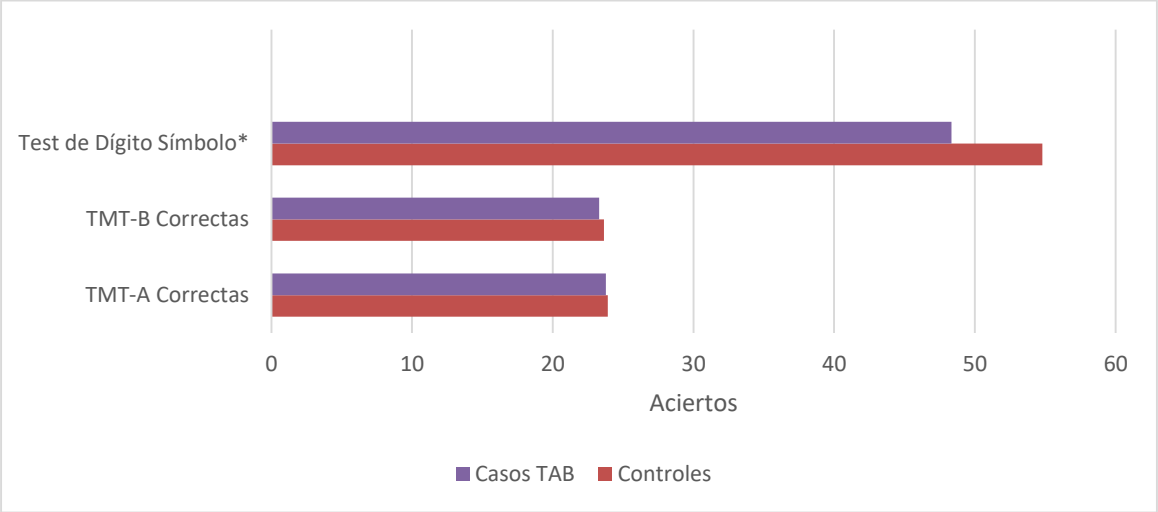
Por otro lado, se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el Test de Dígito Símbolo. Se encontró como se observa en la Tabla 4-9 y la figura 4-9 que los sujetos con TAB evidencian un menor número de aciertos en el mismo lapso de tiempo en comparación con los sujetos sanos.

Tabla 4-9. Prueba de hipótesis TMT-A y B y test de dígito símbolo

	CASOS (TAB)		CONTROLES		Prueba de Hipótesis
	Media	DS	Media	DS	
TMT- A Correctas	23,78	0,51	23,92	0,28	W= 301 p= 0.37
TMT-A Tiempo	29,96	10,89	26,24	7,15	W= 405.5 p= 0.21
TMT-B Correctas	23,3	1,3	23,64	0,64	W= 359 p= 0.63
TMT-B Tiempo	48,33	23,12	42,24	14,13	W= 304 p= 0.54
Test de Dígito Símbolo	48,33	10,44	54,8	10,9	t= -2.18 p= 0.03*

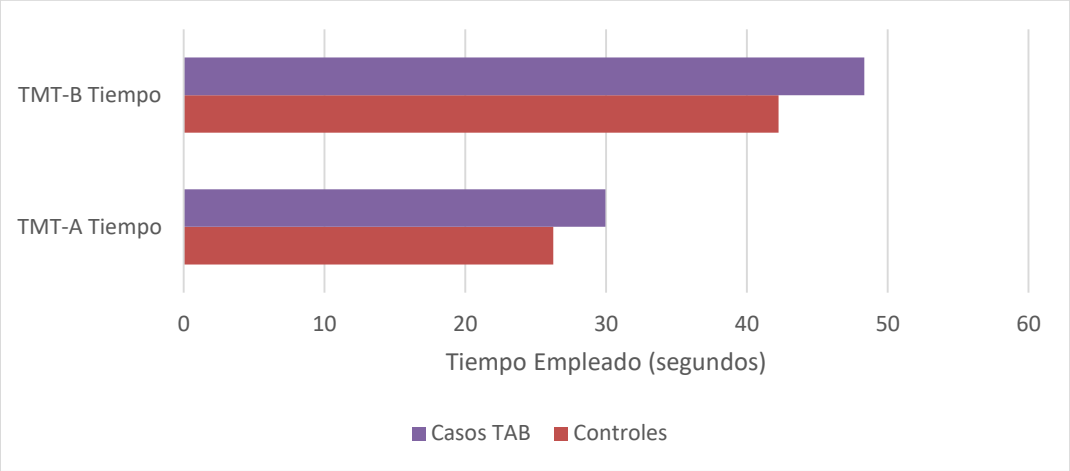
* valores con una significancia ≤ 0.05.

Figura 4-9. Media de desempeño en el TMT-A y B y el test de dígito símbolo



- valores con una significancia ≤ 0.05.

Figura 4-10. Media de tiempo en el TMT-A y B



- valores con una significancia ≤ 0.05.

4.2.5 Habilidades visuoconstruccionales

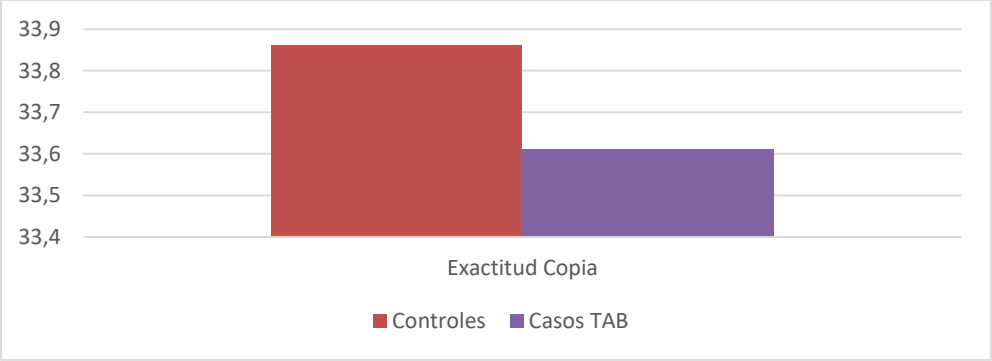
En relación a las habilidades visuoconstruccionales evaluadas con el Test de la Figura Compleja de Rey se encontró que los sujetos control mostraron un desempeño similar a los sujetos con TAB en la exactitud para la copia de la figura. En relación al tiempo, se observó que los sujetos con TAB emplearon un poco más de tiempo para la resolución de la tarea, aunque es importante aclarar que estas diferencias no fueron significativas. Los resultados se pueden apreciar en la Tabla 4-10 y la figura 4-11.

Tabla 4-10. Prueba de hipótesis Figura Compleja de Rey

	CASOS (TAB)		CONTROLES		Prueba de Hipótesis
	Media	DS	Media	DS	
Exactitud Copia	33,61	2,35	33,86	3,25	W= 283 p= 0.31
Tiempo Copia	149,48	42,17	136,68	34,19	W= 399.5 p= 0.26

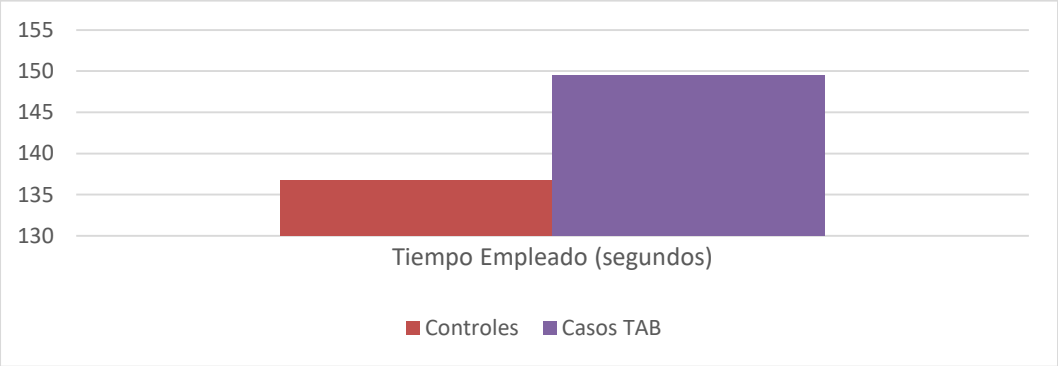
* valores con una significancia ≤ 0.05

Figura 4-11. Media de desempeño en el test de la figura compleja del rey



- valores con una significancia ≤ 0.05

Figura 4-12. Media de desempeño en el test de la figura compleja de rey



- valores con una significancia ≤ 0.05

4.2.6 Funciones ejecutivas

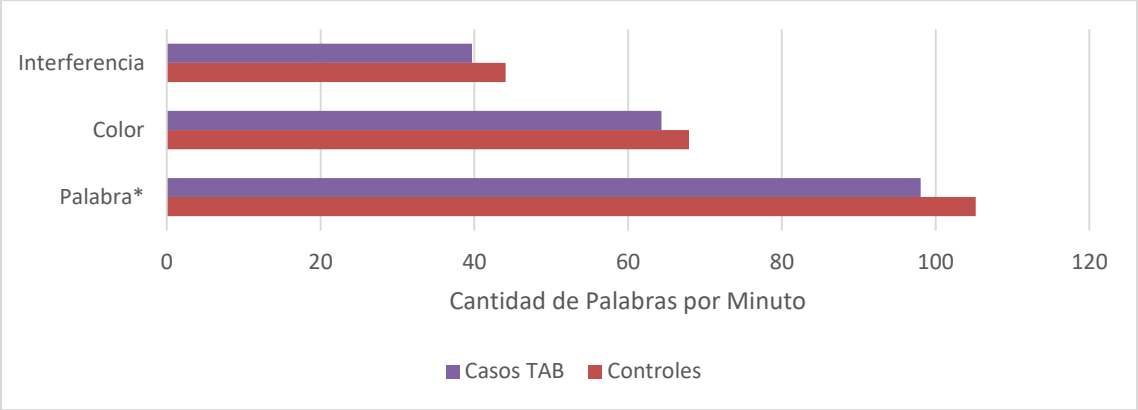
Respecto al Test de Stroop que analiza aspectos relacionados a la inhibición verbal, así como la velocidad de procesamiento se observó que los sujetos control tuvieron un mejor desempeño que los sujetos con TAB en cada una de las variables evaluadas (palabra, color e interferencia). Sin embargo, es importante aclarar que únicamente la variable de palabra se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos como se observa en la Tabla 4-11 y la figura 4-13.

Tabla 4-11. Prueba de hipótesis Test de Stroop

	CASOS (TAB)		CONTROLES		Prueba de Hipótesis
	Media	**DS**	**Media**	**DS**	
Palabra	98,04	13,39	105,2	10,26	t= -2.17 p= 0.03*
Color	64,33	9,6	67,92	10,5	t= -1.28 p= 0.20
Interferencia	39,7	7,37	44,08	8,74	t= -1.94 p= 0.05

* valores con una significancia ≤ 0.05

Figura 4-13. Media de desempeño en los test de Stroop



- valores con una significancia ≤ 0.05

Por otro lado, al analizar las habilidades relacionadas a la flexibilidad mental, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables evaluadas por el Test de Wisconsin Card Sorting. Esto se puede evidenciar en la Tabla 4-12 y la figura 4-14.

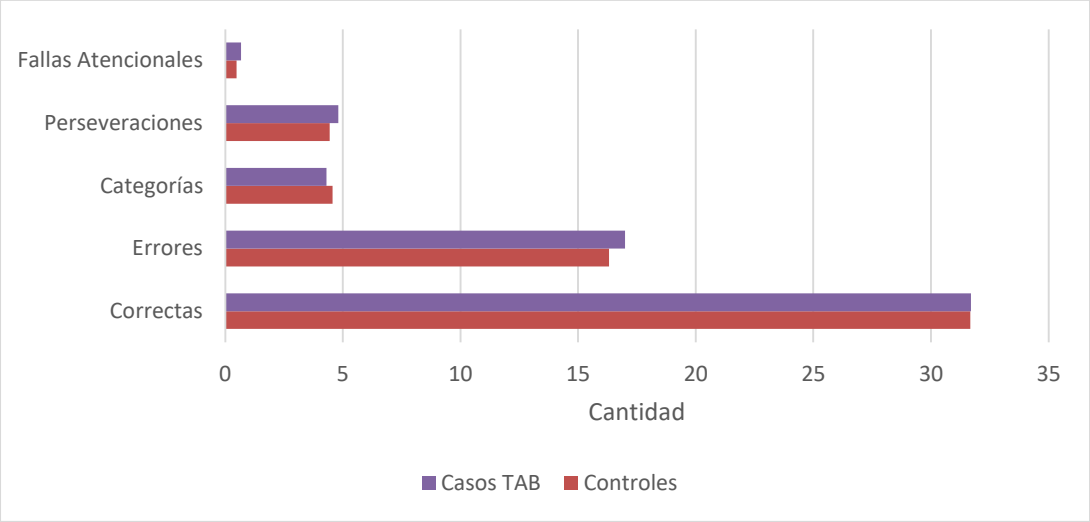
Tabla 4-12. Prueba de hipótesis Test de Wisconsin Card Sorting

	CASOS (TAB)		CONTROLES		Prueba de Hipótesis
	Media	**DS**	**Media**	**DS**	
Correctas	31,7	7,27	31,68	7,71	W= 317.5 p= 0.71
Errores	17	7,33	16,32	7,71	W= 356 p= 0.73

Categorías	4,3	1,66	4,56	1,47	W= 314.5 p= 0.66
Perseveraciones	4,81	4,12	4,44	5,35	W= 374 p= 0.50
Fallas Atencionales	0,67	0,78	0,48	0,71	W= 384.5 p= 0.38

* valores con una significancia ≤ 0.05

Figura 4-14. Media de desempeño en el Test de Wisconsin Card Sorting



- valores con una significancia ≤ 0.05

En relación al Test de la Torre de Londres que analiza la capacidad de planeación y resolución de problemas, se encontró que los sujetos con TAB emplean un mayor número de movimientos para lograr ejecutar la tarea propuesta. Sin embargo, estos resultados no fueron significativos. También se observó que el número de movimientos correctos se comportó de forma muy similar entre ambos grupos, por lo que tampoco se observaron diferencias significativas.

Por otro lado, en relación a los tiempos empleados para dar solución a las tareas del Test de la Torre de Londres. Se encontró que el tiempo de latencia es menor en los casos con TAB en relación a los sujetos control. Contrario a los tiempos de ejecución y resolución, los cuales son mayores en el grupo de sujetos con TAB. Sin embargo, al realizar los análisis

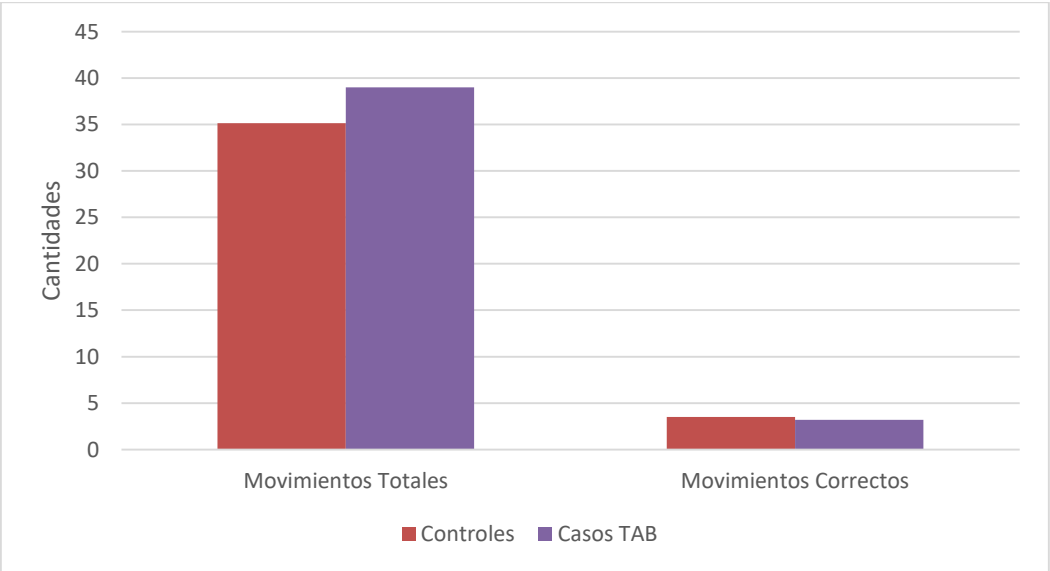
de prueba de hipótesis estos resultados no dieron significativos, como se pueden ver en la Tabla 4-13 y la figura 4-15.

Tabla 4-13. Prueba de hipótesis Test de la Torre de Londres

	CASOS (TAB)		CONTROLES		Prueba de Hipótesis
	Media	DS	Media	DS	
Movimientos Totales	39	18,64	35,16	13,98	t= 0.84 p= 0.40
Movimientos Correctos	3,19	1,82	3,52	1,94	t= -0.64 p= 0.52
Tiempo Latencia Torre de Londres	41,56	20,86	59,76	47,79	W= 268.5 p= 0.20
Tiempo Ejecución Torre de Londres	286	108,75	239,84	91,38	t= 1.66 p= 0.10
Tiempo Resolución Torre de Londres	327,59	105,9	299,72	105,57	W= 406 p= 0.21

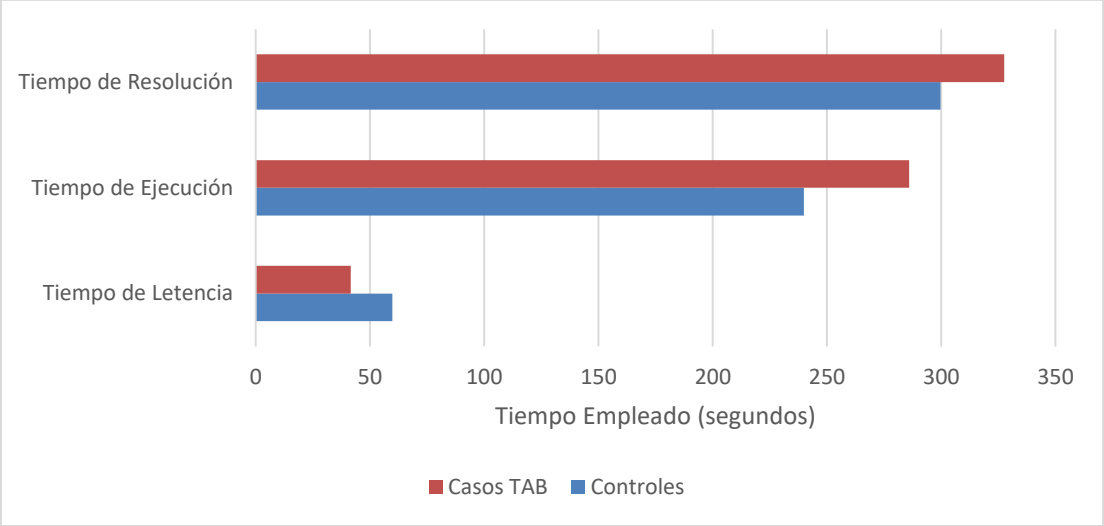
* valores con una significancia ≤ 0.05

Figura 4-15. Media de desempeño en el test de la Torre de Londres



- valores con una significancia ≤ 0.05

Figura 4-16. Media del tiempo en el test de la Torre de Londres



- valores con una significancia ≤ 0.05

4.2.7 Cognición social

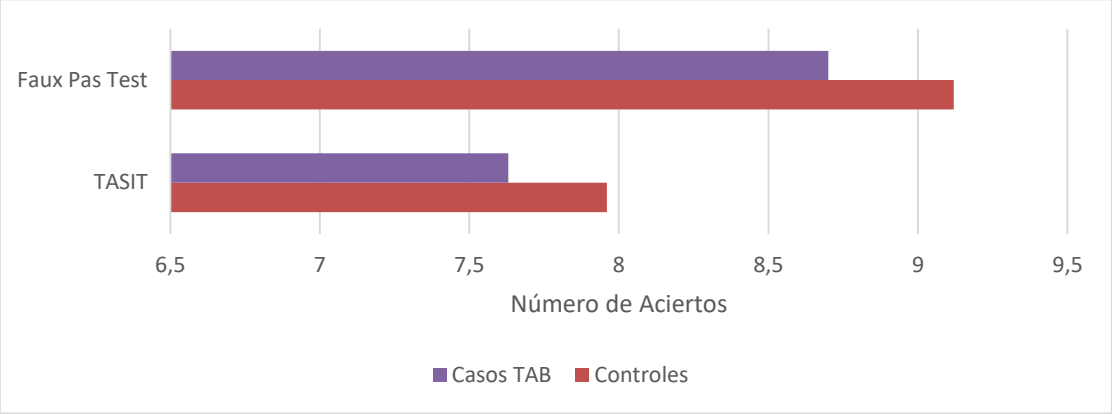
En relación a las últimas pruebas realizadas a los participantes, el The Awareness of Social Inference Test (TASIT) y el Faux Pas Recognition Test que evalúan aspectos relacionados a la cognición social, se encontró un desempeño levemente mejor en los sujetos control. Sin embargo, estos resultados no fueron significativos al realizar la prueba de hipótesis como se puede ver en la Tabla 4-14 y la figura 4-17.

Tabla 4-14. Prueba de hipótesis TASIT y Faux Pas Test

	CASOS (TAB)		CONTROLES		Prueba de Hipótesis
	Media	DS	Media	DS	
TASIT	7,63	1,5	7,96	1,02	W= 294.5 p= 0.42
Faux Pas Test	8,7	1,07	9,12	0,93	W= 260 p= 0.14

* valores con una significancia ≤ 0.05

Figura 4-17. Media de desempeño del TASIT y Faux Pas Test



- valores con una significancia ≤ 0.05

4.3 Resultados de Estudios Genéticos

En relación a la distribución de las frecuencias genómicas se encontró que la mayoría de la población evaluada (casos con TAB y controles) son homocigotos para CC, seguido por los heterocigotos CT y por último los homocigotos para TT. Esto se puede observar en la Tabla 4-15.

Tabla 4-15. Distribución de frecuencias genotípicas

	CASOS (TAB)	CONTROLES
CC	15/27= 0.55	10/25= 0.4
CT	9/27= 0.33	10/25= 0.4
TT	3/27= 0.11	5/25= 0.2

Por otro lado, se encontró la siguiente distribución de las frecuencias alélicas, como se muestra en la Tabla 4-16.

Tabla 4-16. Distribución de frecuencias alélicas

Alelo	CASOS (TAB)	CONTROLES
C	39/54= 0.72	30/50= 0.6
T	15/54= 0.27	20/50= 0.4

Para identificar si la población se encontraba en equilibrio de Hardy – Weiberg se utilizó la formula p2 + 2pq + q2 = 1 cada grupo de participantes. Donde p2 es la frecuencia del genotipo CC y q2 es la frecuencia del genotipo TT. Los resultados se observan en la Tabla 4-17.

Tabla 4-17. Equilibrio de Hardy Weiberg

Genotipo	Frecuencia Genotípica
CC	25
CT	19
TT	8
Valor Chi2	1.71
p- valor	0.18

4.3.1 Análisis de asociación

Para analizar la asociación entre los resultados de genética y los grupos de casos y controles, se calculó el Odd Ratio (OR). Para esto se aplicó la prueba exacta de Fisher y con esto obtener el valor p de significancia. En la Tabla 4-18 se pueden apreciar los resultados.

Tabla 4-18. Análisis de asociación – casos vs. controles

Alelo Asociado	OR	p- valor	95% CI
T	0.5399	0.28	0.153 – 1.834

4.3.2 Perfil neuropsicológico y genotipo

Para determinar si existían diferencias significativas ($p<0.05$) en los puntajes de las pruebas neuropsicológicas de acuerdo al resultado del análisis genético, se optó por dividir la muestra en dos grupos, aquellos homocigotos para CC y aquellos portadores del alelo T. Luego se realizó la prueba T para muestras independientes en el caso de cumplir con los criterios de normalidad estadística y la prueba no paramétrica de rangos y signos de Wilcoxon cuando no se cumplían los criterios de normalidad y homocedasticidad.

A nivel general, no se observaron diferencias significativas entre el desempeño de las pruebas neuropsicológicas y el genotipo en ninguna de las pruebas neuropsicológicas aplicadas. Los resultados se pueden observar en la Tabla 4-19.

Tabla 4-19. Prueba de hipótesis desempeño neuropsicológico y genética

Test Aplicado	Variable	Valor Estadístico	P valor
California Verbal Learning Test (CVLT)	E1	W = 298.5	0.47
	E2	W = 273	0.23
	E3	W = 301	0.50
	E4	W = 327	0.84
	E5	W = 286	0.34
	Lista B	t = -0.046161 df = 49.883	0.96
	CP Libre	t = -0.078104 df = 49.991	0.93
	CP Clave	t = 0.65816 df = 49.635	0.51

	LP Libre	W = 367.5	0.58
	LP Clave	W = 368.5	0.56
	Reconocimiento	W = 347	0.85
	Falsos Positivos	W = 357.5	0.68
	Perseveraciones	t = -0.51752 df = 49.435	0.60
	Intrusiones	W = 328	0.86
Retención de Dígitos (SPAN)	Directo	W = 377.5	0.45
	Inverso	W = 308.5	0.58
Cubos de Corsi (SPAN)	Directo	W = 278	0.25
	Inverso	W = 360	0.69
Fluidez Verbal	Fonológica	t = -0.74096 df = 48.53	0.46
	Intrusiones	W = 312.5	0.60
	Perseveraciones	W = 306	0.54
	Semántica	t = -0.47834 df = 49.767	0.63
	Intrusiones	W = 300	0.23
	Perseveraciones	W = 349.5	0.81
TMT-A	Correctas	W = 319.5	0.57
	Tiempo	W = 346.5	0.87
TMT-B	Correctas	W = 294.5	0.34
	Tiempo	W = 354	0.76
Test de Dígito Símbolo	Test de Dígito Símbolo (90”)	W = 308.5	0.60
Copia Figura Compleja de Rey	Exactitud	W = 318.5	0.72
	Tiempo	W = 435	0.07
Test de Stroop	Palabra	W = 343.5	1
	Color	t = -0.31236 df = 49.889	0.75
	Interferencia	W = 237	0.06
	Correctas	t = -0.92203	0.36

Test de Wisconsin Card Sorting		df = 47.019	
	Errores	W = 306.5	0.57
	Categorías	W = 369	0.56
	Perseveraciones	W = 306.5	0.56
	Fallas Atencionales	W = 365.5	0.61
Test de Torre de Londres - Drexel	Movimientos Totales	W = 338.5	1
	Movimientos Correctos	t = 0.56803 df = 48.531	0.57
	Tiempo de Latencia	t = 0.050722, df = 48.169	0.95
	Tiempo de Ejecución	W = 316	0.69
	Tiempo de Resolución	t = 0.074372 df = 48.921	0.94
PASAT	3”	t = 0.054849 df = 47.891	0.95
	2”	W = 246	0.09
FAUX PASS	Correctas	t = -1.4088 df = 49.854	0.16
TASIT	Correctas	W = 325	0.82
Recobro Figura de Rey	Exactitud	W = 355	0.74

* valores con una significancia ≤ 0.05

4.4 Análisis de antecedentes familiares

Para determinar si existían diferencias entre la presencia de antecedentes familiares (psiquiátricos, neurológicos u otros por generación) de acuerdo al grupo que pertenecían, casos con TAB o sujetos control, se llevó a cabo un test de diferencia de proporciones a dos colas en una primera instancia y luego a una cola para aquellos que en el primer momento resultaron significativos. Para observar la totalidad de los genogramas se puede dirigir al Anexo B.

4.4.1 1ra Generación

Al analizar los antecedentes médicos reportados en los genogramas de la 1ra generación (padres, hermanos e hijos) se encontró que la proporción de personas que tiene antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica es mayor en los sujetos con diagnóstico de TAB en relación a los sujetos control. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en la proporción de personas con antecedentes de enfermedad neurológica u otro tipo de patología entre los grupos. Esto se puede apreciar en la Tabla 4-20.

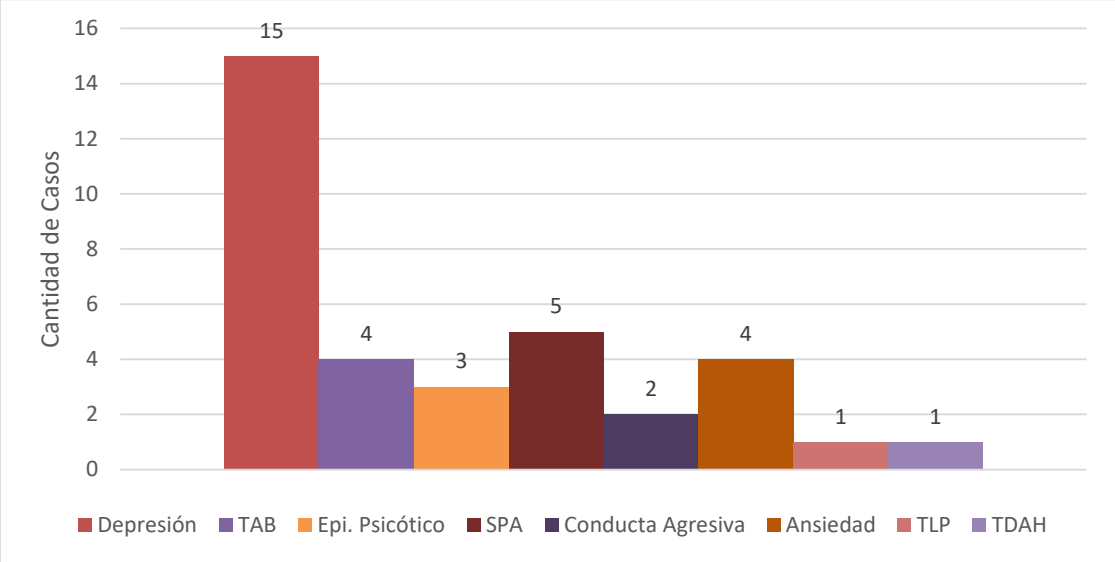
Tabla 4-20. Prueba de diferencia de proporciones 1ra generación

	1ra Generación		
	Psiquiátricos	Neurológicos	Otro Tipo de Patologías
Casos con TAB vs. Controles	X-squared= 16.47 p= 2.46e-05*	X-squared= 1.96 p= 0.16	X-squared= 0.51 p= 0.47

* valores con una significancia ≤ 0.05

Dentro de las enfermedades psiquiátricas reportadas por los sujetos con TAB en la 1ra generación, se encontró que la depresión es la más común, seguida por el consumo de sustancias psicoactivas (SPA), la ansiedad y el trastorno afectivo bipolar (TAB). En mejor grado se reportaron antecedentes familiares de episodios psicóticos, conductas agresivas, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno límite de la personalidad (TLP). La distribución se muestra en la figura 4-18.

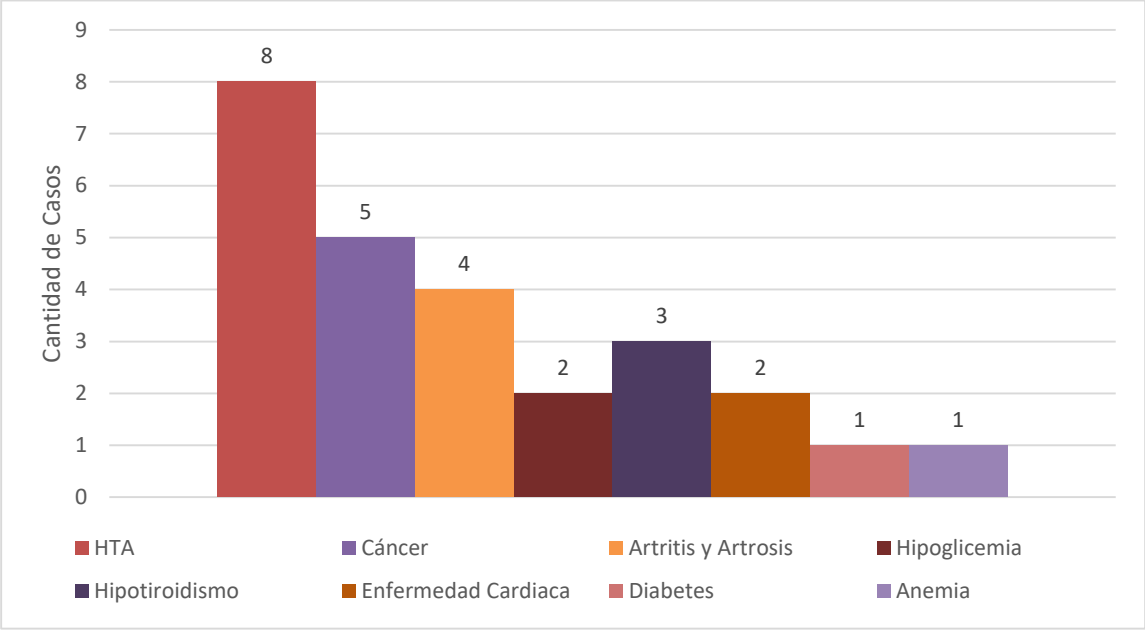
Figura 4-18. Distribución de enfermedades psiquiátricas en la 1ra generación de sujetos con TAB



En relación a las enfermedades neurológicas reportadas en la 1ra generación de sujetos con TAB, solo se informó de un sujeto con trastorno de sueño, por lo que se decidió no realizar el graficó.

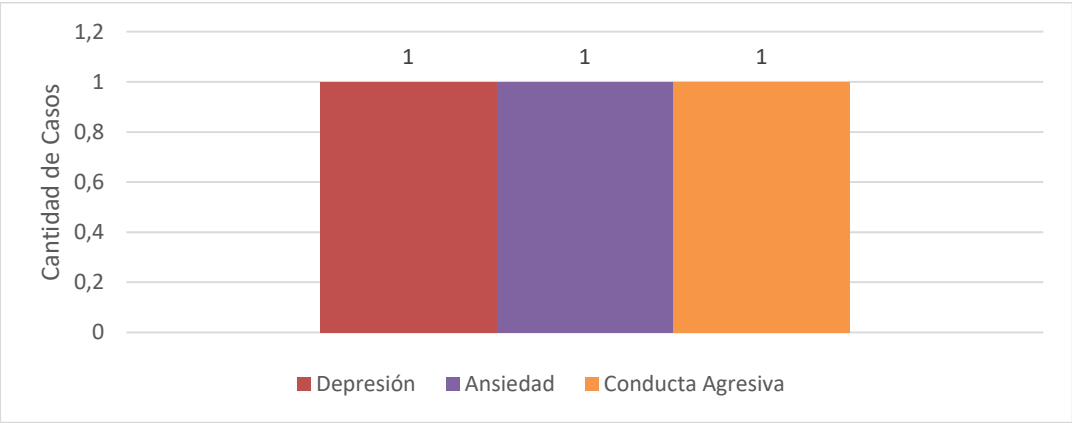
Por otro lado, al indagar por otro tipo de enfermedades, las que más reportaron en la 1ra generación de los sujetos con TAB fueron hipertensión arterial (HTA) y cáncer, seguidas por artritis y artrosis, hipotiroidismo, enfermedad cardiaca, y en menor grado, diabetes y anemia. La distribución se muestra en la figura 4-19.

Figura 4-19. Distribución de otro tipo de enfermedades en la 1ra generación de sujetos con TAB



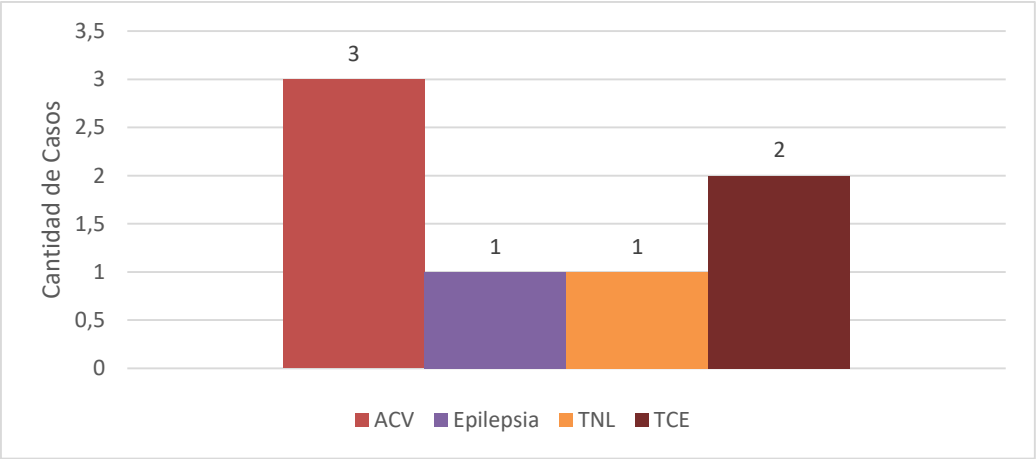
En relación a los sujetos control, los antecedentes psiquiátricos que más reportaron en la 1ra generación fueron ansiedad, conductas agresivas y depresión. La distribución se muestra en la figura 4-20.

Figura 4-20. Distribución de enfermedades psiquiátricas en la 1ra generación de sujetos control



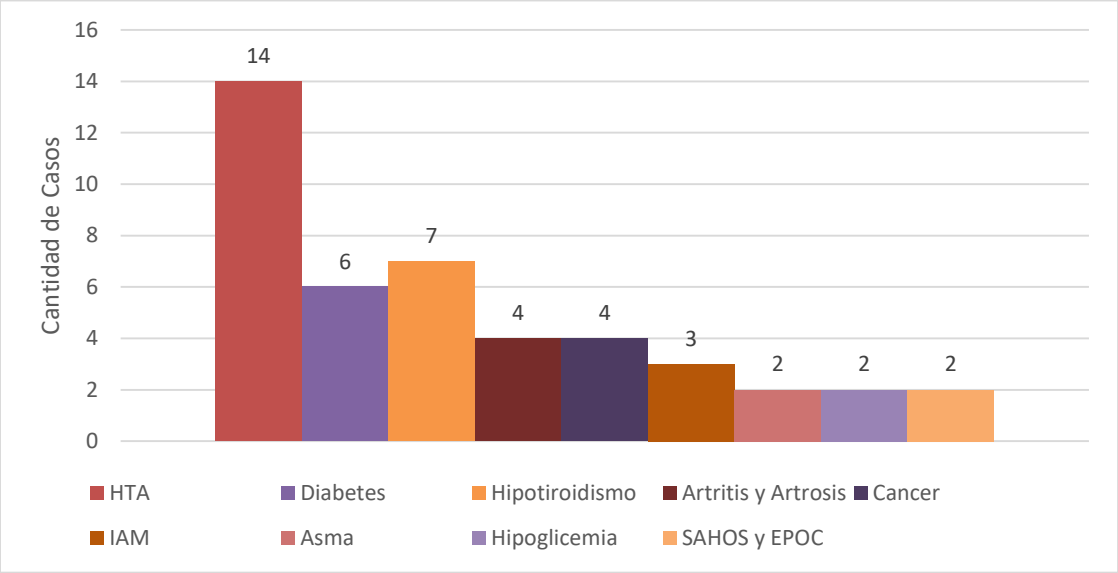
Por otro lado, los sujetos control reportaron en mayor medida como antecedentes de enfermedades neurológicas en la primera generación el accidente cerebro vascular (ACV), seguido por el trauma cráneo encefálico (TCE), la epilepsia y el trastorno neurocognitivo leve (TNL). La distribución se observa en la figura 4-21.

Figura 4-21. Distribución de enfermedades neurológicas en la 1ra generación de sujetos control



Por último, al indagar por antecedentes de otras patologías en la 1ra generación, los sujetos control reportaron en mayor medida la hipertensión arterial (HTA), el hipotiroidismo y la diabetes, seguidas por el cáncer, la artritis y artrosis, el infarto agudo de miocardio (IAM) y en menor medida el asma, la hipoglicemia y el síndrome de apnea o hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La distribución se observa en la figura 4-22.

Figura 4-22. Distribución de otro tipo de enfermedades en la 1ra generación de sujetos control



4.4.2 2da Generación

Al analizar los antecedentes médicos reportados en la 2da generación de los genogramas, donde se incluyeron los tíos, sobrinos, primos y abuelos se encontró que la proporción de personas que tiene antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica es mayor en los sujetos con diagnóstico de TAB en relación a los sujetos control. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en la proporción de personas con antecedentes de enfermedad neurológica u otro tipo de patología entre los sujetos con TAB y sujetos control. Esto se puede apreciar en la Tabla 4-21.

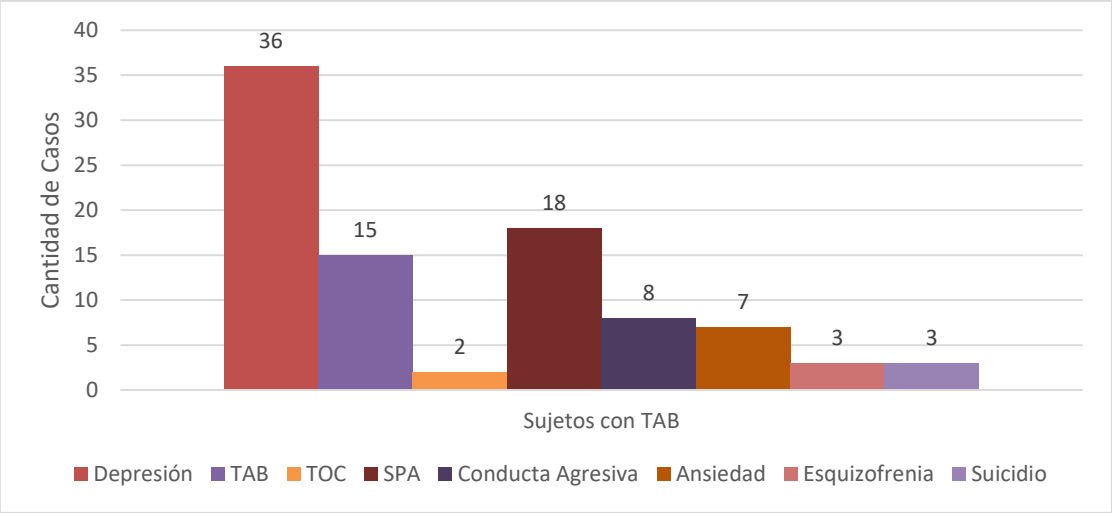
Tabla 4-21. Prueba de diferencia de proporciones 2da generación

	2da Generación		
	Psiquiátricos	Neurológicos	Otro Tipo de Patologías
Casos con TAB vs. Controles	X-squared= 15.42 p= 4.287e-05*	X-squared= 0.40 p= 0.52	X-squared= 0.61 p= 0.43

* valores con una significancia ≤ 0.05

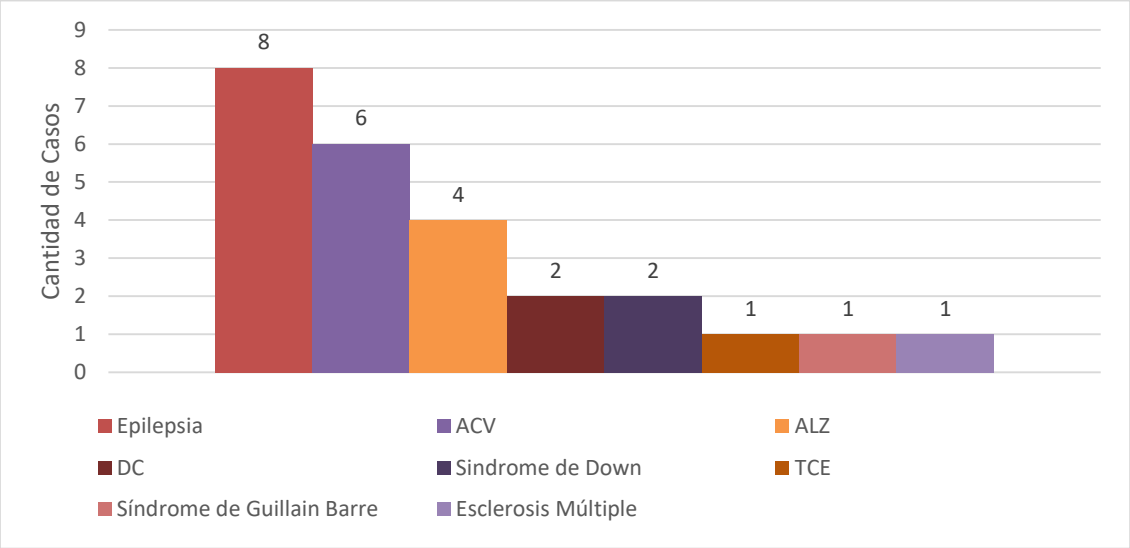
Dentro de las enfermedades psiquiátricas reportadas por los sujetos con TAB en la 2da generación se encontró que la depresión es la más común seguida por el consumo de sustancias psicoactivas (SPA), el trastorno afectivo bipolar (TAB) y la ansiedad. En mejor grado se reportaron antecedentes familiares de conductas agresivas, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), suicidio, episodio psicótico, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno límite de la personalidad (TLP). La distribución se muestra en la figura 4-23.

Figura 4-23. Distribución de enfermedades psiquiátricas en la 2da generación de sujetos con TAB



En relación a los antecedentes neurológicos de la 2da generación de familiares de pacientes con TAB, se encontró que la enfermedad más común fue epilepsia, seguida por accidente cerebro-vascular (ACV), Enfermedad de Alzheimer (ALZ), y en menor medida, Síndrome de Down, déficit cognitivo (DC), trauma cráneo encefálico (TCE), Parkinson, meningitis, esclerosis múltiple y Síndrome de Guillain-Barre. La distribución se puede observar en la figura 4-24.

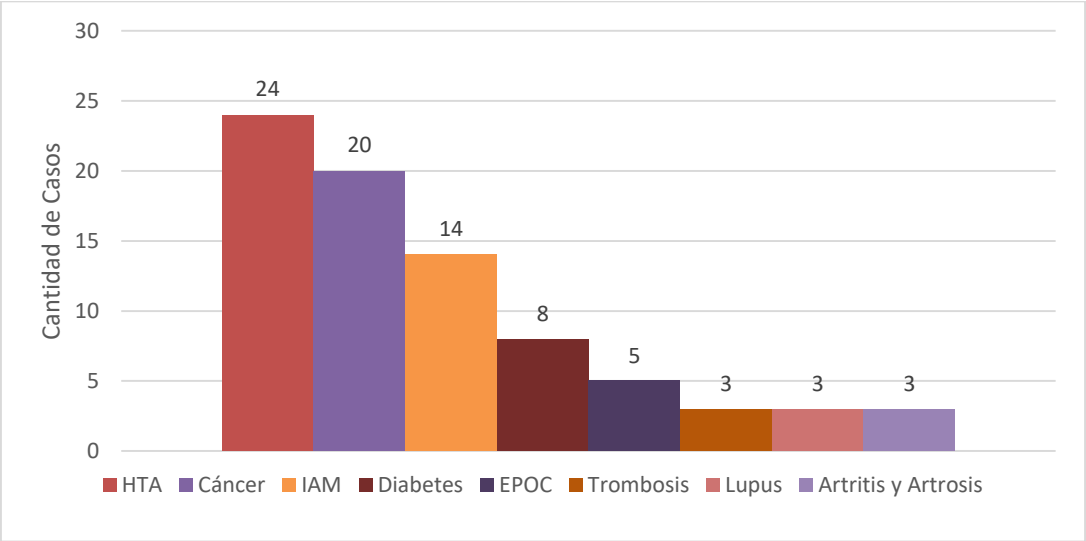
Figura 4-24. Distribución de enfermedades neurológicas en la 2da generación de sujetos con TAB



Por otro lado, en relación a los antecedentes de otro tipo de enfermedades en los familiares de la 2da generación de los sujetos con TAB, se encontró que la patología más reportada fue hipertensión arterial (HTA), seguida por cáncer, infarto agudo de miocardio (IAM) y diabetes.

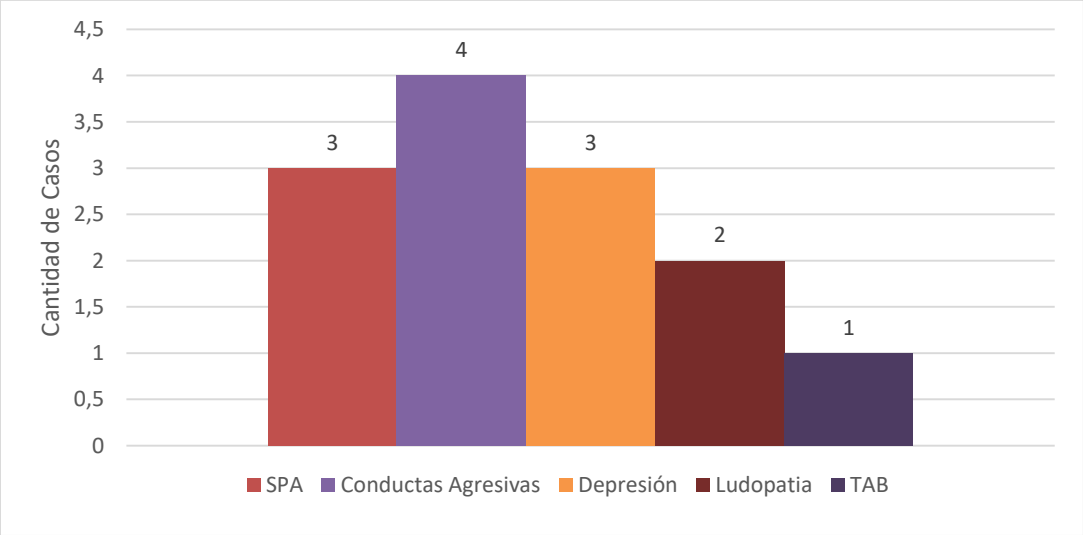
En menor grado se reportaron enfermedades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis y artrosis, hipotiroidismo, trombosis, lupus, osteoporosis, poliomielitis, asma, neumonía, gota, dermatitis y cirrosis. La distribución se puede observar en la figura 4-25.

Figura 4-25. Distribución de otras enfermedades en la 2da generación de sujetos con TAB



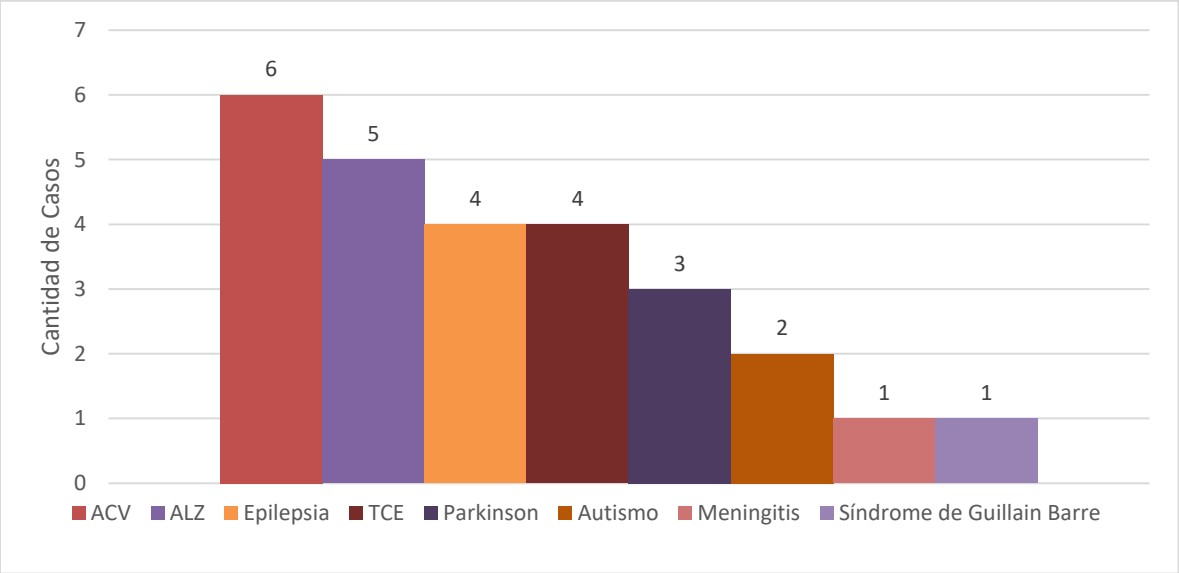
En relación a los sujetos control, se encontró que las enfermedades psiquiátricas más reportadas en la 2da generación de sus familiares fueron el consumo de sustancias psicoactivas (SPA), las conductas agresivas y la depresión, seguidas por la ludopatía y en menor grado el trastorno afectivo bipolar (TAB). La distribución se puede observar en la figura 4-26.

Figura 4-26. Distribución de enfermedades psiquiátricas en la 2da generación de sujetos control



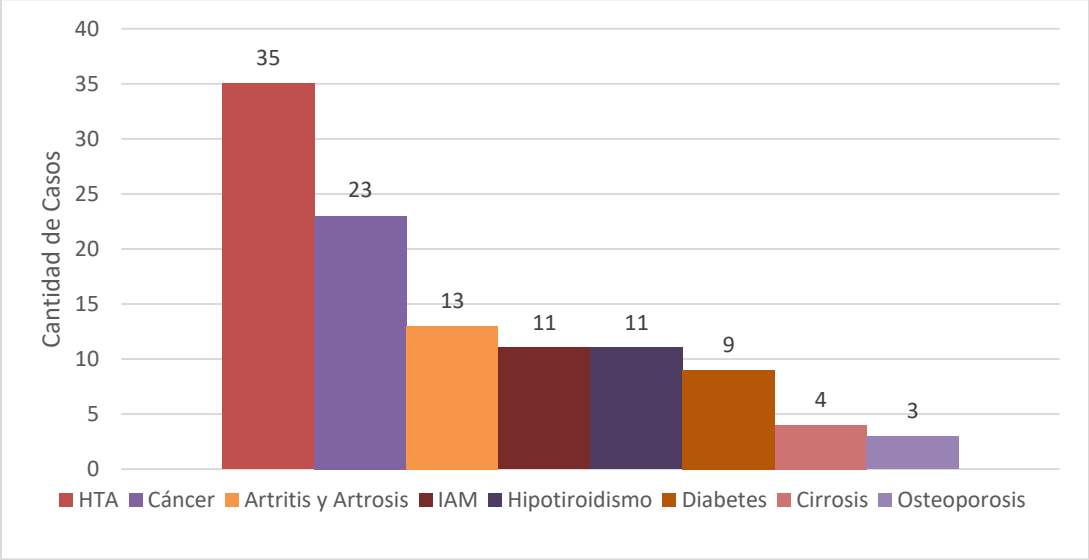
En relación a los antecedentes de enfermedades neurológicas que reportaron los familiares de 2da generación de los sujetos control se encontró que las más comunes fueron accidente cerebro-vascular (ACV), enfermedad de Alzheimer (ALZ), epilepsia, trauma craneoencefálico (TCE), y en menor grado enfermedad de Parkinson, autismo, meningitis, déficit cognitivo y Síndrome de Guillain Barre. La distribución se puede observar en la figura 4-27.

Figura 4-27. Distribución de enfermedades neurológicas en la 2da generación de sujetos control



Por último, los antecedentes familiares de otro tipo de patologías reportados por los sujetos control en su la 2da generación fueron en mayor medida la hipertensión arterial (HTA) el cáncer, la artritis y la artrosis, seguidas por el hipotiroidismo, el infarto agudo de miocardio (IAM), la diabetes y por último, en menor medida la cirrosis, la osteoporosis, la neumonía, el síndrome de apnea o hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS), la hipoglicemia, la tromboflebitis, la insuficiencia renal, el asma y la gota. La distribución se puede observar en la figura 4-28.

Figura 4-28. Distribución de otras enfermedades en la 2da generación de sujetos control



4.4.3 3ra Generación

Al analizar los antecedentes médicos reportados en la 3ra generación de los genogramas en donde se incluían primos en segundo grado, bisabuelos y tíos abuelos. Se encontró que la proporción de personas que tiene antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica es mayor en los sujetos con diagnóstico de TAB en relación a los sujetos control. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en la proporción de personas con antecedentes de enfermedad neurológica o de otro tipo entre los sujetos con TAB y sujetos control. Esto se puede apreciar en la Tabla 4-22.

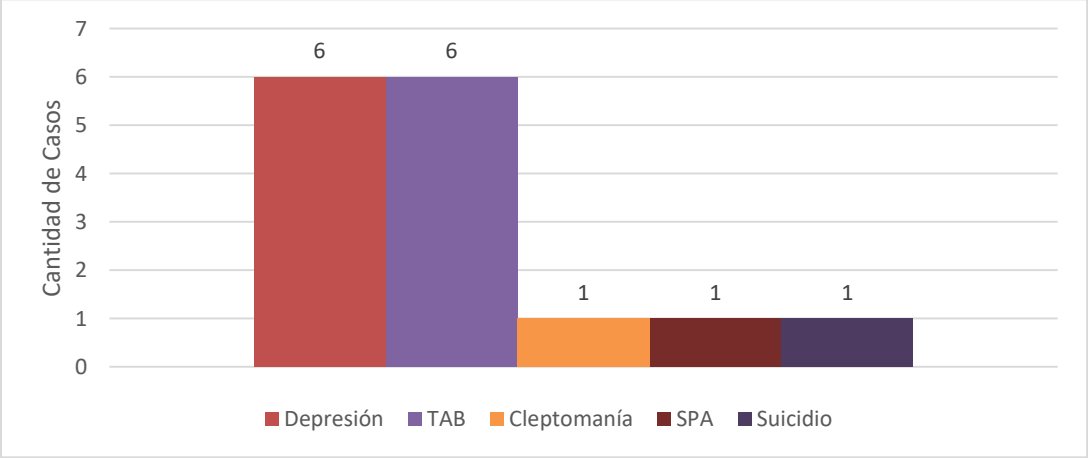
Tabla 4-22. Prueba de diferencia de proporciones 3ra generación

	3ra Generación		
	Psiquiátricos	Neurológicos	Otro Tipo de Patologías
Casos con TAB vs. Controles	X-squared= 6.62 p= 0.005*	X-squared= 0.67 p= 0.41	X-squared= 0.61 p= 0.43

* valores con una significancia ≤ 0.05

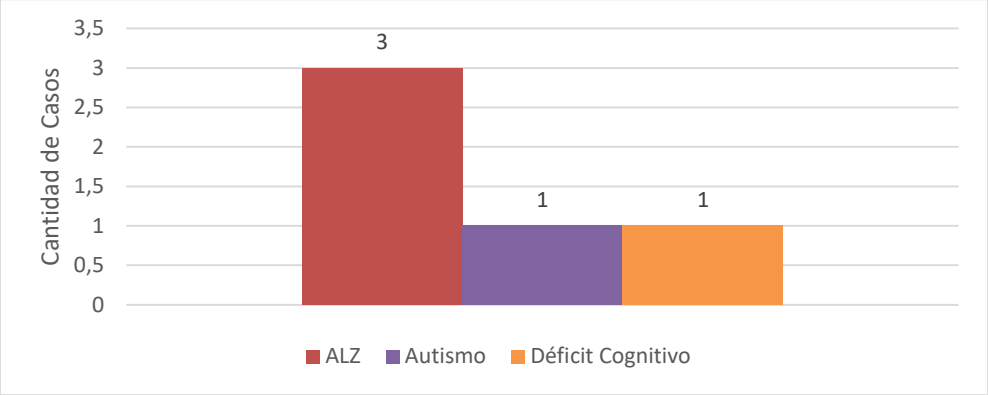
Dentro de los antecedentes psiquiátricos reportados por los sujetos con TAB en la 3ra generación se encontró que la depresión es la más común seguida por el trastorno afectivo bipolar (TAB) y en menor grado el consumo de sustancias psicoactivas (SPA), la cleptomanía y el suicidio. La distribución se muestra en la figura 4-29.

Figura 4-29. Distribución de enfermedades psiquiátricas en la 3ra generación de sujetos con TAB.



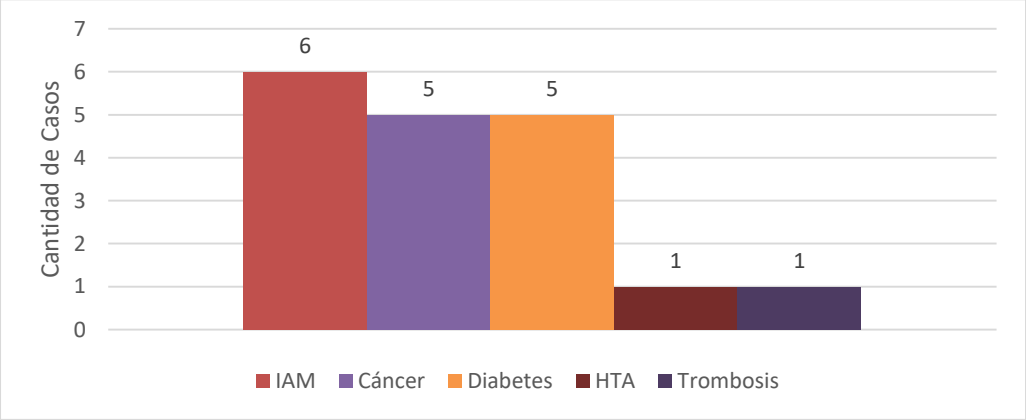
En relación a las enfermedades neurológicas reportadas en la 3ra generación de los sujetos con TAB, se encontró que la más común fue la enfermedad de Alzheimer, seguida por el autismo y el déficit cognitivo. La distribución se encuentra en la figura 4-30.

Figura 4-30. Distribución de enfermedades neurológicas en la 3ra generación de sujetos con TAB



Por otro lado, al indagar por otro tipo de patologías en la 3ra generación de los sujetos con TAB, se encontró que la enfermedad más común reportada fue infarto agudo de miocardio (IAM), seguida por cáncer y diabetes, en menor grado se reportaron enfermedades como hipertensión arterial (HTA) y trombosis. La distribución se puede apreciar en la figura 4-31.

Figura 4-31. Distribución de otras enfermedades en la 3ra generación de sujetos con TAB

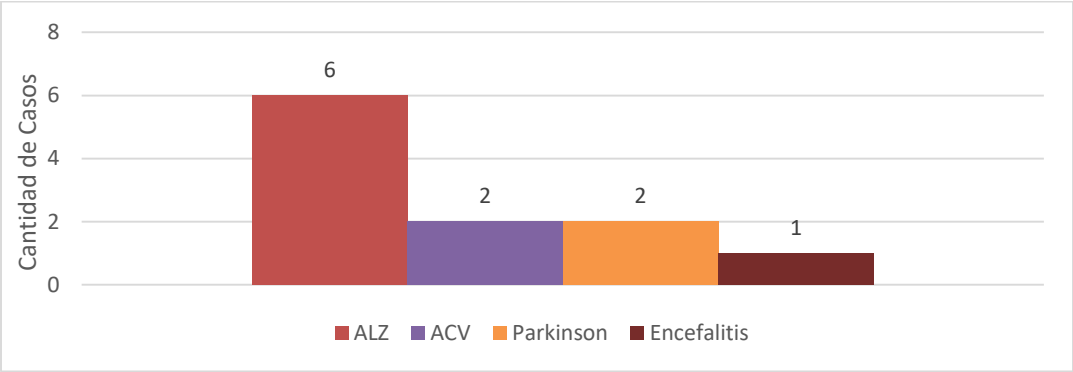


En relación a los sujetos control, la única enfermedad psiquiátrica reportada en la 3ra generación fue el trastorno afectivo bipolar, debido a esto se decidió no graficarla.

Por otro lado, respecto a las enfermedades neurológicas reportadas en la 3ra generación por este mismo grupo, se observó que la enfermedad más común fue la enfermedad de

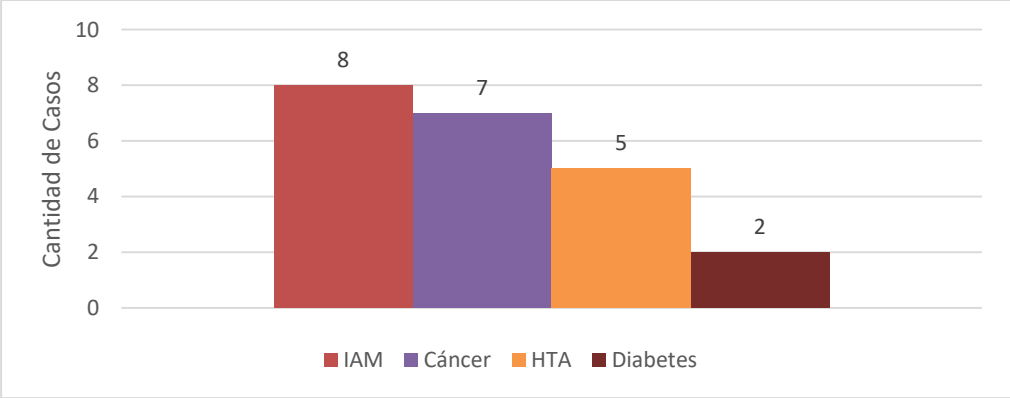
Alzheimer, seguida por otras patologías como el accidente cerebro-vascular (ACV), la enfermedad de Parkinson y la encefalitis. La distribución se puede ver en la figura 4-32.

Figura 4-32. Distribución de enfermedades neurológicas en la 3ra generación de sujetos control



Por último, al indagar por otro tipo de patologías reportadas en la 3ra generación de los sujetos control, se observó que el antecedente más común fue el infarto agudo de miocardio (IAM), seguido por el cáncer, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes. La distribución se puede observar en la figura 4-33.

Figura 4-33. Distribución de otras enfermedades en la 3ra generación de sujetos control



4.5 Análisis de Antecedentes Familiares y Genotipo

Para determinar si existían diferencias entre la presencia de antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica, neurológica u de otro tipo por cada generación y según el genotipo, primero se dividió la población en 2 grupos. En el primero grupo se incluyeron aquellos con un genotipo CC del SNP de estudio y en el segundo grupo aquellos sujetos portadores del alelo T. Para el análisis se llevó a cabo un test de diferencia de proporciones a dos colas para identificar si había diferencias de proporciones que fueran significativas entre los grupos.

En los resultados estipulados en la Tabla 4-23 se puede observar que no se encontraron diferencias significativas en las proporciones de antecedentes de enfermedades psiquiátricas, neurológicas o de otro tipo entre los sujetos portadores del genotipo CC y aquellos portadores del alelo de riesgo T.

Tabla 4-23. Prueba de diferencia de proporciones según genotipo

	Genotipo CC vs (CT + TT)		
	Psiquiátricos	Neurológicos	Otro Tipo de Patologías
1ra Generación	X-squared = 1.156 p-value = 0.2823	X-squared = 0.28582 p-value = 0.5929	X-squared = 2.0415e-31 p-value = 1
2da Generación	X-squared = 5.595e-31 p-value = 1	X-squared = 5.595e-31 p-value = 1	X-squared = 1.5853 p-value = 0.208
3ra Generación	X-squared = 0.67796 p-value = 0.4103	X-squared = 3.2334e-31 p-value = 1	X-squared = 1.3054e-31 p-value = 1

- valores con una significancia ≤ 0.05

5. Discusión

Como se ha mencionado antes, el TAB es una enfermedad neuropsiquiátrica la cual se caracteriza por tener un inicio en la adultez temprana, antes de los 18 años. (1) Esto le brinda su carácter crónico debido a las afectaciones en la funcionalidad y cognición que acarrean los síntomas, en especial aquellos presentes en los periodos de manía, hipomanía y depresión.

Se ha descrito que el TAB tiene una prevalencia en la población colombiana de 1.3, una cifra que se mantiene estable y es menor a otros países como Estados Unidos o Nueva Zelanda donde se ha reportado una prevalencia más alta, de 4.4 y 3.9 respectivamente. (1) Sin embargo, puede que los valores reportados en nuestra población sean mayores, pero debido a la dificultad en el acceso a los servicios de salud en el país, haya un sub-diagnóstico de la patología. (1)

Esto genera la necesidad de ampliar su estudio para que de esta manera los servicios de salud pública en el país brinden mejores espacios para la discusión, así como adecuado y temprano diagnóstico de los pacientes. En el presente estudio todos los sujetos con TAB traían previo a su participación el diagnóstico otorgado por psiquiatría y mantenía un seguimiento continuo por el especialista, lo que facilitó el adecuado proceso de evaluación.

Aunque es importante aclarar que durante las entrevistas iniciales, varios pacientes con TAB reportaron dificultades para acceder a los servicios de salud, así como la adquisición de los medicamento indicados por su médico. Aspecto que nuevamente tiene relación con las dificultades en el acceso a los servicios de salud en el país.

Esta patología se comporta de una forma compleja, en la cual intervienen un gran número de factores para su desarrollo y comparte en sus síntomas características similares a otras enfermedades como la esquizofrenia, la depresión e incluso el TDAH lo que han sugerido la existencia de variables genéticas que comparten las enfermedades. (1)(26)(32)

En relación a las afectaciones cognitivas reportadas por otros estudios, se han centrado principalmente en las capacidades atencionales, de acá su acercamiento al TDAH. Aunque también se han reportado fallas en las funciones ejecutivas y la cognición social, aspecto que también se observa en el perfil cognitivo de los pacientes con esquizofrenia. (34)(35)(37)(39)

Estas afectaciones cognitivas también se pueden explicar por cambios funcionales a nivel cerebral. Estudios previos han descrito que existe una falta en la modulación en estructuras límbicas medio-temporales que estarían relacionadas con los síntomas de la enfermedad. Estas alteraciones también se han descrito en áreas prefrontales que pueden explicar los cambios cognitivos que se presentan en esta patología. (41)

Si bien existe un amplio número de estudios centrados en el TAB, muy pocos han explorado la función cognitiva de estos pacientes en periodo de eutimia con población colombiana. Por esto, uno de los objetivos de este estudio fue precisar en la descripción del perfil clínico-cognitivo y genético de estos pacientes en nuestra población.

Los aspectos clínicos observados en otras poblaciones, llevaron a plantear la posibilidad de que existieran endofenotipos propios de la enfermedad que se expresaran en estas fallas cognitivas y que también tuvieran un correlato genético.

De esta forma, al inicio de este proyecto se analizaron diferentes estudios con GWAS donde se describían diversos polimorfismos y los relacionaban posteriormente con la enfermedad. Así fue como se encontró que varios trabajos investigativos reportaban el polimorfismo del gen ANK3 rs(10994336) con su alelo de riesgo T estaba asociado a la enfermedad. (18)(20)

Sin embargo, debido a la complejidad de esta enfermedad, no se ha descrito un único gen que confiera el riesgo, sino que se ha descrito varios genes que estarían relacionados con la patología como TRANK1, ANK3, ODZ4, CACNA1C, y NCAN. (18)(20)(21)(23)(24). En el presente estudio, para estudiar la relación entre la genética y la cognición de estos pacientes se optó por el polimorfismo del gen ANK3 rs(10994336) debido a su mayor asociación reportada en estudios anteriores. (18)(20)

De igual forma, al indagar por la genética y la heredabilidad de la enfermedad, se encontró que existía una mayor probabilidad de padecer la enfermedad si existían familiares que

previamente hubieran sido diagnosticados con la enfermedad. (26) Debido a esto, y como un elemento adicional a los objetivos planteados en el estudio se decidió realizar un genograma por cada sujeto participante, (casos y controles) para de esta manera analizar los patrones de herencia de la enfermedad o de otras patologías en dichas familias.

Para dar cumplimiento a los objetivos restantes, se analizaron variables neuropsicológicas, para identificar diferencias en el perfil cognitivo entre lo sujetos con TAB y los controles y se estudió la relación entre el desempeño cognitivo de estos pacientes y la presencia del alelo de riesgo del polimorfismo del gen ANK3.

5.1 Perfil Sociodemográfico

En relación a la división por sexo se encontró que hubo una mayor participación de las mujeres en relación a los hombres tanto en la población con TAB como en los sujetos control.

Según lo reportado por la bibliografía existente, hay una mayor prevalencia de esta enfermedad en la población masculina. (1) Se considera que esta distribución está dada por el bajo número de muestra, el cual no se considera significativo de la totalidad de la población con TAB en Bogotá.

Otro de los aspectos evaluados fue la edad de inicio de la enfermedad. Se ha encontrado que el TAB es una enfermedad crónica debido a su temprano inicio en la adultez temprana. Algunos estudios reportan que el 60% de los jóvenes con TAB presentan su primer episodio antes de los 18 años. Lo que hace que haya una mayor probabilidad de presentar varios episodios de manía, hipomanía y depresión a lo largo del ciclo vital. (1) Esto se relaciona con lo visto en el presente estudio, donde el promedio de evolución de la enfermedad fue de 11 años y la edad promedio de los sujetos con TAB fue 31 años. Esto indica que en promedio la edad de inicio de la patología fue a los 20 años. Este inicio en la adultez temprana apoya lo reportado en otras poblaciones, al sugerir que la patología tiene un carácter crónico.

Una de las problemáticas en salud pública que también se relaciona con esta enfermedad es el aumento del riesgo de suicidio. Varios autores, han reportado que los sujetos con

TAB tienen una probabilidad de presentar al menos un intento de suicidio a lo largo de su vida. (31) (38) Esto se confirmó en la población estudiada. En promedio, todos los pacientes evaluados han presentado un intento de suicidio en algún momento de su vida. Esto contrasta de forma significativa con lo reportado por los sujetos sin la enfermedad. En donde ninguno de los participantes había presentado un intento de suicidio a lo largo de su vida.

Un aspecto llamativo dentro de los resultados presentados fue el número de sujetos con TAB que también presentaban hipotiroidismo. Esto sugirió de forma inicial que podría existir una relación entre el hipotiroidismo y el TAB.

Un estudio realizado en una cohorte de sujetos con TAB en Taiwán – China estudió el uso de litio, carbamazepina y ácido valpróico en un total de 557 sujetos con TAB e hipotiroidismo y comparó estos resultados con 2.228 sujetos con TAB pero sin la enfermedad, por medio de una regresión lineal. Los resultados indicaron que el uso de litio, carbamazepina y ácido valpróico puede incrementar el riesgo de desarrollar hipotiroidismo. (74)

En otro estudio realizado con población de Estados Unidos, se estudió durante un año los niveles de la hormona tiroidea en sujetos con TAB que tenían monoterapia con un modulador del estado de ánimo o con un antipsicótico. Los autores encontraron que había mayor frecuencia de anormalidades en los niveles de la hormona en ambos grupos de pacientes sin discriminar el tipo de psicofármaco administrado. (75) Esto sugiere la necesidad de mantener un monitoreo constante de los niveles de la hormona tiroidea en los sujetos con TAB.

5.2 Perfil Neuropsicológico

Por su parte, la valoración neuropsicológica cumple un papel fundamental para la identificación temprana de posibles déficits cognitivos e implementación de tratamientos que permitan disminuir el impacto de las afectaciones en la funcionalidad del paciente con TAB.

Se ha descrito que existen diversas afectaciones cognitivas en los pacientes con esta enfermedad, sin embargo, los perfiles pueden variar entre poblaciones y dependen del periodo en el que sea evaluado el paciente. Ya sea porque presente sintomatología depresiva, maníaca o esté en periodo de eutimia. (34) (35).

Dentro de la valoración neuropsicológica realizada en el presente estudio, se decidió evaluar diferentes dominios cognitivos para así tener un perfil neuropsicológico más completo de los sujetos. Se analizaron las habilidades atencionales, la memoria de trabajo, la memoria anterógrada verbal y visual, las funciones ejecutivas y por último la cognición social.

Para obtener una comparación equitativa del perfil cognitivo, se decidió parear los sujetos con TAB por edad, sexo y escolaridad con personas sanas. De esta manera se podría hacer un análisis comparativo entre los sujetos sanos y los pacientes con TAB de forma más precisa.

Al realizar el análisis comparativo por cada uno de los dominios cognitivos, se evidenció que hubo un desempeño levemente menor de los sujetos con TAB, en todas las variables evaluadas del CVLT y del Recobro de la Figura de Rey, con diferencias significativas en las tareas de recobro libre y con clave a largo plazo, el reconocimiento de la información y el recobro de la información visual. Sugiriendo fallas en los procesos de consolidación o memoria anterógrada verbal y visual.

Esto se relaciona con lo expuesto previamente por otros estudios. Donde se ha encontrado que en sujetos con TAB en periodos de eutimia evidencian fallas en la memoria a largo plazo, en el reconocimiento de la información y una mayor presencia de intrusiones en el recobro. (34) (35).

Aunque es importante indicar que, debido a la pluralidad del perfil cognitivo descrito en estos pacientes. Los resultados obtenidos en este estudio son contrarios a lo expuesto por otros autores, como el de Schouwsa et. al (2016). Donde se expone que los pacientes con TAB en periodo de eutimia manifiestan un desempeño de su memoria anterógrada visual similar a los sujetos control. Esto es contrario a los hallazgos realizados en la presente investigación, donde se evidenció que los sujetos con TAB presentan un desempeño significativamente menor a los sujetos sanos en el recobro de la información visual. (49).

En relación a la memoria de trabajo, si bien los sujetos con TAB tienen un desempeño menor en la mayoría de las variables analizadas, los resultados no fueron significativos al realizar la comparación entre los grupos. Estos resultados son acordes a lo expuesto en algunos estudios, los cuales indican que esta habilidad cognitiva se ve más afectada en los periodos de depresión o de manía. Mientras que, en los periodos de eutimia, los pacientes con TAB manejan un desempeño similar a los sujetos sanos, momento en el cual fueron evaluados los pacientes del presente estudio. (34).

Al analizar la cognición social, aunque los sujetos con TAB evidenciaron un desempeño levemente menor en relación a los sujetos control, estas diferencias no fueron significativas. Estos resultados que muestran de forma descriptiva un menor desempeño de los sujetos con TAB, están relacionados a lo estudiado por otros autores. Los cuales afirman que si existe una afectación de este dominio, sin embargo, es más claro en tareas que estudian la teoría de la mente. (37)

En relación a los procesos atencionales, se observó que la diferencia de errores por omisión o fallas atencionales son levemente más altos en los sujetos con TAB. Sin embargo, estas diferencias no llegan a ser significativas entre los grupos. Por otro lado, se observó que los tiempos empleados en varias de las actividades realizadas durante la valoración fueron mayores en los sujetos con TAB en comparación a los sujetos control.

De esta manera se evidenció que la velocidad de procesamiento, un elemento que está también relacionado con las funciones ejecutivas está afectada en esta población respecto a los sujetos sanos. Con diferencias significativas específicamente en la tarea de Dígito - Símbolo y la lectura de palabras en el Test de Stroop. Esto se relaciona con lo estudiado en otros proyectos investigativos, donde concluyen que una de las mayores afectaciones

en esta patología, aún en los periodos de eutimia, es la velocidad de procesamiento. (34) (35) (72).

Estas afectaciones en la velocidad de procesamiento se pueden explicar también por cambios funcionales en la conectividad cerebral propia de los sujetos con TAB. De esta manera, algunos estudios realizados con RMNf han sugerido que existe una menor variabilidad en la conectividad entre la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada posterior, lo cual se relaciona con una mayor rigidez y dificultad en la habilidad para cambiar rápidamente de actividad. Esto daría como resultado una disminución en la velocidad de procesamiento en los pacientes con TAB en periodos de eutimia. (35) (73).

5.3 Herencia y Genotipo

Al realizar el análisis de asociación para identificar si en la población analizada el alelo T se asociaba a un mayor riesgo para el TAB. Se encontró, contrario con algunos autores que este alelo no confiere ningún riesgo significativo para el TAB. (20) (25).

Por ejemplo, en el estudio realizado Delvecchino G et al en 2015 se analizó el efecto de dos polimorfismos en los circuitos neuronales. Allí encontraron que los sujetos sanos sin antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica portadores del alelo de riesgo T del rs10994336 tenían una reducción en la activación del giro temporal inferior y medial de forma bilateral (tamaño del efecto d’=-0.4 y d’=0.35 respectivamente). (25) Sin embargo, estos resultados no se replicaron en la población evaluada.

Esto podría ser explicado por la naturaleza multifactorial propia de esta enfermedad, en la cual confluyen un gran número de variables genéticas que pueden estar mediando el desarrollo de la enfermedad y que en nuestra población se pueden expresar por medio de otros SNP’s diferentes o incluso por la interacción con otros genes, como lo pueden ser TRANK1, ODZ4, CACNA1C, y NCAN los cuales también se han encontrado que están relacionados con esta patología. (15).

De igual forma, es importante indicar que algunos estudios han encontrado resultados contradictorios en relación al gen ANK3. Donde el SNP estudiado (rs10994336) no muestra relación con la enfermedad. En el estudio realizado por Gella. A et.al en 2011 se analizó la

asociación entre la presencia del alelo de riesgo y la presencia de TAB, esquizofrenia, la depresión unipolar o la ausencia de antecedentes neuropsiquiátricos. De esta manera indicaron que no había asociaciones significativas del alelo de riesgo con ninguno de los grupos estudiados. (18).

Aunque, otros estudios que han analizado este SNP han descrito cambios en la funcionalidad cortical, donde evidenciaron que sujetos portadores del alelo T tenían una menor activación del giro temporal inferior y medial de forma bilateral. (25) Los autores concluyeron que esto puede indicar que el polimorfismo del gen ANK3 tiene una asociación a diversos cambios funcionales en la corteza cerebral, que pueden no estar siendo expresados en fallas cognitivas por medio de procesos de compensación. (25). Esto es contrario a lo expresado por Cassidy. C et.al en 2014 quienes encontraron que tanto el rs1938526 como el rs10994336 del gen ANK3 tenían una relación con un deterioro cognitivo general y en mayor medida en la memoria de trabajo. (22)

Otro de los elementos que se estudiaron en el presente estudio fue la relación entre la presencia del alelo T en todos los sujetos y la presencia de antecedentes de enfermedades psiquiátricas, neurológicas o de otro tipo en los familiares de los participantes. Al estudiar esto, no se encontraron asociaciones significativas de este alelo y los antecedentes médicos de los familiares. Esto también se relaciona con los resultados descritos previamente, donde se expone que no hubo asociación del alelo T con el TAB.

Sin embargo, al realizar la comparación entre el número de antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas, neurológicas o de otro tipo, se encontró que los sujetos con TAB tenían un mayor número de antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas en relación a los sujetos control, en cada una de las 3 generaciones estudiadas. Lo que indica que, si bien puede haber un componente genético que este mediando la heredabilidad de la enfermedad, este no corresponde a la portabilidad única del SNP estudiado y puede responder a las características genéticas multivariadas del TAB descritas previamente.

Esto también se relaciona con visto en otros estudios, donde se indican que la presencia de antecedentes de enfermedad psiquiátrica en la 1ra línea familiar (hermanos, padres e hijos) puede aumentar 10 veces la probabilidad de desarrollar el TAB. (17) (26).

Por último, es importante resaltar que esta patología tiene un carácter complejo, debido a la influencia de múltiples factores genéticos de herencia y ambientales que permiten su desarrollo. Por lo que este estudio es un primer acercamiento a las bases genéticas del TAB. Se considera por tanto importante promover el análisis del genoma completo, para así identificar diferencias entre sujetos sanos que brinden un mapeo completo de la genética en esta enfermedad, así como su posible relación con el perfil cognitivo.

6. Conclusiones

El presente, fue el primer estudio con población residente en Bogotá que analizó de forma paralela diversas variables clínicas, cognitivas y genéticas en una cohorte de pacientes con TAB y comparó sus resultados con sujetos sin la enfermedad pareados por edad, sexo y escolaridad.

De los resultados obtenidos, se logró evidenciar que existe un perfil neuropsicológico en los sujetos con TAB que se asemeja en muchos dominios cognitivos a lo analizado por diversos estudios en otras poblaciones. Donde las afectaciones en los periodos de eutimia están limitadas en mayor medida a la memoria anterógrada verbal y visual, así como a la velocidad de procesamiento.

Estos avances permiten proponer la implementación de programas de estimulación cognitiva específicos para estos pacientes. Que respondan a las necesidades propias de la enfermedad y que se puedan realizar en etapas tempranas al diagnóstico para disminuir el impacto de la misma en las actividades sociales, académicas y laborales de estos sujetos.

Por otro lado, no se encontró una relación significativa entre el polimorfismo del gen ANK3 (rs10994336) y el diagnóstico de TAB. Tampoco se encontraron relaciones significativas entre este SNP y el desempeño en pruebas cognitivas o con los antecedentes familiares estudiados.

Sin embargo, se evidenció que aunque no hay una relación con el SNP estudiado, existe un patrón claro de herencia de enfermedades psiquiátricas en las familias de sujetos con TAB estudiadas que se puede entender desde la agregación familiar. Esto explicaría la influencia de diferentes genes, así como de diversas condiciones ambientales que podrían aportar en mayor o menor medida al desarrollo del TAB o de otro tipo de enfermedades neuropsiquiátricas, como la depresión y la ansiedad.

Estas variables son inherentes a la complejidad de la patología que como se mencionó antes involucra factores clínicos, genéticos y ambientales. Para lo cual se sugiere a futuro realizar estudios de genoma completo no solamente en los pacientes con TAB, sino también en sus familiares, de tal forma que se puedan encontrar genes comunes que expliquen en mayor o menor medida el cuadro clínico de la enfermedad. También se podría estudiar el perfil cognitivo de los familiares de los pacientes con TAB para realizar comparaciones e identificar algunas relacionales con los resultados obtenidos al realizar los genomas completos. Esto permitiría tener una perspectiva global de la enfermedad.

A. Anexo: Consentimiento Informado

Buen día. Usted se encuentra participando dentro de un estudio de tipo descriptivo que se titula *"Relación entre el polimorfismo ANK3 (rs 10994336) y el desempeño en pruebas neuropsicológicas en pacientes con trastorno afectivo bipolar. Una sub-muestra colombiana."*. Este trabajo se desarrolla como proyecto de investigación para que la estudiante y coordinadora del trabajo investigativo Ana María Romero Ibagón opte por el título de Magister en Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia.

El objetivo principal de este estudio es analizar la relación entre el desempeño cognitivo de una muestra colombiana de sujetos sanos y pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB) y ser o no portador del polimorfismo de riesgo del gen ANK3 (rs10994336). Su participación en este estudio consta de 3 sesiones, una primera para recaudar información relevante para construir su historia clínica y árbol genealógico, otra donde se tomará una pequeña muestra de sangre que permitirá hacer el análisis genético y una última sesión para la aplicación de pruebas cognitivas.

Su participación es completamente voluntaria, por lo que no debe estar condicionada a recompensas materiales secundarias y puede decidir en cualquier momento no seguir participando sin que esto incurra en algún inconveniente. Toda la información que brinde para este estudio es completamente confidencial y solamente se utilizará con fines académicos y científicos. Sus resultados se le entregarán una vez se haga la recolección y análisis correspondiente, para lo cual será contactado.

Yo, _____ he leído el consentimiento informado, he podido realizar preguntas o resolver dudas, he recibido suficiente información sobre el estudio, comprendo que mi participación es voluntaria y presto libremente mi conformidad para la participación en el mismo.

Firma: _____

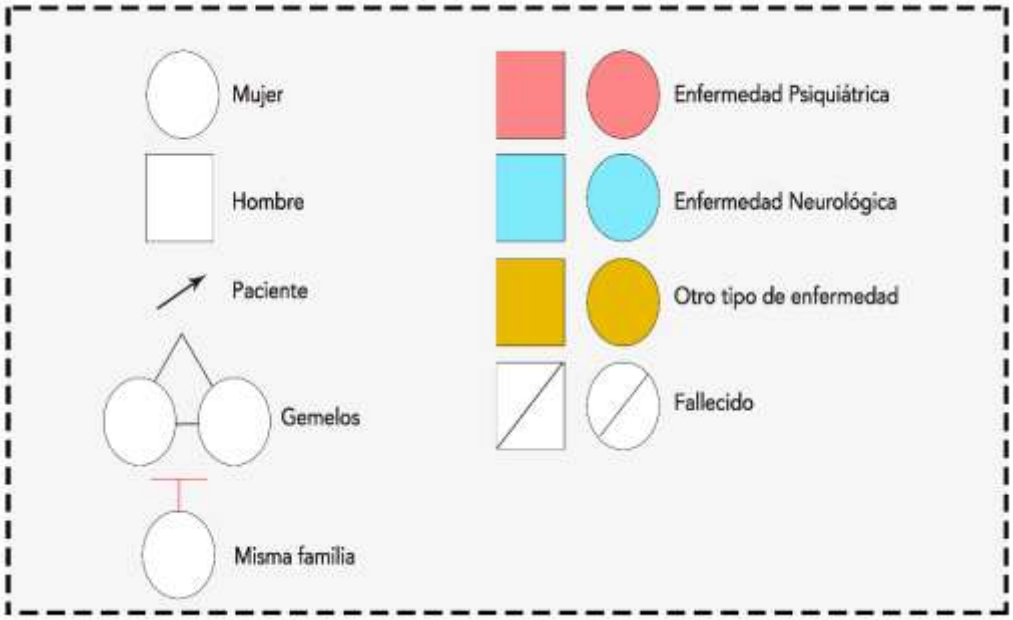
Cédula: _____

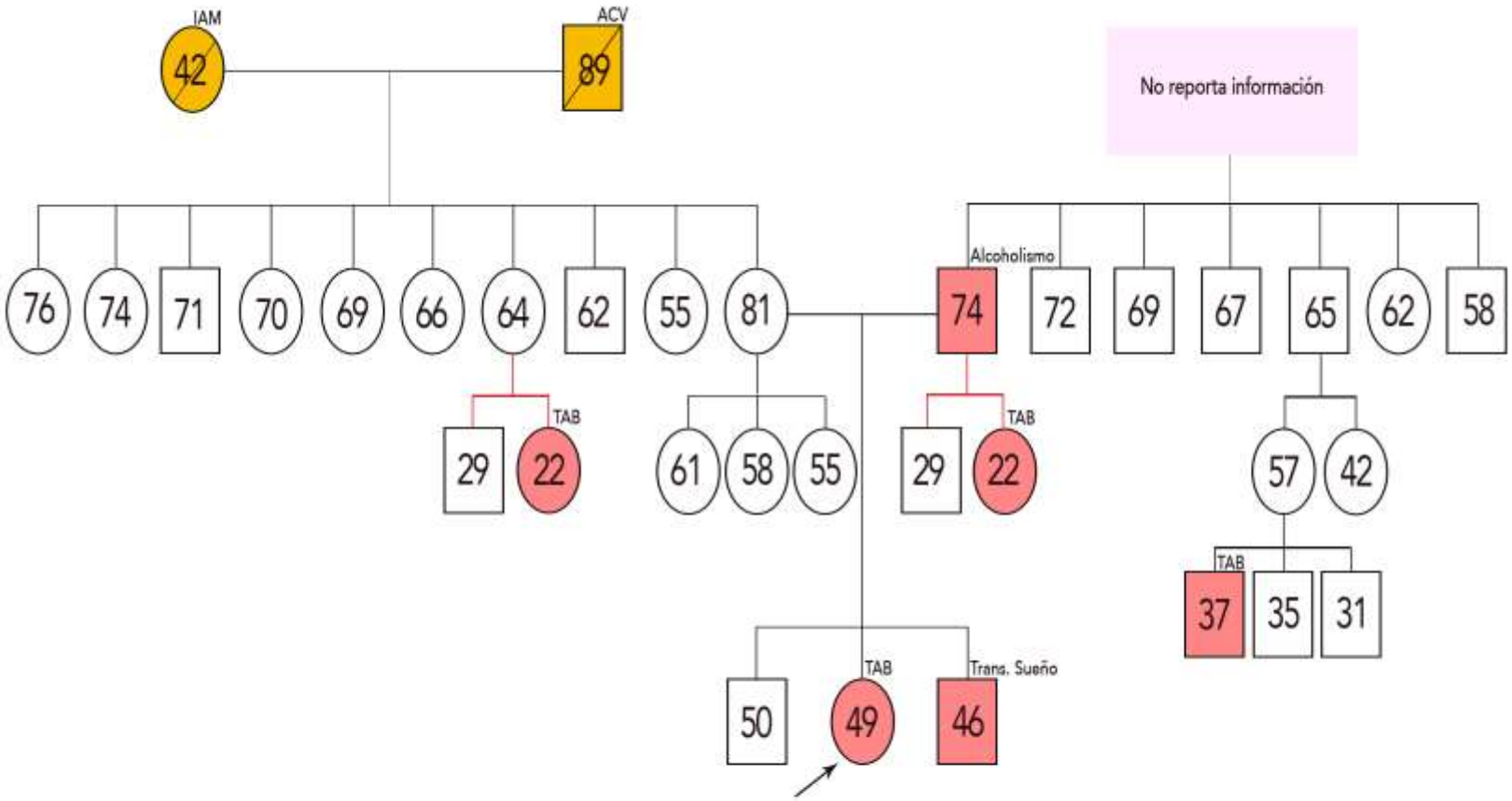
Fecha: _____

B. Anexo: Genogramas

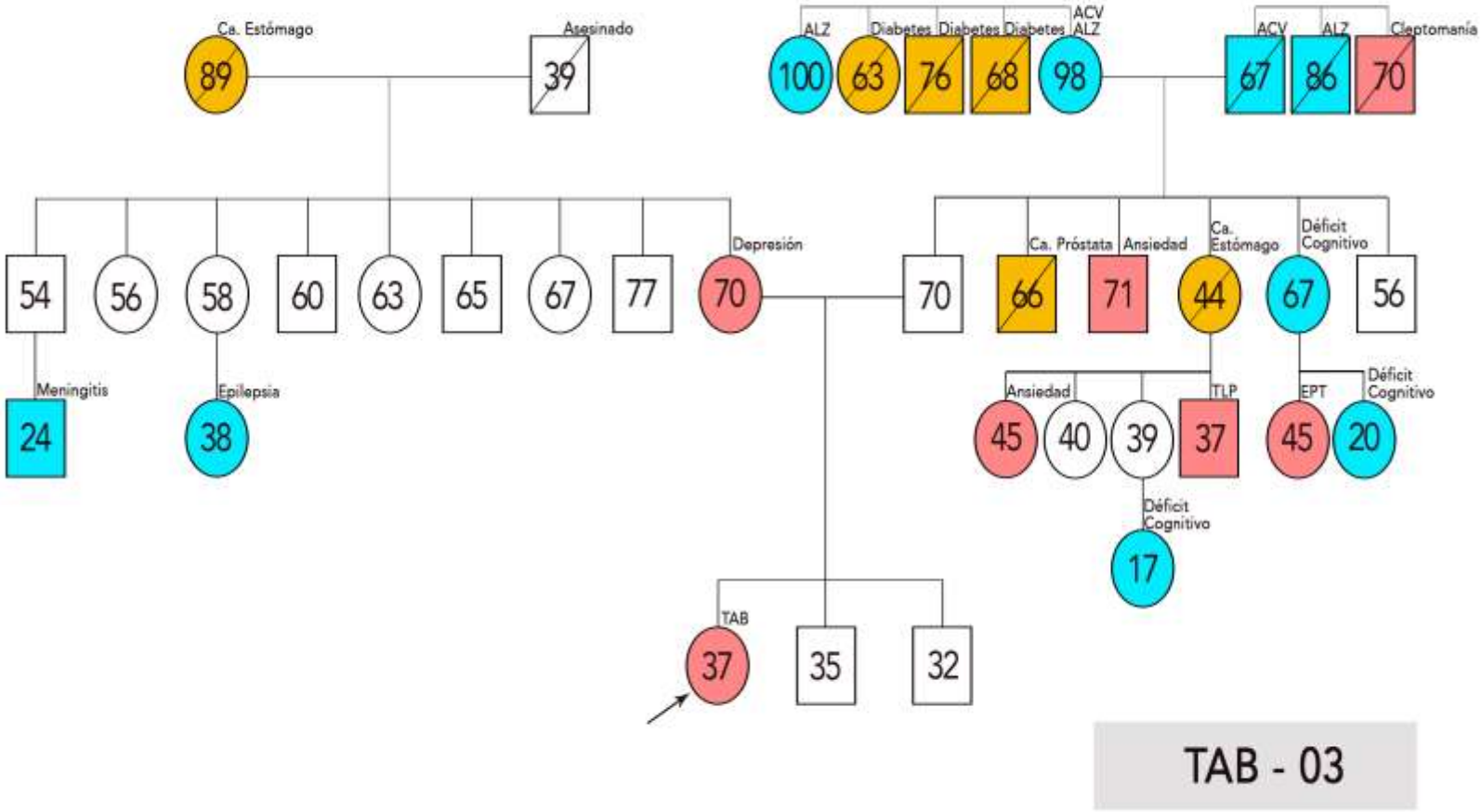
En la siguiente sección encontrará el apartado con todos los genogramas realizados a los participantes en el estudio. De forma inicial están las respectivas convenciones que se emplearon para graficar el sexo y las enfermedades, entre otras variables.

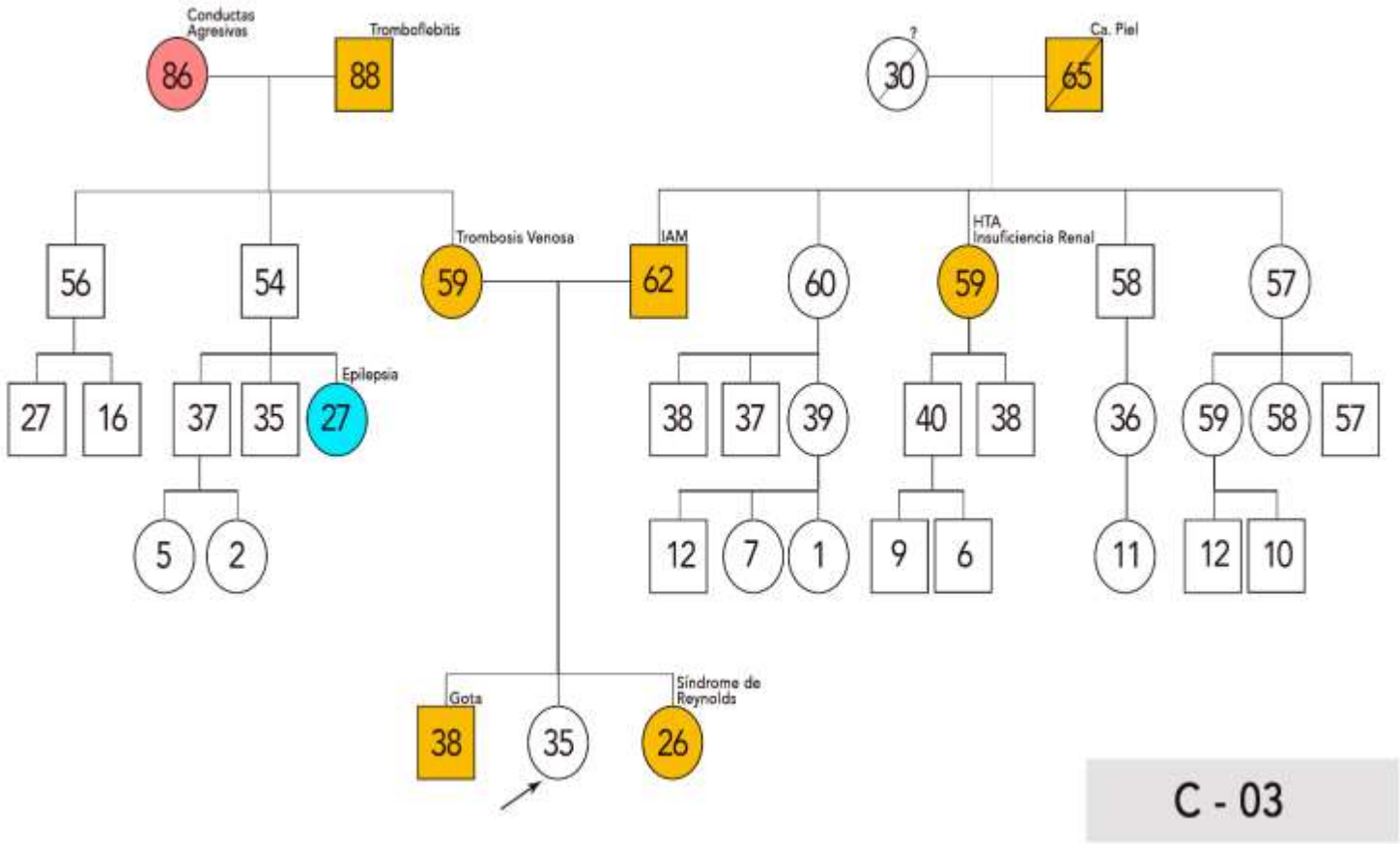
En la parte inferior de cada genograma podrá ver un código que identificaba a cada sujeto. En el caso de los sujetos control sale la letra “C” seguida por el número asignado para ese paciente según su par con la enfermedad.

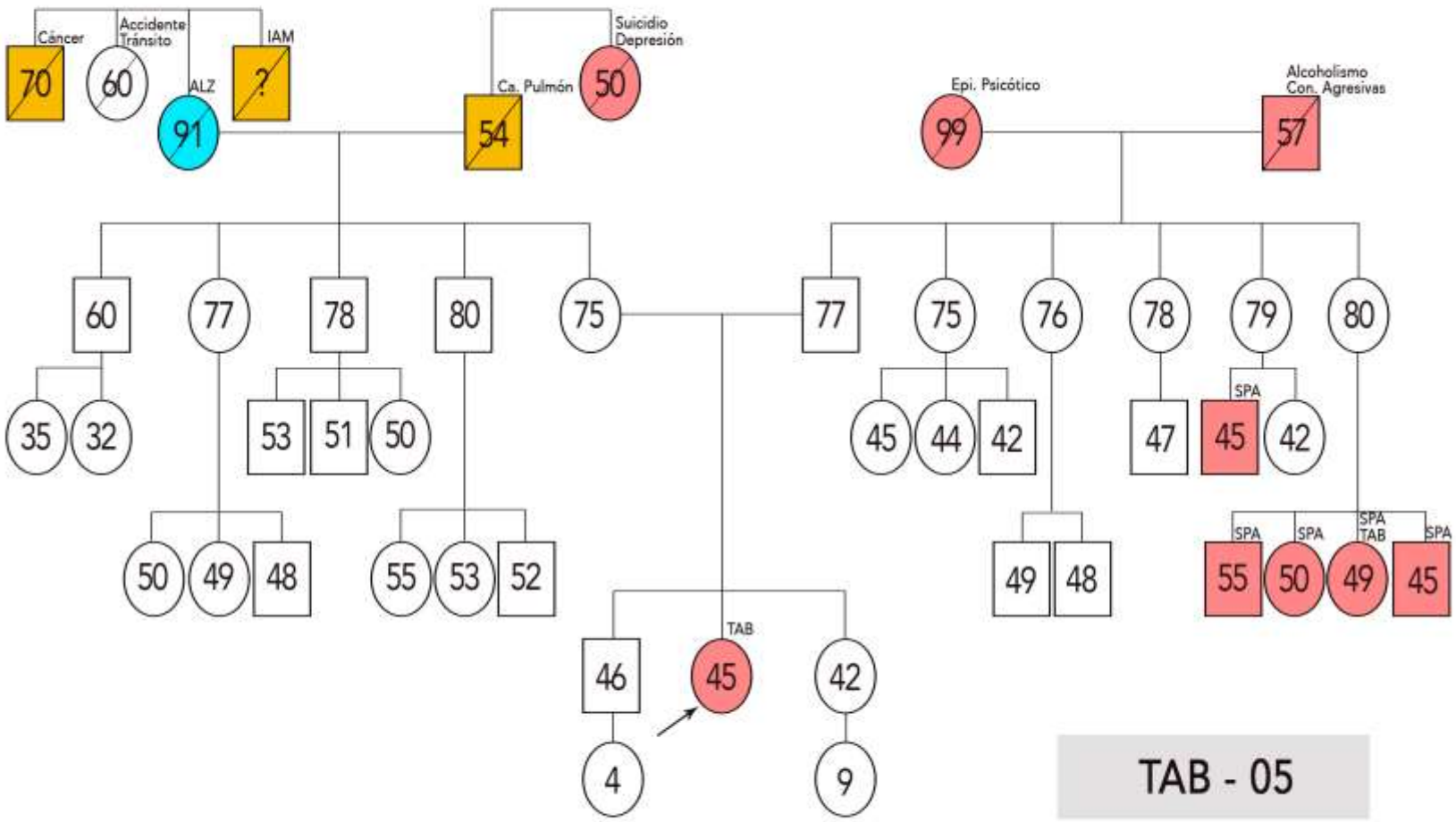


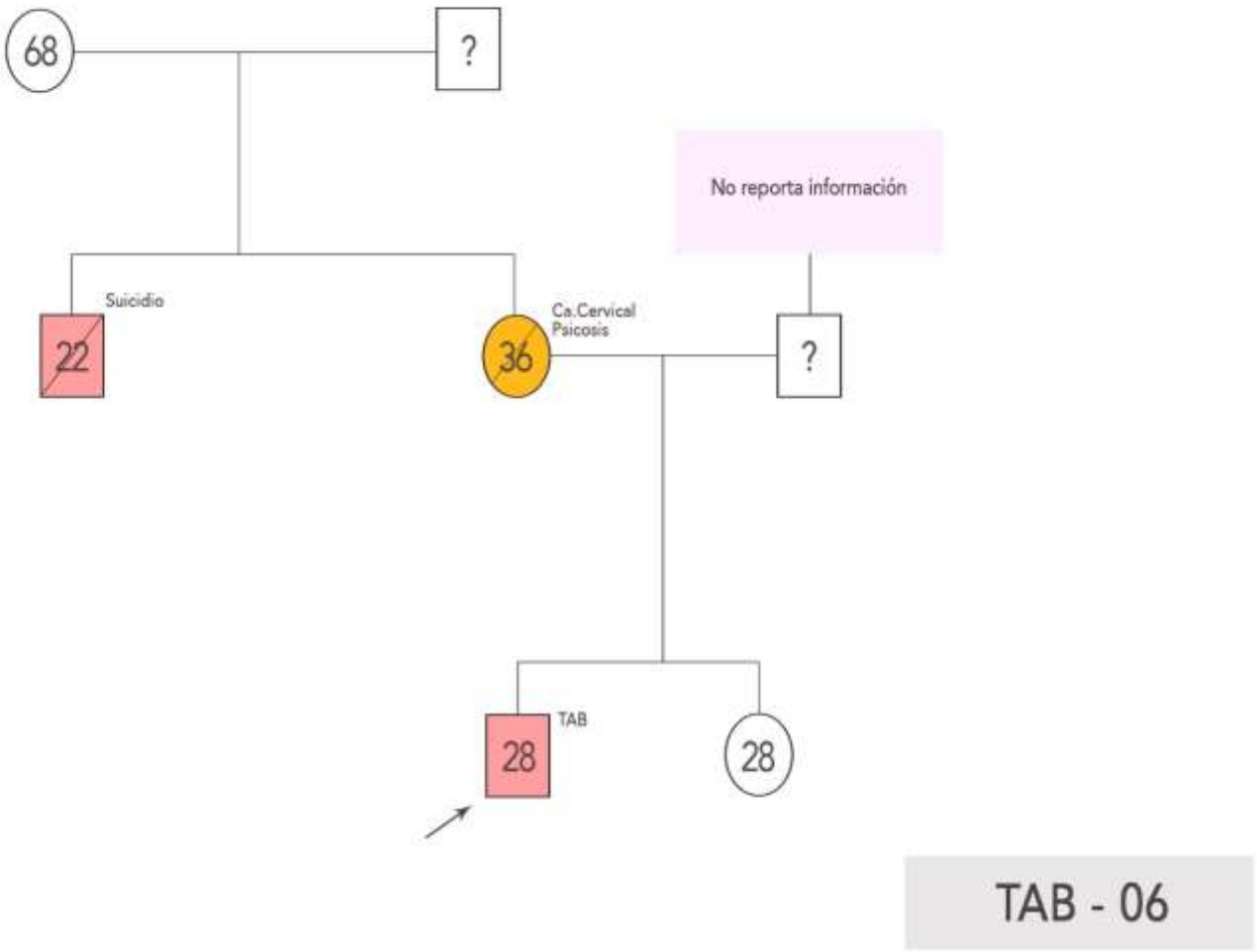

IAM
42
ACV
89
No reporta información
76
74
71
70
69
66
64
62
55
81
Alcoholismo
74
72
69
67
65
62
58
TAB
29
22
61
58
55
TAB
29
22
57
42
TAB
37
35
31
TAB
Trans. Sueño
50
49
46

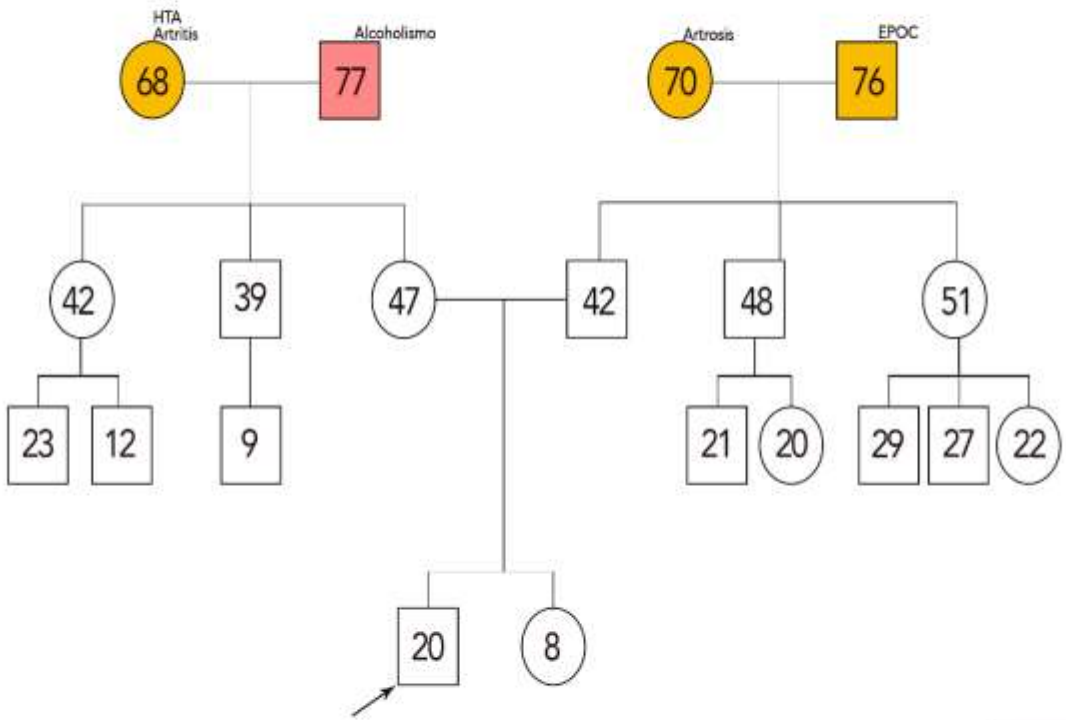
TAB - 01


Ca. Estómago
89
Asesinado
39
ALZ
100
Diabetes
63
Diabetes
76
Diabetes
68
ACV
ALZ
98
ACV
67
ALZ
86
Cleptomanía
70
54
56
58
60
63
65
67
77
Depresión
70
70
Ca. Próstata
66
Ansiedad
71
Ca.
Estómago
44
Déficit
Cognitivo
67
56
Meningitis
24
Epilepsia
38
Ansiedad
45
40
39
TLP
37
EPT
45
Déficit
Cognitivo
20
Déficit
Cognitivo
17
TAB
37
35
32
TAB - 03

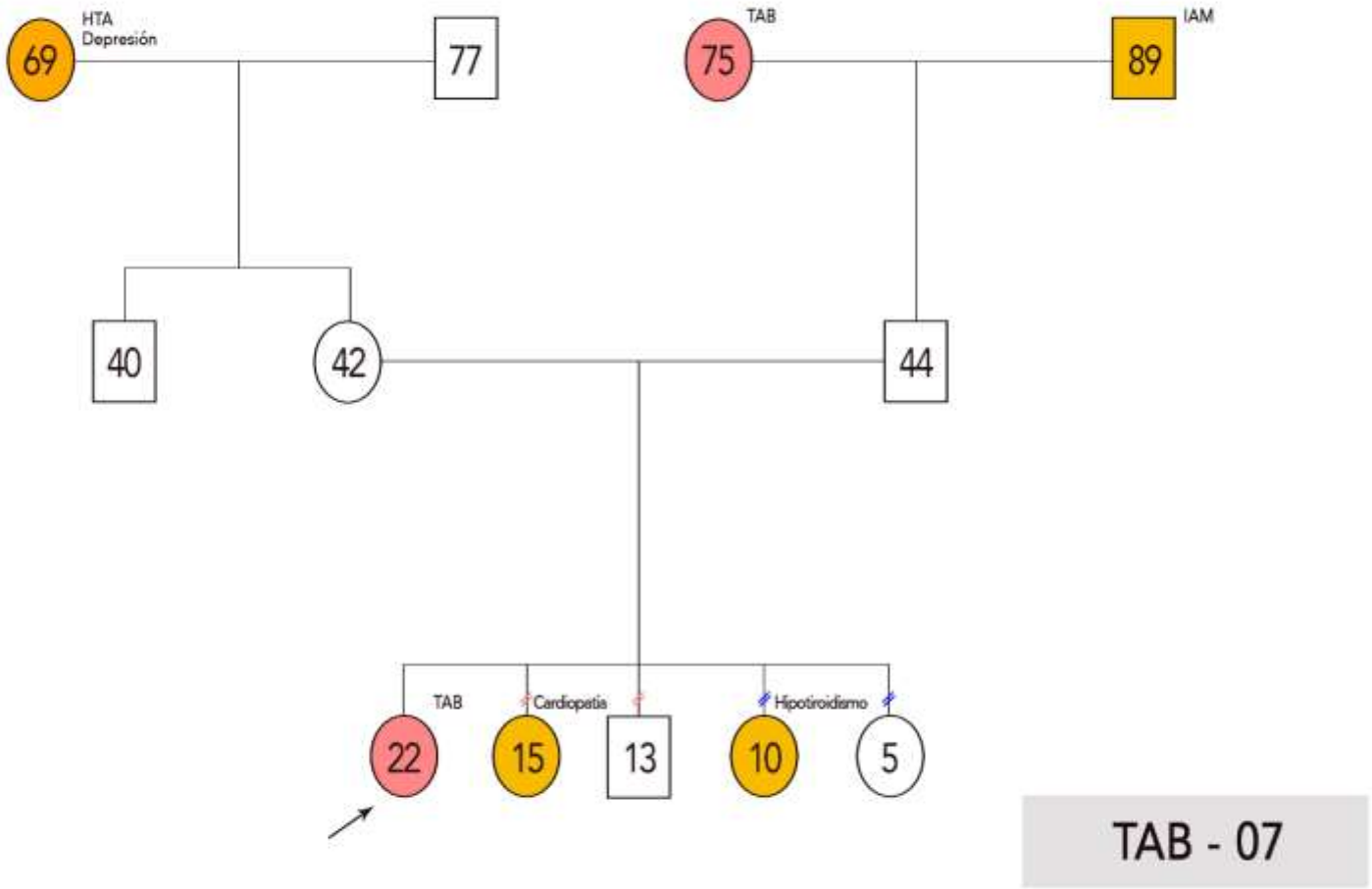

Conductas Agresivas
86
Tromboflebitis
88
?
30
Ca. Piel
65
56
54
Trombosis Venosa
59
IAM
62
60
HTA
Insuficiencia Renal
59
58
57
27
16
37
35
Epilepsia
27
38
37
39
40
38
36
59
58
57
5
2
12
7
1
9
6
11
12
10
Gota
38
35
Síndrome de Reynolds
26
C - 03

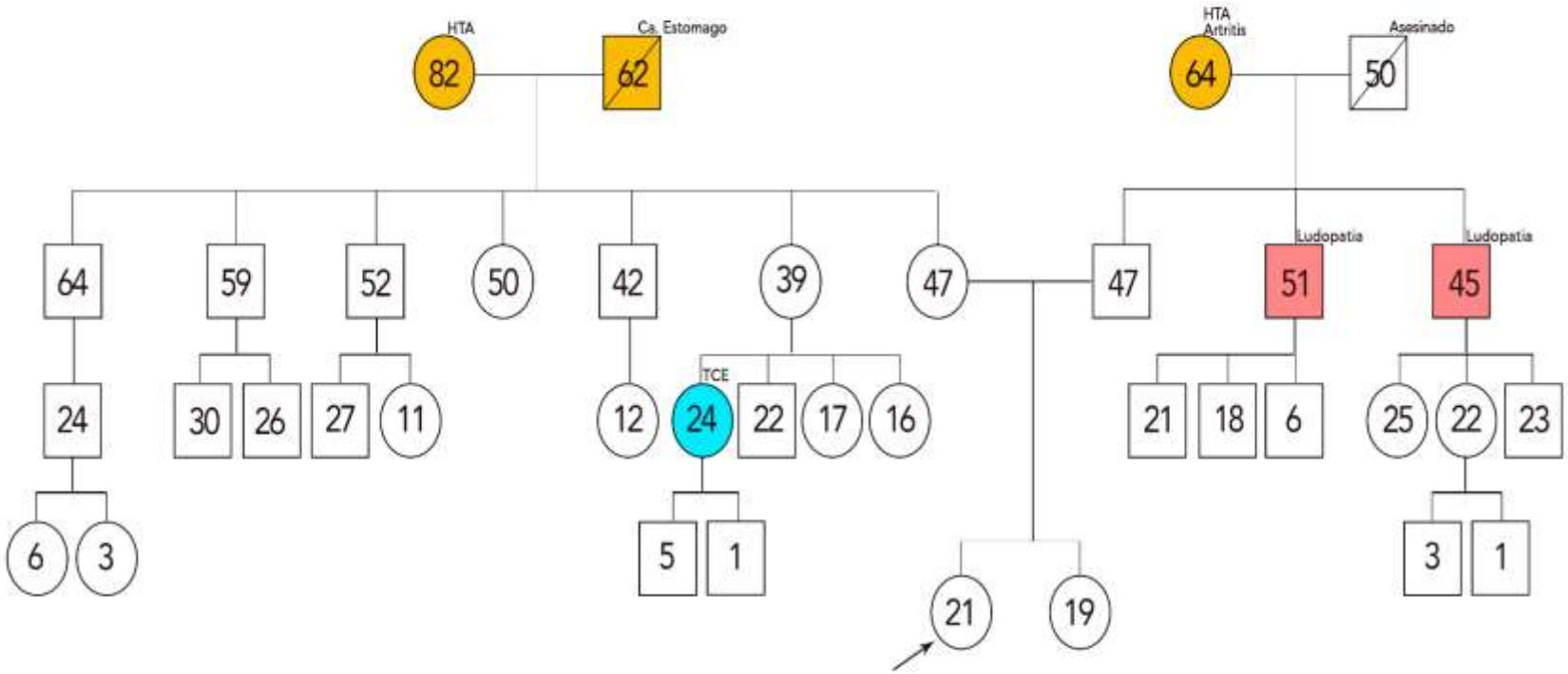

Cáncer
Accidente Tránsito
IAM
70
60
ALZ
91
?
Ca. Pulmón
54
Suicidio Depresión
50
Epi. Psicótico
99
Alcoholismo Con. Agresivas
57
60
77
78
80
75
77
75
76
78
79
80
35
32
53
51
50
45
44
42
47
SPA
45
42
50
49
48
55
53
52
49
48
SPA
55
SPA
50
SPA TAB
49
SPA
45
46
TAB
45
42
4
9
TAB - 05


68
?
No reporta información
Suicidio
22
36
Ca.Cervical
Psicosis
?
TAB
28
28
TAB - 06

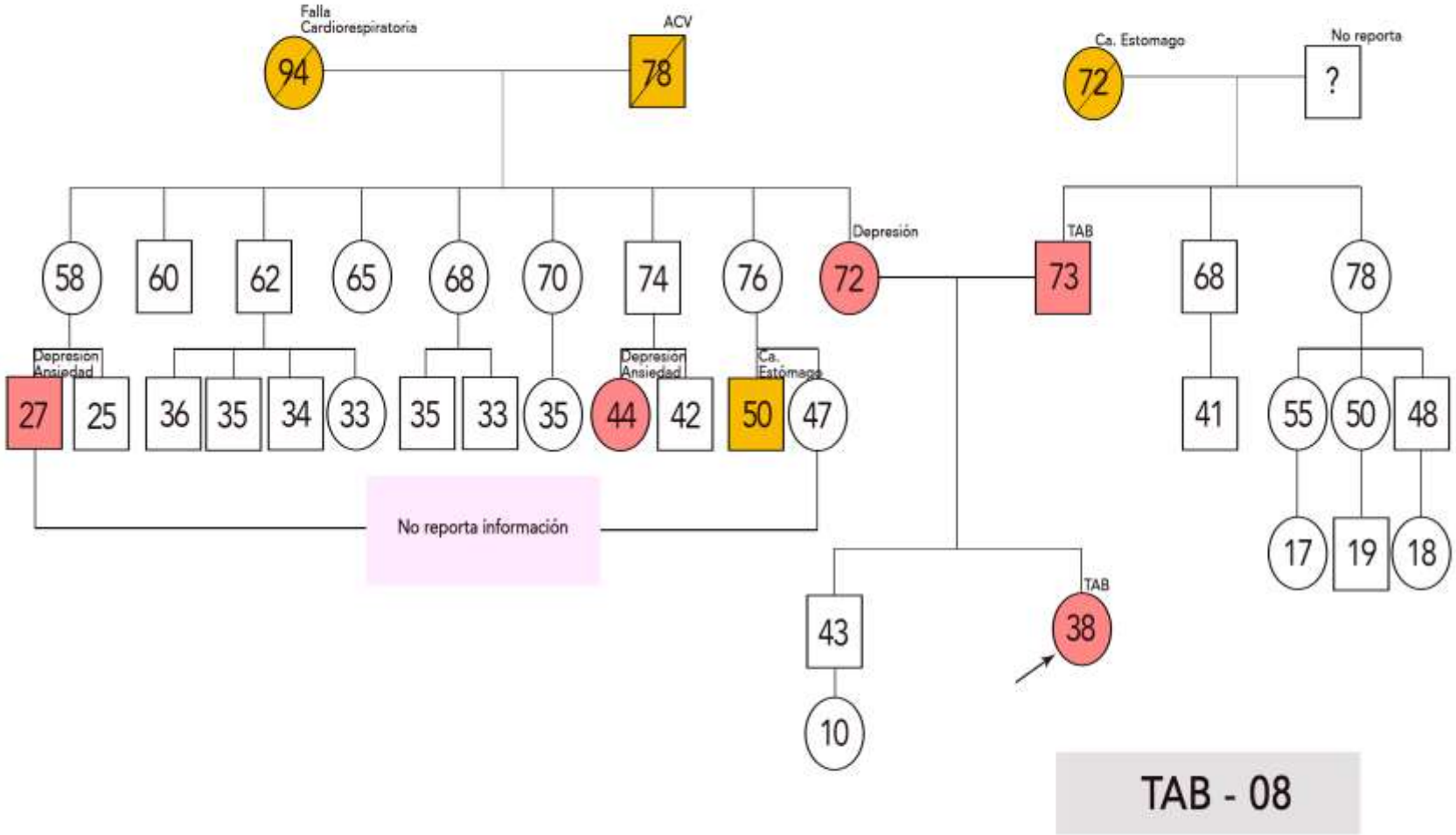

HTA
Artritis
68
Alcoholismo
77
Artrosis
70
EPOC
76
42
39
47
42
48
51
23
12
9
21
20
29
27
22
20
8

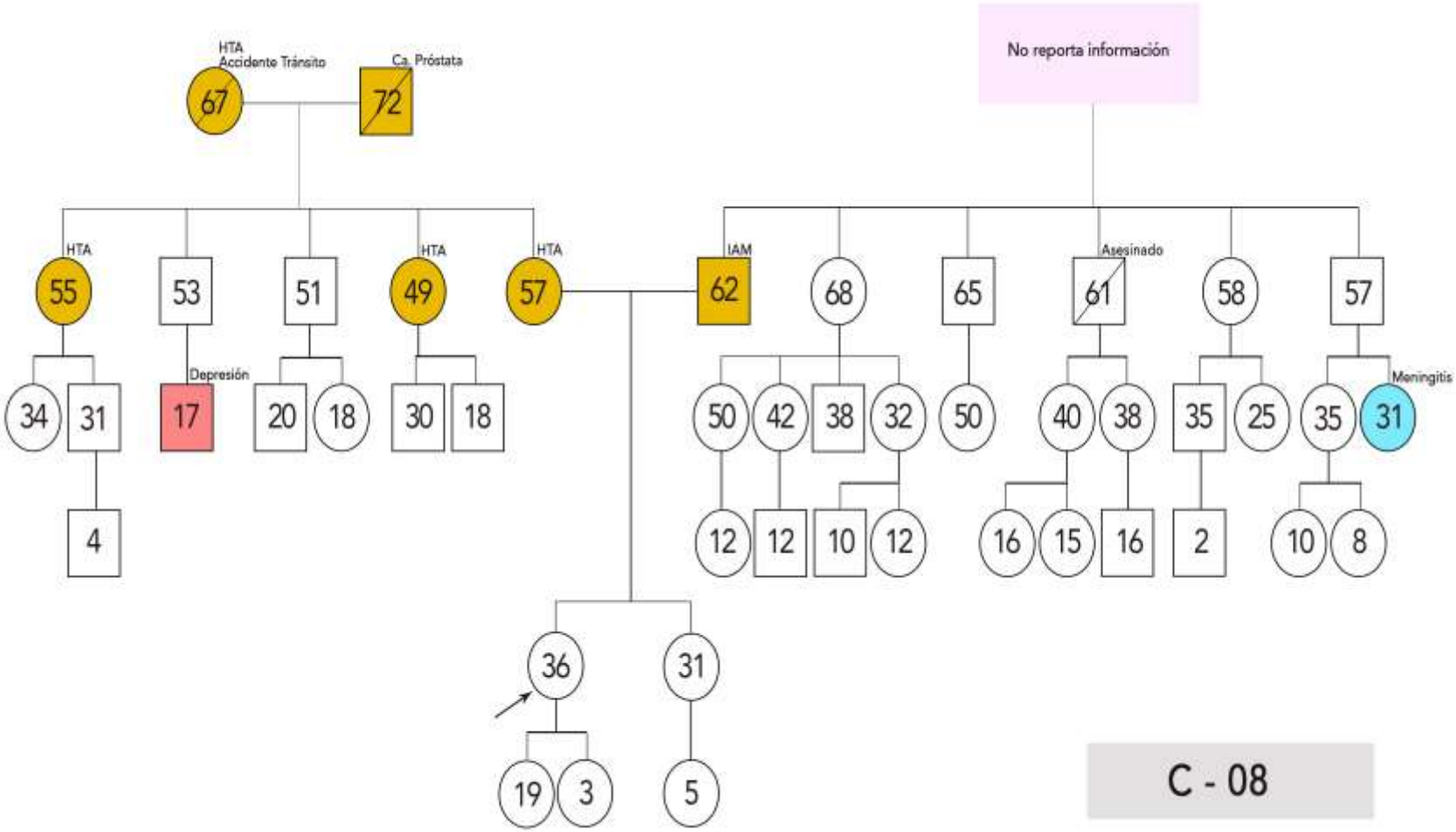
C - 06

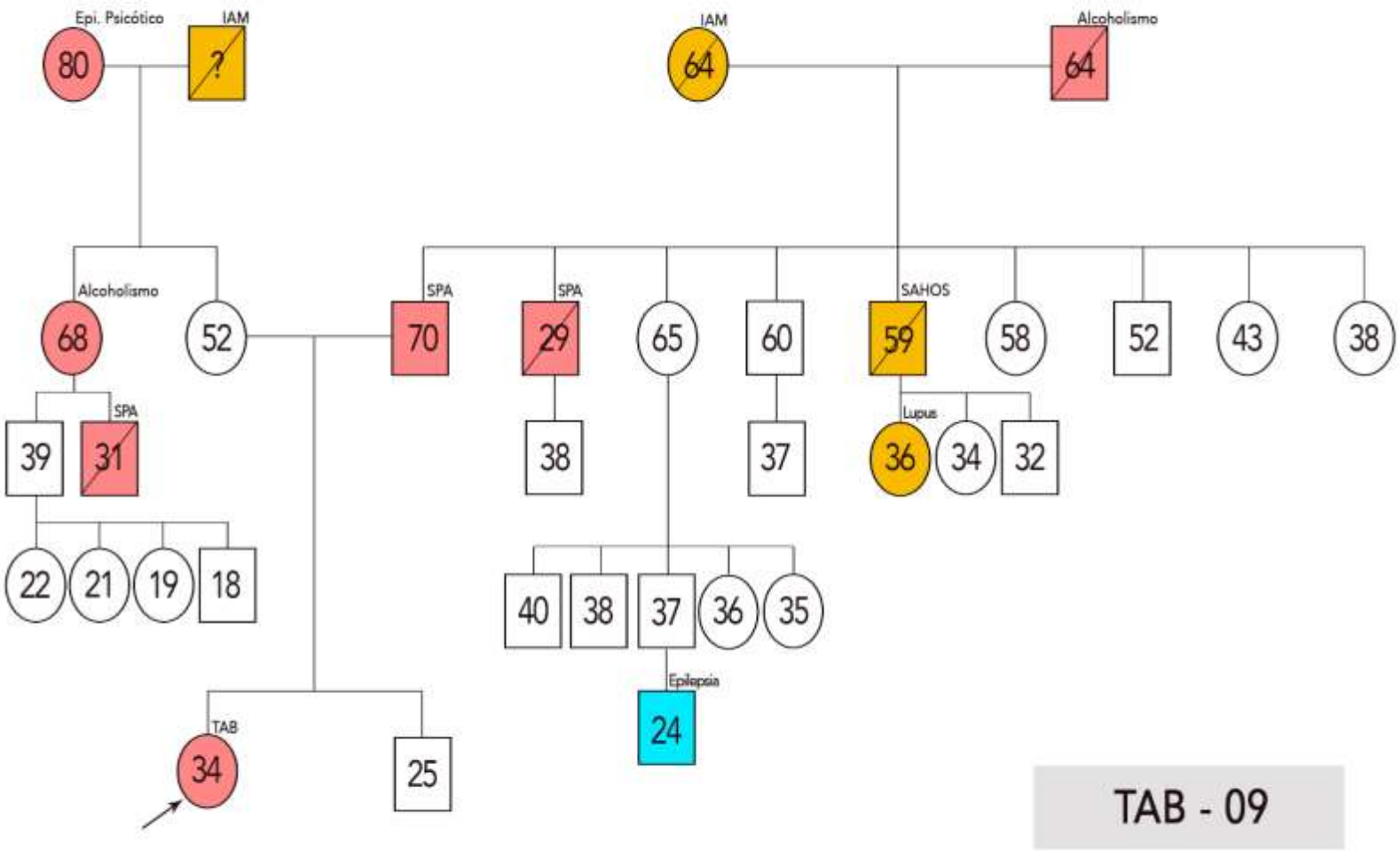

HTA
Depresión
69
77
TAB
75
IAM
89
40
42
44
TAB
Cardiopatia
Hipotiroidismo
22
15
13
10
5
TAB - 07

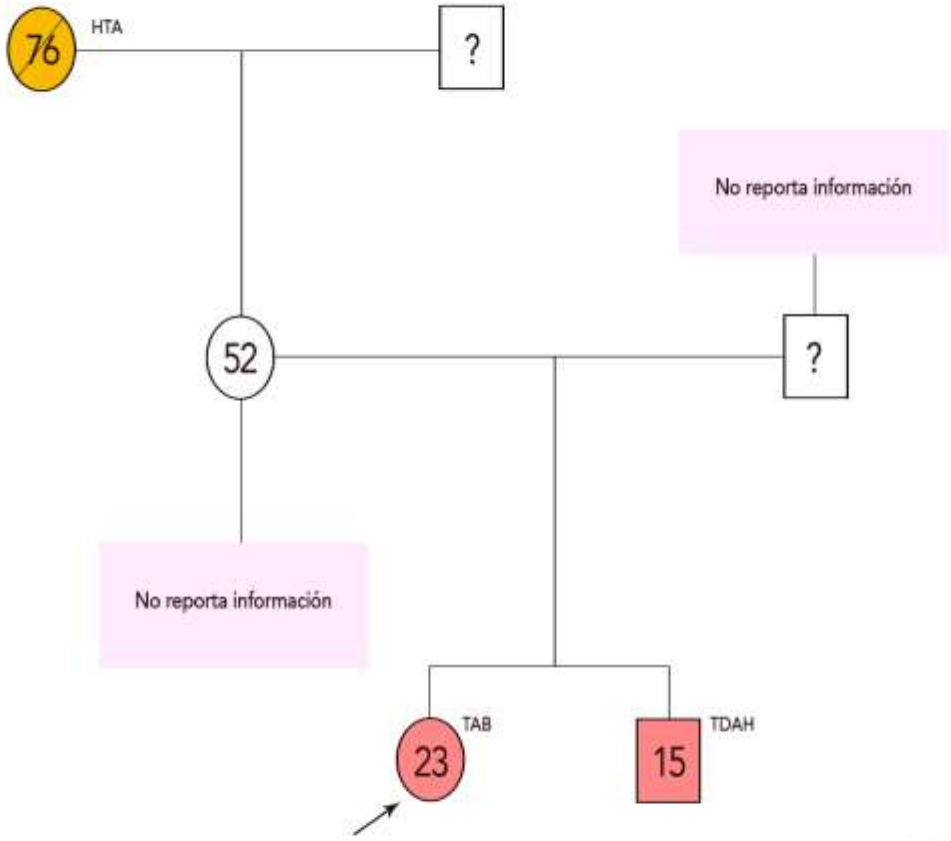

HTA
82
Ca. Estomago
62
HTA
Artritis
64
Asesinado
50
64
59
52
50
42
39
47
47
Ludopatia
51
Ludopatia
45
24
30
26
27
11
12
TCE
24
22
17
16
21
18
6
25
22
23
6
3
5
1
21
19
3
1

C - 07

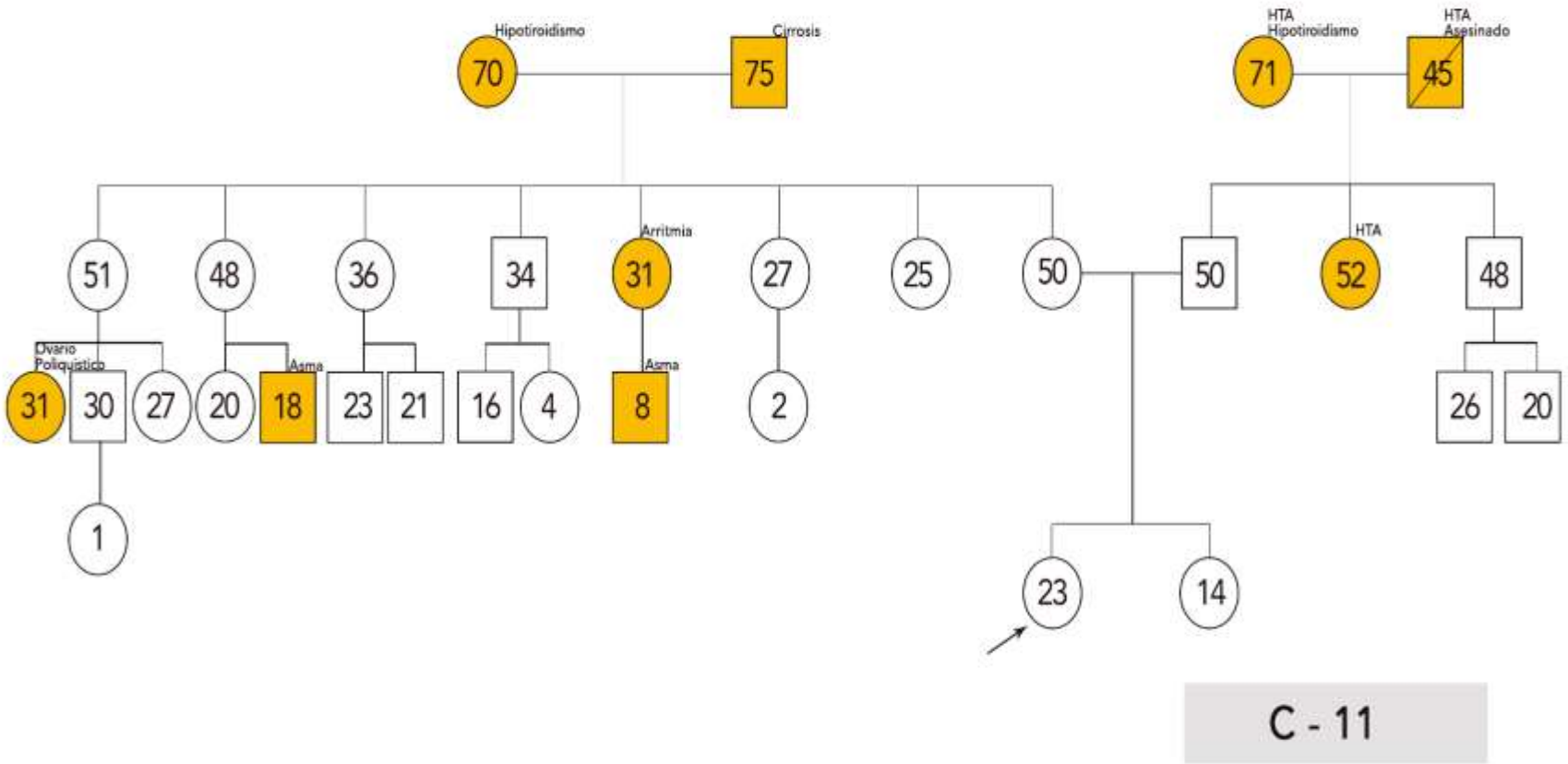

Falla Cardiorespiratoria
94
ACV
78
Ca. Estomago
72
No reporta
?
58
60
62
65
68
70
74
76
Depresión
72
TAB
73
68
78
Depresion Ansiedad
27
25
36
35
34
33
35
33
35
Depresión Ansiedad
44
42
Ca. Estómago
50
47
41
55
50
48
No reporta información
17
19
18
43
10
TAB
38
TAB - 08

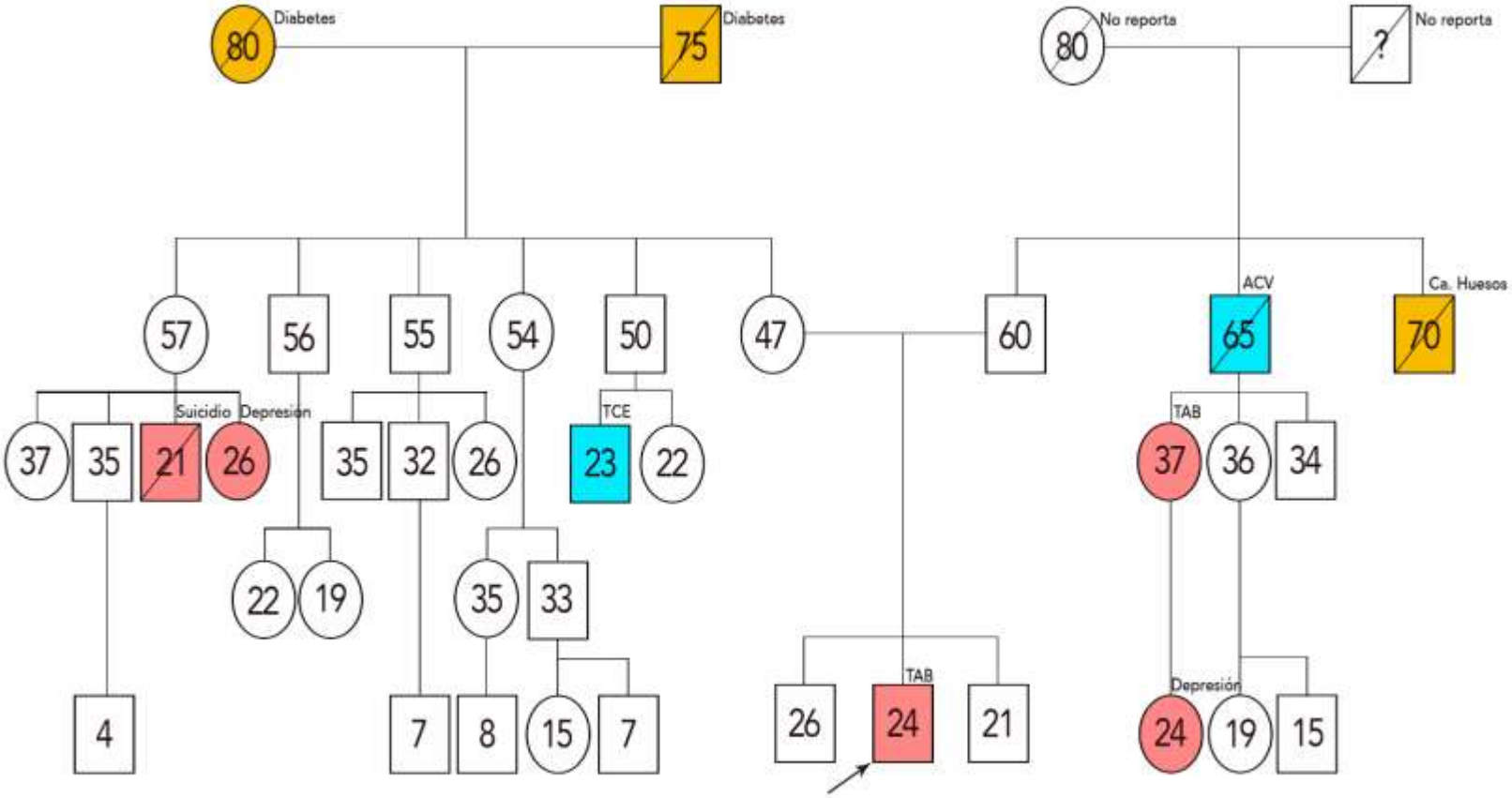

HTA
Accidente Tránsito
67
Ca. Próstata
72
No reporta información
HTA
55
53
51
HTA
49
HTA
57
IAM
62
68
65
Asesinado
61
58
57
34
31
4
Depresión
17
20
18
30
18
50
42
38
32
50
40
38
35
25
35
Meningitis
31
12
12
10
12
16
15
16
2
10
8
36
31
19
3
5
C - 08


Epi. Psicótico
80
IAM
?
IAM
64
Alcoholismo
64
Alcoholismo
68
52
SPA
70
SPA
29
65
60
SAHOS
59
58
52
43
38
39
SPA
31
38
37
Lupus
36
34
32
22
21
19
18
40
38
37
36
35
Epilepsia
24
TAB
34
25
TAB - 09

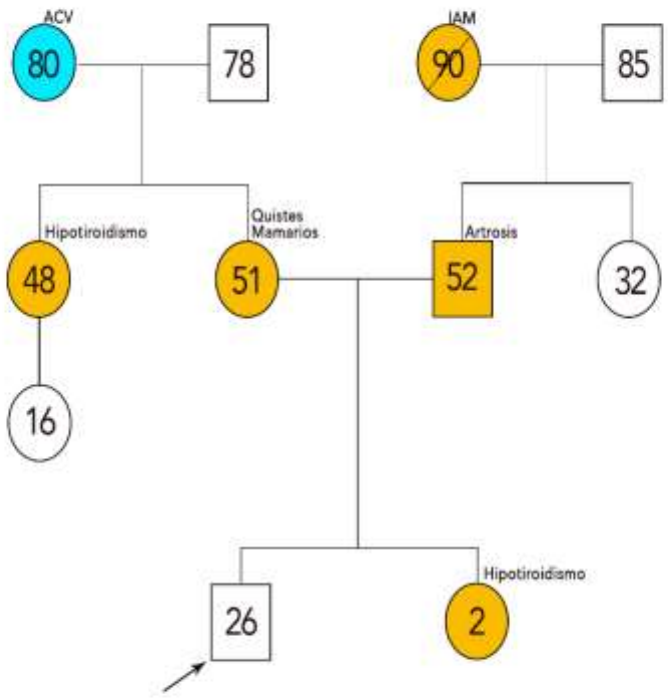

76
HTA
?
No reporta información
52
?
No reporta información
TAB
23
TDAH
15

TAB - 11

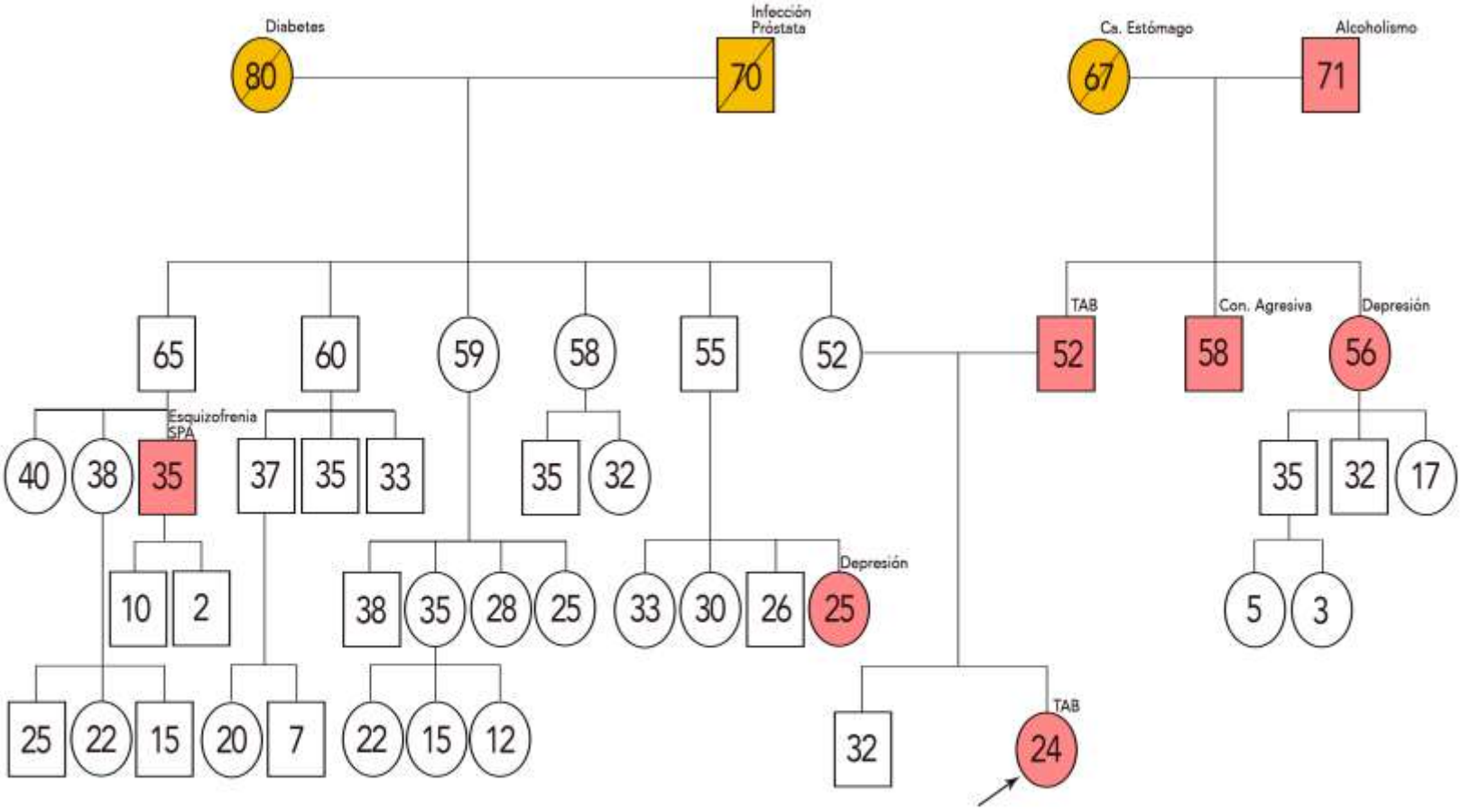

Hipotiroidismo
Cirrosis
HTA
Hipotiroidismo
HTA
Asesinado
70
75
71
45
Arritmia
HTA
51
48
36
34
31
27
25
50
50
52
48
Ovario
Poliquistico
Asma
Asma
31
30
27
20
18
23
21
16
4
8
2
26
20
1
23
14
C - 11


Diabetes
80
75
Diabetes
No reporta
80
?
No reporta
57
56
55
54
50
47
60
ACV
65
Ca. Huesos
70
Suicidio
Depresión
TCE
TAB
37
35
21
26
35
32
26
23
22
37
36
34
22
19
35
33
TAB
Depresión
4
7
8
15
7
26
24
21
24
19
15

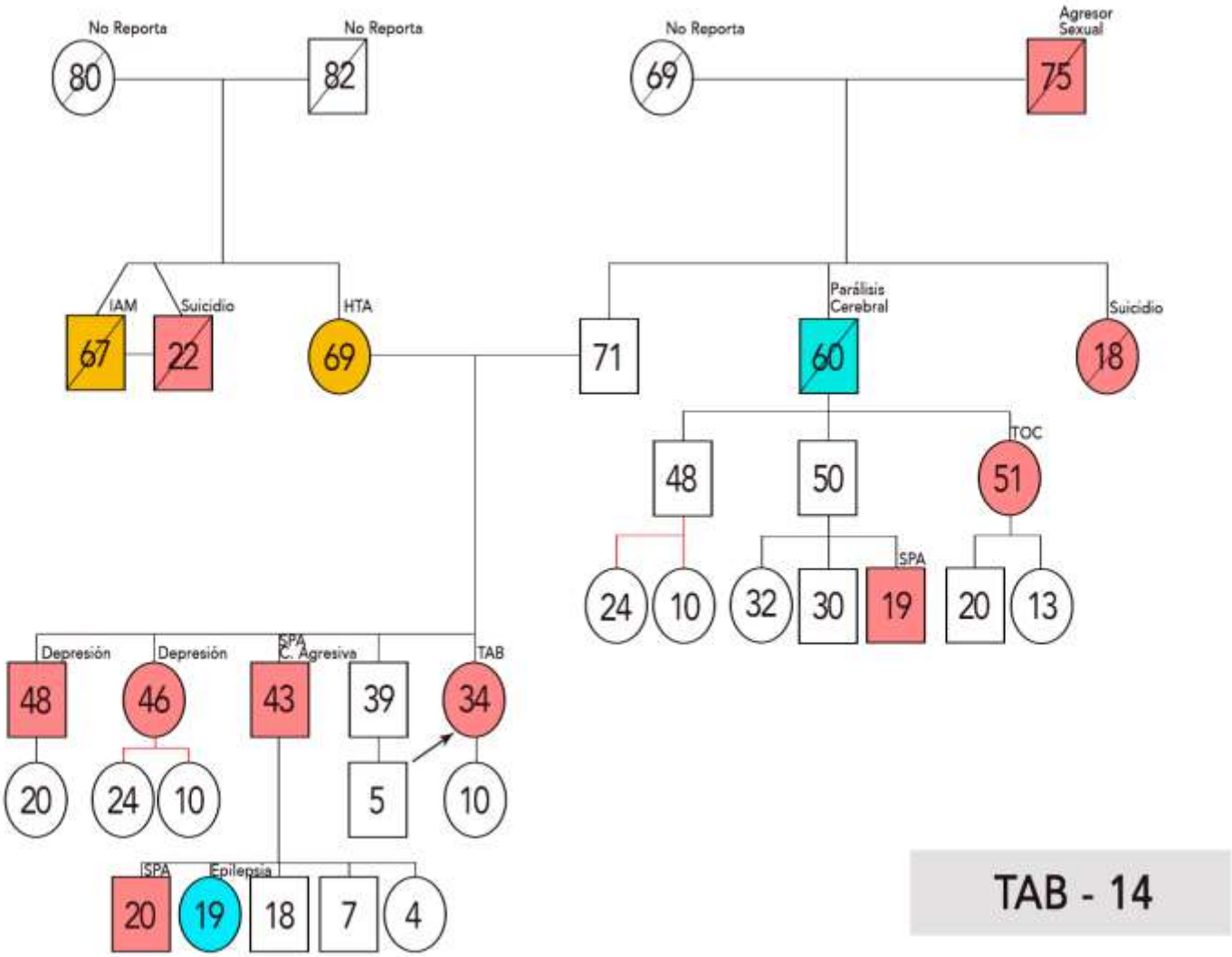
TAB - 12

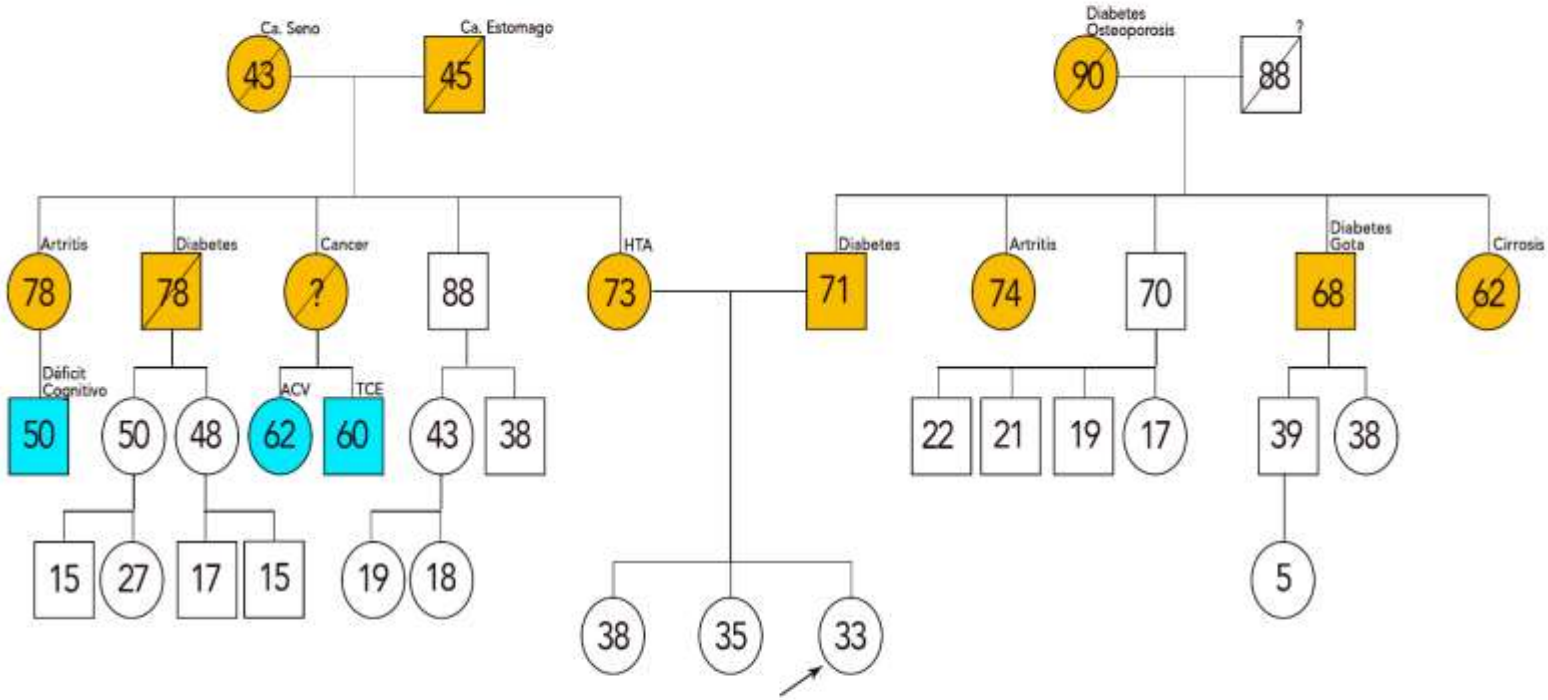

ACV
80
78
IAM
90
85
Hipotiroidismo
48
Quistes Mamarios
51
Artrosis
52
32
16
26
Hipotiroidismo
2

C - 12

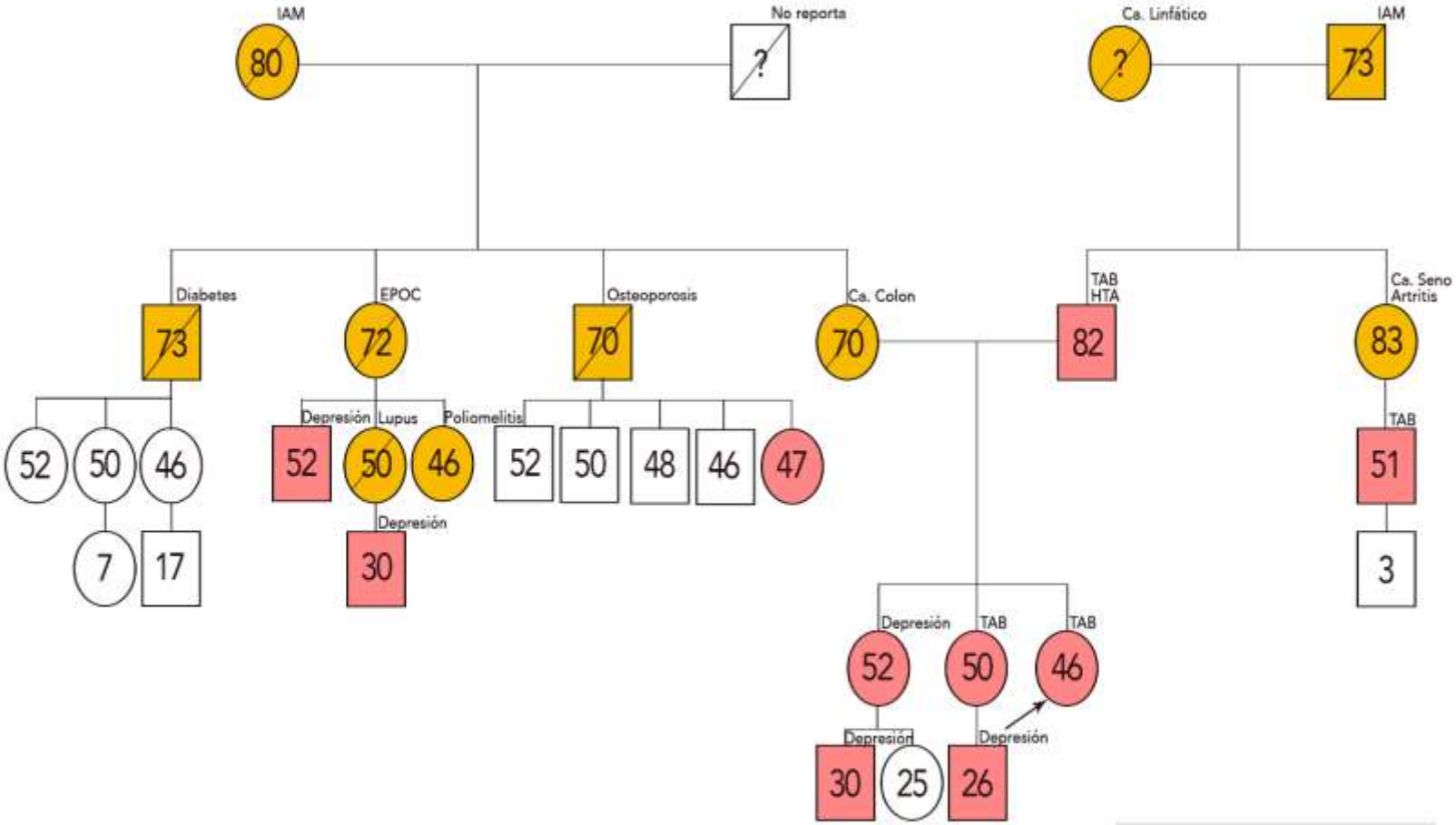

Diabetes
80
Infección Próstata
70
Ca. Estómago
67
Alcoholismo
71
65
60
59
58
55
52
TAB
52
Con. Agresiva
58
Depresión
56
Esquizofrenia SPA
40
38
35
37
35
33
35
32
35
32
17
10
2
38
35
28
25
Depresión
33
30
26
25
5
3
25
22
15
20
7
22
15
12
32
TAB
24

TAB - 13

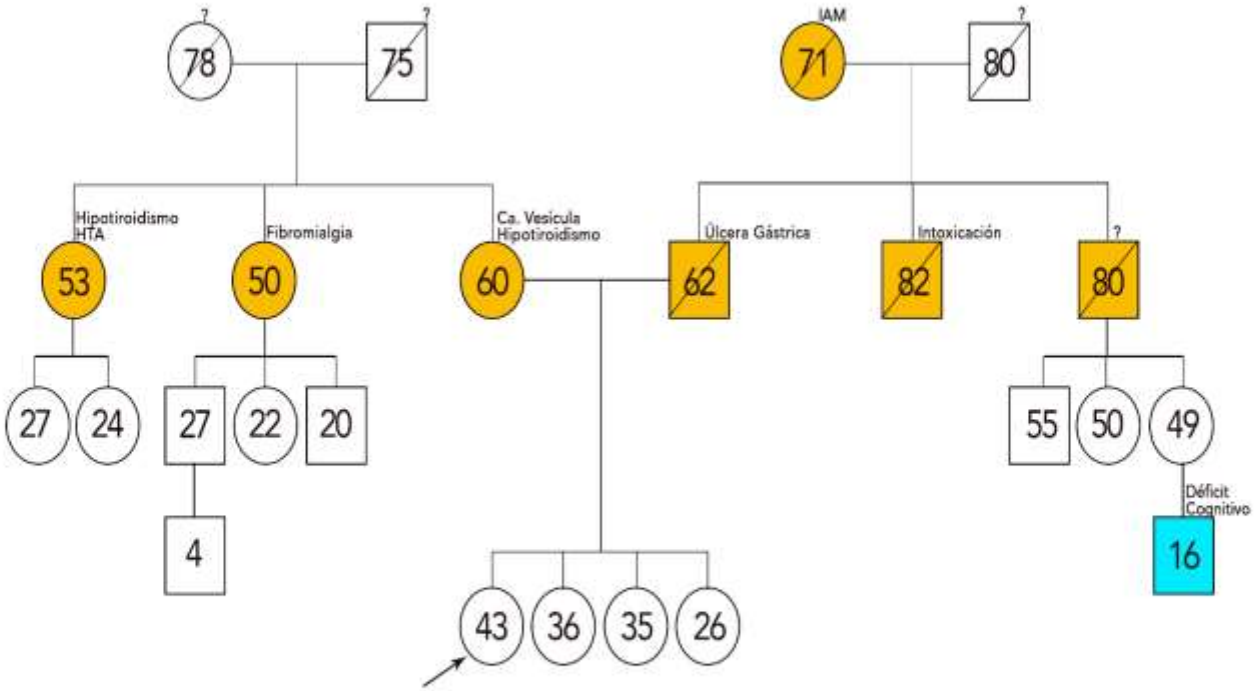

No Reporta
80
No Reporta
82
No Reporta
69
Agresor Sexual
75
IAM
67
Suicidio
22
HTA
69
71
Parálisis Cerebral
60
Suicidio
18
48
50
TOC
51
24
10
32
30
SPA
19
20
13
Depresión
48
Depresión
46
SPA
C. Agresiva
43
39
TAB
34
20
24
10
5
10
SPA
20
Epilepsia
19
18
7
4
TAB - 14


Ca. Seno
43
Ca. Estomago
45
Diabetes
Osteoporosis
90
?
88
Artritis
78
Diabetes
78
Cancer
?
88
HTA
73
Diabetes
71
Artritis
74
70
Diabetes
Gota
68
Cirrosis
62
Déficit
Cognitivo
50
50
48
ACV
62
TCE
60
43
38
22
21
19
17
39
38
15
27
17
15
19
18
5
38
35
33

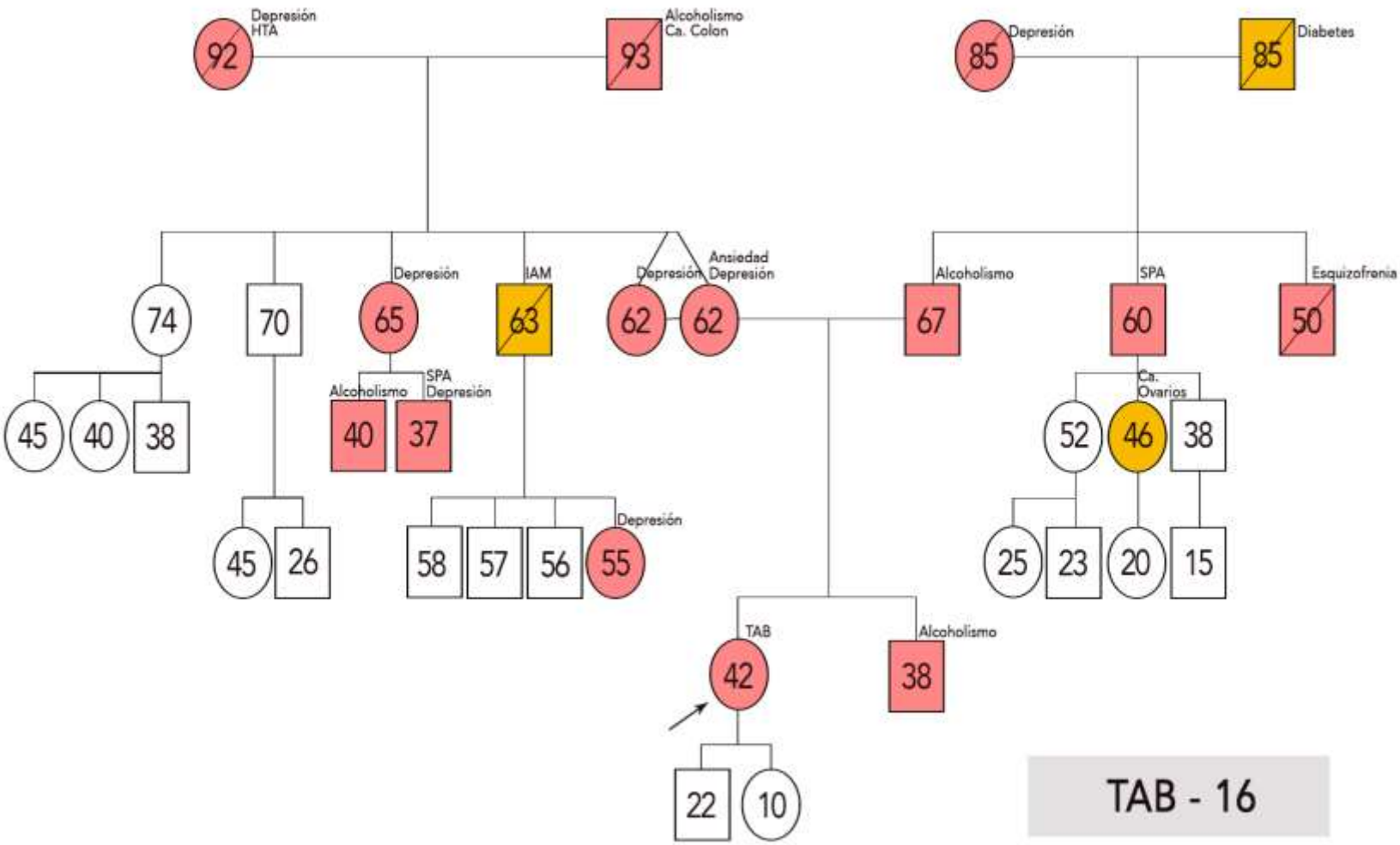
C - 14

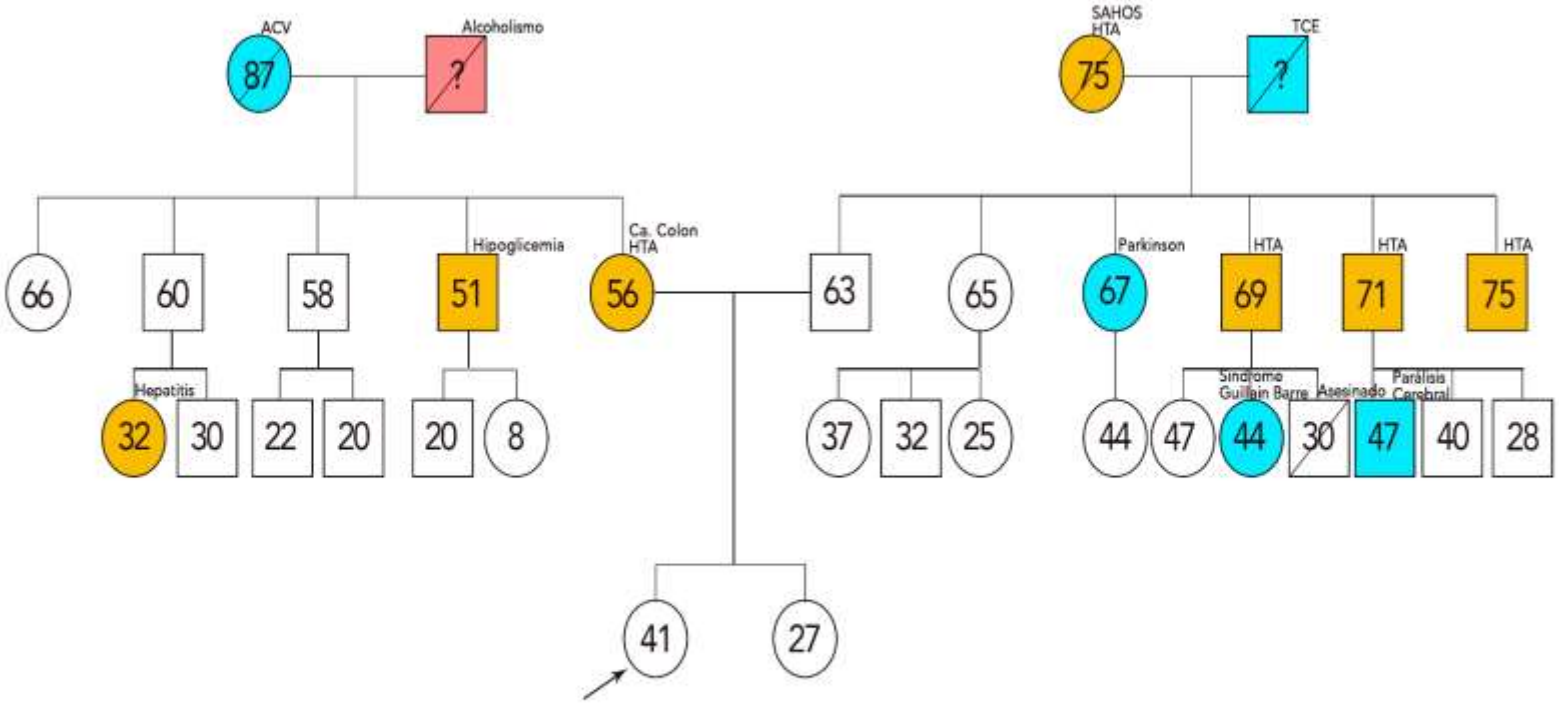

IAM
80
No reporta
?
Ca. Linfático
?
IAM
73
Diabetes
73
EPOC
72
Osteoporosis
70
Ca. Colon
70
TAB
HTA
82
Ca. Seno
Artritis
83
52
50
46
7
17
Depresión
Lupus
Poliomelitis
52
50
46
Depresión
30
52
50
48
46
47
TAB
51
3
Depresión
TAB
TAB
52
50
46
Depresión
Depresión
30
25
26

TAB - 15

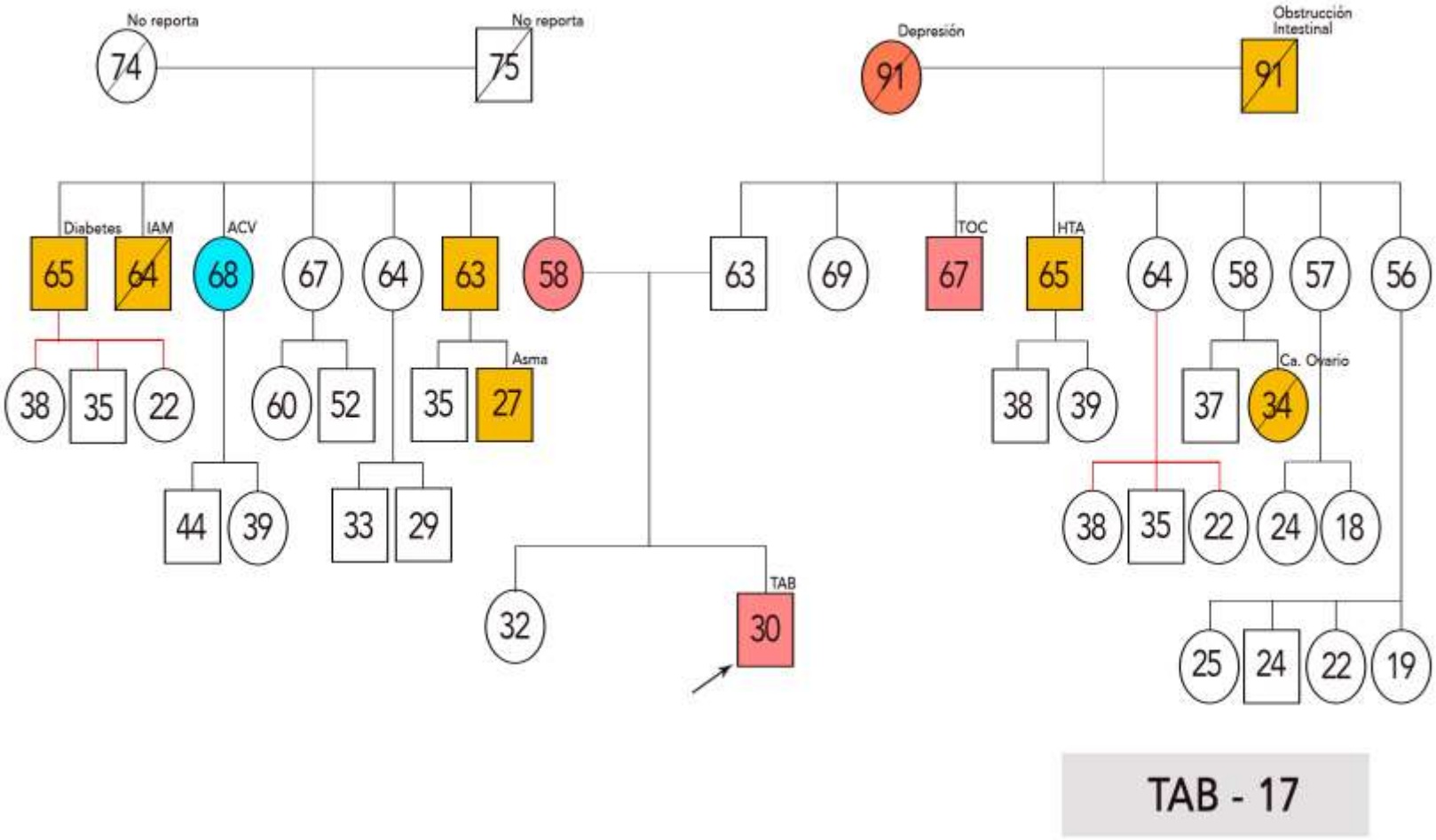

78
75
71
IAM
80
Hipotiroidismo
HTA
Fibromialgia
Ca. Vesícula
Hipotiroidismo
Úlcera Gástrica
Intoxicación
53
50
60
62
82
80
27
24
27
22
20
55
50
49
Déficit
Cognitivo
4
16
43
36
35
26

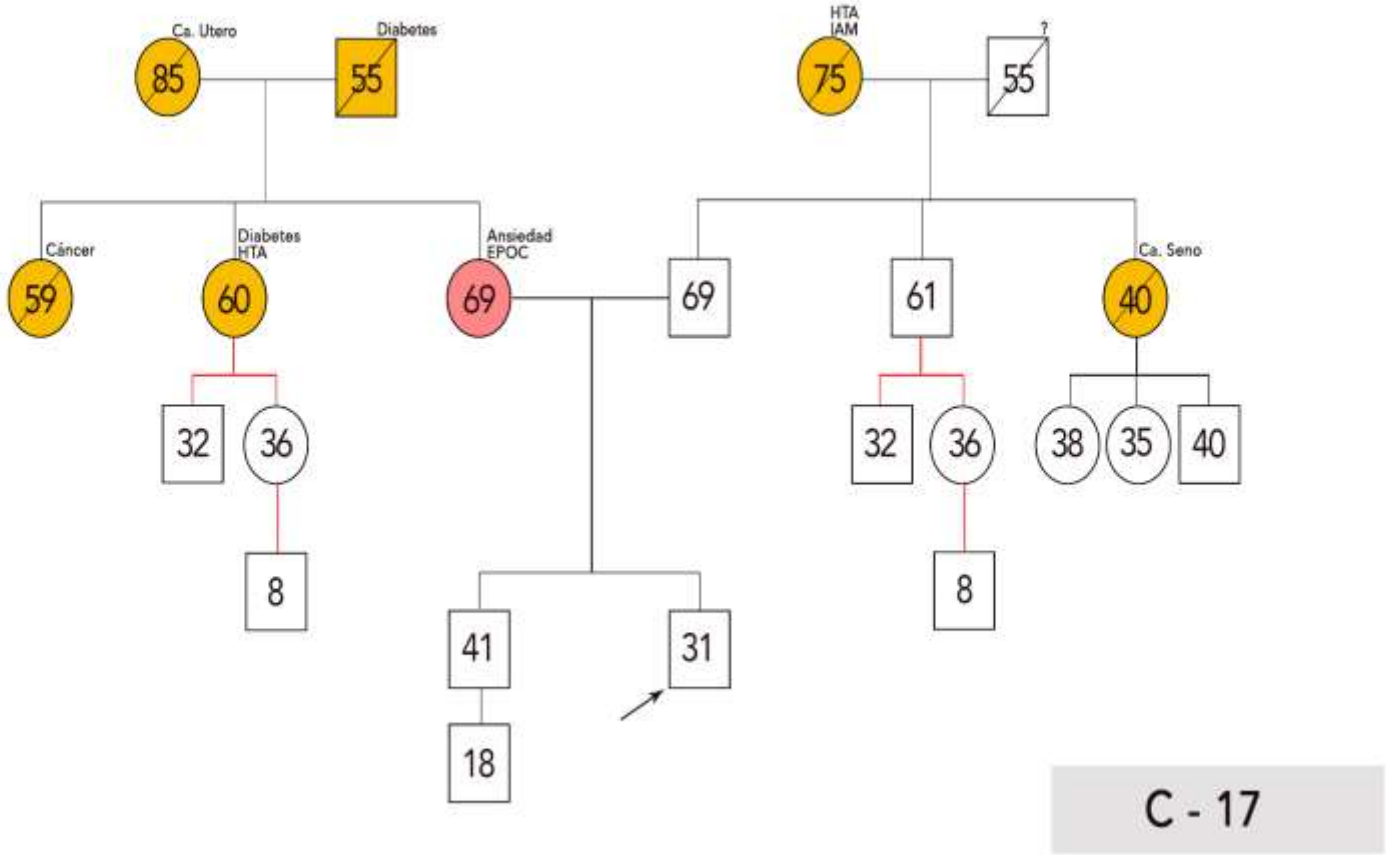
C - 15

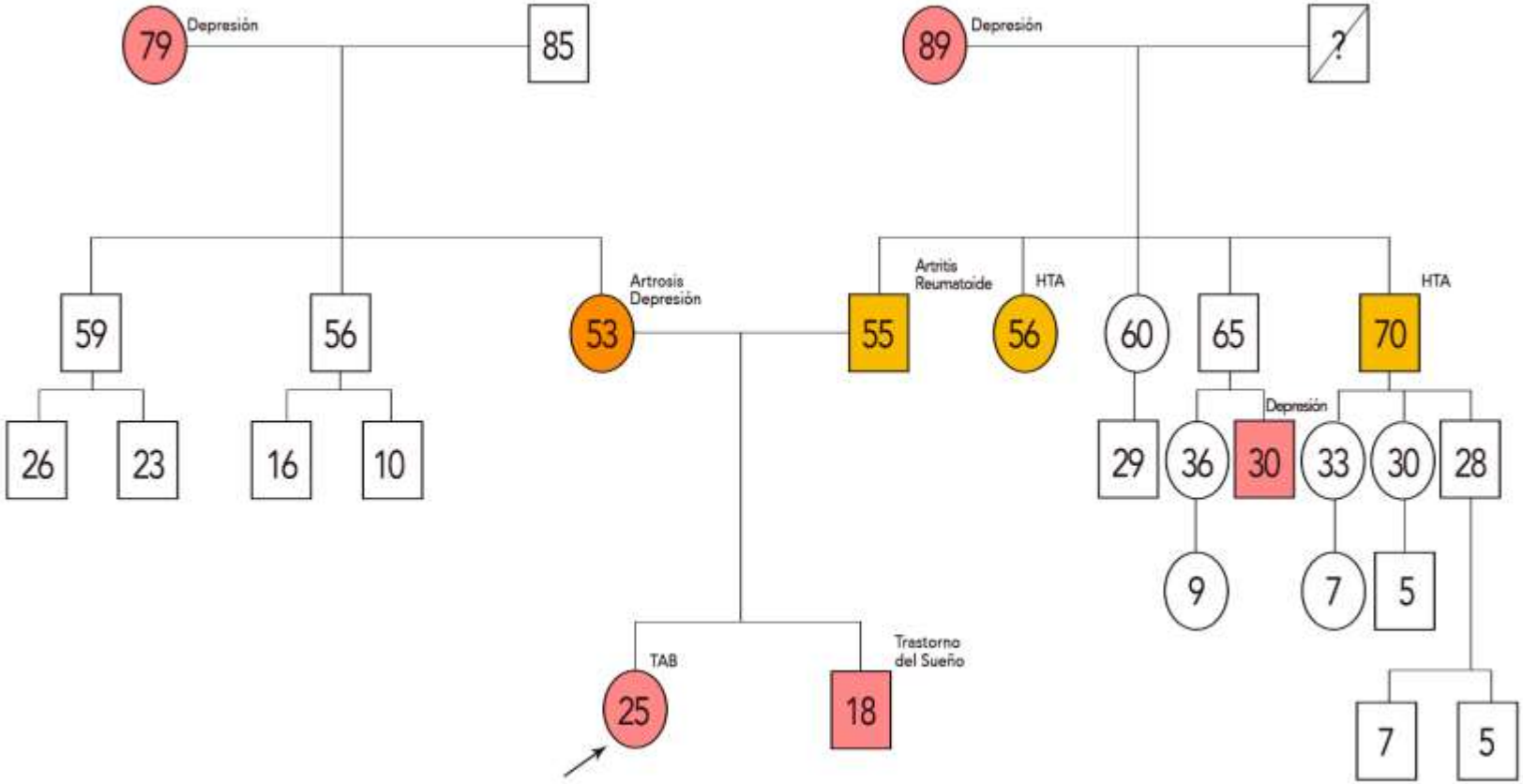

Depresión
HTA
92
Alcoholismo
Ca. Colon
93
Depresión
85
Diabetes
85
74
70
Depresión
65
IAM
63
Depresión
Ansiedad
Depresión
62
62
Alcoholismo
67
SPA
60
Esquizofrenia
50
45
40
38
Alcoholismo
SPA
Depresión
40
37
Ca.
Ovarios
52
46
38
45
26
58
57
56
Depresión
55
25
23
20
15
TAB
42
Alcoholismo
38
22
10
TAB - 16


ACV
87
Alcoholismo
?
SAHOS
HTA
75
TCE
?
66
60
58
Hipoglicemia
51
Ca. Colon
HTA
56
63
65
Parkinson
67
HTA
69
HTA
71
HTA
75
Hepatitis
32
30
22
20
20
8
37
32
25
44
47
Síndrome
Guillain Barre
44
Asesinado
30
Parálisis
Cerebral
47
40
28
41
27

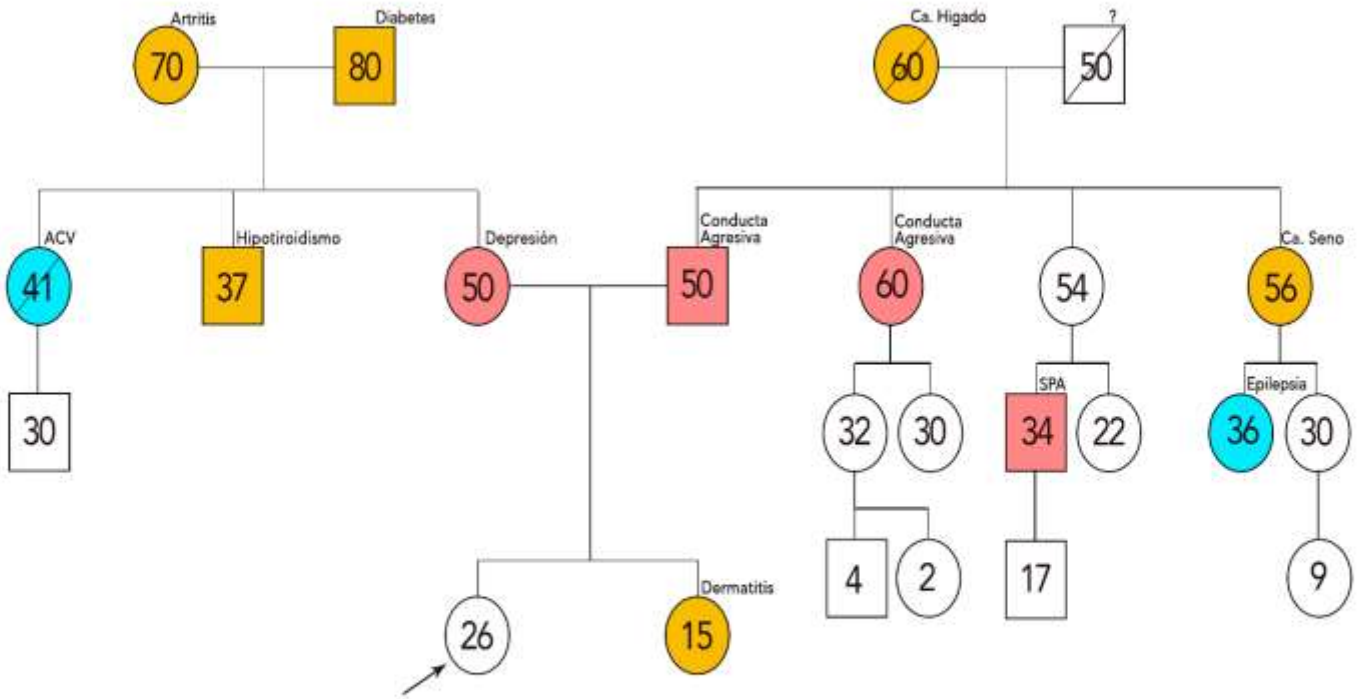
C - 16


No reporta
74
No reporta
75
Depresión
91
Obstrucción Intestinal
91
Diabetes
IAM
ACV
65
64
68
67
64
63
58
63
69
TOC
67
HTA
65
64
58
57
56
38
35
22
60
52
35
Asma
27
38
39
37
Ca. Ovario
34
44
39
33
29
38
35
22
24
18
32
TAB
30
25
24
22
19
TAB - 17

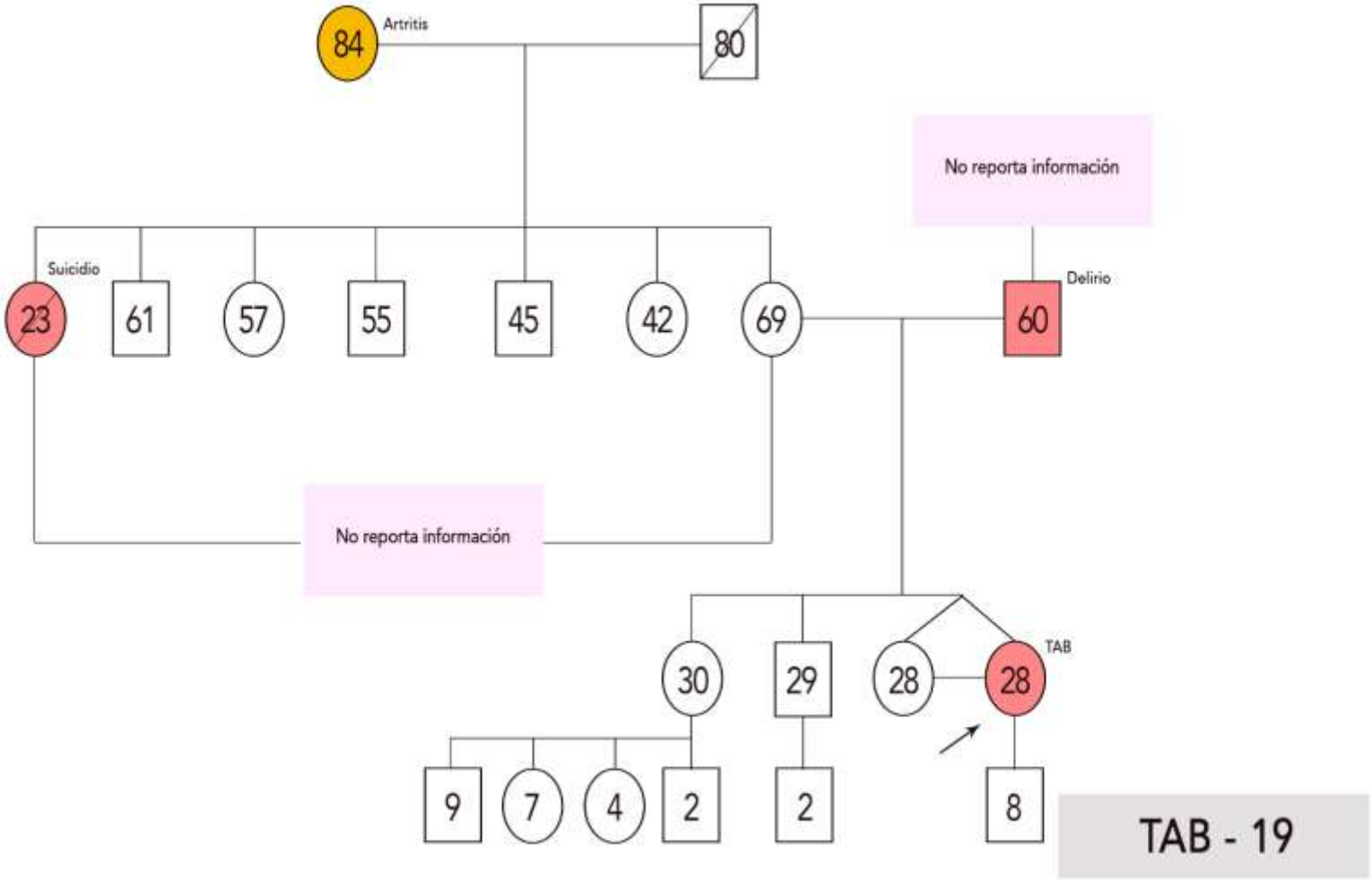

Ca. Utero
85
Diabetes
55
HTA
IAM
75
?
55
Cáncer
59
Diabetes
HTA
60
Ansiedad
EPOC
69
69
61
Ca. Seno
40
32
36
8
32
36
8
38
35
40
41
31
18
C - 17

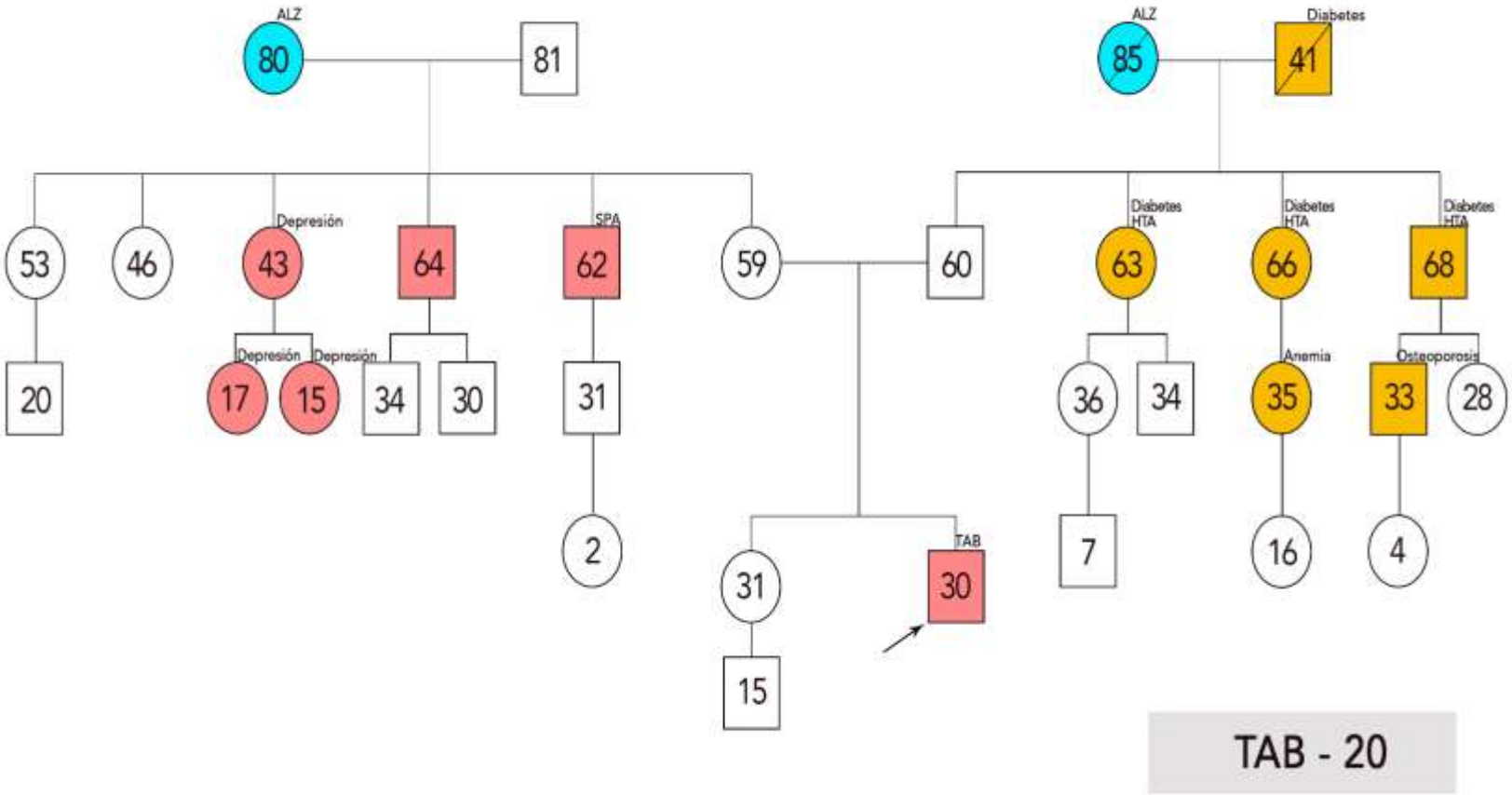

79
Depresión
85
89
Depresión
?
59
56
53
Artrosis
Depresión
55
Artritis
Reumatoide
56
HTA
60
65
70
HTA
26
23
16
10
29
36
30
Depresión
33
30
28
9
7
5
TAB
25
18
Trastorno
del Sueño
7
5

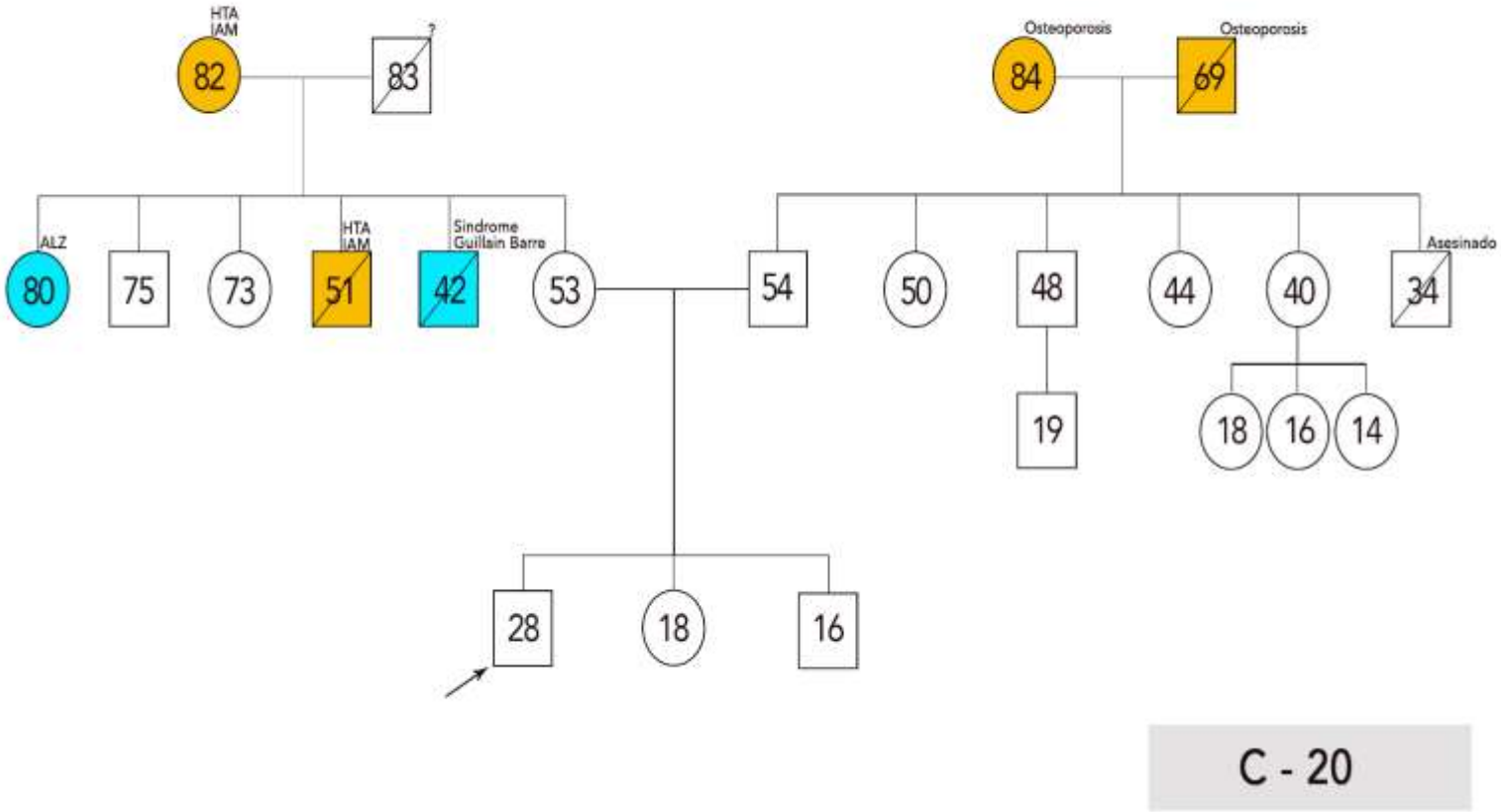
TAB - 18

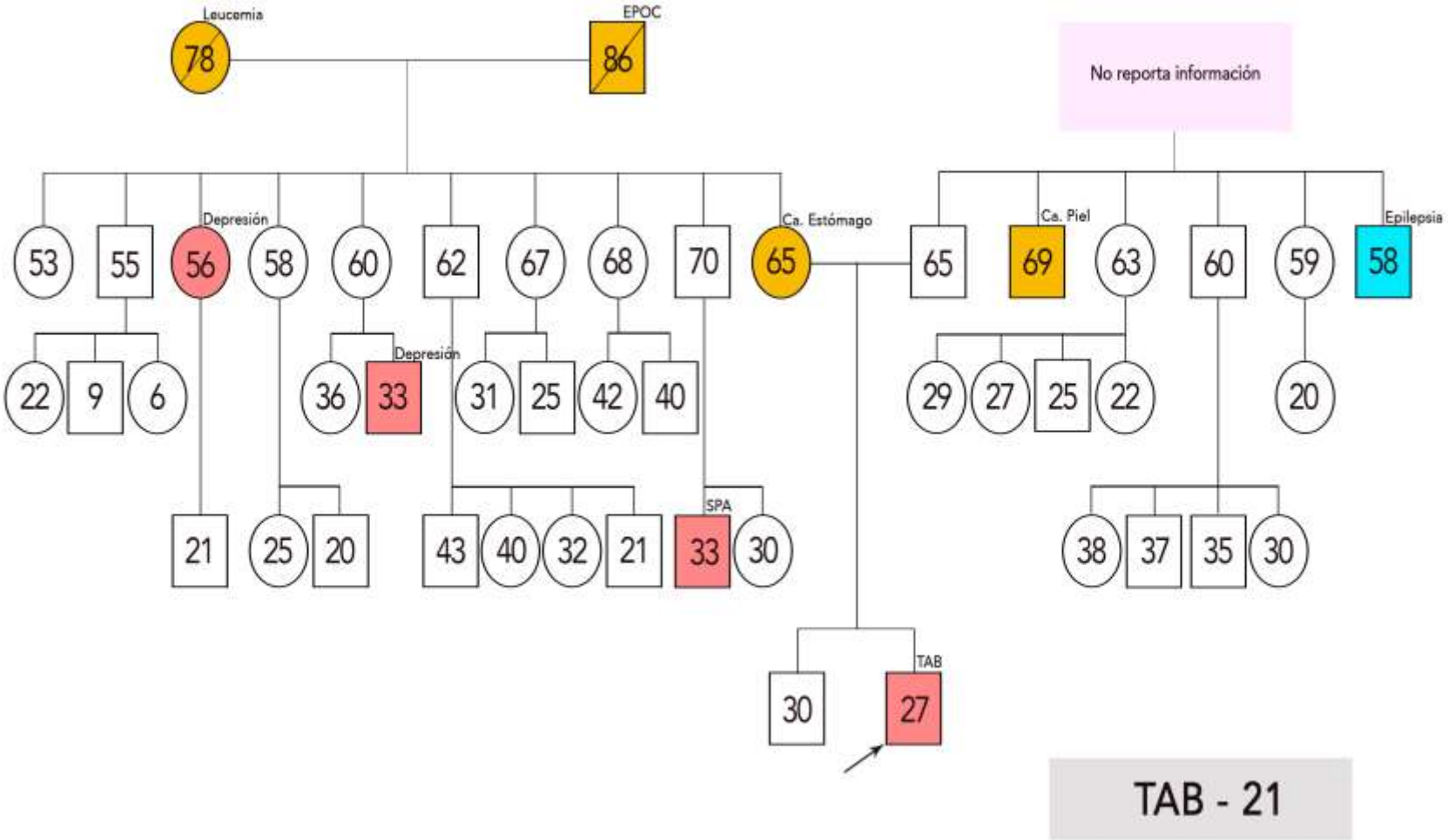

Artritis
70
Diabetes
80
Ca. Higado
60
?
50
ACV
41
30
Hipotiroidismo
37
Depresión
50
Conducta Agresiva
50
Conducta Agresiva
60
54
Ca. Seno
56
32
30
SPA
34
22
Epilepsia
36
30
4
2
17
9
26
Dermatitis
15

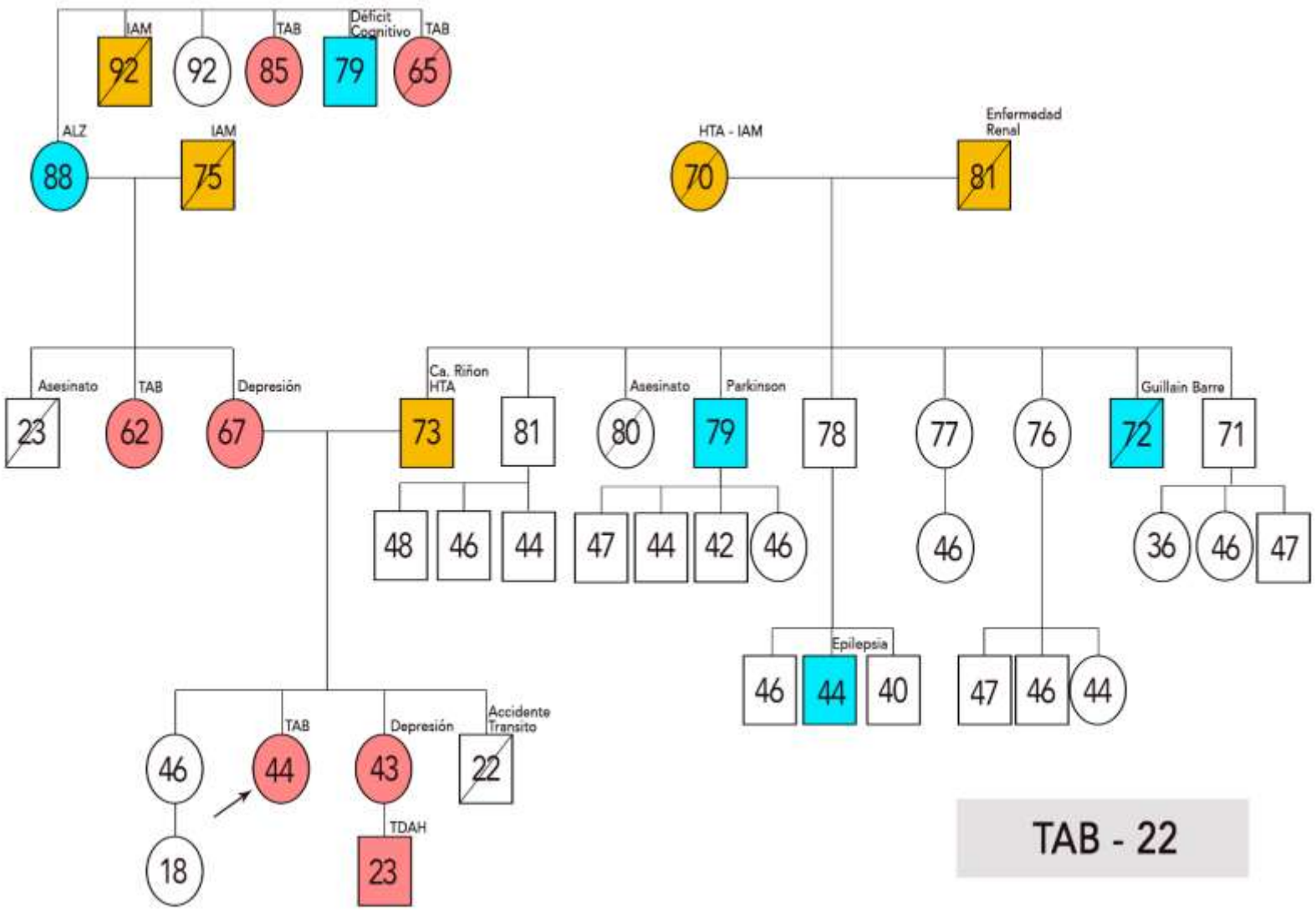
C - 18

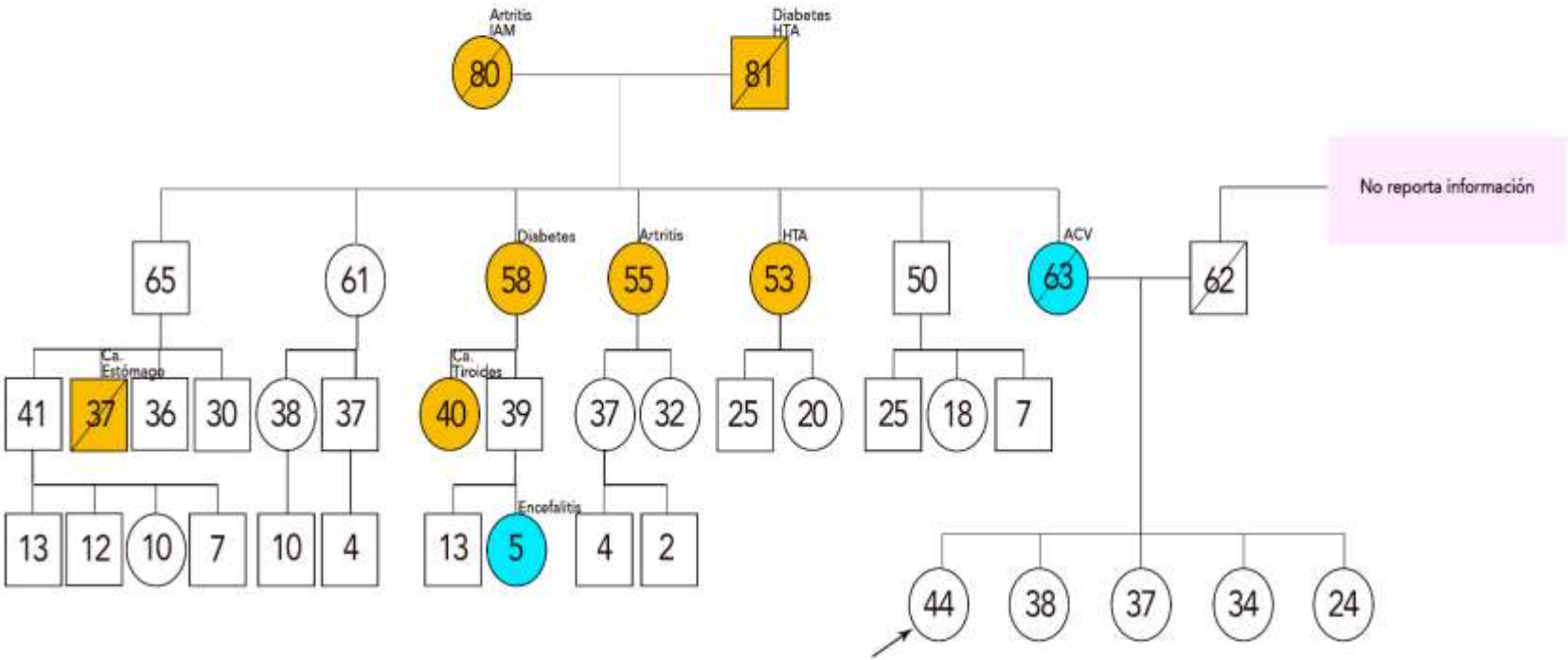

84
Artritis
80
No reporta información
Suicidio
23
61
57
55
45
42
69
Delirio
60
No reporta información
30
29
28
28
TAB
9
7
4
2
2
8
TAB - 19


ALZ
80
81
ALZ
85
Diabetes
41
53
46
Depresión
43
64
SPA
62
59
60
Diabetes HTA
63
Diabetes HTA
66
Diabetes HTA
68
20
Depresión
17
Depresión
15
34
30
31
36
34
Anemia
35
Osteoporosis
33
28
2
31
TAB
30
7
16
4
15
TAB - 20

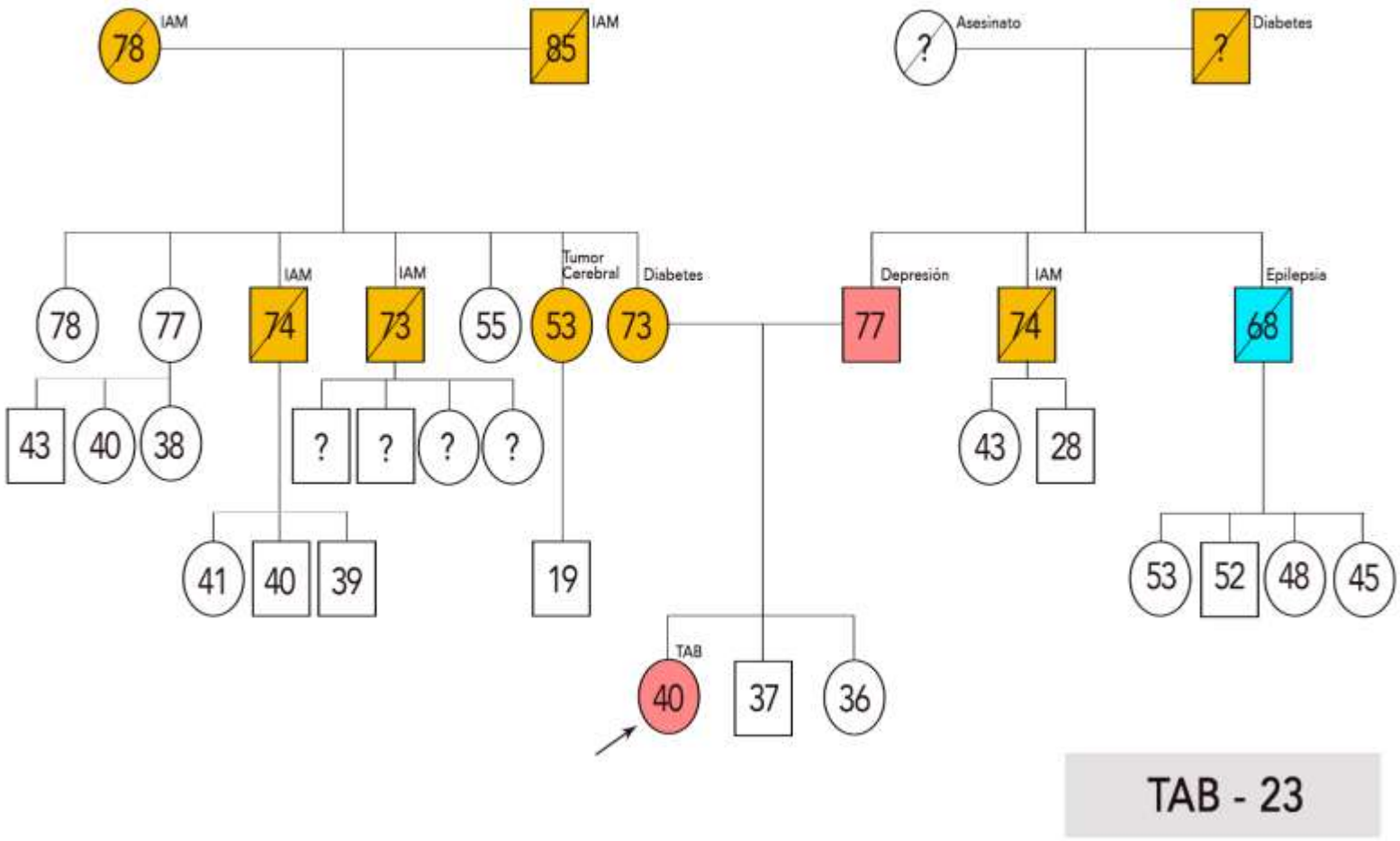

HTA
IAM
82
83
?
Osteoporosis
84
Osteoporosis
69
ALZ
80
75
73
HTA
IAM
51
Sindrome
Guillain Barre
42
53
54
50
48
44
40
Asesinado
34
19
18
16
14
28
18
16
C - 20

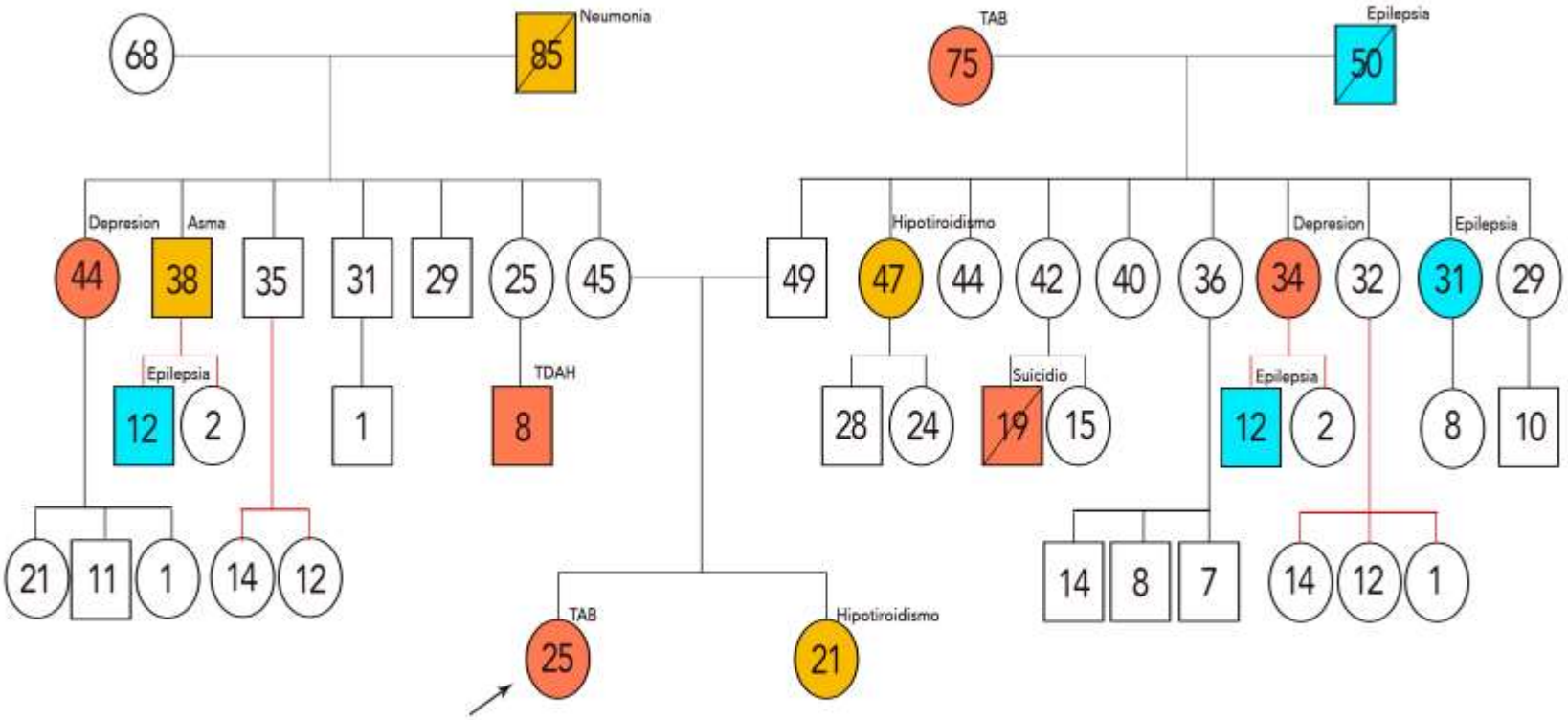

Leucemia
78
EPOC
86
No reporta información
53
55
Depresión
56
58
60
62
67
68
70
Ca. Estómago
65
65
Ca. Piel
69
63
60
59
Epilepsia
58
22
9
6
36
Depresión
33
31
25
42
40
29
27
25
22
20
21
25
20
43
40
32
21
SPA
33
30
38
37
35
30
30
TAB
27
TAB - 21


IAM
92
92
TAB
85
Déficit Cognitivo
79
TAB
65
ALZ
88
IAM
75
HTA - IAM
70
Enfermedad Renal
81
Asesinato
23
TAB
62
Depresión
67
Ca. Riñon HTA
73
81
Asesinato
80
Parkinson
79
78
77
76
Guillain Barre
72
71
48
46
44
47
44
42
46
46
36
46
47
Epilepsia
46
44
40
47
46
44
TAB
44
Depresión
43
Accidente Transito
22
46
18
TDAH
23
TAB - 22

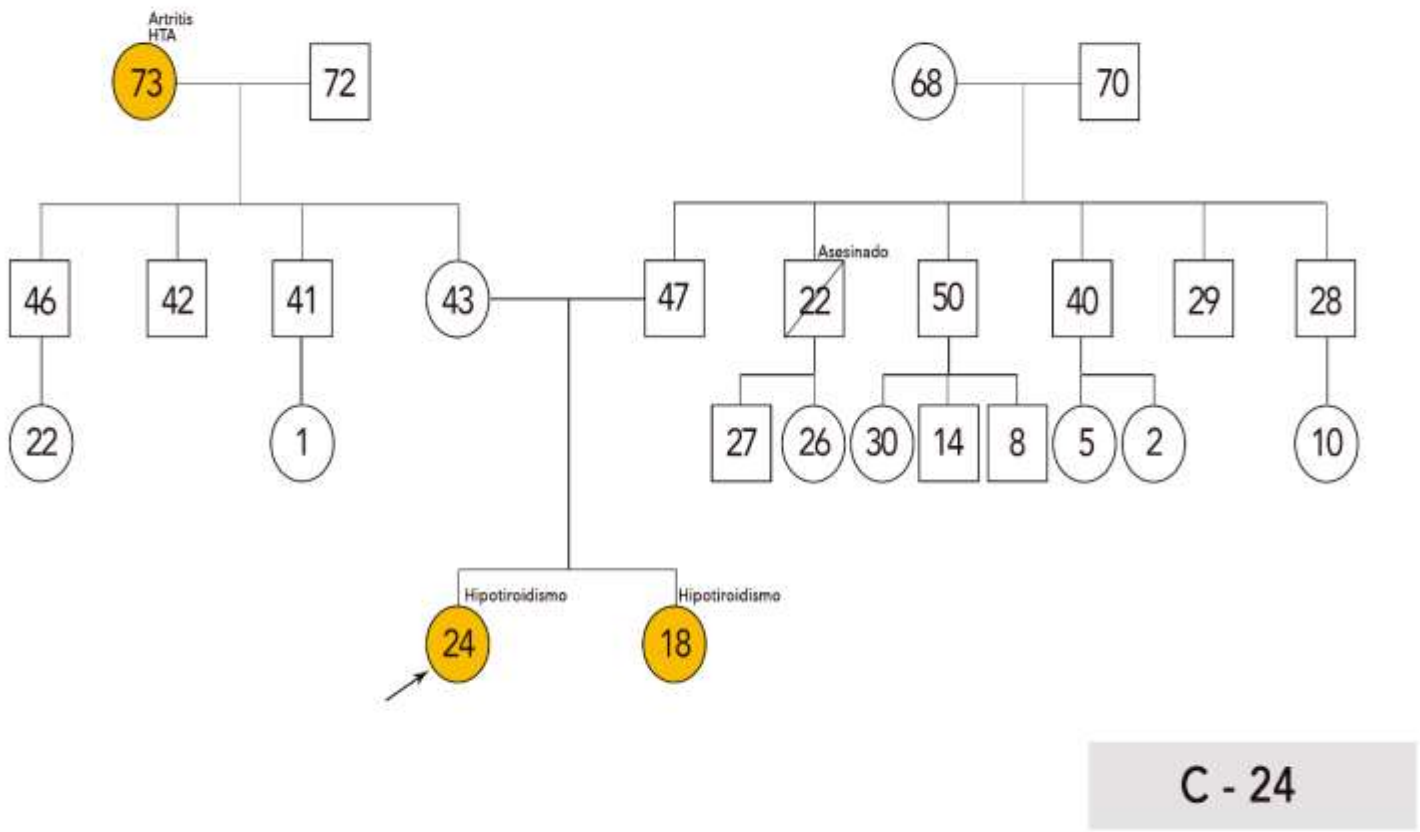

Artritis
IAM
80
Diabetes
HTA
81
No reporta información
65
61
Diabetes
58
Artritis
55
HTA
53
50
ACV
63
62
Ca.
Estómago
41
37
36
30
38
37
Ca.
Tiroides
40
39
37
32
25
20
25
18
7
13
12
10
7
10
4
Encefalitis
13
5
4
2
44
38
37
34
24

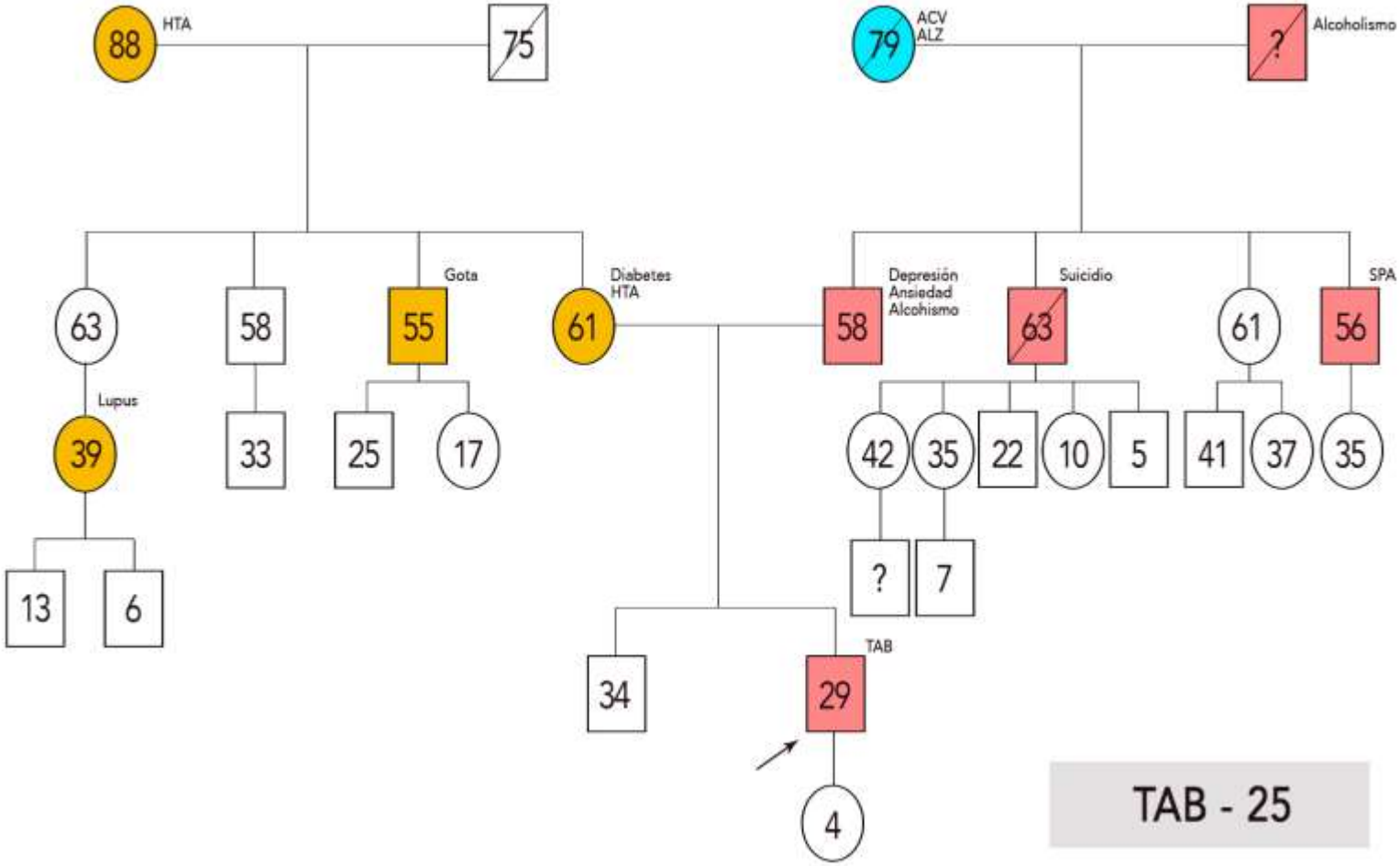
C - 22

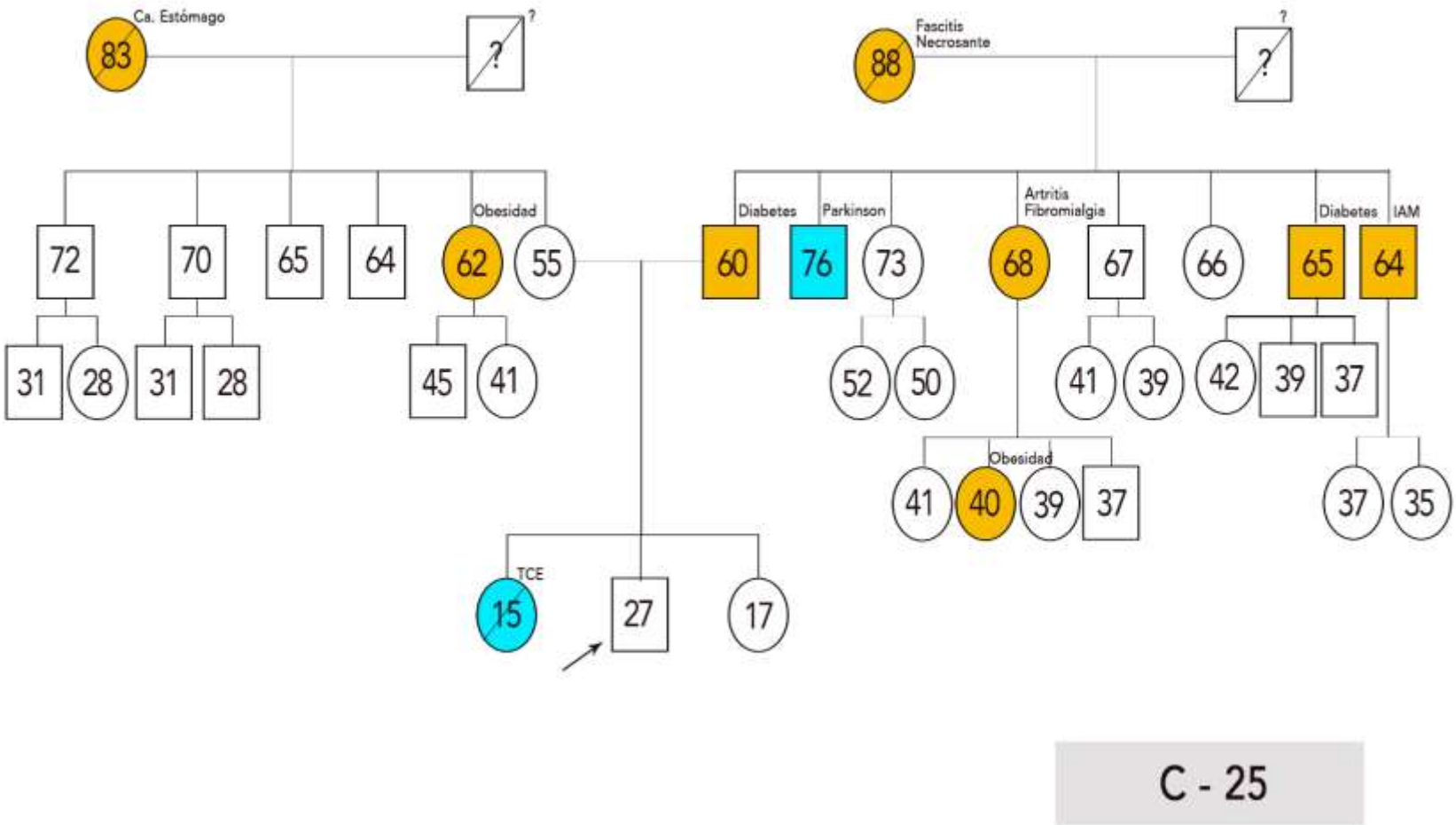

IAM
78
IAM
85
Asesinato
?
Diabetes
?
IAM
IAM
Tumor Cerebral
Diabetes
Depresión
IAM
Epilepsia
78
77
74
73
55
53
73
77
74
68
43
40
38
?
?
?
?
43
28
41
40
39
19
53
52
48
45
TAB
40
37
36
TAB - 23


68
85
Neumonia
75
TAB
50
Epilepsia
Depresion
Asma
44
38
35
31
29
25
45
49
47
Hipotiroidismo
44
42
40
36
34
Depresion
32
31
Epilepsia
29
Epilepsia
12
2
1
TDAH
8
28
24
19
Suicidio
15
Epilepsia
12
2
8
10
21
11
1
14
12
14
8
7
14
12
1
TAB
25
Hipotiroidismo
21

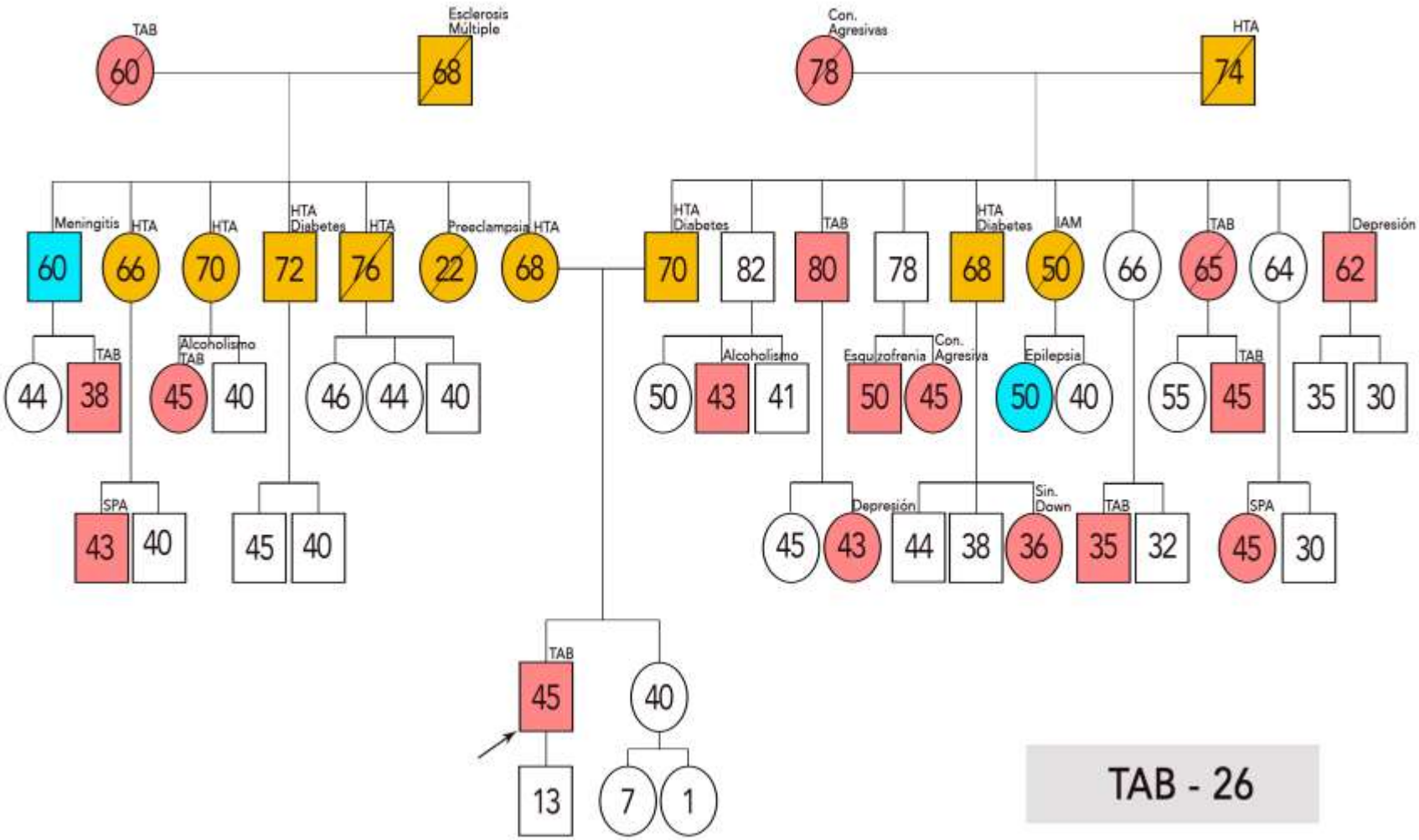
TAB - 24

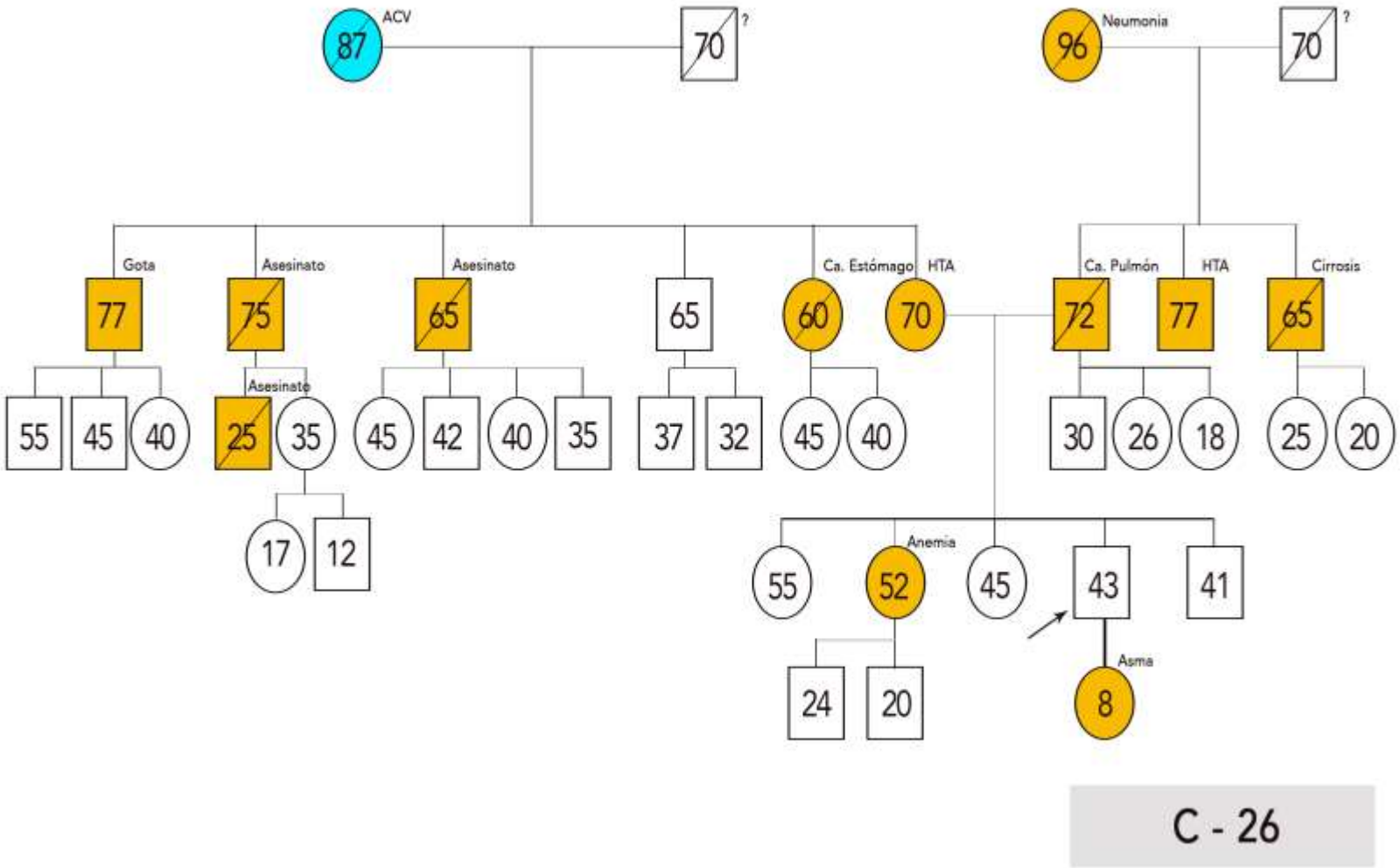

Artritis
HTA
73
72
68
70
46
42
41
43
47
Asesinado
22
50
40
29
28
22
1
27
26
30
14
8
5
2
10
Hipotiroidismo
Hipotiroidismo
24
18
C - 24

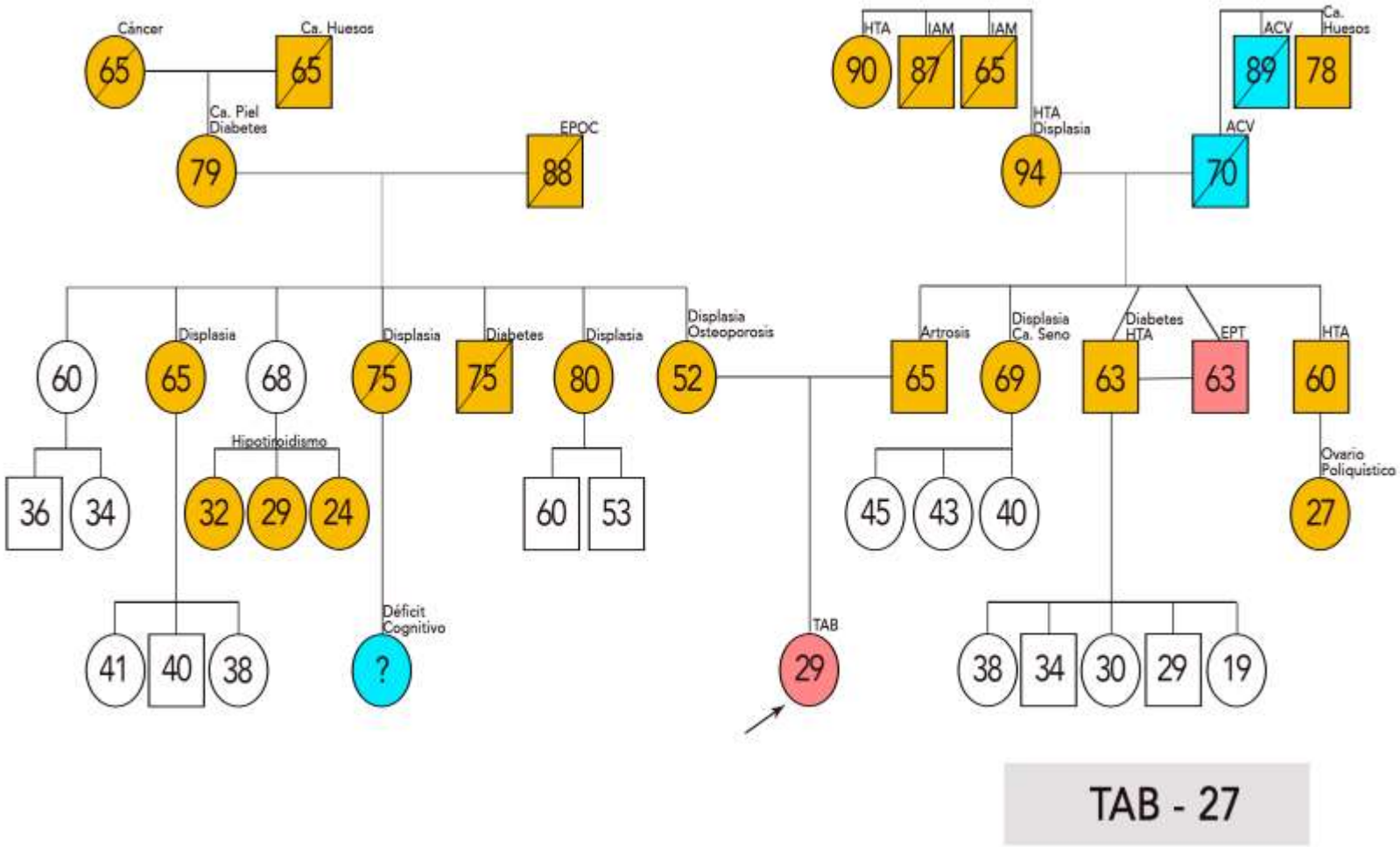

88
HTA
75
79
ACV
ALZ
?
Alcoholismo
63
58
55
Gota
61
Diabetes
HTA
58
Depresión
Ansiedad
Alcohismo
63
Suicidio
61
56
SPA
Lupus
39
33
25
17
42
35
22
10
5
41
37
35
13
6
?
7
34
29
TAB
4
TAB - 25

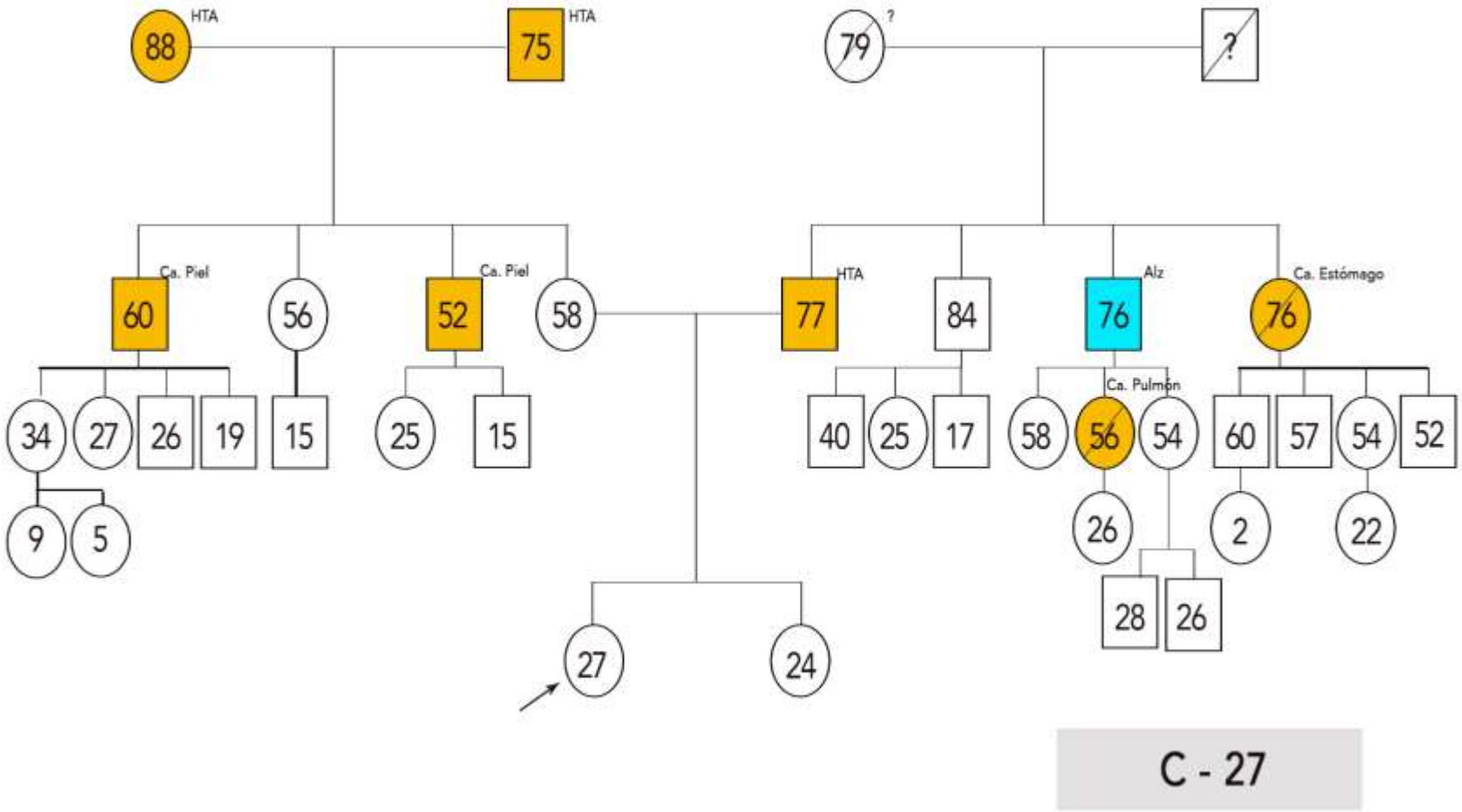

Ca. Estómago
83
?
?
Fascitis Necrosante
88
?
?
Obesidad
72
70
65
64
62
55
31
28
31
28
45
41
Diabetes
Parkinson
Artritis Fibromialgia
Diabetes
IAM
60
76
73
68
67
66
65
64
52
50
41
39
42
39
37
Obesidad
41
40
39
37
37
35
TCE
15
27
17

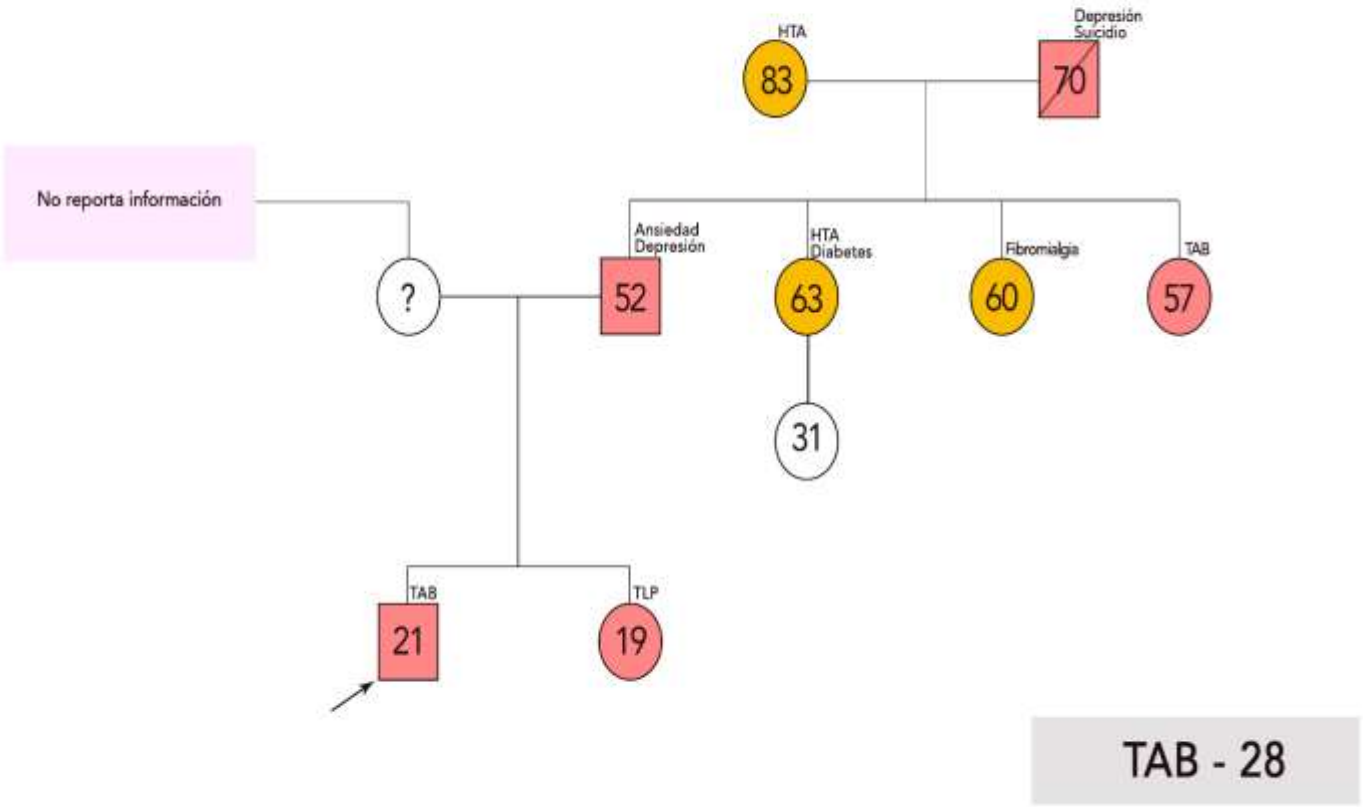
C - 25

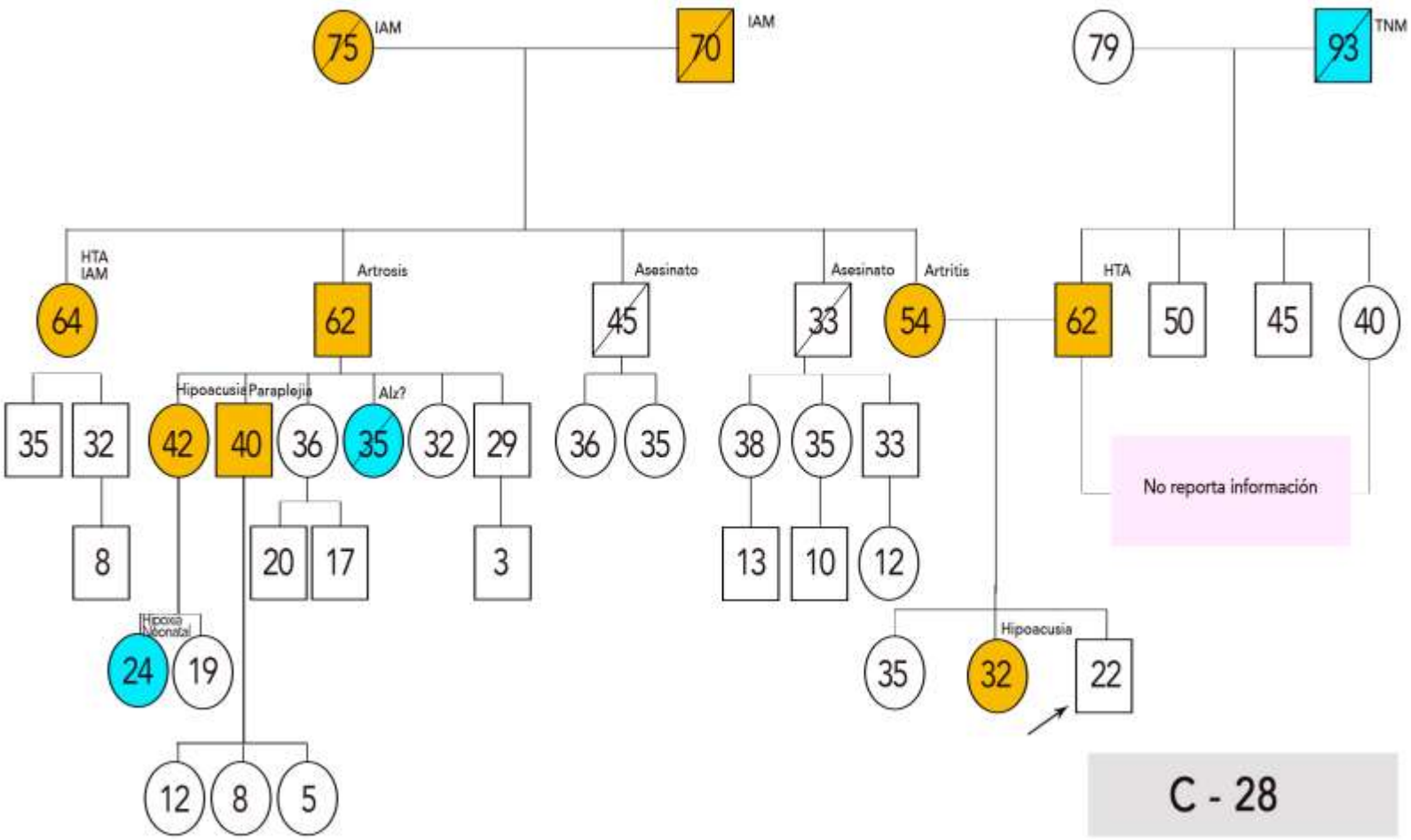

TAB
60
Esclerosis Múltiple
68
Con. Agresivas
78
HTA
74
Meningitis
60
HTA
66
HTA
70
HTA Diabetes
72
HTA
76
Preeclampsia
22
HTA
68
HTA Diabetes
70
82
TAB
80
78
HTA Diabetes
68
IAM
50
66
TAB
65
64
Depresión
62
44
TAB
38
Alcoholismo TAB
45
40
46
44
40
50
Alcoholismo
43
41
Esquizofrenia
50
Con. Agresiva
45
Epilepsia
50
40
55
TAB
45
35
30
SPA
43
40
45
40
45
Depresión
43
44
38
Sin. Down
36
TAB
35
32
SPA
45
30
TAB
45
40
13
7
1
TAB - 26

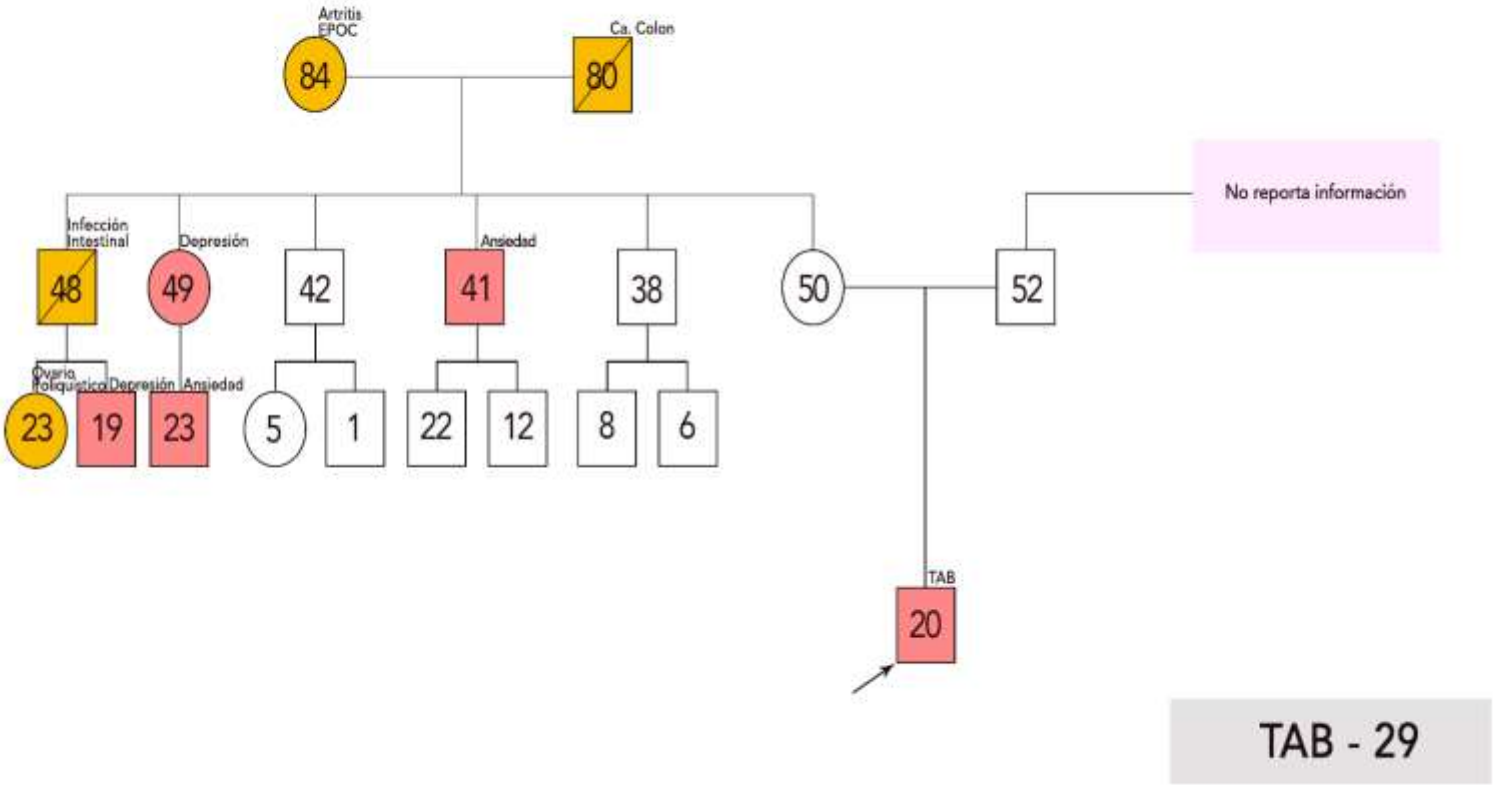

ACV
87
70
?
Neumonia
96
70
?
Gota
77
Asesinato
75
Asesinato
65
65
Ca. Estómago
60
HTA
70
Ca. Pulmón
72
HTA
77
Cirrosis
65
55
45
40
Asesinato
25
35
45
42
40
35
37
32
45
40
30
26
18
25
20
17
12
Anemia
55
52
45
43
41
24
20
Asma
8
C - 26

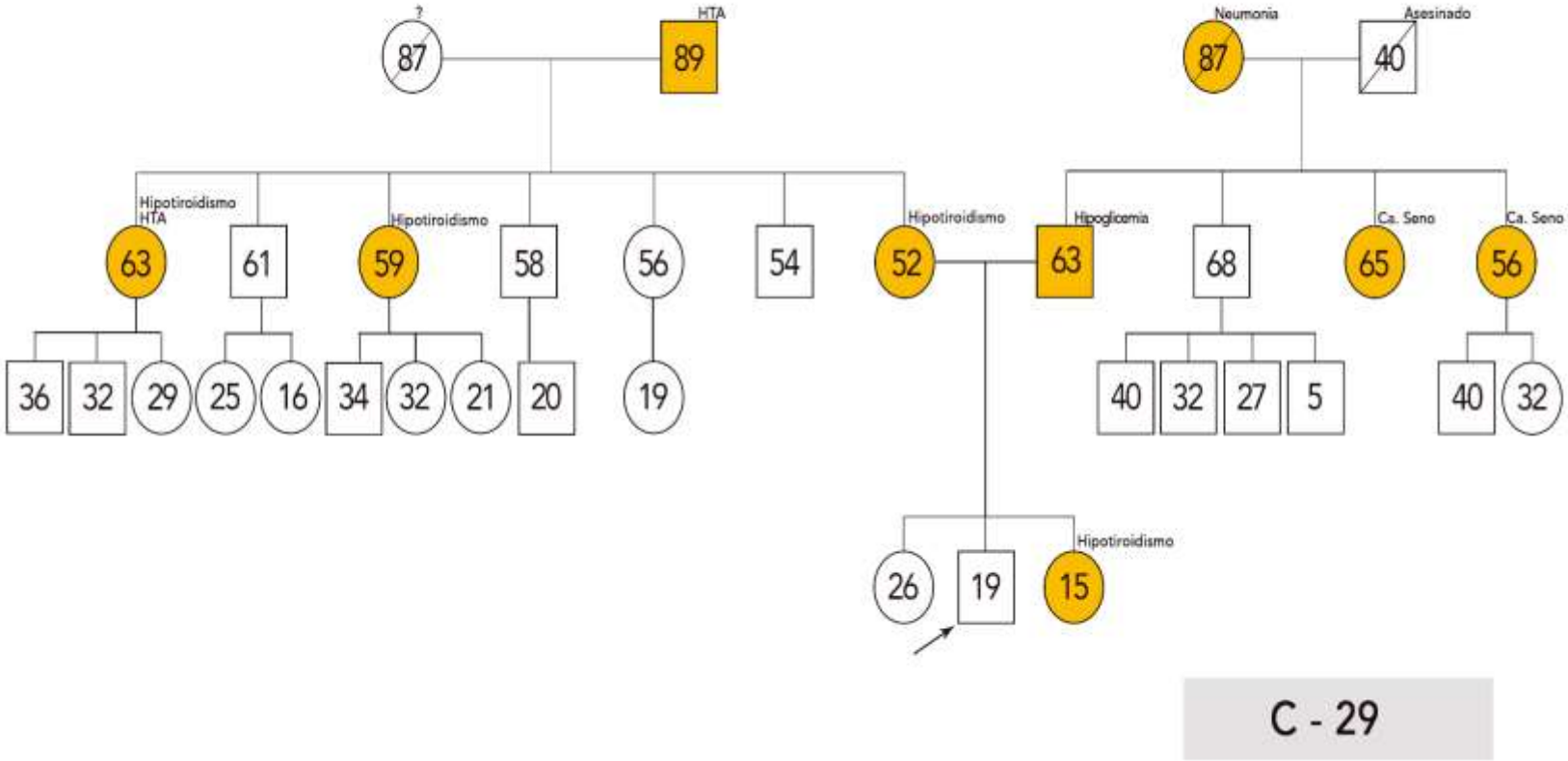

Cáncer
65
Ca. Huesos
65
Ca. Piel
Diabetes
79
EPOC
88
HTA
90
IAM
87
IAM
65
HTA
Displasia
94
ACV
89
Ca.
Huesos
78
ACV
70
60
Displasia
65
68
Displasia
75
Diabetes
75
Displasia
80
Displasia
Osteoporosis
52
Artrosis
65
Displasia
Ca. Seno
69
Diabetes
HTA
63
EPT
63
HTA
60
Hipotiroidismo
36
34
32
29
24
60
53
45
43
40
Ovario
Poliquistico
27
41
40
38
Déficit
Cognitivo
?
TAB
29
38
34
30
29
19
TAB - 27

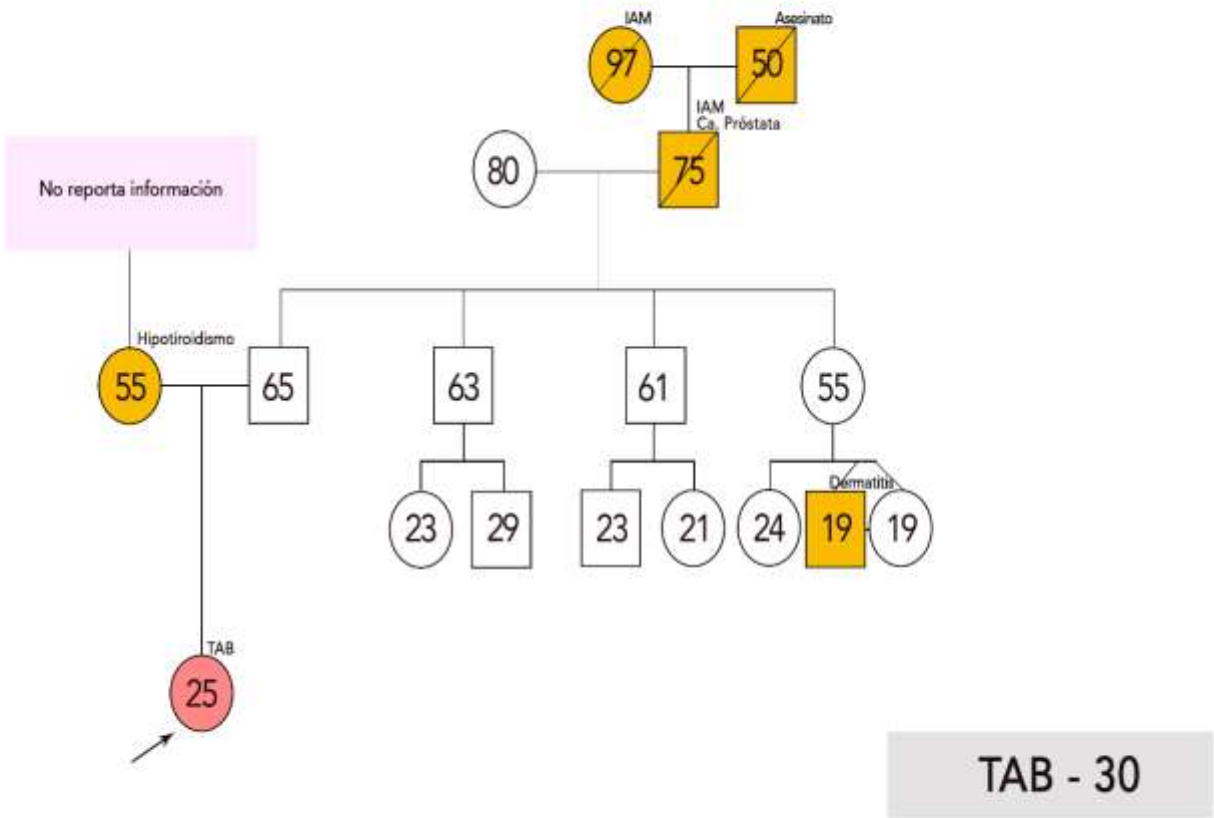

HTA
88
HTA
75
?
79
?
Ca. Piel
60
56
Ca. Piel
52
58
HTA
77
84
Alz
76
Ca. Estómago
76
34
27
26
19
15
25
15
40
25
17
58
Ca. Pulmón
56
54
60
57
54
52
9
5
26
2
22
28
26
27
24
C - 27

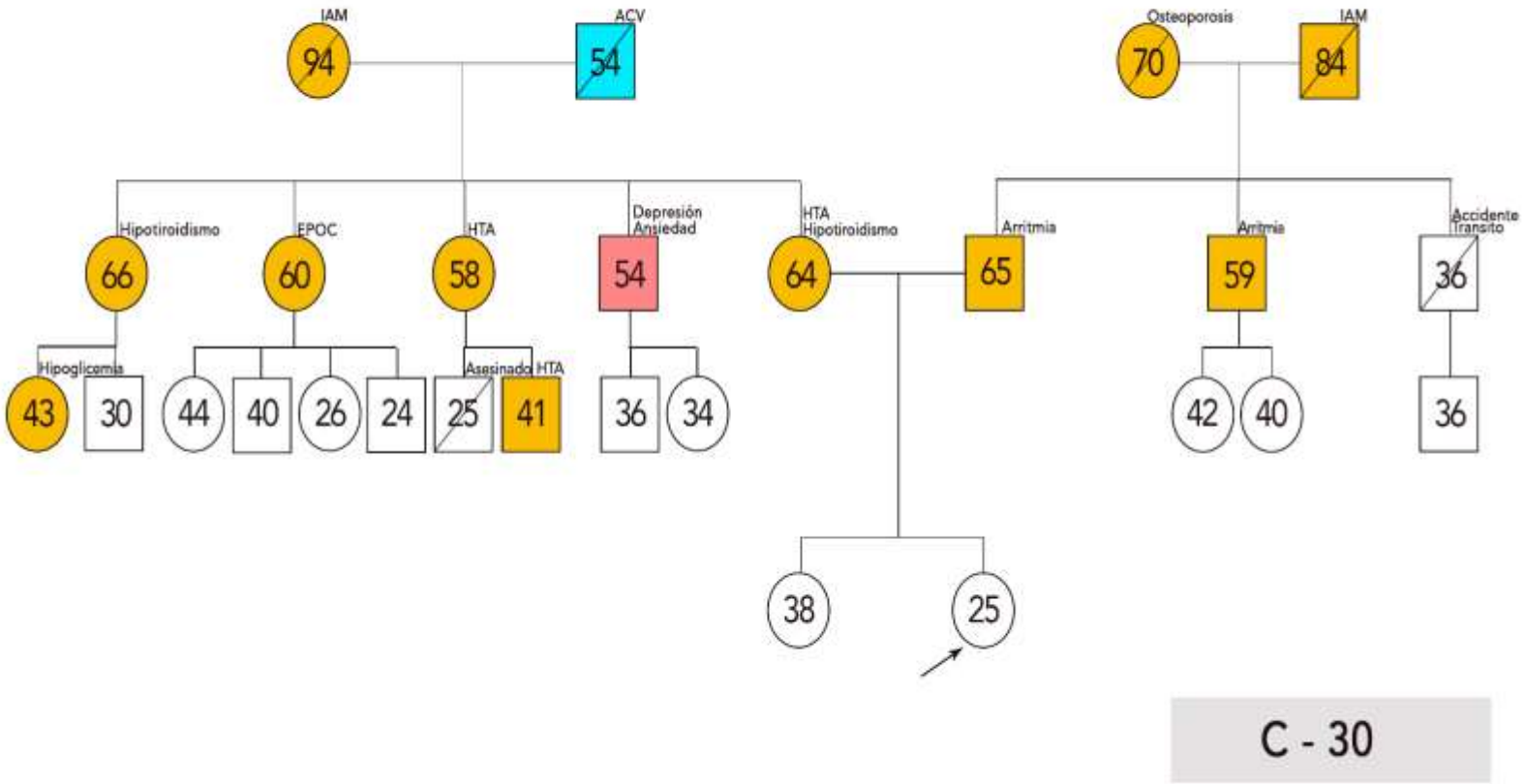

HTA
83
Depresión
Suicidio
70
No reporta información
?
Ansiedad
Depresión
52
HTA
Diabetes
63
Fibromialgia
60
TAB
57
31
TAB
21
TLP
19
TAB - 28

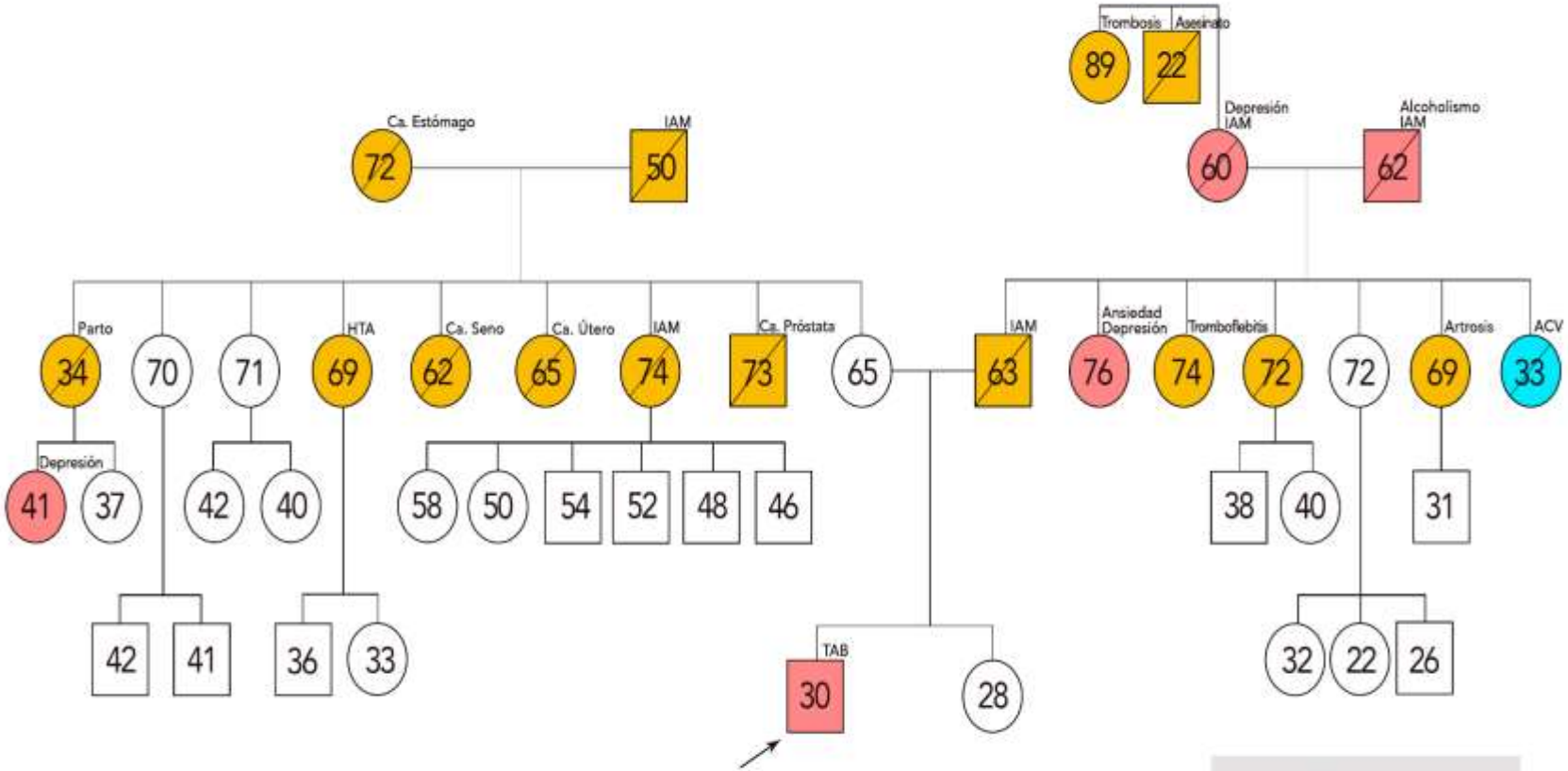

75
IAM
70
IAM
79
93
TNM
HTA
IAM
64
Artrosis
62
Asesinato
45
Asesinato
33
Artritis
54
HTA
62
50
45
40
Hipoacusia
Paraplejia
Alz?
35
32
42
40
36
35
32
29
36
35
38
35
33
No reporta información
8
20
17
3
13
10
12
Hipoxia Neonatal
24
19
Hipoacusia
35
32
22
12
8
5
C - 28

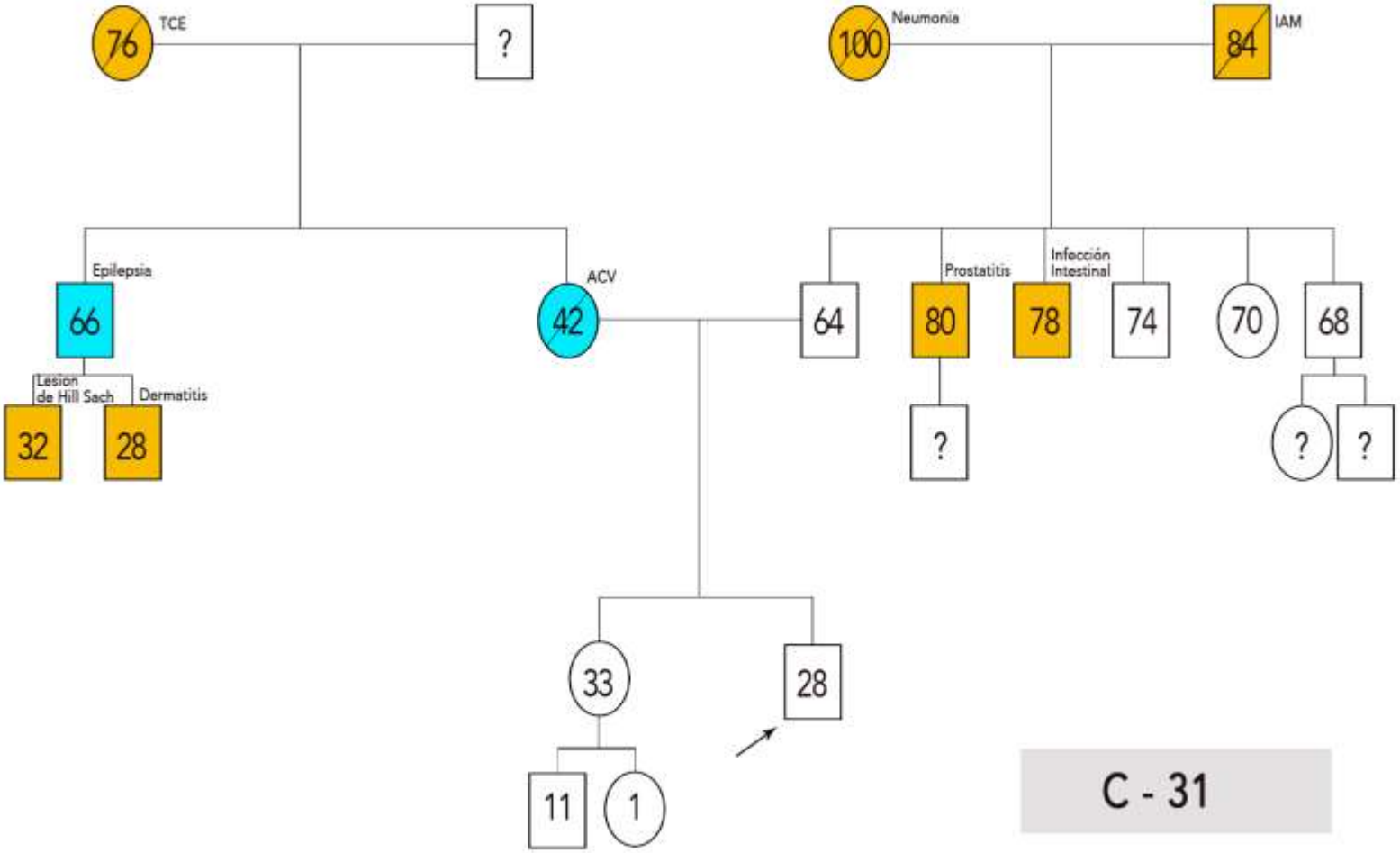

Artritis
EPOC
84
Ca. Colon
80
No reporta información
Infección
Intestinal
48
Depresión
49
42
Ansiedad
41
38
50
52
Ovario
Poliquistico
Depresión
Ansiedad
23
19
23
5
1
22
12
8
6
TAB
20
TAB - 29


?
87
HTA
89
Neumonia
87
Asesinado
40
Hipotiroidismo
HTA
63
61
Hipotiroidismo
59
58
56
54
Hipotiroidismo
52
Hipoglicemia
63
68
Ca. Seno
65
Ca. Seno
56
36
32
29
25
16
34
32
21
20
19
40
32
27
5
40
32
Hipotiroidismo
26
19
15
C - 29


IAM
97
Asesinato
50
IAM
Ca. Próstata
80
75
No reporta información
Hipotiroidismo
55
65
63
61
55
23
29
23
21
24
Dermatitis
19
19
TAB
25
TAB - 30


IAM
94
ACV
54
Osteoporosis
70
IAM
84
Hipotiroidismo
66
EPOC
60
HTA
58
Depresión
Ansiedad
54
HTA
Hipotiroidismo
64
Arritmia
65
Arritmia
59
Accidente
Transito
36
Hipoglicemia
43
30
44
40
26
24
Asesinado
25
HTA
41
36
34
42
40
36
38
25
C - 30


Trombosis
Asesinato
89
22
Ca. Estómago
IAM
72
50
Depresión
IAM
Alcoholismo
IAM
60
62
Parto
HTA
Ca. Seno
Ca. Útero
IAM
Ca. Próstata
IAM
Ansiedad
Depresión
Tromboflebitis
Artrosis
ACV
34
70
71
69
62
65
74
73
65
63
76
74
72
72
69
33
Depresión
41
37
42
40
58
50
54
52
48
46
38
40
31
42
41
36
33
TAB
30
28
32
22
26
TAB - 31


76
TCE
?
100
Neumonia
84
IAM
Epilepsia
66
Lesion de Hill Sach
Dermatitis
32
28
ACV
42
64
80
Prostatitis
78
Infección Intestinal
74
70
68
?
?
?
33
28
11
1
C - 31

C. Anexo: Extracción de ADN (QIAamp DNA Mini Blood Kit)

1. Descongele la sangre a temperatura ambiente y mezcle en el vortex por 10 minutos.
2. Ponga 20ul de Proteinase K (PK) Solution en un tubo eppendorf de 1.5ml.
3. Resuspenda bien la sangre y adicione 200 ul de sangre (sin coágulos) en el tubo que contiene Proteinase K (PK) Solution, y mezcle brevemente.
4. Adicione 200ul de Cell Lysis Buffer (CLD) al tubo y mezcle con vortex por al menos 10 segundos.

   IMPORTANTE: Este paso de vortex es esencial para obtener un buen rendimiento.
5. Incube a 56°C en un baño de maría por 10 minutos.
6. Mientras la muestra de sangre está encubándose, ponga las ReliaPrep Binding Column dentro de un Collection Tube vacío.
7. Saque los tubos del baño de maría. Adicione 250ul de Binding Buffer (BBA), tape el tubo y mezcle en vortex por 10 segundos.

   NOTA: En este paso el lisado debe ser de un color verde oscuro.
8. Adicione el contenido del tubo a la columna ReliaPrep Binding Column, tápela y póngala en la microcentrífuga.
9. Centrifugue por 1 minuto a la máxima velocidad. Asegúrese de que el lisado haya pasado completamente a través de la membrana de la columna. Si el lisado sigue en la parte superior de la membrana, centrifugue por otro minuto.
10. Remueva el tubo colector que contiene sobrenadante y descártelo.
11. Ponga las columnas en un nuevo tubo colector. Adicione 500ul de Column Wash Solution (CWD) a la columna, centrifugue por 3 minutos a la máxima velocidad. Descarte el sobrenadante.

NOTA: Si la solución de lavado permanece en la membrana, centrifugue la columna por otro minuto.

12. Repita el paso 11 dos veces para un total de tres lavados.
13. Ponga la columna en un tubo eppendor de 1.5ul nuevo.
14. Adicione 60ul de Nuclease-Free Water a la columna. Centrifugue por 1 minuto a máxima velocidad.
15. Descarate la columna y guarde la elución. No reutilice las columnas ni los tubos colectores.

NOTA: El DNA extraído debe estar debidamente marcado con la tapa con el nombre de la muestra al costado del tubo con la fecha de extraccipn y la palabra KIT. Al cuantificar el DNA se debe usar como blanco Nuclease-Free Water del KIT DE EXTRACCIÓN DE DNA ReliaPrep Blood gDNA Miniprep Syste, (A5082)- PROMEGA.

D. Anexo: Amplificación por PCR en Tiempo Real

1. Identifique la cantidad de reacciones que necesite realizar e incluya reacciones adicionales (1 reacción extra por cada 10 es lo recomendado).
2. Calcule el volumen de cada componente de la mezcla de reacción para cada ensayo. Para ello debe multiplicar el valor del volumen indicado en la tabla por el número de reacciones determinadas en el paso 1.

PCR Reaction Mix Voume (µL/Well)			
Component	**5-µL Reaction (384-well plate)**	**10-µL Reaction (96-well fast plate)**	**25-µL Reaction (96-well standard plate)**
DNA Predelivery and Dry-Down Method			
TaqMan Genotyping Master Mix (2X)	2.50	5.0	12.50
TaqMan genotyping assay mix (20X)	0.25	0.5	1.25
DNase-free, RNasefree wáter	2.25	4.5 (2 µL de ADN)	11.25
Total	5.0	10.0	25.00

3. Agite suavemente la botella con TaqMan Genotyping Master Mix (2X) para mezclar.
4. Agite en vortex y centrifugue brevemente la TaqMan genotyping assay mix (20X).
5. Pipetee la cantidad requerida según el número de reacciones en un tubo estéril, luego tape los tubos.
6. Agite brevemente en vortex los tubos, luego centrifugue para eliminar burbujas.
7. Ahora, para preparar la placa de reacción, pipetee la mezcla de reacción previa en cada pozo usando los volúmenes de la siguiente tabla.

Reaction Plate	**Volume of Reaction Mix (µL)**

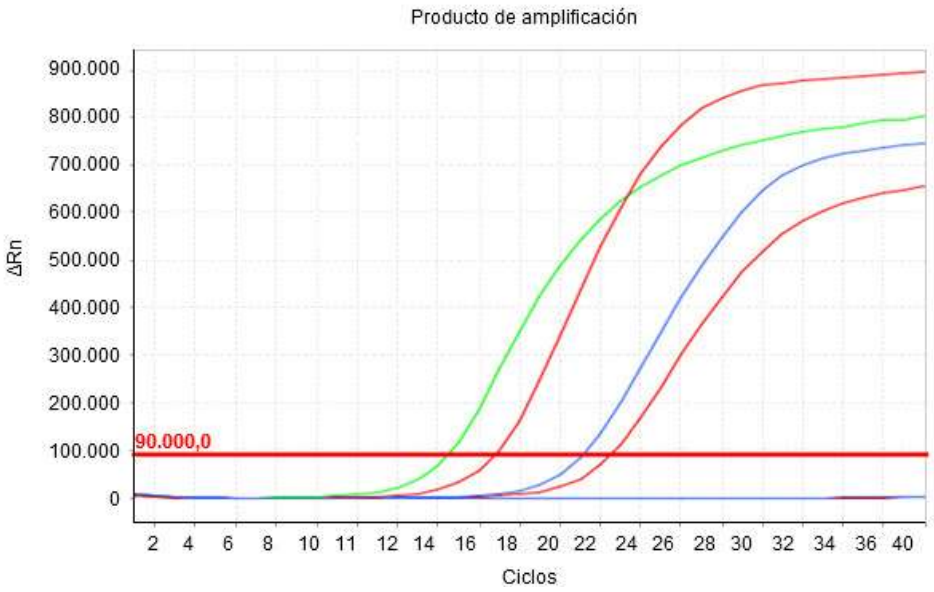
MicroAmp™ Optical 384-Well Reaction Plate	5
MicroAmp™ Fast Optical 96-Well Reaction Plate	10
MicroAmp™ Optical 96-Well Reaction Plate	25

8. Agregue 2 µLA la mezcla de agua, TaqMan Genotyping Master Mix y TaqMan genotyping assay mix (la cual da un total de 8 µL), gregue 2 µL DE ADN para un total de 10 µL.
9. Tape la placa de reacción con MicroAmp Optical Adhesive Film o con MicroAmp Optical Caps si está usando MicroAmp™ Optical 96-well plate.
10. Centrifugue brevemente para eliminar burbujas de la solución.
11. Para realizar la PCR utilice los siguientes ciclos de temperatura.

Step	Temp (°C)	Duration	Cycles
AmpliTaq Gold, UP Enzyme Activation	95	10 min	HOLD
Denature	95	15 sec	40
Anneal/Extend	60	1 min	

12. Cargue la placa en el termociclador e inicie la ejecución.

Ejemplo de un resultado de amplificación de PCR en tiempo real (74)



Bibliografía

1. Encuesta Nacional de Salud Mental. (2015). Ministerio de Salud. Colciencias.
2. Gildengers AG, Mulsant BH, Al Jurdi RK, Beyer JL, Greenberg RL, Gyulai L, et al. (2010). The relationship of bipolar disorder lifetime duration and vascular burden to cognition in older adults. Bipolar Disord, 12(8), 851–8.
3. Altshuler LL, Bearden CE, Green MF, van Gorp W, Mintz J. (2008) A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: A pilot study, Psychiatry Res, 15(1–3), 289–93.
4. Boland EM, Alloy LB. (2013) Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: Toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment, Clin Psychol Rev, 33(1), 33–44.
5. Braw Y, Erez G, Sela T, Gvirts HZ, Hare EV, Bloch Y, et al. (2013). A longitudinal study of cognition in asymptomatic and mildly symptomatic bipolar disorder patients. Psychiatry Res, 210(3), 842–9.
6. Young RC, Murphy CF, Heo M, Schulberg HC, Alexopoulos GS. (2006). Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: Literature review and findings in manic patients. Paula Clayton Festschr, 92(1),125–31.
7. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 93(1–3),105–15.
8. Baez S, Ibanez A, Gleichgerrcht E, Perez A, Roca M, Manes F, et al. (2014). The utility of IFS (INECO Frontal Screening) for the detection of executive dysfunction in adults with bipolar disorder and ADHD. Psychiatry Res, 15;216(2), 269–76.
9. Pompei F, Dima D, Rubia K, Kumari V, Frangou S. (2011). Dissociable functional connectivity changes during the Stroop task relating to risk, resilience and disease expression in bipolar disorder. NeuroImage. 15;57(2), 576–82.

10. García-Blanco AC, Perea M, Salmerón L. (2013). Attention orienting and inhibitory control across the different mood states in bipolar disorder: An emotional antisaccade task. Biol Psychol, 94(3), 556–61.
11. Corona R, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Fresán, A. (2007). La detección de casos de trastorno bipolar por medio de un instrumento de tamizaje: El cuestionario de trastornos del ánimo versión en español. Salud Mental. 30(2), 50-57.
12. Cañas F, Roca M. Adherencia terapéutica en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. (2007). Editorial Ars Medica. Barcelona. España. Capítulo 2.2 Trastornos bipolares.
13. Bo Q, Mao Z, Xianbin L, Wang Z, Wang C, Ma X. (2017). Use of the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB) to evaluate cognitive deficits in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 12(4), e0176212. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176212
14. Durand V, Barlow D. Psicopatología. Un enfoque integral de la psicología anormal. Editorial Cengage Learning Editores S.A. Mexico D.F. pag. 228.
15. Pereira, L; Köhlera, C; de Sousab, R; Solmic, M; de Freitasa, B; Fornaroe, M; Veirab, R; Miskowiakf, K; Vietag, E; Veronesed, N; Stubbsd, B & Carvalhoa, A. (2017). The relationship between genetic risk variants with brain structure and function in bipolar disorder: A systematic review of genetic- neuroimaging studies. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 79, 87-109.
16. Rogelio L, Berrios G. (2011).Historia de los trastornos afectivos.Revista colombiana de psiquiatría. 40(5), 130–146.
17. Berutti M, Nery F, Sato R, Scippa A, Kapczinski F & Lafer B. (2014). Association between family history of mood disorders and clinical characteristics of bipolar disorder: Results from the Brazilian bipolar research network. Journal of Affective Disorders. 161, 104–108.
18. Gella A, Segura M, Durany N, Pfuhlmann B, Stöber G & Gawlik M. (2011). Is Ankyrin a genetic risk factor for psychiatric phenotypes?. BMC Psychiatry. 11(103), 1-5.
19. Ota M, Hori H, Sato N, Yoshida F, Hattori K, Teraishi T & Kunugi H. (2016). Effects of ankyrin 3 gene risk variants on brain structures in patients with bipolar disorder and healthy subjects. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 70, 498–506.
20. Rueckert E, Barker D, Ruderfer D, Bergen S, O'Dushlaine C, Luce C, Sheridan S, Theriault K, Chambert K, Moran J, Purcell S, Madison J, Haggarty S and Sklar P.

(2013). Cis-acting regulation of brain-specific ANK3 gene expression by a genetic variant associated with bipolar disorder. Molecular Psychiatry. 18, 922–929.

21. European Bioinformatics Institute. (n.d). Retrived from https://www.ebi.ac.uk/gwas/variants/rs10994336
22. Cassidy C, Buchy L, Bodnar M, Dell'Elce J, Choudhry Z, Fathalli F, Sengupta S, Fox R, Malla A, Lepage M, Iyer S and Joober R. (2014). Association of a risk allele of ANK3 with cognitive performance and cortical thickness in patients with first-episode psychosis. J Psychiatry Neurosci.39(1), 31-39.
23. Zhao W, Zhang Q, Yu P, Zhang Z, Chen X, Gu H, Zhai J, Chen M, Du B, Deng X, Ji F, Wang C, Xiang Y, Li D, Wu H, Dong Q, Luo Y, Li J, and Chen C. (2016). The ANK3 Gene and Facial Affect Processing: An ERP Study. Am J Med Genet Part B 171B, 861–866.
24. Roby Y. (2017). ANK3 gene polymorphisms and bipolar disorder: a meta-analysis. Psychiatric Genetics, 27, 225–235.
25. Delvecchio G, Dima D and Frangou S. (2015). The Effect of ANK3 Bipolar-Risk Polymorphisms on the Working Memory Circuitry Differs Between Loci and According to Risk-Status for Bipolar Disorder.Am J Med Genet Part B 168B,188–196.
26. Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5. España: Editorial Médica Panamericana.
27. Baune B and Malhi G. (2015). A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. Bipolar Disorders, 17, 41–55.
28. Konstantakopoulos G, loannidi N, Typaldou M, Sakkas D and Oulis P. (2016). Clinical and cognitive factors affecting psychosocial functioning in remitted patients with bipolar disorder. Psychiatriki, 27,182-191.
29. Crandall E, Ruggero C, Bain K and Kilmer J. (2014). Adjustment difficulties and caregiving burdens faced by college students with a parent with bipolar or depressive disorders. Journal of College Student Psychotherapy. 28, 47-58.
30. Monsalve M, Hincapie J, Salazar A y Amariles P. (2015). Identificación y caracterización de los costos relacionados con la atención al paciente con trastorno afectivo bipolar i que recibe seguimiento farmacoterapéutico. Vitae 22, 114-118.

31. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, Rihmer Z, Girardi P. (2013). Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. Bipolar Disord 15, 457–490.
32. Jolin E, Eller E and Weller R. (2007). The Public Health Aspects of Bipolar Disorder in Children and Adolescents. Current Psychiatry Reports. 9, 106– 113.
33. Conus P, Macneil C, McGorry PD. (2014). Public health significance of bipolar disorder: implications for early intervention and prevention. Bipolar Disord 16, 548–556.
34. Rojo E y Tabarés R. (2006). Manual práctico de cognición en la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Editorial Ars Médica. Barcelona. España. Capitulo 3. Funciones cognitivas alteradas y preservadas en el trastorno bipolar.
35. Castañeda M y Tirado E. (2008). Deficiencias mnésicas, ejecutivas y atencionales como endofenotipos neurocognitivos en el trastorno bipolar: una revisión. Salud Mental. 31, 145-150.
36. Schouws S, Comijs H, Dols A, Beekman A and Stek M. (2016). Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. Bipolar Disord. 18,148–154.
37. Rodriguez, R., Fernandez, H., Bagney, A., Dompablo, M., Torio, I., Rodríguez, C y Rodríguez, J. (2013). Cognición y Esquizofrenia: De la Neurocognición a la Cognición Social. Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, 11(1), 10-24.
38. Varoa C, Jimeneza E, Soléa B, Bonnína C, Torrenta C, Vallsa E, Morillaa I, Laherab G, Martínez-Arána A, Vietaa E and Reinaresa M. (2017). Social cognition in bipolar disorder: Focus on emotional intelligence. Journal of Affective Disorders. 217, 210-217.
39. Bora E and Pantelis C. (2016). Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. Schizophrenia Research. 175, 72-78.
40. Bora R and Özerdem A. (2017). Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. European Neuropsychopharmacology 27, 293–300.
41. Strakowski S, Del Bello M and Adler C. 2005. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. Molecular Psychiatry. 10, 105–116.

42. Kato T. (2017). Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitochondrial dysfunction hypothesis and beyond. Schizophrenia Research. 187, 62–66.

43. Serretti A, Chiesa A, Calati R, Linotte S, Sentissi O, Papageorgiou K, Kasper S, Zohar J, De Ronchi D, Mendlewicz J, Amital D, Montgomery S and Souery D. (2013). Influence of family history of major depression, bipolar disorder, and suicide on clinical features in patients with major depression and bipolar disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 263, 93–103.

44. Palacio J, Zapata A, Aguirre D, Estrada S, Tamayo A, Lopera J, López M y López C. (2011). Hijos de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I de una población paisa: perfil psicopatológico y neuropsicológico. Revista Colombiana de Psiquiatría. 40, 90-107.

45. Özdemir O, Coşkun S, Aktan E, Özdemir P, Atli A, Yilmaz E and Keskin S. (2016). Family History in Patients with Bipolar Disorder. Arch Neuropsychiatry. 53, 276-279.

46. American Psychiatric Association. (2013). Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. Extraido de: https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Practice/DSM/APA_DSM_Changes_from_DSM-IV-TR_-to_DSM-5.pdf el 28 de Marzo de 2018.

47. Masouy A, Chopard G, Vandel P, Magnin E, Rumbach L, Sechter D, et al. (2011). Bipolar disorder and dementia: where is the link? Psychogeriatrics. 11(1), 60–7.

48. Volkert J, Schiele M, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut K, Kopf J, Kittel-Schneider S and Reif A. (2016). Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 266,225–237.

49. Schouwsa S, Comijsa H, Dols A, Beekmanb A, and Stek M. (2016). Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. Bipolar Disorders. 18, 148–154.

50. Nasreddine, Z., Phillips, N., Be´dirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., … Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment , MoCA : A Brief Screening. American Get, 695–699. http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

51. Pedraza, O., Sánchez, E., Plata, S. J., Montalvo, C., Galvis, P., Chiquillo, A., & Arévalo-rodríguez, I. (2014). Puntuaciones del MoCA y el MMSE en pacientes con

deterioro cognitivo leve y demencia en una clínica de memoria en Bogotá. Acta Neurologica Colombiana, 30(1), 22–31.

52. Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., López, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 15(5), 777–786. http://doi.org/10.1017/S1355617710000883
53. Romero-Vanegas, S., Vargas-Gonzalez, J., Arboleda, H., Lopera, F., & Pardo, R. (2014). Validation of the Ineco Frontal Screening in a Colombian Population. Alzheimer's & Dementia, 10(4). http://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.1348
54. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 23(1), 56–62.
55. Ramos, B & Cordero, V. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. J Psychiatr Res, 22(1), 21-8.
56. Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E. and Meyer, D.A. (1978) A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. British Journal of Psychiatry, 133, 429-435. http://dx.doi.org/10.1192/bjp.133.5.429
57. Colom F, Vieta E, Martinez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banús S, Salamero M. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. Medicina Clínica, 119(10), 366-371.
58. Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987). CVLT, California Verbal Learning Test: Adult Version: Manual. Psychological Corporation.
59. Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Úbeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., … Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the rey-osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. Archives of Clinical Neuropsychology, 24(4), 371–393. http://doi.org/10.1093/arclin/acp041
60. Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests administration, norms, and commentary. Retrieved from https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=jQ7n4QVw70C&oi=fnd&pg=PR16&dq=A+compendium+of+neuropsychological+tests:+Administration,+norms&ots=F64XRFNs05&sig=_X-qIUrBz94PfMeiN1UW7ZB6AMM.

61. Partington, J. E., & Leiter, R. G. (1949). Partington's Pathways Test. Psychological Service Center Journal.

62. Wechsler, D. (1981). WAIS-R Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

63. Reynolds, C. R. (1997). Forward and backward memory span should not be combined for clinical analysis. Archives of Clinical Neuropsychology, 12(1), 29–40. http://doi.org/10.1016/S0887-6177(96)00015-7

64. Kaplan, E., Fein, D., Morris, R. G., & Delis, D. C. (1991). The Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised as a Neuropsychological Instrument Manual. Psychological Corporation.

65. Jensen, A. R. (1966). The stroop color-word test: a review. Acta Psychologica, I, 36–93.

66. Culbertson, W., Moberg, P., Duda, J., Stern, M., & Weintraub, D. (2004). Assessing the executive function deficits of patients with Parkinson's disease: Utility of the Tower of London-Drexel. Assessment, 11(1), 27–39. http://doi.org/10.1177/1073191103258590

67. Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. Cortex, 12(4), 313–324.

68. Baron-Cohen, S., O'Riordan, M., Jones, R., Stone, V. E., and Plaisted, K. (1999). A new test of social sensitivity: detection of faux pas in normal children and children with Asperger syndrome. J. Autism Dev. Disord. 29, 407–418.

69. McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J., and Kinch, J. (2003). TASIT: a new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. J. Head Trauma Rehabil. 18, 219–238.

70. Gronwall, D. (1977). Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. Perceptual motor skills. 44, 367-373.

71. Llorca, J., Prieto, D., Combarros, O., Dierssen, T & Berciano, J. (2005). Riesgos competitivos de muerte y equilibrio de Hardy-Weinberg en estudios de casos y controles sobre asociación entre genes y enfermedades. Gac Sanit. 19(4), 321-4.

72. Chhitij, S., Anupam, B., Mukul, S & Sanjay, K. (2019). Cognitive Deficits in Euthymic Patients With Bipolar Disorder. The Journal of Nervous and Mental Disease. 207(2). 100-105.

73. Nguyen, T. T., Kovacevic, S., Dev, S. I., Lu, K., Liu, T. T., & Eyler, L. T. (2016). Dynamic Functional Connectivity in Bipolar Disorder Is Associated With Executive Function and Processing Speed: A Preliminary Study. Neuropsychology. Advance online publication. http:// dx.doi.org/10.1037/neu0000317.

74. Gau, C., Chang, C., Tsai, F., Chao, P & Gau, S. (2010). Association between mood stabilizers and hypothyroidism in patients with bipolar disorders: a nested, matched case-control study. Bipolar Disord. (12). 253–263.

75. Lambert, G., Mazurie, A., Lauve, N., Hurwitz N., Young, S., Obenchain, R., Hengartner, N., Perkins, D., Tohen, M & Kerner, B. (2016). Hypothyroidism risk compared among nine common bipolar disorder therapies in a large US cohort. Bipolar Disord. (18) 247–260.