

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Facultad de Ciencias de la Salud



**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS
GENÉTICOS, DE LOS SISTEMAS
NEUROTRANSMISOR Y NEUROENDOCRINO, CON
LA VALORACIÓN DEL ESTADO DE ÁNIMO
MEDIANTE LOS CUESTIONARIOS DE POMS Y
GOLDBERG**

Directores de Tesis

DR. ARMANDO REYES ÉNGEL

DR. JOSÉ LUIS ROYO SÁNCHEZ-PALENCIA

Doctoranda

IRENE M^a GONZÁLEZ ROBLES



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Irene María González Robles

 <http://orcid.org/0000-0002-7839-5394>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





D. ARMANDO REYES ENGEL

Catedrático de Universidad de Bioquímica y Biología Molecular

D. JOSÉ LUIS ROYO SÁNCHEZ-PALENCIA

Profesor Ayudante Doctor de Bioquímica y Biología Molecular

CERTIFICAN

que la Tesis Doctoral que presenta D^a. Irene González Robles, Diplomada en Enfermería, ha sido realizada bajo su dirección, con el título "Estudio de asociación de polimorfismos genéticos, de los sistemas neurotransmisor y neuroendocrino, con la valoración del estado de ánimo mediante los cuestionarios de POMS y Goldberg" para su lectura y defensa ante el Tribunal designado por la Comisión de Posgrado de la Universidad de Málaga. Una vez redactado el trabajo, ha sido revisado encontrándose conforme para ser defendido y aspirar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, se expide el presente certificado en Málaga, a 28 de junio de 2017.

Armando Reyes Engel

José Luis Royo Sánchez-Palencia



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A mis padres y hermano



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de la presente Tesis Doctoral no habría sido posible sin el apoyo, comprensión y ayuda de numerosas personas a las que quisiera expresar mi enorme gratitud:

En primer lugar, al Profesor Armando Reyes Ángel, director de esta tesis, por su orientación, ayuda, seguimiento, firme disponibilidad y sabios consejos. Gracias por ofrecerme esta oportunidad tan apasionante, depositar plena confianza en mi capacidad para el desarrollo de esta investigación y transmitir inteligentes conocimientos sobre la Genética Humana. Una experiencia inolvidable.

Al Profesor José Luis Royo Sánchez-Palencia, director de este trabajo, por su constante apoyo, dedicación, supervisión y capacidad para guiar las ideas relevantes en mi formación como investigadora. Su orientación y rigurosidad han sido claves del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su ayuda y participación incesante.

Al Profesor Maximiliano Ruiz Galdón, por su valiosa ayuda, participación activa, disponibilidad, motivación, apoyo científico y paciencia en el desarrollo de este trabajo de investigación. Gracias por confiar en la superación de mis capacidades y ofrecer tanta generosidad.

A la Dra. M^a Jesús Gaitán, por su ayuda constante y apoyo profesional. Gracias por estar siempre cuando más lo he necesitado y ser una persona excepcional.

A Daniel, por estar siempre dispuesto a ayudarme en todo, gracias por ser un compañero inigualable y una persona repleta de profesionalidad y bondad.

A Ana, Álvaro, Arturo, Beatriz, Gonzalo, Leticia, M^a José Roldán, Miriam, Rocío, Teresa y Txexu, gracias por enseñarme el camino para ver cumplido mi sueño. Es un orgullo haber conocido a personas tan luchadoras y constantes como vosotros.

A Antonio Alonso, Rosi, M^a José Bravo, Cristina, Elena y todos los compañeros del departamento donde trabajo que me han transmitido incansables muestras de cariño, ánimo y apoyo, gracias por formar parte de este gran equipo de trabajo.

A los Hermanos Porta y Tamara, por su colaboración y apoyo en la puesta a punto y ejecución de las técnicas necesarias para la realización de esta Tesis. Gracias por todo lo aprendido con vosotros y muestras de cariño recibidas.

A Jonathan, por su apoyo incondicional, disponibilidad constante y ayuda, sin duda alguna, un ejemplo a seguir como gran persona y profesional excepcional.

A todos los alumnos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga que han participado de forma desinteresada en este estudio, gracias por vuestra colaboración, capacidad de entrega y muestras de cariño constantes. Sin vosotros, este trabajo de investigación no habría sido posible. Eternamente agradecida por todo.

Por último, no por ello menos importante, me gustaría expresar un agradecimiento muy especial a los artífices de lo que soy hoy en día, mis padres, gracias por enseñarme que la vida es para los valientes. Gracias por tanto a cambio de nada. A mi hermano Iván, gracias por acompañarme en la batalla de la vida y estar siempre dispuesto a darlo todo por mí. A mi cuñada María y sobrinos, Vega y Jesús, por

darme las fuerzas y energías necesarias. A toda mi familia y amigos que han estado presentes en mi camino, gracias por vuestra paciencia y comprensión por mis ausencias. Me siento muy afortunada de teneros a todos en mi vida.

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. BASE GENÉTICA DEL COMPORTAMIENTO	5
1.1.1. Concepto de heredabilidad.....	5
1.1.2. Métodos de la genética de la conducta.....	7
1.1.3. Genética de la conducta y estudio del ambiente	9
1.1.4. Influencias ambientales no compartidas.....	11
1.2. ESTADOS DE ÁNIMO	13
1.2.1. Trastornos depresivos.....	13
1.2.1.1. Trastorno depresivo mayor (único o recidivante).....	15
1.2.1.2. Trastorno distímico	16
1.2.1.3. Trastorno depresivo no especificado	17
1.2.1.4. Trastornos bipolares.....	18
1.2.1.5. Trastorno Ciclotímico	19
1.2.1.6. Trastorno bipolar no especificado.....	20
1.2.2. Relación entre depresión y trastorno bipolar	20
1.2.3. Causas de la depresión	21
1.2.4. Factores genéticos	23
1.2.5. Alteraciones de neurotransmisores.....	23

ÍNDICE

1.2.6. Neuroanatomía de la depresión	27
1.2.7. Genética de los estados de ánimo	28
1.2.8. Medición de los estados de ánimo	31
1.2.8.1. Cuestionario de Salud General de Goldberg –GHQ28-	31
1.2.8.2. Test de POMS	33
1.3. SEROTONINA.....	35
1.3.1. Síntesis y degradación	38
1.3.2. Receptores para 5-HT	40
1.4. POLIMORFISMOS ESTUDIADOS	42
1.4.1. HTR1A (rs6295).....	42
1.4.2. HTR2A (rs6313).....	45
1.4.3. <i>HTR2C</i> (rs3813929)	48
1.4.4. <i>HTR3B</i> (rs1176744).....	50
1.4.5. <i>OPRM1</i> (rs1799971).....	52
1.4.6. <i>TPH1</i> (rs1800532)	55
1.4.7. <i>BDNF</i> (rs6265).....	57
1.4.8. <i>SLC18</i>	59
1.4.8.1. <i>SLC18A1</i> (rs1390938).....	60
1.4.8.2. <i>SLC18A1</i> (rs2270641).....	61

ÍNDICE

1.4.8.3. <i>SLC18A2</i> (rs363371).....	62
1.4.9. <i>COMT</i>	64
1.4.9.1. <i>COMT</i> (rs6269).....	64
1.4.9.2. <i>COMT</i> (rs4633).....	65
1.4.9.3. <i>COMT</i> (rs4818).....	67
1.4.9.4. <i>COMT</i> (rs4680).....	68
1.4.10. <i>MAOA</i>	70
1.4.10.1. <i>MAOA</i> (rs3788862).....	70
1.4.10.2. <i>MAOA</i> (rs979605).....	71
1.4.11. <i>MAOB</i> (rs3027452)	73
1.4.12. <i>OXTR</i> (rs2254298)	76
1.4.13. <i>NPSR1</i> (rs324981)	78
1.4.14. <i>AVPR1B</i> (rs28632197).....	80
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	83
2.1. HIPÓTESIS.....	85
2.2. OBJETIVOS.....	85
3. MATERIALES Y MÉTODOS	87
3.1. TIPO DE ESTUDIO	89
3.2. SUJETOS DE ESTUDIO.....	89

ÍNDICE

3.3. EVALUACIÓN CLÍNICA	89
3.3.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	89
3.4. DESCRIPCIÓN Y OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	90
3.5. DESCRIPCIÓN DE LOS GENES ESTUDIADOS	91
3.6. DETERMINACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS	95
3.6.1. Extracción de ADN	95
3.6.2. Análisis de calidad ADN extraído	96
3.6.3. Determinación de los polimorfismos genéticos a estudiar	97
3.7. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	99
3.7.1. Análisis descriptivo de polimorfismos	99
3.7.2. Equilibrio de Hardy-Weinberg	99
3.7.3. Método estadístico	100
4. RESULTADOS	101
4.1. SUJETOS DE ESTUDIO.....	103
4.2. RESULTADOS DE LOS GENOTIPOS EN LOS SUJETOS DE ESTUDIO	105
4.3. CORRELACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS SOMETIDOS Y LOS ÍTEMS DEL TEST DE POMS Y EL CUESTIONARIO DE SALUD GENERAL DE GOLDBERG	111
4.4. CORRELACIONES ENTRE LOS PERFILES DEL TEST DE POMS Y LOS POLIMORFISMOS SELECCIONADOS	113

ÍNDICE

4.5. CORRELACIONES ENTRE LOS PERFILES DEL CUESTIONARIO DE GOLDBERG Y LOS POLIMORFISMOS SELECCIONADOS	116
4.6. CORRELACIÓN GLOBAL DE AMBOS TEST CON LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS ESTUDIADOS Y SU RELACION CON LA EDAD Y SEXO	121
5. DISCUSIÓN	125
6. CONCLUSIONES	141
7. BIBLIOGRAFÍA	145
8. ANEXOS	173
8.1. Cuestionario de Salud General de Goldberg	175
8.2. Cuestionario de Poms	177
8.3. Consentimiento informado	179

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El estudio de la personalidad, nuestro comportamiento y estado de ánimo ha sido, desde el origen de la historia, objeto de ininidad de trabajos y teorías. La comunidad científica internacional ha abordado éste área de conocimiento desde múltiples disciplinas, comenzando en la psicología, siguiendo con la neuroquímica, y en las últimas décadas, la biología molecular. Conocer la naturaleza íntima de nuestras emociones, significa adentrarnos en nuestra propia historia evolutiva y dar una voz racional a sensaciones que pueden llegar a condicionar nuestro comportamiento en sociedad. Las emociones se han identificado como reacciones adaptativas rápidas, consistentes en todos los vertebrados y que aumentan la posibilidad de supervivencia (Nesse y Ellsworth, 2009). La angustia y el temor por ejemplo, son lanzados desde la amígdala antes incluso de que nuestra corteza cerebral conozca el motivo de la misma. Este sistema de alarma está regulado hacia el extremo que permite una sobre-reacción, ya que en términos biológicos es mucho más económico alarmarse de forma exagerada que no hacerlo debidamente ante un estímulo que lo merece, ya que esto podría significar la muerte (Marks y Nesse, 1997; Sanjuán y Casés, 2005; Garakani *et al.*, 2006). Ciertos tipos de depresión constituirían una estrategia de ahorro energético y solicitud de ayuda a los demás ante la imposibilidad de lograr un objetivo, reduciendo el riesgo ante nuevos factores de estrés (inmunes o ambientales), situación que se revertiría al lograrse dichos objetivos (Sanjuán y Casés, 2005; Kinney y Tanaka, 2009). Esta hipótesis se obtuvo a partir la observación clínica de pacientes a veces seriamente deprimidos, con pésima respuesta terapéutica pero con una mejoría espectacular ante un cambio ambiental favorable. Esta opción también es compatible con las hipótesis relacionadas con la competición social, según la cual ante el logro de

INTRODUCCIÓN

dominancia se elevan los niveles de serotonina (5-hidroxitiroxina o 5-HT) en el sistema nervioso central, lo que se asocia con la disminución de los niveles de tensión y mejoría anímica (Raleigh *et al.*, 1991; Price *et al.*, 1994).

El conocimiento de las rutas bioquímicas que comprenden el comportamiento y los estados anímicos recibe especial relevancia cuando en un paciente alcanza niveles patológicos como trastornos de ansiedad, trastornos bipolares o depresión mayor, sin embargo, hemos de tener en cuenta que las distintas dimensiones de los estados de ánimo son variables cuantitativas que afectan a la población general. Actualmente, nos encontramos con una gran diversidad de enfoques que estudian los estados de ánimo y sus implicaciones patológicas desde puntos de vista psicosocial, cognitivo conductual y sistemáticos, entre otros. Así, se llega a la actual psicobiología que incluye desde la consideración de los cambios en las vías de neurotransmisión hasta la búsqueda de genes o grupos de ellos responsables de este tipo de dificultades (Santander Toro, 2009; Kuhn, 1970).

1.1. BASE GENÉTICA DEL COMPORTAMIENTO

La genética de la conducta ha sido la disciplina que se ha ocupado del estudio de las influencias que las variantes genéticas tienen sobre las características psicológicas y conductuales. El dilema entre herencia y ambiente como causas del desarrollo ha marcado gran parte de la historia de la psicología durante el presente siglo. Para muchos se trata de un debate superado: la distinción entre conducta adquirida y conducta heredada ha sido guardada en el baúl de los recuerdos, sustituyéndola por una visión holística, donde las teorías de interacción genotipo-ambiente durante el desarrollo cobran especial relevancia. El interés por estudiar científicamente la influencia de la herencia sobre el comportamiento humano tiene una historia de casi siglo y medio (Oliva, 1997).

Francis Galton fue el primer científico que estudió la influencia de la herencia sobre las características psicológicas y comportamentales del ser humano, su obra “El genio hereditario” supuso el inicio de los trabajos sobre genética de la conducta (Galton, 1884). Sus trabajos fueron fundamentales para el establecimiento de los métodos de investigación de la genética de la conducta. Fue el pionero en la utilización de la comparación entre gemelos y mellizos para determinar el papel de la herencia y el entorno en la determinación de las características de los sujetos.

1.1.1. Concepto de heredabilidad

Heredabilidad es un valor estadístico que estima el grado de importancia que tiene la genética sobre un rasgo determinado. Cuanto más cercanas son dos personas

INTRODUCCIÓN

genéticamente, mayor debería ser el parecido entre ellas respecto a un rasgo determinado, si es que el mismo tiene alguna carga genética (Lejarraga, 2010). La heredabilidad es por tanto la proporción de la varianza del fenotipo que puede ser explicada por diferencias genéticas entre individuos y puede ser medida entre un mínimo de cero (100% ambiental) y un máximo de 1 (100% genético). En el caso que nos ocupa, la heredabilidad nos indicará hasta qué punto las diferencias genéticas existentes entre los individuos son responsables de las diferencias que presentan en una característica o rasgo conductual (Plomin *et al.*, 1980).

Es importante recalcar que la heredabilidad es un parámetro poblacional que no es aplicable a un individuo aislado. Por ejemplo, si decimos que el coeficiente intelectual (C.I.) tiene una heredabilidad de 0,6, ello significa que el 60% de las variaciones en C.I. de una determinada población, en un momento determinado, se debe a diferencias genéticas. Esto no quiere decir que en un sujeto que presente un C.I. de 110, el 60 % de su inteligencia esté determinada genéticamente y el ambiente explique el 40 % restante, sino que si la media poblacional del C.I. es de 100, seis de los diez puntos que separan a este sujeto de la media, se deberían a influencias genéticas y cuatro a efectos ambientales; de los 100 puntos restantes no podemos decir nada.

El hecho que la heredabilidad se aplique a una población en un momento determinado, irá cambiando en la medida que lo hagan las varianzas genética y ambiental. Tampoco se trata de una medida precisa. Al igual que ocurre con otros estadísticos descriptivos, lleva consigo un error cuya magnitud dependerá

fundamentalmente del tamaño de la muestra utilizada para hacer la estimación (Plomin *et al.*, 1980).

Imaginemos que un grupo de niños son criados en barriles hasta que tienen 12 años, proporcionándole alimentos a través de un agujero. Cuando los niños salgan de su encierro, es de esperar que todos tengan una inteligencia por debajo de lo normal. Sin embargo, la varianza ambiental será muy reducida ya que todos han crecido en medios idénticos, por lo que las diferencias en inteligencia encontradas entre unos y otros serán debidos exclusivamente a factores genéticos. En este ejemplo podemos ver claramente que, aunque la heredabilidad sea alta, la característica en cuestión puede ser influida por el ambiente, ya que aunque las circunstancias ambientales no influyan en las diferencias entre los sujetos, puede determinar el valor medio de un rasgo entre los miembros de un grupo (Hebb, 1979).

El cálculo del índice de heredabilidad no está exento de problemas metodológicos. Así, una de las principales críticas recibidas se refiere al hecho de que el análisis de la varianza (ANOVA), que es la técnica estadística empleada para su cálculo, se muestra poco sensible a los efectos de interacción entre herencia y ambiente, salvo en el caso de que las muestras sean muy numerosas e incluyan sujetos con una gran variabilidad en la variable a estudiar (Oliva, 1997).

1.1.2. Métodos de la genética de la conducta

Cuando se trabaja con seres humanos, no es posible utilizar los métodos que se emplean con animales, como la selección y comparación de cepas consanguíneas. Por

INTRODUCCIÓN

ello, hay que utilizar métodos indirectos para calcular las varianzas genéticas y ambientales entre sujetos a partir de los valores fenotípicos, que son los que se pueden observar y medir. Los métodos clásicos utilizados por la genética de la conducta son los estudios de gemelos y los estudios de adopción (Oliva, 1997). Los estudios de gemelos fueron ya utilizados por Galton en 1876, y se basan en la comparación entre parejas de gemelos y mellizos. Estos estudios han sido puestos en entredicho por varias razones, quizá la crítica fundamental tenga que ver con el hecho de que ambos tipos de gemelos no difieren sólo genéticamente, también presentan una distinta similitud ambiental (Plomin y Rende, 1991). Los gemelos idénticos suelen ser tratados por sus padres de forma más parecida que los gemelos distintos, su mayor parecido les asegura ambientes similares. La consecuencia de la mayor similitud de los ambientes de crianza de los gemelos univitelinos es la obtención de una heredabilidad algo sobreestimada, ya que el mayor parecido conductual de estos gemelos en relación con los bivitelinos se interpreta erróneamente como consecuencia exclusiva de su mayor semejanza genética, cuando en realidad parte de este parecido es debido a la mayor igualdad de ambientes.

Los estudios de adopción representan el otro método usado por la genética de la conducta. Se trata de estudiar a individuos genéticamente relacionados, como los gemelos idénticos, que viven separados, y a sujetos sin relación genética que viven juntos. El parecido entre los hermanos biológicos que viven separados se atribuirá a influencias genéticas mientras que la similitud entre los hermanos adoptivos sólo podría justificarse por causas ambientales. Estos estudios presentan algunas

limitaciones de carácter metodológico, por ejemplo, la posibilidad de que los padres que entreguen a sus hijos en adopción tengan unas características peculiares que les conviertan en una muestra muy poco representativa (Baumrind, 1993; Jackson, 1993).

1.1.3. Genética de la conducta y estudio del ambiente

Las investigaciones han puesto de manifiesto la influencia de la herencia sobre muchas características psicológicas, sin embargo, proporcionan la mejor evidencia sobre la importancia de los factores contextuales, ya que es inusual que se encuentren estimaciones de heredabilidad superiores al 50%. Las aportaciones más interesantes de la genética de la conducta han venido de la mano del estudio de tres aspectos: las interacciones y correlaciones entre genotipo y ambiente, el impacto de las influencias ambientales no compartidas, y la influencia genética sobre las medidas de evaluación del ambiente (Oliva, 1997). Un destacado ejemplo de interacción es proporcionado por Gandour, quien en 1989, descubrió que las conductas maternas muy estimulantes favorecen la exploración de niños que son poco activos mientras que la inhiben en los niños muy activos (Gandour, 1989). Si los efectos de interacción han servido para destacar el papel mediador que juegan determinadas características del sujeto, las correlaciones entre herencia y ambiente han resaltado el papel activo del sujeto como constructor de sus contextos de desarrollo.

Plomin, DeFries y McClearn (1980) reseñan tres tipos de correlaciones: pasiva, evocativa o reactiva y activa. La correlación de tipo **pasiva** entre genotipo y ambiente se da cuando su existencia es independiente de la conducta del individuo. Un ejemplo

INTRODUCCIÓN

sería el caso de unos padres que transmiten a sus hijos tanto genes como ambientes que son favorables o desfavorables para el desarrollo de un determinado rasgo o característica. Sería el caso de los padres inteligentes que transmiten a sus hijos una carga genética que favorece el desarrollo de un gran nivel cognitivo, a la vez que les proporcionan unas experiencias que van a ser favorables para el desarrollo de sus herramientas cognitivas, como consecuencia del alto nivel intelectual de los padres.

La segunda clase de correlación, **reactiva o evocativa**, representa las diferentes respuestas que los individuos con distintos genotipos provocan en el mundo físico y social. Así, los bebés que se muestran activos y sonrientes reciben más estimulación social que aquellos que se muestran menos activos, por lo que genes y ambiente actuarán en la dirección aumentando las diferencias entre los sujetos. Asimismo, los individuos que genéticamente sean menos proclives a la relación social recibirán influencias menos facilitadoras de su sociabilidad.

En la correlación **activa**, los individuos no son simples receptores de experiencias y pueden contribuir a su propio ambiente buscando activamente uno que se ajuste a sus características genotípicas motivacionales, intelectuales o de personalidad. Así, los niños más inteligentes podrán buscar compañeros o experiencias más estimulantes que fomenten su desarrollo cognitivo.

Debido a que la mayor parte de las experiencias son proporcionadas por los adultos durante la infancia, la correlación más significativa es la de tipo pasivo. No obstante, a medida que el niño vaya teniendo más experiencias fuera del ámbito

familiar, esta correlación pasiva irá perdiendo relevancia y la correlación activa pasará a ocupar un lugar prioritario. De esta forma, los efectos de la influencia del genotipo sobre el medio serán mayores. En cuanto a la correlación reactiva o evocativa, se mantendrá igual a lo largo del ciclo vital, ya que, independientemente del momento evolutivo, provocamos respuestas en los demás según muchas de nuestras características establecidas a nivel genético (Scarr y MacCartney, 1983). Si las correlaciones activas aumentan a lo largo del desarrollo, aclararía que los gemelos distintos y, ante todo, los hermanos adoptivos, en lugar de ser cada vez más parecidos según van creciendo, sean más diferentes entre sí.

1.1.4. Influencias ambientales no compartidas

Determinadas experiencias como el tipo de colegio al que van dos hermanos, cómo disfrutan sus vacaciones, los libros que encuentran en casa o la organización del espacio y el tiempo, es muy probable que sean compartidas. Sin embargo, otras experiencias como los compañeros de clase, el tipo de trato recibido por parte de los padres y la vinculación afectiva que establecen con ellos es más complicado que sean idénticas para cada hermano.

Existen otros factores que pueden explicar el medio no compartido. Por ejemplo, los acontecimientos accidentales o el orden de nacimiento, ya que cada hermano, salvo los gemelos y mellizos, nace en un momento distinto de la vida familiar y cada uno de esos momentos está marcado por distintos condicionantes que van a determinar el trato que recibe de los padres y la estructura familiar en la que se

INTRODUCCIÓN

incluye (Dunn y Plomin, 1990). En el caso de variables cognitivas, los resultados son menos concluyentes, lo que podría estar exponiendo que el medio familiar compartido tiene una influencia más clara sobre el desarrollo intelectual que sobre algunos aspectos de la personalidad (Plomin y Rende, 1991; Hoffman, 1991).

Desde la secuenciación del genoma humano, ha habido un cambio en las líneas de investigación de la genética de la conducta, se ha pasado del interés inicial por el cálculo de la heredabilidad al interés por el estudio de los procesos por los cuáles los genes producen determinados rasgos o características. Sin embargo, hemos de contar con que el simple hecho de que una característica psicológica tenga una heredabilidad alta no quiere decir que no pueda ser modificada por la experiencia adquirida. Sólo indica que las influencias ambientales actuales no parecen afectar excesivamente a dicha característica, aunque otras experiencias sí podrían hacerlo. Las investigaciones realizadas hasta hoy ha permitido el desarrollo de distintos paneles de evaluaciones del ambiente realizadas tanto por el sujeto en cuestión como por algún miembro de la familia. Es el caso de la “Family Environment Scale” (FES) (Moss y Moss, 1981); el “Schaefer’s Children’s Reports of Parental Behavior Inventory” (Schaefer, 1965); el “Block Environment Questionnaire” (Block, 1971). Los resultados de los estudios realizados con estos instrumentos son bastante reveladores, y confirmaron independientemente una clara influencia genética sobre las percepciones que los sujetos o sus familiares tienen del medio familiar (Baker y Daniels, 1990; Hur y Bourchard, 1995; Plomin *et al.*, 1994).

1.2. ESTADOS DE ÁNIMO

Numerosos textos de la antigüedad contenían descripciones de lo que hoy se conoce como alteraciones del estado de ánimo. Hipócrates se refería a la melancolía para explicar una forma especial de tristeza, una enfermedad producida por una alteración del ánimo en la que predominaba la bilis negra. Billarger, psiquiatra francés, definió la “*folie a double forme*” integrada por aquellos pacientes que, estando profundamente deprimidos, entraban en un estado de adormecimiento del que finalmente se recuperaban (García Andrade, 2002).

Hoy día, unos niveles patológicos de los estados de ánimo dan lugar a toda una gama de trastornos, que vienen específicamente recogidos en las distintas versiones del “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” o DSM. En primer lugar se describe las características clínicas y los criterios diagnósticos de los episodios afectivos y luego se distinguen dos grandes categorías de trastornos, los depresivos y los bipolares, donde se engloba el episodio maníaco, trastorno bipolar, episodio depresivo, trastorno depresivo recurrente, trastornos del humor persistentes, otros trastornos del humor y sin especificación. Cuando hay un trastorno del estado de ánimo, el paciente pierde la sensación de control sobre su ánimo y experimenta malestar general (Martínez, 2014).

1.2.1. Trastornos depresivos

El trastorno depresivo es una enfermedad que afecta al organismo (Sistema Nervioso Central, Sistema Inmune...), el ánimo y la forma de pensar. Millones de

INTRODUCCIÓN

personas en todo el mundo, sin importar razas, nacionalidades o culturas padecen esta enfermedad. El estudio para el conocimiento de sus causas y los posibles tratamientos se han ampliado notablemente. Tras estudios en pacientes con depresión a largo plazo, se ha descubierto la existencia de diferentes tipos de depresión: exógena y endógena. La depresión exógena surge de un trauma externo o una situación estresante, por tanto, esta depresión está influenciada por una serie de factores psicosociales. Se pone en contraste con la depresión endógena que se produce sin una causa identificable externa y se atribuye a la influencia de factores genéticos.

Durante 2.500 años los trastornos afectivos o del humor han sido descritos como enfermedades comunes del hombre y recientemente han despertado interés como un problema mayor de salud pública (Sadock, *et al.*, 1999). Aunque la depresión, desde el punto de vista clínico, ya era contemplada desde la Antigua Grecia, los estudios relacionados con los neurotransmisores implicados comenzaron a mitad del siglo XX. Para entonces, estos estudios generaron conocimientos sustanciales para conseguir un tratamiento para la depresión de forma exitosa (Escobar, 2004).

Habitualmente, la prevalencia de esta enfermedad es del 15%, la 5ª causa de discapacidad y supone aproximadamente un 4% sobre todas las enfermedades existentes en el mundo (Baldwin y Birtwistle, 2002). Los trastornos depresivos perjudican en algún momento de sus vidas, como mínimo a un 20% de mujeres y un 12% de hombres (Sadock, *et al.*, 1999). Las mujeres tienen el doble de predisposición a sufrir esta enfermedad y, generalmente, los síntomas se intensifican con la edad

(Baldwin y Birtwistle, 2002), a pesar de ello, mueren más hombres que mujeres por suicidio (Sadock, *et al.*, 1999).

1.2.1.1. Trastorno depresivo mayor (único o recidivante)

La característica principal de este trastorno está formada por un curso clínico representado por uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos. Si sólo existe un episodio se denomina trastorno depresivo mayor episodio único, si existen más, trastorno depresivo mayor recidivante. Cuando se sufre un episodio depresivo, tres grandes áreas de afectación psicopatológica son las que se encuentran alteradas: la afectiva-pulsional, la cognitiva y la psicomotriz. La tristeza patológica es el síntoma central de estos episodios, que deben estar presentes en un periodo de al menos dos semanas, a la que se suman la pérdida de interés y de la capacidad para el placer, síntomas que podríamos considerar claves de la enfermedad (Alonso-Fernández, 1998). El paciente sufre un descenso en la actividad psicofísica con privación de motivaciones, impulsos y vitalidad. A ello se añade posteriormente, la tristeza endógena como afectación de los sentimientos vitales y marcada por las características de inmotivación, comprensibilidad, continuidad y profundidad (Martínez, 2014).

García Andrade explica de forma muy acertada el concepto de tristeza “se caracteriza por la vivencia íntima de vacío y apagamiento, estos enfermos no viven la realidad de la ilusión, no vibran anímicamente y su tristeza tiene un peso existencial que convierte el vivir en un pleno tormento, desapareciendo la esperanza como

impulso vital, sin futuro y sin voluntad de vivir, a veces tan profundo, que la desesperación llega a las raíces del fondo vital” (García Andrade, 2002).

También suele aparecer un sentimiento de autodesvaloración, menosprecio personal e incapacidad frente a las tareas habituales. Predominan las ideas de muerte y suicidio, ante pensamientos que fluyen de forma muy lenta. Muchas personas refieren una capacidad disminuida para pensar, concentrarse o tomar decisiones. El lenguaje también se ralentiza y destaca la aparición de fatiga, falta de actividad y alteración de la voluntad (Martínez, 2014).

Muchos pacientes empeoran su rendimiento laboral y su motivación para emprender nuevos proyectos. Un 80% de ellos presentan también una profunda alteración del sueño, al despertarse en multitud de ocasiones a lo largo de la noche o hacerlo precozmente e, incluso, les disminuye el apetito. Así, la ansiedad es un síntoma muy común en la depresión y afecta a un 90% de los pacientes deprimidos. Además, se suele perder el interés por las relaciones sexuales (Martínez, 2014).

1.2.1.2. Trastorno distímico

Es una depresión crónica del estado de ánimo que se caracteriza por la presencia estable de síntomas que pueden experimentar variables temporales de gravedad, que no se corresponden con la descripción o las pautas para el diagnóstico de un trastorno depresivo recurrente, episodio actual leve o moderado, por su gravedad o por la duración de los episodios (Martínez, 2014).

La característica esencial del trastorno distímico es un estado de ánimo crónicamente depresivo que está presente la mayor parte del día durante al menos 2 años. Se muestra por sentimientos de tristeza, abatimiento o una disminución o pérdida de interés del paciente por sus actividades cotidianas. Además, durante los períodos de estado de ánimo depresivo al menos existen otros dos síntomas de entre los siguientes: pérdida o aumento de apetito, insomnio o hipersomnia, falta de energía o fatiga, baja autoestima, dificultades para concentrarse o para tomar decisiones y sentimientos de desesperanza (Martínez, 2014).

1.2.1.3. Trastorno depresivo no especificado

Este trastorno no cumple los criterios para ser diagnosticado como trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo o trastorno adaptativo con estado de ánimo mixto ansioso-depresivo. El DSM-IV TR (2005), cita como ejemplos del mismo: el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo menor, el trastorno depresivo breve recidivante, el trastorno depresivo pos-psicótico en la esquizofrenia, el episodio depresivo mayor superpuesto a un trastorno delirante, a un trastorno psicótico no especificado o a la fase activa de la esquizofrenia y los casos en los que el clínico ha llegado a la conclusión de que hay un trastorno depresivo, pero es incapaz de determinar si es primario, debido a enfermedad médica o inducido por sustancia.

1.2.1.4. Trastornos bipolares

El trastorno bipolar es un importante problema de salud por su frecuencia y gravedad. Es una psicosis de carácter endógeno en la que el enfermo presenta cliclotimia o bipolaridad, de forma periódica y generalmente sin motivo alguno, en la que su estado de ánimo decae, siendo presa de una profunda tristeza (depresión) y otras en que su humor se exalta, mostrándose con una actividad y alegría también patológicas (manía) (Martínez, 2014).

Es una enfermedad fásica por excelencia, si bien puede darse un solo cuadro en la vida, tanto de depresión como de manía, de formas alternantes o bipolares y de varias fases depresivas seguidas de algún cuadro maníaco, o al revés, y cuadros mixtos, pudiendo también ser distintas las fases en su profundidad psicopatológica. La sintomatología es intrínsecamente variable. La característica fundamental del curso de los trastornos bipolares es su tendencia a la recurrencia de episodios, con un intervalo lúcido entre los mismos variable, pero que tiende a acortarse a medida que suceden las recaídas (García Andrade, 2002).

La proporción de pacientes con un primer episodio depresivo es similar a la de inicio con un episodio maníaco, mientras que un episodio inicial con síntomas mixtos se da en un 20% de los casos. Un episodio maníaco sin tratamiento suele durar entre dos semanas y cuatro a cinco meses, mientras que en el caso de un episodio depresivo su duración media alcanza hasta los seis meses. No obstante, en un mismo paciente la duración de los episodios suele ser siempre constante (Martínez, 2014).

La incidencia de la enfermedad suele afectar a ambos sexos, aunque algunos estudios afirman que son ligeramente más frecuentes en mujeres. La edad de inicio comprende un intervalo que va desde la infancia hasta los 50 años o más en algunos casos, presentándose los primeros síntomas alrededor de los 18 años. Las causas más citadas que se atribuyen a este tipo de trastorno y, según las teorías vigentes, son los hallazgos genéticos, neuroquímicos, hormonales, neuroanatómicos, conductuales, psicológicos y sociales en un modelo psicológico de vulnerabilidad-estrés. Los *factores genéticos* desempeñan un papel esencial en la etiopatogenia de la enfermedad. Sobre ellos actúan factores ambientales de naturaleza biológica, como las lesiones cerebrales, los fármacos y los cambios hormonales; otros de índole psicológica, como los hechos estresantes o el soporte social; e, incluso, de índole meteorológica como los

1.2.1.5. Trastorno Ciclotímico

Es un trastorno que se caracteriza por una inestabilidad permanente del estado de ánimo, lo que trae consigo un gran número de episodios de depresión y euforia leves, ninguno de los cuales ha sido lo suficientemente intenso y duradero como para diagnosticar un trastorno bipolar o un trastorno depresivo recurrente. El malestar es clínicamente asociado con deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. Normalmente, el trastorno ciclotímico comienza de forma temprana en la adolescencia o el inicio en la edad adulta y algunas veces se considera que refleja una predisposición a otros trastornos del estado de ánimo. Tiene una prevalencia de entre el 0,4 y el 1% y, normalmente, posee un inicio alarmista y un curso crónico (Martínez, 2014).

Por lo tanto, el DSM-IV, incluye la ciclotimia como un tipo de trastorno bipolar que muestra síntomas de manía y depresión. La CIE 10 la sitúa en un epígrafe dentro de los trastorno afectivos, diferente al trastorno bipolar denominado “trastornos del humor (afectivos) persistentes”.

1.2.1.6. Trastorno bipolar no especificado

Si los pacientes presentan síntomas depresivos y maníacos como principal característica de su trastorno y no cumplen los criterios diagnósticos para ninguno de los trastornos del estado de ánimo, el diagnóstico más apropiado es el de trastorno bipolar no especificado (Martínez, 2014).

1.2.2. Relación entre depresión y trastorno bipolar

La depresión puntualiza un estado personal de distinta experiencia subjetiva según sea la situación vivida con la que se reconoce tal experiencia, por ejemplo, estar bajo de ánimo, bajo de humor, apesadumbrado, no ver salida cuando el futuro se cierra, el tiempo se estanca, no se ve salida, nada llama la atención, todo aburre y se detesta todo. La depresión también se utiliza para definir situaciones o ambientes (sin excluir personas) y, de camino, el estado de ánimo que suscitan, por ejemplo, tal sitio, paisaje, tiempo o persona es deprimente (Martínez, 2014).

El diagnóstico de depresión bipolar tipo II, en particular, es fundamental por las implicaciones que ésta lleva en el pronóstico como entidad propia. Así, los pacientes bipolares tipo II tienen una mayor tasa de recaídas en múltiples episodios afectivos, los

cuales muestran una tasa mayor de intentos de suicidio y de suicidios consumados que los pacientes bipolares tipo I o los depresivos unipolares (Vásquez, 2007).

Las depresiones bipolares tipo II suelen tener un inicio más temprano en la vida de los pacientes, los cuales tienden a cronificarse, poseen características clínicas de atipicidad. A pesar de que los síntomas depresivos en los bipolares II suelen ser leves a moderados, estos individuos tienen un bajo nivel de actividad, relacionada posiblemente con la alta frecuencia de cuadros psicopatológicos no afectivos coexistentes, como los ataques de pánico, las fobias, el abuso de alcohol y de otras drogas, los déficit atencionales y de hiperactividad, los desórdenes alimenticios y los trastornos de la personalidad. Por tanto, se entiende que el trastorno bipolar es un trastorno crónico e incapacitante para muchas personas. En los últimos años, se ha demostrado que el tratamiento más eficaz es la combinación de fármacos y terapia psicológica que permite una mayor mejoría en estos pacientes. Los distintos tratamientos psicológicos que se han utilizado son psicoeducación y programas para mejorar la adherencia a la medicación, terapia marital y familiar, terapia cognitiva-conductual, terapia interpersonal y del ritmo social y los tratamientos de los pacientes bipolares que tienen asociado un trastorno por abuso de sustancias.

1.2.3. Causas de la depresión

Se consideran dos formas básicas de depresión: exógena y endógena. La depresión **exógena** (o reactiva) obedece a una causa externa bien definida (pérdida de un familiar o un ser amado, pérdida económica o de posición social, enfermedad

INTRODUCCIÓN

incapacitante,...). La depresión **endógena**, en cambio, no tiene causa externa manifiesta, lo cual lleva a considerarla una alteración biológica, como ocurre en la psicosis bipolar (maniaco-depresiva) o unipolar (depresiva). El estrés es un factor importante para que el estado depresivo reactivo se genere y éste no puede separarse de los cambios biológicos (fisiológicos y hormonales) que normalmente son concomitantes con el estrés, asociado todo ello al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Así, la depresión exógena depende de la calidad y cantidad del estímulo ambiental estresor y los substratos biológicos (genéticos, bioquímicos y moleculares) que determinan las alteraciones en la homeostasis y en la función cerebral (Escobar, 2004).

Las características esenciales para definir los trastornos depresivos son: un bajo estado de ánimo, una reducción de energía, y una pérdida del interés por las cosas o de disfrutar. Existen otros síntomas habituales como reducida autoestima, sentimientos de culpabilidad, baja concentración, trastornos del sueño, pesimismo, alteraciones del apetito y pensamientos de suicidio o autolesiones (Baldwin y Birtwistle, 2002). Los episodios depresivos que aparecen en la mayoría de los pacientes, son debidos a una combinación de factores sociales, familiares, psicológicos y biológicos; que intervienen, a su vez, de forma progresiva y con el paso del tiempo en el incremento de su disposición patogénica.

1.2.4. Factores genéticos

La influencia genética es más destacada en pacientes con graves trastornos depresivos y síntomas de depresión endógena. El riesgo de morbilidad en parientes de primer grado de consanguinidad (padres, hermanos o hijos) se encuentra incrementado en todos los estudios que se han llevado a cabo, y es independiente de los efectos del ambiente o la educación (Baldwin y Birtwistle, 2002).

Se hizo un estudio para comprobar el por qué las experiencias estresantes llevaban a la depresión a unos sujetos y a otros no. Para ello, se realizaron las pruebas pertinentes y se mostró que un polimorfismo funcional en el gen transportador de la serotonina o 5-HTT, modulaba la influencia de estas experiencias estresantes. Los sujetos que poseían una o dos copias del alelo mutante del 5-HTT, presentaron más síntomas relacionados con la depresión, tendencias suicidas y diagnóstico de depresión que los sujetos con un solo alelo. Por tanto, en este estudio se evidenciaba la interacción genético-ambiental, donde la organización genética del sujeto moderaba su respuesta ante los estímulos ambientales (Caspi *et al.*, 2003).

1.2.5. Alteraciones de neurotransmisores

Niveles anormales de dopamina, norepinefrina y serotonina (neurotransmisores aminérgicos que intervienen en el sistema nervioso central (SNC), tendrían una considerable importancia en la fisiopatología de la depresión (Baldwin y Birtwistle, 2002).

INTRODUCCIÓN

El triptófano es el precursor de la **serotonina**. Éste es transportado a través de la barrera hemato-encefálica por el transportador de aminoácidos neutros grandes (Large Neutral Amino Acid-Transporter, LNAA) hasta llegar a las neuronas. Este transportador también desplaza otros aminoácidos como: isoleucina, leucina, tirosina y valina a través de la barrera hemato-encefálica. El triptófano se encarga de competir con estos otros aminoácidos para el correspondiente transporte en el cerebro. Por ello, la proporción de triptófano que se transporta está relacionada con su concentración y la suma de los otros aminoácidos en el organismo. El proceso de síntesis de la serotonina se efectúa en el interior de la neurona (**Figura 1**). La serotonina ofrece una acción notable en el estado de ánimo, ciclo de sueño-vigilia, conducta, función cardíaca, movimiento, secreciones endocrinas, percepción del dolor, apetito y actividad sexual. La serotonina se genera en su gran mayoría, en los núcleos del raquídeo que son estructuras que se encuentran en el tallo cerebral (Blows, 2000).

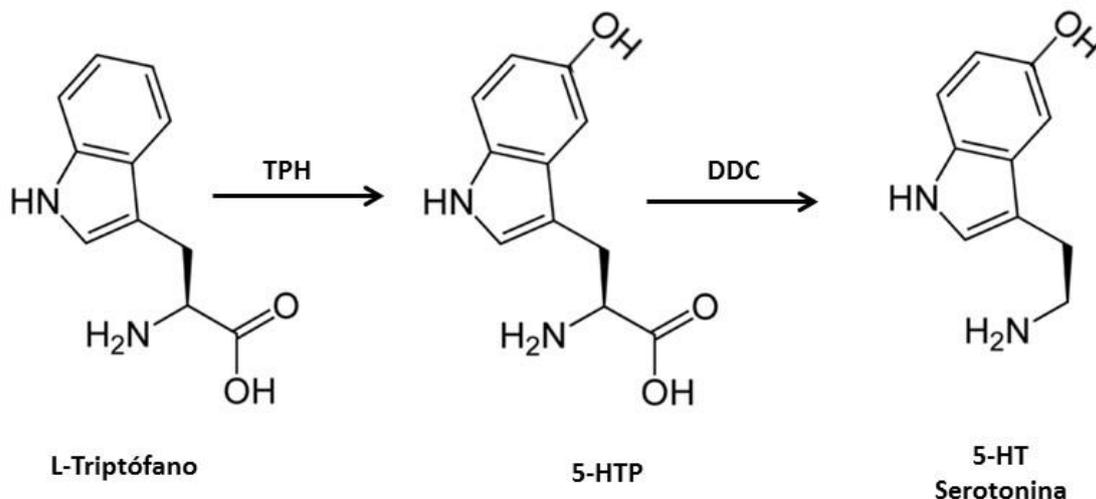


Figura 1. Biosíntesis de la serotonina. Triptófano hidroxilasa (TPH), 5-Hidroxitriptófano (5-HTP), 5-hidroxitriptamina (5-HT), Aromático L-Aminoácido Decarboxilasa (DDC).

El núcleo del encéfalo, llamado *Locus Coeruleus* (LC), produce la **noradrenalina** (NA), así, las neuronas del núcleo del encéfalo son las encargadas de enviar axones a las estructuras límbicas (corteza prefrontal, formación hipocámpica y amígdala). La actividad de estas neuronas alcanza niveles de intensidad máxima, y de este modo contribuye a alertar al organismo (Pavcovich *et al.*, 1990). La causa de psicosis depresiva unipolar o bipolar puede ser debida a la carencia de este neurotransmisor o por su desequilibrio con la serotonina; para mejorar la actividad de la noradrenalina en la sinapsis, existen fármacos antidepresivos específicos como los IRNS (Inhibidores de la recaptación de NA/5-HT), (Blows, 2000). El precursor esencial para la síntesis de la NA es el aminoácido tirosina.

La **dopamina** (DO) es una catecolamina y es, primordialmente, un neurotransmisor inhibitorio. Participa en la preservación del estado de alerta en las

INTRODUCCIÓN

vías mesocortical y mesolímbica, además, se genera por las neuronas pigmentadas del *Locus Níger* y en neuronas de la parte ventral del tegmento mesencefálico. La dopamina se sintetiza por la misma vía que para la noradrenalina y proviene igualmente del aminoácido tirosina (Blows, 2000). La dopamina se encuentra implicada en la función motriz, sin embargo, la noradrenalina y la serotonina poseen una gran influencia tanto en la función mental como en los patrones de la conducta. Estos tres neurotransmisores son esenciales para la actividad normal del cerebro, por lo que durante muchos años se han realizado múltiples estudios neurocientíficos al respecto (Blows, 2000) (**Figura 2**).



Figura 2. Neurotransmisores que participan en la regulación de los estados de ánimo.

Para ofrecer una explicación sobre los beneficios de los efectos de los inhibidores de la ruta de degradación de las aminas, como son los genes *MAOA* y

MAOB, y los antidepresivos tricíclicos, existe la llamada “hipótesis de las monoaminas de la depresión”. La hipótesis de este estudio expuso que la manía era causa directa de un exceso funcional de la serotonina y la noradrenalina y que la depresión era causa directa de un déficit funcional de estas monoaminas. Además, se planteó que el efecto de los antidepresivos facilitaba la neurotransmisión de las monoaminas a través del aumento de los niveles de éstas en las terminales sinápticas (Harvey *et al.*, 2003).

Mihailescu y Drucker, en base a otros estudios, pusieron de manifiesto la función de los receptores nicotínicos de acetilcolina en el desarrollo cognoscitivo, atención y memoria, también en el origen de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. La esquizofrenia, la depresión, hiperactividad y déficit de atención, son enfermedades donde el tabaquismo podría ser una forma de automedicarse (Mihailescu y Drucker, 2000).

1.2.6. Neuroanatomía de la depresión

Los circuitos neuroanatómicos implicados en la organización de los estados de ánimo más importantes son “el circuito límbico-estriado-pálido-talámico-cortical” y “el circuito límbico-talámico-cortical” incluyendo la amígdala. Las irregularidades en distintas zonas de estos circuitos podrían dar lugar a la alteración del humor que, a su vez, unida a factores ambientales puedan tener una clara implicación en esta alteración (Shiah y Yatham, 1998).

1.2.7. Genética de los estados de ánimo

El asunto de por qué algunos individuos desarrollan condiciones debilitantes como la depresión, mientras otros salen relativamente indemnes de los síntomas afectivos, causó muchas respuestas. Entre las que se encuentran la susceptibilidad a genes, desequilibrios neuroquímicos, disfunción de circuitos, procesamiento de información defectuoso, cogniciones negativas y sociales o ambientales, así como factores de estrés. Hallazgos recientes en investigaciones genéticas moleculares complementan los hallazgos cuantitativos con regiones específicas del genoma humano donde se pueden localizar los genes relacionados con la enfermedad.

Hay que considerar la genética en contexto de otros factores de riesgo donde se evalúa cómo pueden expresarse los factores genéticos a través de la interacción gen-ambiente, interacción variación genética y diferencias de la función cerebral y el procesamiento de la información. Los efectos de los genes no son determinantes sino que pueden verse alterados por las circunstancias ambientales (Jennifer y Thalia, 2009).

Las influencias genéticas se deducen si la similitud sobre las medidas de la depresión a través de individuos aumenta como una función de los genes compartidos. Así, en estudios familiares, las mayores tasas de depresión mayor en familiares en primer grado de consanguinidad de personas deprimidas reflejan efectos genéticos. La mayor transmisión de la depresión de padres a hijos plantea preguntas sobre si los factores distintos a los genes también pueden ser heredados, como el factor

INTRODUCCIÓN

ambiental. Esta posibilidad destaca una importante limitación de los estudios familiares que no pueden distinguir con facilidad las explicaciones genéticas compartidas (Jennifer y Thalia, 2009).

El trastorno bipolar es una condición altamente genética, la heredabilidad estimada es de entre un 0,59-0,75 como lo argumentan cuantiosos estudios clínicos genéticos. Es más, un paciente bipolar tiene más riesgo de tener un pariente bipolar de primer grado y, más posibilidades aún, de tener un trastorno depresivo mayor. Un estudio que investigó a más de dos millones de familias suecas, demostró una heredabilidad del trastorno bipolar del 59% (Lichtenstein *et al.*, 2009). Esta conclusión se vió reforzada por el estudio de Shih en gemelos que detectó una heredabilidad entre 59 y 87% (Shih *et al.*, 2004). Se han probado muchos genes que intervienen en la codificación de los componentes del sistema neurotransmisor con el trastorno bipolar.

Una mutación funcional que codifica la triptófano-hidrolasa 2 (TPH2) se manifiesta en tres familias con trastorno bipolar (Cichon *et al.*, 2008 y Grigoriou-Serbanescu *et al.*, 2008). Descubrimientos como estos inciden y subrayan la clínica y la heterogeneidad genética del trastorno bipolar con modelos de múltiples variantes (McCarthy *et al.*, 2008).

En relación a estudios de genes candidatos, se demostró que muchos de ellos estaban asociados con el trastorno bipolar pero ninguno de ellos de forma específica. Los genes más replicados fueron: *DAOA/G72*, asociado solo a un caso control (Muller *et al.*, 2011 y Shi *et al.*, 2008); *BDNF*, estudiado en varios metaanálisis que

INTRODUCCIÓN

proporcionaron datos diferentes (Kanazawa *et al.*, 2007; Fan y Sklar, 2008) y; *DISC1*, *NRG1*, *ARNTL / CLOCK*, *FAT* y *GSK3B* (Barnett y Smoller 2009; Serretti y Mandelli 2008; Luykx *et al.* 2010). Otros estudios han analizado el papel de genes tales como *SLC6A3*, *HTR2A*, *MAOA*, *COMT*, *DRD1* y *SLC6A4* (O'Donovan *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2011). *COMT*, que degrada la dopamina, ha demostrado estar vinculada al trastorno bipolar en un meta-análisis donde el resultado parecía ser más significativo en poblaciones asiáticas (Zhang *et al.*, 2009). Un SNP funcional en la región promotora del gen que codifica para la biosíntesis de la serotonina, demostró que el gen receptor *HTR1A* (rs6295) estaba significativamente asociado con el trastorno bipolar (Kishi *et al.*, 2011). Fueron analizados tres polimorfismos del gen *MAOA* y se descubrió una asociación intrónica CA con el trastorno bipolar en caucásicos (Fan *et al.*, 2010). El polimorfismo de *SLC6A4* (*5-HTTLPR*) estudiado en trastorno depresivo mayor también se incluyó en varios meta-análisis que demostraron una pequeña pero significativa asociación de la variante corta con el trastorno bipolar (Lasky-Su *et al.*, 2005; Cho *et al.*, 2005). Otro meta-análisis estudió el gen *TPH1* y se concluyó que no está asociado con trastorno depresivo mayor pero sí con el trastorno bipolar (Halmoy *et al.*, 2010). El *BDNF* está implicado tanto en la patogénesis de la depresión como en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos, además, se ha demostrado que este gen está asociado a la depresión en hombres (Duman y Monteggia, 2006; Verhagen *et al.*, 2010).

1.2.8. Medición de los estados de ánimo

1.2.8.1. Cuestionario de Salud General de Goldberg –GHQ28-

El cuestionario de Salud General de Goldberg es un instrumento originalmente diseñado para identificar trastornos mentales no psicóticos en contextos de práctica médica general, además, permite diferenciar de forma sencilla, pacientes psiquiátricos de aquellos considerados como potencialmente normales (Goldberg, 1978; Retolaza *et al.*,2003).

Existen varias versiones de este cuestionario, las más conocidas son la de 60 ítems, GHQ-60 (General Health Questionnaire-60) y la de 28 ítems, GHQ-28, desarrollada ésta a partir de la primera mediante técnicas de análisis factorial. El **GHQ-28** consta de cuatro subescalas de siete ítems cada una. La escala **A** refiere síntomas somáticos, la **B** ansiedad e insomnio, la **C** disfunción social y la **D** depresión. Ambas versiones mantienen un buen grado de concordancia, siendo los coeficientes de validez y fiabilidad del GHQ-28 casi tan satisfactorios como los de la versión de 60 ítems (Goldberg, 1978).

El Cuestionario de Salud General de Goldberg GHQ-28 se puede aplicar a la población en general y está sugerido para la valoración de la salud mental. Su respuesta debe abarcar las últimas semanas, por lo que sólo se debe responder cada una de las preguntas sobre los problemas recientes, no sobre los que el individuo tuvo en el pasado siendo muy importante contestar todas las preguntas. Se trata de un instrumento sugerido para identificar **problemas de nueva aparición**. La puntuación

INTRODUCCIÓN

(GHQ) se realiza asignando los valores 0, 0, 1, 1 a las respuestas de los ítems positivos y 1, 1, 0, 0 para los ítems negativos. Los ítems positivos son A1, C1, C3, C4, C6 Y C7, y los ítems negativos son el resto.

Como instrumento sugerido para identificar **problemas crónicos**, la puntuación **(CGHQ)** se realiza asignando los valores 0, 0, 1, 1 a las 4 posibles respuestas de los ítems positivos y 0, 1, 1, 1 para los ítems negativos. El punto de corte para CGHQ se sitúa en 5/6 (probable caso/ probable no caso) (Lobo *et al.*, 1986) (**Tabla 1**).

En un estudio realizado para medir la validez del cuestionario GHQ-28, se analizó en tres categorías: como test de “screening”, como detector de morbilidad psiquiátrica real y como indicador de severidad clínica. Se confirmó que es un buen test de “screening”, es menos fiable como indicador de morbilidad y no resulta un buen predictor de gravedad clínica (Retolaza *et al.*, 2003).

Subescalas	Puntuación GHQ	Puntuación CGHQ
A. Síntomas somáticos		
B. Ansiedad-Insomnio		
C. Disfunción social		
D. Depresión		
PUNTUACIÓN TOTAL		

Tabla 1. Subescalas del Cuestionario de Salud General de Golberg.

Cada sujeto de estudio debe señalar la respuesta elegida y es esencial que se limite a su situación en las últimas semanas, no en el pasado.

El objetivo de este cuestionario consiste en detectar cambios en la función normal del individuo y no en determinar los rasgos que lo acompañan a lo largo de su vida. Explora dos tipos de fenómenos: la incapacidad para funcionar a nivel “normal” desde el punto de vista psíquico y la aparición de nuevos fenómenos de malestar psíquico. Tiene una elevada fiabilidad ($r= 0,90$), en los múltiples trabajos llevados a cabo, la validez oscila entre 44-100% y la especificidad entre el 74-93% (Lobo *et al.*, 1986). En un trabajo de validación, se aplicó este cuestionario a una muestra de 100 pacientes ambulatorios de las consultas de medicina interna. Los datos sobre validez predictiva obtenidos fueron: para un punto de corte de 5/6 (5 no caso/6 caso) con una sensibilidad del 84,6% y una especificidad del 82% (Lobo *et al.*, 1986).

1.2.8.2. Test de POMS

El test de POMS (Profile of Mood States) está compuesto por 65 ítems valorados mediante un formato tipo Likert, con 5 alternativas de respuesta desde 0 (nada) hasta 4 (muchísimo). Permite obtener un índice general de la alteración del estado de ánimo y siete medidas parciales denominadas genéricamente: Tensión, Depresión (estado deprimido), Cólera, Vigor, Fatiga, Confusión y Amistad (**Tabla 2**).

Al comienzo, este test fue utilizado para evaluar los efectos de la psicoterapia y la medicación en pacientes psiquiátricos externos. También fue probado con gran variedad de muestras no psiquiátricas y se ha convertido en un instrumento muy popular en los estudios sobre deporte y ejercicio (Andrade *et al.*, 2002).

INTRODUCCIÓN

<i>Estado</i>	<i>Ítems</i>	<i>Estado</i>	<i>Ítems</i>
Tensión (8 ítems)	Tenso Agitado Con los nervios de punta Relajado Intranquilo Inquieto Nervioso Ansioso	Vigor (6 ítems)	Animado Activo Enérgico Alegre Lleno de energía Vigoroso
Depresión (13 ítems)	Infeliz Arrepentido Triste Melancólico Desesperanzado Desanimado Solo Desdichado Abatido Desesperado Desvalido Aterrorizado Culpable	Cólera (10 ítems)	Malhumorado Irritable Rencoroso Molesto Resentido Con rabia Agresivo Enfadado Furioso De mal genio
Fatiga (6 ítems)	Rendido Fatigado Exhausto Débil Cansado Agotado	Amistad (5 ítems)	Amistoso Considerado Comprensivo Servicial Amable

Tabla 2. Composición del cuestionario de Poms utilizado, con 48 ítems.

1.3. SEROTONINA

La serotonina es una monoamina neurotransmisora que fue descubierta por Rapport, perteneciente a la familia de las indolaminas compuesta de un anillo indol hidroxilado en la posición 5, y una cadena lateral etilamínica (**Figura 3**) (Rapport *et al.*, 1948). La amida nitrogenada primaria actúa como aceptor de un protón a pH fisiológico, lo que hace que esta sustancia sea hidrofílica y, como tal, no pueda atravesar la barrera hematoencefálica (Kaplan y Hammer, 2003).

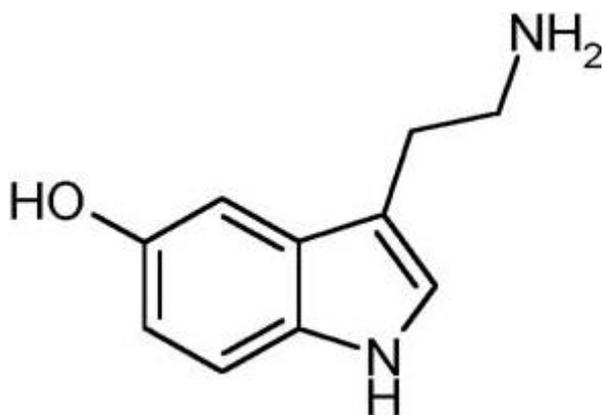


Figura 3. Estructura química de la serotonina.

Los avances obtenidos hasta el año 1960, fueron realizados empleando métodos bioquímicos y fue en 1962 cuando Hillarp y su equipo de trabajo, mediante la técnica de visualización microscópica fluorescente, hicieron posible por primera vez la localización anatómica exacta de este neurotransmisor. En la actualidad, se asocia a la fisiopatología de un sinnúmero de trastornos psiquiátricos (Muñoz y Vargas, 2004).

INTRODUCCIÓN

Las neuronas que contienen serotonina en el SNC tienen su mayor concentración en la línea media de la protuberancia y el bulbo, de donde emergen proyecciones caudales y ventrales.

1. Proyecciones caudales hacia las astas dorsales de la médula espinal, donde la 5-HT está involucrada en la percepción del dolor, vasoconstricción del músculo liso, agregación plaquetaria, peristaltismo intestinal, contracción urinaria y broncoconstricción.

2. Proyecciones ventrales hacia los ganglios basales, glándula pineal, sistema límbico y córtex cerebral, modulando funciones neuroendocrinas, cognitivas y afectivas dentro de las cuales se encuentran la regulación del afecto, sueño, apetito, temperatura, función sexual y control motor (Muñoz y Vargas, 2004; Graeff, 1997).

En el **sistema nervioso central**, la serotonina representa un papel importante como neurotransmisor e influye sobre casi todas las funciones cerebrales, en la inhibición del enfado, la inhibición de la agresión, la temperatura corporal, el humor, el sueño, el vómito, la sexualidad y el apetito; ya que las neuronas serotoninérgicas forman una compleja red neurohistológica responsable del procesamiento de toda la información que llega y es emitida por el sistema nervioso central. Generalmente, en la mayoría de las áreas del sistema nervioso central, la serotonina tiene una acción inhibitoria fuerte, inhibiendo de forma directa o por estimulación del GABA (el ácido γ -aminobutírico). Estas inhibiciones están relacionadas directamente con síntomas de

INTRODUCCIÓN

depresión. Particularmente, los antidepresivos se ocupan de modificar los niveles de serotonina en el individuo.

En las eferencias descendentes hacia las astas dorsales de la médula espinal, la serotonina está involucrada en la percepción del dolor, vasoconstricción del músculo liso, agregación plaquetaria, peristaltismo intestinal, contracción urinaria y broncoconstricción (Levin *et al.*, 2006, Salín, 2006). Además de la implicación del sistema serotoninérgico en la depresión y esquizofrenia, se conoce la participación de la serotonina en otras enfermedades psiquiátricas como el pánico y la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, la anorexia y la bulimia (Coccaro *et al.*, 2010). Por otro lado, parece que también está relacionada con la sintomatología de algunas enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson (Chinaglia *et al.*, 1993), el Alzheimer (Toghi *et al.*, 1992) o el Corea de Huntington (Cross, 1990) y parece estar implicada en algunos trastornos neurológicos como la migraña (Humphrey *et al.*, 1990, Lance, 1993).

La serotonina participa a **nivel periférico** en procesos fisiológicos entre los que se incluyen: hemostasia, regulación del sistema cardiovascular, control de la motilidad, secreción y absorción epitelial intestinal (Levin *et al.*, 2006). En el sistema cardiovascular, la serotonina causa la contracción del músculo liso vascular, por lo que es un potente vasoconstrictor, con la excepción de los vasos sanguíneos del corazón y del músculo estriado esquelético, en donde en condiciones normales produce vasodilatación y condiciones patológicas la respuesta es una vasoconstricción. Al

mismo tiempo, estimula la agregación plaquetaria por lo que contribuye en el proceso de la hemostasia (Fozard y Gray, 1989).

Además, la serotonina es también un mediador periférico de la señal. Por ejemplo, la serotonina se encuentra extensivamente en el tracto gastrointestinal (cerca del 90%), y el principal almacén son las plaquetas que la transportan mediante la circulación sanguínea. El tema que nos ocupa, se centra principalmente en el grado de influencia entre los polimorfismos implicados en el metabolismo de la serotonina en el estado de ánimo.

1.3.1. Síntesis y degradación

Como ya comentamos anteriormente, el precursor primario de la serotonina es el L-triptófano, obtenido a través de la dieta que por medio de un transportador de aminoácidos ingresa a la neurona, donde tras una hidroxilación y una descarboxilación es convertido finalmente en serotonina, que es almacenada en vesículas para su posterior liberación a la hendidura sináptica. Una vez allí, la 5-HT puede ser recapturada a través de los autoreceptores presinápticos para ser almacenada o ser degradada por la monoaminoxidasa (MAO), dando lugar a la formación de un producto intermediario, el 5-hidroxiindolacetaldehído, el cual posteriormente es oxidado por una aldehído deshidrogenasa para formar el ácido 5- hidroxindolacético (5-HIAA). Cuando este sistema se satura, el producto intermedio se reduce en el hígado, produciendo 5-hidroxitriptofol. Asimismo, en el sistema digestivo la serotonina también puede ser catabolizada por la glucoroniltransferasa y otras enzimas

INTRODUCCIÓN

intracelulares, al igual que la MAO y la aldehído deshidrogenasa (Fuller y Wong, 1990, Gershon y Tack, 2007).

Los requerimientos diarios mínimos de triptófano en los adultos están en el rango de 170-250 mg/día. La dieta típica occidental suministra 600-1.200 mg de triptófano en las proteínas, cantidad suficiente para satisfacer tales requerimientos. Una deficiencia de triptófano en la dieta conlleva a un balance negativo de nitrógeno en el organismo, además de una reducción en los niveles de los metabolitos finales de la degradación del triptófano como es la serotonina. El triptófano, aminoácido esencial, se obtiene a través de alimentos como el maíz, el plátano, las leguminosas, las carnes, la leche y sus derivados. Una vez absorbido por el tracto gastrointestinal, es distribuido a todos los tejidos del organismo, y su paso por las distintas membranas, incluyendo la barrera hematoencefálica, se realiza a través de un transporte competitivo con los aminoácidos neutros como la tirosina, la fenilalanina, la leucina, la isoleucina y la valina.

El metabolismo del triptófano es un mecanismo fundamental para la regulación de los niveles de serotonina. El triptófano es metabolizado por dos vías: la vía de la serotonina y la vía de la quinurenina, participando en esta última las enzimas triptófano-2,3-dioxigenasa (TDO) y la indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) (Le Floc'h, 2010).

1.3.2. Receptores para 5-HT

No existe un receptor único para la serotonina, sino más bien ha sido descrita toda una gran familia de receptores, los cuales están localizados en la membrana de múltiples células nerviosas entre otras y median los efectos de la serotonina como ligando endógeno y de un amplio rango de drogas farmacéuticas y alucinógenas. En el sistema nervioso central, estos receptores están implicados en numerosas patologías, entre ellas: la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia o la migraña. Pero la serotonina también juega un papel importante a nivel periférico en la activación de las plaquetas y la regulación intestinal y vascular a través de la contracción del músculo liso.

Estos receptores se clasifican en siete subtipos diferentes (5-HT1 al 5-HT7), que a su vez se subdividen en otros grupos, ello ha conducido a la descripción y consideración de un total de hasta 15 tipos distintos. Con la excepción del receptor de 5-HT3, los demás receptores están acoplados a receptores de siete dominios transmembranales de proteína G que activan una cascada de segundos mensajeros intracelulares.

Los receptores 5-HT1 comprenden cinco subtipos: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E y 5-HT1F. El receptor 5-HT1 se encuentra en regiones límbicas y está implicado en la ansiedad y control del estado afectivo. **Los receptores 5-HT1A** son los primeros receptores de serotonina que fueron secuenciados. Se consideran los más importantes en la fisiopatología del síndrome serotoninérgico (SS). El síndrome serotoninérgico es una condición clínica asociada al uso de medicamentos agonistas de la serotonina,

INTRODUCCIÓN

prescritos para el manejo de enfermedades psiquiátricas y no psiquiátricas como trastornos afectivos, ansiedad y dolor. Los receptores 5-HT_{1A} presentan tanto localización presináptica como postsináptica. Ello les permite regular a nivel presináptico la liberación de serotonina, actuando como autoreceptores, y a nivel postsináptico ejerce una función primordialmente inhibitoria. La activación de los receptores 5-HT_{1A} causa hiperpolarización neuronal, cuyo efecto está mediado a través de las proteínas G acopladas a canales de K⁺. Se han realizado estudios con ratones “knockout” para el receptor 5-HT_{1A}, en los cuales aparecía un aumento de la ansiedad. Por ello, los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, como la buspirona o la gepirona, se están empleando para el tratamiento de la ansiedad y la depresión (Heisler *et al.*, 1998).

1.4. POLIMORFISMOS ESTUDIADOS

1.4.1. HTR1A (rs6295)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs6295	HTR1A	5	63962738	C/G	C	C=0,4533/2270	Cambio en el promotor (-50 pb del +1). Posible efecto transcripcional.

Tabla 4. Relevancia biológica de *HTR1A* (rs6295).

- Genotipo silvestre: C/C
- Genotipo heterocigoto: C/G
- Genotipo mutante: G/G

Función

El *HTR1A* codifica para uno de los diferentes receptores para la serotonina. La actividad de este receptor está mediada por las proteínas G que inhiben la actividad de adenilato ciclasa. El 5-HT_{1A} fue el primero receptor para 5-HT secuenciado completamente. Estos receptores se encuentran principalmente en las áreas del cerebro límbico, especialmente el hipotálamo, el septum lateral, las áreas corticales y los núcleos del rafe mesencefálico. Tiene una actividad ansiolítica, antidepresiva, antiagresiva, y propiedades neuroprotectoras.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 5 (Tabla 4).

Interpretación

Si el genotipo es heterocigoto, la función de este neurotransmisor podría estar levemente alterada con bajo riesgo de padecer patologías como la depresión. En el caso de presentar mutación en homocigosis, el riesgo es más elevado de sufrir este tipo de enfermedades.

Estudios de investigación relacionados

Para investigar la contribución de los receptores individuales de serotonina para el control del estado de ánimo, se utilizó una recombinación homóloga para generar ratones que carecen de subtipos específicos de receptores serotoninérgicos. El grupo de Ramboz demostró que los ratones sin receptores 5-HT_{1A} presentaban una actividad exploratoria disminuida y un mayor temor a los ambientes aversivos (espacios abiertos o elevados). Los ratones “*knockout*” para 5-HT_{1A} también exhibieron una disminución de la inmovilidad en la prueba de natación forzada, un efecto comúnmente asociado con el tratamiento antidepresivo. Aunque los receptores 5-HT_{1A} estén implicados en el control de la actividad de las neuronas serotoninérgicas, estos ratones “*knockout*” tenían niveles normales de ácido 5-HT y 5-hidroxiindolacético, posiblemente debido a una regulación positiva de los

INTRODUCCIÓN

autorreceptores 5-HT1B. Los mutantes 5-HT1A heterocigóticos expresaron aproximadamente la mitad de la densidad del receptor de tipo salvaje y mostraron fenotipos intermedios en la mayoría de las pruebas de comportamiento. Por tanto, estos resultados demostraron que los receptores 5-HT1A están implicados en la modulación de comportamientos exploratorios y relacionados con el miedo; así, sugirieron que las reducciones en la densidad del receptor 5-HT1A debido a defectos genéticos son factores estresantes ambientales que pueden dar lugar a una mayor ansiedad (Ramboz *et al.*, 1998).

El receptor de la serotonina 1A (5-HT1A) tiene un papel importante en la modulación de los efectos de la serotonina en el estado de ánimo y el comportamiento. Estudios anteriores han demostrado que el “knockout” de 5-HT1A selectivamente en el rafe, conduce a mayores niveles de ansiedad durante la edad adulta. Sin embargo, no queda claro si este fenotipo se debe a la variación en los niveles de los receptores, específicamente, durante el desarrollo a lo largo de la vida. Para comprobar la hipótesis de que la sensibilidad del desarrollo puede ser la base de los efectos de la 5-HT1A en la ansiedad, se utilizó un sistema transgénico inducible para suprimir selectivamente los niveles de 5-HT1A de las neuronas serotoninérgicas del rafe de los días posnatales. Esta disminución del desarrollo en los niveles de receptores tiene consecuencias duraderas, aumentando la ansiedad y disminuyendo la investigación social en la edad adulta (Donaldson *et al.*, 2014).

Finalmente, también se examinó la interacción entre la variación del receptor y la exposición juvenil al estrés. Esta exposición al estrés provocó un aumento de los fenotipos de ansiedad pero no exacerbó los niveles de ansiedad mediada por el “knockdown” de 5-HT1A. Por tanto, esta investigación señaló que los efectos de los autorreceptores 5-HT1A sobre la ansiedad y los comportamientos sociales están mediados por el desarrollo y sugiere que las variaciones naturales en la expresión de 5-HT1A puedan actuar durante el desarrollo para influir en los niveles individuales de ansiedad y contribuir a la susceptibilidad a los trastornos de ansiedad (Donaldson *et al.*, 2014).

1.4.2. HTR2A (rs6313)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs6313	HTR2A	13	46895805	C/T	C	C	Cambio codificante sinónimo (Ser34Ser), posible efecto sobre maduración mRNA

Tabla 5. Relevancia biológica de HTR2A (rs6313).

- Genotipo silvestre: C/C
- Genotipo heterocigoto: C/T
- Genotipo mutante: T/T

Función

HTR2A que codifica para el receptor 5-HT_{2A}, otro receptor de la serotonina. El SNP rs6313 es una sustitución sinónima (sin cambio de aminoácido) situada en el exón 1 del gen donde está implicado en la codificación del aminoácido 34 como la serina.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 13 (Tabla 5).

Interpretación

Este polimorfismo ha sido asociado con numerosos trastornos psiquiátricos y neurológicos como esquizofrenia, depresión, ansiedad, trastornos de comportamiento, trastornos obsesivos compulsivos, conducta agresiva, pánico, estrés y Alzheimer. Además, está relacionado con una mayor resistencia a los fármacos antipsicóticos y para el tratamiento de artritis reumatoide (aquellos con citosina en el genotipo). Los individuos que son heterocigotos (C/T), tienen mayor riesgo de artritis reumatoide y mayor resistencia al tratamiento con fármacos antipsicóticos. Cuando presenta mutación (T/T o A/A) se relaciona con un alto riesgo de padecer Alzheimer, depresión, pánico y estrés, además, de poseer una alta resistencia a los tratamientos antipsicóticos.

Estudios de investigación relacionados

Se ha demostrado que el gen *HTR2* se expresaba sólo a partir del alelo materno (Kato *et al.*, 1996). La interrupción global de la señalización de *HTR2A* en ratones, redujo la inhibición en los paradigmas de ansiedad por conflictos sin afectar los comportamientos condicionados por el miedo y la depresión (Weisstaub *et al.*, 2006). La restauración selectiva de la señalización de *HTR2A* en los comportamientos de los conflictos de la ansiedad, concluyó que sus hallazgos indican un papel específico para la función cortical de *HTR2A* en la modulación del conflicto de la ansiedad, en consonancia con los modelos de influencias corticales de arriba hacia abajo en la evaluación del riesgo (Weisstaub *et al.*, 2006).

Los pacientes con trastorno depresivo mayor cuyo tratamiento no tiene éxito con una medicación, a menudo obtienen una respuesta cuando se tratan con un antidepresivo diferente. Así que se buscaron predictores genéticos del resultado del tratamiento en 1.953 pacientes con trastorno depresivo mayor que fueron tratados con el antidepresivo Citalopram^R y fueron evaluados prospectivamente. Los autores detectaron una asociación significativa y reproducible entre el resultado del tratamiento y un marcador en el intrón 2 de *HTR2A*. Otros marcadores en *HTR2A*, también mostraron evidencia de asociación con el resultado del tratamiento en la muestra total. (McMahon *et al.*, 2006).

1.4.3. *HTR2C* (rs3813929)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs3813929	<i>HTR2C</i>	X	114584047	T/C	T	T= 0,1348/509	Cambio en el promotor (-32 pb del +1). Posible efecto transcripcional.

Tabla 6. Relevancia biológica de *HTR2C* (rs3813929).

- Genotipo silvestre: T/T
- Genotipo heterocigoto: T/C
- Genotipo mutante: C/C

Función

HTR2C (receptor de 5-hidroxitriptamina 2C) es de nuevo un receptor de la serotonina.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma X (Tabla 6).

Interpretación

El *HTR2C* ha sido relacionado con la obesidad y aumento de peso en respuesta a tratamientos antipsicóticos (neurolépticos) o antidepresivos, como consecuencia,

existe la propensión de padecer diabetes tipo II. Igualmente, ha sido vinculado a la predisposición de padecer trastornos depresivos y trastorno bipolar en mujeres. De la misma forma, se ha relacionado con el inicio de padecer alzheimer, esquizofrenia y alucinaciones visuales.

Por tanto, si el sujeto es heterocigoto implica un mayor riesgo a padecer trastornos del estado de ánimo (trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar en mujeres) y una mayor posibilidad de ganar peso con los tratamientos citados anteriormente que pueden conllevar al riesgo de padecer diabetes tipo II. En caso de ser homocigoto mutante, el riesgo es mucho mayor.

Estudios de investigación relacionados

La edición de mRNA del *HTR2C* genera hasta 24 isoformas del receptor diferentes. El grado de edición se correlaciona con la actividad funcional del receptor, de tal forma que las isoformas más altamente editadas exhiben menor función. En un análisis comparativo de la expresión génica y la metilación del ADN en la corteza prefrontal, se encontró una sobrerrepresentación de variantes de mRNA altamente editadas, que codificaban para receptores *HTR2C* hipoactivos, en los cerebros de víctimas de suicidio. El vínculo entre la edición de *HTR2C* y la expresión génica se interrumpió en las víctimas de suicidio, por lo que la función homeostática postulada de la edición de mRNA del *HTR2C* está desregulada en los individuos que se suicidan (Di Narzo *et al.*, 2014; Gurevich *et al.*, 2002).

INTRODUCCIÓN

La Clozapina^R y otros antipsicóticos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia son antagonistas del 5-HT_{2C}, lo que podría contribuir a la propensión del aumento de peso y del apetito después del tratamiento con fármacos en pacientes que presentaban un primer episodio de esquizofrenia (Reynolds *et al.*, 2002).

Otros estudios examinaron la asociación entre el aumento de peso inducido por la clozapina y el polimorfismo del receptor 5-HT_{2C} 759 C/T en 41 pacientes con esquizofrenia refractaria que fueron seguidos prospectivamente durante el tratamiento del fármaco. Se obtuvieron las mediciones de peso y altura antes de comenzar la clozapina y después de 6 meses de tratamiento. El alelo T tuvo efectos significativos sobre el índice de masa corporal (IMC), por tanto, los sujetos sin el alelo T tuvieron un mayor riesgo de aumento de peso bajo tratamiento con clozapina durante 6 meses en comparación con aquellos que tenían el alelo T (Miller *et al.*, 2005).

1.4.4. *HTR3B* (rs1176744)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs1176744	<i>HTR3B</i>	11	113932306	T/G	T	G= 0,3544/1775	Cambio codificante no sinónimo, Tyr60Ser, Tyr118Ser o Tyr129Ser dependiendo de la isoforma.

Tabla 7. Relevancia biológica de *HTR3B* (rs1176744).

- Genotipo silvestre: T/T
- Genotipo heterocigoto: T/G
- Genotipo mutante: G/G

Función

El *HTR3B* codifica una subunidad del receptor 5-HT₃. El alelo mutante supone una sustitución de una tirosina por una serina en la posición 129. Esto genera un aumento de la respuesta a la serotonina, lo cual puede significar un factor de protección contra el desarrollo de la depresión.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 11 (Tabla 7).

Interpretación

Las mutaciones de este gen predisponen a padecer trastornos depresivos, hiperactividad, déficit de atención, adicción al alcohol u otras drogas, trastornos alimentarios como la anorexia y bulimia nerviosas, y posibilidad de sufrir náuseas y vómitos al tratar la enfermedad del cáncer con opioides. Por tanto, si el individuo es heterocigoto la respuesta a la serotonina será mayor y la predisposición a padecer depresión será menor que si se posee mutación. En relación a la adicción de alcohol u

otras drogas, una alteración de este polimorfismo produce un aumento de los receptores 5-HT3 y una mayor capacidad de respuesta, lo que puede originar una mayor transmisión de dopamina con el consecuente riesgo de adicción. Lo mismo ocurriría con los trastornos alimentarios, la alteración de este gen aumenta la posibilidad de padecer anorexia y bulimia nerviosas.

Estudios de investigación relacionados

El receptor de la serotonina tipo 3 es el único subtipo de canal iónico en la familia de la serotonina. La serotonina media sus respuestas excitatorias más rápidas a través de estos receptores *HTR3* (Krzywkowski *et al.*, 2008).

Los análisis conductuales, neuroquímicos, electrofisiológicos y moleculares y los resultados de laboratorio, proporcionaron pruebas evidentes que racionalizaban la correlación entre la modulación del receptor de serotonina tipo 3 y el comportamiento depresivo en roedores. Este estudio concluyó que el receptor de serotonina tipo -3 podría ser candidato a un fármaco antidepresivo neuronal (Rajkumar y Mahesh, 2010).

1.4.5. *OPRM1* (rs1799971)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs1799971	<i>OPRM1</i>	6	154039662	A/G	A	G= 0,2234/1119	Cambio codificante no sinónimo, Asn40Asp, o Asn133Asp dependiendo de la isoforma.

Tabla 8. Relevancia biológica de *OPRM1* (rs1799971).

- Genotipo silvestre: A/A
- Genotipo heterocigoto: A/G
- Genotipo mutante: G/G

Función

Existen al menos 3 tipos de receptores opioides, mu, kappa y delta, cada uno con un perfil farmacológico distinto (Chen *et al.*, 1993). El gen *OPRM1* codifica para el *receptor opioide mu*, que es el principal lugar de acción para los opiáceos más comúnmente usados, incluyendo morfina, heroína, fentanilo y metadona. Además, es el receptor primario de los péptidos opioides endógenos beta-endorfina y las encefalinas (Bond *et al.*, 1998).

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 6 (Tabla 8).

Interpretación

El agonista prototípico para este receptor es un alcaloide del opio, la morfina. La posesión del alelo G provoca una sustitución de la asparagina 40 por un residuo de aspartato en la estructura del receptor. Los individuos que poseen al menos un alelo G, el receptor está caracterizado por una afinidad aumentada para sus agonistas y existe

el riesgo de caer en el alcoholismo ante excesivos estados de euforia provocados por el alcohol. No obstante, estos individuos suelen presentar mejores resultados clínicos en la terapia farmacológica con naltrexona que los individuos con el alelo silvestre.

Estos receptores provocan los conocidos efectos de la morfina: analgesia, sedación, reducción de presión arterial y euforia entre otros. Si el individuo es heterocigoto existe una predisposición a la necesidad de ingesta o administración de opioides exógenos para crear el estado de bienestar. Además, la respuesta a la heroína y la codeína también se ve influenciada por la naturaleza de este polimorfismo.

Estudios de investigación relacionados

Varios estudios han examinado una posible relación entre el polimorfismo rs1799971 del *OPRM1* y la dependencia de opioides. Varios estudios con una muestra poblacional n=9385, que incluyeron 4601 dependientes de opioides y 4784 controles, evaluaron la asociación del polimorfismo de rs1799971 con la susceptibilidad a opiáceos. El meta-análisis mostró una asociación significativa en los estudios globales bajo un modelo codominante, así como la susceptibilidad a la dependencia de opioides o la dependencia de heroína en los asiáticos, bajo un modelo dominante (Haerian, 2013).

1.4.6. TPH1 (rs1800532)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs1800532	<i>TPH1</i>	11	18026269	A/C	A	T= 0,3211/1608	Variante del intron 4. Posible efecto sobre maduración mRNA.

Tabla 9. Relevancia biológica de *TPH1* (rs1800532).

- Genotipo silvestre: A/A
- Genotipo heterocigoto: A/C
- Genotipo mutante: C/C

Función

Este gen codifica el enzima hidroxilasa, la proteína que cataliza el primer paso y que puede llegar a ser limitante en la biosíntesis de la serotonina.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 11 (Tabla 9).

Interpretación

Las mutaciones de este gen se han asociado con un riesgo elevado de una variedad de enfermedades y trastornos incluyendo esquizofrenia, ansiedad somática, trastorno depresivo mayor, rasgos relacionados con la ira, trastorno bipolar, comportamiento suicida, adicciones y otros. Si el individuo presenta mutación para este gen, los niveles de serotonina serán más bajos de lo normal y existirá predisposición a padecer las enfermedades citadas anteriormente.

Estudios de investigación relacionados

Se estudió este polimorfismo en 247 varones víctimas de suicidio violento y 320 controles de origen eslavo. La frecuencia del genotipo CC fue mayor en las víctimas de >65 años en comparación con los controles, mientras que no hubo diferencias entre las víctimas ≤ 65 . Los autores propusieron un posible efecto combinado del factor genético y los cambios fisiológicos debidos al envejecimiento sobre la predisposición al suicidio violento (Stefulj *et al.*, 2006).

La agresión y la ira se han relacionado con la depresión mientras que la supresión de la ira se ha relacionado con los síntomas somáticos de los trastornos somatoformes. Sin embargo, la relación entre la agresión o la ira y los genes en pacientes con depresión y trastornos somatoformes no está del todo clara. Se realizó un estudio para examinar el efecto de TPH1 sobre la agresión en trastornos depresivos y somatomorfos. Se concluyó que la agresión en pacientes con trastorno depresivo

mayor es más susceptible a un exceso de homocigotos CC que en pacientes con trastornos somotamorfos indiferenciados, aunque los dos trastornos son grupos de alto riesgo para la agresión (Koh *et al.*, 2012).

1.4.7. BDNF (rs6265)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs6265	<i>BDNF</i>	11	27658369	G/A	G	T= 0,2013/1008	Cambio codificante no sinónimo, Val66Met, Val74Met, Val81Met o Val148Met dependiendo de la isoforma.

Tabla 10. Relevancia biológica de *BDNF* (rs6265).

- Genotipo silvestre: G/G
- Genotipo heterocigoto: G/A
- Genotipo mutante: A/A

Función

Codifica para un factor neurotrófico cerebral. El alelo G (el más común) codifica la valina mientras que el A codifica la metionina.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 11 (Tabla 10).

Interpretación

La mutación está relacionada con una predisposición a padecer un descenso en la actividad cerebral y la dificultad en el aprendizaje de habilidades motoras. Además, el alelo A (metionina) se asocia con introversión y también puede ser un protector contra la depresión.

Estudios de investigación relacionados

El *BDNF* es un factor de prosupervivencia inducido por neuronas corticales que es necesario para la supervivencia de neuronas estriadas en el cerebro (Zuccato *et al.*, 2001).

En un estudio se examinó los efectos de rs6265. Los resultados demostraron un papel para *BDNF* V66M en la memoria humana y la función del hipocampo. Se sugirió que V66M ejerce estos efectos por el impacto del tráfico intracelular y la actividad dependiente de la secreción de *BDNF* (Egan *et al.*, 2003).

Los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo experimentan pensamientos intrusivos y repetitivos (compulsiones), reduciendo así la ansiedad psíquica producida por esta obsesión. Se evaluó la posible relación entre el gen *BDNF* y la susceptibilidad a padecer este trastorno. Los resultados revelaron evidencias significativas de asociación con la enfermedad para todos los marcadores de *BDNF* probados (Hall *et al.*, 2003).

La correlación entre el factor neurotrófico derivado del cerebro plasmático y la función cognitiva en el trastorno bipolar es modulada por el polimorfismo *BDNF* V66M, para llegar a esta conclusión, se exploró el efecto de *BDNF* V66M en la correlación entre los cambios en los niveles de plasma con la función cognitiva y la calidad de vida después de 12 semanas de tratamiento para trastorno bipolar (Lee *et al.*, 2016).

1.4.8. *SLC18*

Las aminas con carga positiva son transportadas por miembros de la familia *SLC18* que utilizan, en todos los casos, un gradiente electroquímico a través de la membrana vesicular establecida por el bombeo de protones en la vesícula a través de una ATPasa vacuolar. Los miembros de la familia *SLC18* se han convertido en marcadores histoquímicos importantes para la codificación química en tejidos y células neuroendocrinas (Eiden, 2004). Los miembros de la familia *SLC18* transportan de forma activa los neurotransmisores liberados en vesículas sinápticas y otros tipos de vesículas secretoras. Así, desempeñan esta función para la acetilcolina (*SLC18A3*, el transportador vesicular de acetilcolina) y monoaminas tales como dopamina y serotonina (*SLC18A1* y *SLC18A2*, los transportadores de monoamina vesicular). Los polimorfismos en *SLC18A1* y *SLC18A2* pueden conferir riesgo para algunos trastornos neuropsiquiátricos (Lawal, H.O. y Krantz, D.E., 2013).

1.4.8.1. SLC18A1 (rs1390938)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs1390938	SLC18A1	8	20179202	G/A	G	A= 0,2558/1281	Cambio codificante no sinónimo, Ile136Thr.

Tabla 11. Relevancia biológica de SLC18A1 (rs1390938).

- Genotipo silvestre: G/G
- Genotipo heterocigoto: G/A
- Genotipo mutante: A/A

Función

Este gen codifica para el transportador vesicular de monoaminas, conocido también como *VMAT1* (transportador de monoamina vesicular 1). Este transportador está formado por 525 aminoácidos y actúa acumulando monoaminas citosólicas en el interior de las vesículas, gracias al gradiente de protones continuo que se crea a través de la membrana vesicular. Su función es esencial para una correcta actividad de los sistemas monoaminérgicos.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 8 (Tabla 11).

Interpretación

Los desequilibrios de este gen están relacionados con afecciones neuropsiquiátricas graves. Las mutaciones dan lugar a una predisposición de sufrir estas afecciones graves y trastornos de ansiedad.

1.4.8.2. *SLC18A1* (rs2270641)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs2270641	<i>SLC18A1</i>	8	20180955	T/G	T	G= 0,2462/1233	Cambio codificante no sinónimo, Thr4Pro.

Tabla 12. Relevancia biológica de *SLC18A1* (rs2270641).

- Genotipo silvestre: T/T
- Genotipo heterocigoto: T/G
- Genotipo mutante: G/G

Función

El transportador vesicular de monoaminas *SLC18A1* o VMAT1 está involucrado en el transporte vesicular presináptico de neurotransmisores de tipo monoaminas, como se ha mencionado anteriormente.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 8 (Tabla 12).

Interpretación

Parece tener un papel importante en la etiología de la esquizofrenia. Los estudios realizados afirman que se necesita más investigación al respecto para confirmar este efecto y para dilucidar el papel de este gen en la fisiología del SNC junto con su involucramiento en el origen genético de la esquizofrenia. Las variaciones en este gen confieren a los descendientes europeos una mayor susceptibilidad a padecer esquizofrenia y, también, trastorno bipolar. Por tanto, los individuos que presentan mutación (G/G) tienen un mayor riesgo de padecer estas enfermedades.

1.4.8.3. *SLC18A2* (rs363371)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs363371	<i>SLC18A2</i>	10	117226885	G/A	G	A= 0,2646/1325	Cambio intergénico a 14 Kb del promotor. Posible efecto transcripcional

Tabla 13. Relevancia biológica de *SLC18A2* (rs363371).

- Genotipo silvestre: G/G
- Genotipo heterocigoto: G/A
- Genotipo mutante: A/A

Función

Este gen sintetiza la proteína SLC18A2 (siglas en inglés “Solute Carrier family 18 (vesicular monoamine), member 2”) un componente de membrana de las vesículas

sinápticas, cuya función consiste en introducir monoaminas (histamina, dopamina, serotonina o noradrenalina) en las vesículas sinápticas desde el citosol, utilizando para ello el gradiente de protones existente a través de la membrana vesicular. La función de este gen es similar al anterior.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 10 (Tabla 13).

Interpretación

La alteración de este gen da lugar a trastornos del comportamiento y síntomas psiquiátricos, así como también se ha demostrado una disminución de este transportador en individuos con la enfermedad de Parkinson. Además, se ha observado que el alelo -14234G (rs363371) en la región promotora, supone un factor de protección frente al alcoholismo. Por consiguiente, si el individuo presenta mutación para este gen tiene predisposición a padecer enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, trastornos del comportamiento y una incorrecta degradación de determinados compuestos.

Estudios de investigación relacionados

La función adecuada del transportador de monoamina vesicular es esencial para la correcta actividad de los sistemas monoaminérgicos que se relacionan con varios trastornos neuropsiquiátricos humanos. El transportador es muy importante

para la acción de los fármacos, incluyendo la Reserpina^R y la Tetrabenazina^R (Peter *et al.*, 1993).

1.4.9. COMT

1.4.9.1. COMT (rs6269)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs6269	COMT	22	19962429	G/A	G	G= 0,3568/1787	Cambio en el 5'UTR (-99 bp del ATG). Posible efecto sobre la estabilidad del mRNA.

Tabla 14. Relevancia biológica de COMT (rs6269).

- Genotipo silvestre: G/G
- Genotipo heterocigoto: G/A
- Genotipo mutante: A/A

Función

Este gen codifica el enzima catecol-O-metiltransferasa que cataliza la transferencia de un grupo metilo de la S-adenosilmetionina a catecolaminas, incluidos los neurotransmisores dopamina, epinefrina y norepinefrina. Esta metilación se produce en una de las principales vías de degradación de los neurotransmisores de catecolaminas.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 22 (Tabla14).

Interpretación

El gen *COMT* es importante en el metabolismo de medicamentos catecolamínicos utilizados en el tratamiento de la hipertensión, el asma y la enfermedad de Parkinson. Los efectos mutacionales de este gen pueden influenciar en el estado de enfermedad y respuesta a la Risperidona^R en enfermos de esquizofrenia. Los factores genéticos pueden contribuir a las diferencias individuales en la sensibilidad al dolor, riesgo para el desarrollo de las condiciones clínicas del dolor y la eficacia de tratamientos para el dolor. La frecuencia de las variaciones genéticas asociadas con baja actividad de la enzima *COMT*, es significativamente mayor en los pacientes con fibromialgia que en individuos sanos.

1.4.9.2. *COMT* (rs4633)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs4633	<i>COMT</i>	22	19962712	C/T	C	T= 0,3716/1861	Cambio codificante sinónimo (His62His), posible efecto sobre maduración mRNA

Tabla 15. Relevancia biológica de *COMT* (rs4633).

- Genotipo silvestre: C/C
- Genotipo heterocigoto: C/T
- Genotipo mutante: T/T

Función

Es una variante en el codón 62 del gen *COMT*, sin embargo, no cambia la secuencia de aminoácidos de la proteína.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 22 (**Tabla 15**).

Interpretación

Alteraciones en este gen provocan que no se produzca la inactivación de estos neurotransmisores, por lo que la dopamina aumenta pudiendo producir esquizofrenia. Por consiguiente, la mutación en este gen indica la predisposición a padecer esta enfermedad, además, la mutación se ha relacionado con el padecimiento de cáncer endometrial.

1.4.9.3. COMT (rs4818)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs4818	COMT	22	19963684	G/C	G	G= 0,2969/1487	Cambio codificante sinónimo (Leu86Leu, Leu136Leu o Leu174Leu, dependiendo de la isoforma). Posible efecto sobre maduración mRNA

Tabla 16. Relevancia biológica de COMT (rs4818).

- Genotipo silvestre: G/G
- Genotipo heterocigoto: G/C
- Genotipo mutante: C/C

Función

Como se ha citado anteriormente, este gen codifica para la catecol-O-metiltransferasa, una de varias enzimas que degradan catecolaminas como dopamina, adrenalina y noradrenalina.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 22 (**Tabla 16**).

Interpretación

La mutación de este polimorfismo se asocia al riesgo de padecer trastorno depresivo mayor, esquizofrenia, comportamientos suicidas y peor respuesta al tratamiento en pacientes esquizofrénicos.

1.4.9.4. *COMT* (rs4680)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs4680	<i>COMT</i>	22	19963748	G/A	G	A= 0,3692/1849	Cambio codificante no sinónimo, Val108Met, Val158Met o Val196Met dependiendo de la isoforma.

Tabla 17. Relevancia biológica de *COMT* (rs4680).

- Genotipo silvestre: G/G
- Genotipo heterocigoto: G/A
- Genotipo mutante: A/A

Función

EL SNP rs4680 genera sustitución de la base G por la A tiene como resultado un aminoácido distinto en el codón 158. El alelo A (Met), se asocia a caracteres más exploratorios y, funcionalmente, a una menor actividad enzimática que el alelo contrario.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 22 (Tabla 17).

Interpretación

Las alteraciones de este gen están asociadas con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia, cáncer endometrial y aumento de sensibilidad al dolor entre otros. El alelo mutado presentó un mayor riesgo a padecer esquizofrenia con el consumo de cannabis. Además, el genotipo mutante predispone a padecer cáncer de mama.

Estudios de investigación relacionados

La *COMT* (catecol-O-metiltransferasa) es una de las varias enzimas que degradan las catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina) en los seres humanos. La catecol-O-metiltransferasa se encuentra codificada por el gen *COMT* (Grossman, 1992).

En determinadas enfermedades médicas, la regulación de las catecolaminas puede estar alterada, para ello, se han desarrollado varios fármacos terapéuticos que hacen diana sobre la *COMT* con el objetivo de alterar su actividad y así modificar la biodisponibilidad de las mismas (Tai y Wu, 2002).

INTRODUCCIÓN

En un estudio se asoció la variante genética de la *COMT* con la disminución de los síntomas de afecto positivo en adultos chinos. Los síntomas de depresión se midieron usando la Escala de Depresión de Estudios Epidemiológicos (CES-D). Participaron un total de 326 adultos chinos que sufrieron el terremoto de Wenchuan en 2008 y niños perdidos durante el desastre. Aunque la variante genética Val158Met no estaba asociada con síntomas de depresión total, se correlacionó significativamente con la disminución de los síntomas de afecto positivo de la depresión en varones. Por tanto, se concluyó que la *COMT* podía desempeñar un papel importante en el desarrollo de la depresión y así contribuir a la expresión de los síntomas específicos del sexo en la depresión y al conocimiento de la base genética existente (Cao *et al.*, 2014).

1.4.10. MAOA

1.4.10.1. MAOA (rs3788862)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs3788862	MAOA	X	43658116	A/G	A	A= 0,4135/1561	Variante del intron 2. Posible efecto sobre maduración del mRNA.

Tabla 18. Relevancia biológica de MAOA (rs3788862).

- Genotipo silvestre: G/G
- Genotipo heterocigoto: G/A
- Genotipo mutante: A/A

Función

Como se ha citado anteriormente, este gen sintetiza la isoenzima A de la monoamino oxidasa, la cual se expresa en la membrana mitocondrial externa. Esta enzima se encarga del catabolismo de las monoaminas como son la dopamina, la norepinefrina y la serotonina.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma X (Tabla 18).

Interpretación

Mutaciones en este gen están relacionadas con el síndrome de Brunner. Igualmente, el alelo mutado se relaciona con la predisposición a padecer dolor agudo en pacientes en estado postoperatorio.

1.4.10.2. MAOA (rs979605)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs979605	MAOA	X	43742116	C/T	C	A= 0,4376/1652	Variante del intron 14. Posible efecto sobre maduración del mRNA.

Tabla 19. Relevancia biológica de MAOA (rs979605).

INTRODUCCIÓN

- Genotipo silvestre: C/C
- Genotipo heterocigoto: C/T
- Genotipo mutante: T/T

Función

Descrito en el apartado anterior.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma X (Tabla 19).

Interpretación

La actividad trombocítica de esta enzima está relacionada con los niveles de metabolitos de serotonina en líquido cefaloraquídeo, y ha sido asociada a numerosos trastornos psiquiátricos. Además, se ha observado que mujeres con trastornos depresivos presentaban una mayor actividad trombocítica de la MAOA. Una disminución de la actividad de la MAOA causada por mutaciones, está asociada a comportamientos violentos, criminales o impulsivos.

1.4.11. MAOB (rs3027452)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs3027452	MAOB	X	43798542	G/A	G	A= 0, 1433/541	Variante del intron 10. Posible efecto sobre maduración del mRNA.

Tabla 20. Relevancia biológica de MAOB (rs3027452).

- Genotipo silvestre: G/G
- Genotipo heterocigoto: G/A
- Genotipo mutante: A/A

Función

La proteína codificada por este gen pertenece junto con la MAOA a la familia de la flavina-monoamina oxidasa. Esta enzima está localizada en la membrana mitocondrial externa que cataliza la desaminación oxidativa de aminas biogénicas y xenobióticas, jugando un papel importante en el metabolismo de las aminas neuroactivas y vasoactivas en el SNC y en los tejidos periféricos. Esta proteína/amina oxidasa degrada preferentemente benzilaminas y feniletilaminas. Además, este gen es importante en el metabolismo oxidativo de neurotransmisores como la dopamina.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado también en el cromosoma X (Tabla 20).

Interpretación

La regulación anormal de la MAO en el organismo, se ha asociado con depresión, abuso de sustancias, trastorno por déficit de atención y maduración sexual irregular. Este gen también está implicado en la etiología de la enfermedad de Parkinson. Por tanto, las mutaciones conllevan a tener una predisposición a padecer las enfermedades y trastornos citados anteriormente.

Estudios de investigación relacionados

MAOA y MAOB son dos isoenzimas de la familia monoamina oxidasa que están estrechamente unidas en orientación opuesta al cromosoma X y se expresan en la membrana mitocondrial externa. La MAOA tiene especial afinidad por la serotonina, norepinefrina y dopamina como sustratos, mientras que la MAOB lo tiene por la feniletilamina. Los bajos niveles de actividad de la MAO y las mutaciones en el gen MAOA se han asociado con un comportamiento violento, criminal o impulsivo (Chen *et al.*, 2004).

La MAOA está presente en los trofoblastos y la MAOB en las plaquetas, sin embargo, los fibroblastos cutáneos cultivados muestran ambas. La enzima MAOA es crítica en el metabolismo neuronal de los transmisores de catecolamina e indolamina, por lo que los fibroblastos son las únicas células de seres vivos que pueden usarse para evaluar la actividad de MAOA en poblaciones humanas. El nivel de actividad de MAOB en plaquetas y linfocitos no revela la actividad de MAOA (Castro *et al.*, 1980).

INTRODUCCIÓN

Se investigó la interacción entre el tabaquismo y un polimorfismo genético del gen *MAOB* con relación al riesgo de la enfermedad de Parkinson. Fumar elevó el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson en individuos con el alelo G (Chedckoway *et al.*, 1998).

Los niveles elevados de MAOB en el cerebro están asociados con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (Saura *et al.*, 1994 y Mallajosyula *et al.*, 2009). Los niveles de MAOB aumentan con la edad influyendo en el deterioro cognitivo relacionado con edad natural y la probabilidad de desarrollar enfermedades neurológicas más tarde. Los polimorfismos más activos del gen se han relacionado con la emotividad negativa, y se cree que es un factor latente en la depresión (Dlugos *et al.*, 2009).

La carencia del gen *MAOA* está asociada con el retraso mental y anomalías de comportamiento en los humanos, sin embargo, la carencia del gen *MAOB* no se relaciona con irregularidades, excepto elevadas concentraciones de fenetilamina en orina (Lenders *et al.*, 1996 y Miller, 2011).

1.4.12. OXTR (rs2254298)

SNP ID	Gen	Cr.	Posición Hg18	Cambio	Alelo ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs2254298	OXTR	3	8760542	G/A	G	A= 0, 2071/1037	Variante del intron 3. Posible efecto sobre maduración del mRNA.

Tabla 21. Relevancia biológica de OXTR (rs2254298).

- Genotipo silvestre: G/G
- Genotipo heterocigoto: G/A
- Genotipo mutante: A/A

Función

Este gen codifica para el receptor de la oxitocina. El gen *OXTR* codifica el receptor de la oxitocina que pertenece a la familia de receptores transmembrana de 7 dominios acoplados a proteína G (Kimura *et al.*, 1992). La actividad de este receptor está mediada por proteínas G que activan una fosfatidilinositol-calcio en un sistema de segundo mensajero.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 3 (Tabla 21).

Interpretación

Los receptores de la oxitocina median el parto y la lactancia. Éstos están relacionados estrechamente con receptores de la vasopresina (AVPR1A) y podrían estar vinculados con la generosidad y comportamiento altruista. Los receptores de oxitocina también están muy extendidos en todo el SNC y modulan una gran variedad de comportamientos. Estos incluyen las respuestas al estrés y la ansiedad, la memoria social y el reconocimiento, unión y los comportamientos sexuales de la madre.

Los individuos con mutaciones en este gen presentan un mayor riesgo de no tener respuestas adecuadas ante el estrés y ansiedad, igualmente, el receptor de la oxitocina podría estar alterado causando problemas en el parto y/o lactancia.

Estudios de investigación relacionados

El polimorfismo rs2254298 interviene potencialmente con el riesgo familiar de psicopatología para pronosticar los síntomas de depresión y ansiedad en adolescentes. Tras un estudio realizado a 92 adolescentes de género femenino, que eran heterocigotas para el polimorfismo de *OXTR* rs2254298, hijas de madres que sufrían trastorno depresivo mayor recurrente, revelaron los niveles más altos de síntomas de depresión, ansiedad física y ansiedad social (Thomson *et al.*, 2010). Así mismo, la variación rs2254298 se vincula con la sociabilidad, volumen de la amígdala cerebral y el riesgo diferencial para trastornos psiquiátricos como autismo, depresión y trastornos de ansiedad, dependiendo de la calidad de las experiencias ambientales tempranas vividas (Brüne, 2012).

1.4.13. *NPSR1* (rs324981)

SNP ID	Gen	Cr	Posicion Hg18	Cambio	Alelo Ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs324981	<i>NPSR1</i>	7	34784888	T/A	T	A= 0,4622/ 1006	Cambio codificante no sinónimo, Asn96Ile o Asn107Ile, dependiendo de la isoforma

Tabla 22. Relevancia biológica de *NPSR1* (rs324981).

- Genotipo silvestre: T/T
- Genotipo heterocigoto: T/A
- Genotipo mutante: A/A

Función

Rs324981 corresponde a un SNP en el gen *NPSR1* que codifica para el receptor del neuropéptido S (NPS). Este neuropéptido se relaciona con el mantenimiento de la vigilia, ciertos estados de ansiedad, apetito, aprendizaje y memoria. El receptor para el NPS podría ser diana en los tratamientos para la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, así como para el insomnio y la ansiedad. Se relaciona con el asma, trastornos de pánico y con respuesta de la amígdala basolateral a los estímulos adversos.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 7 (Tabla 22).

Interpretación

Los individuos con alelo A, codifican en el codón 107 para una asparagina mientras que aquellos con alelo T codifican para una isoleucina. El alelo T implica que el gen *NPSR1* es más activo y está asociado a procesos de sensibilidad a la ansiedad, pánico y asma. También se ha descrito su influencia sobre los patrones del sueño. Por tanto, una disminución de la actividad de este gen causada por mutaciones, está asociada a los problemas citados y existe una mayor predisposición a padecerlos.

Estudios de investigación relacionados

Hace poco, se ha evidenciado que *NPSR1* presenta una asociación con la impulsividad relacionada con rasgos psicopatológicos. En un estudio de 2015 se analizó la asociación de este genotipo con los síntomas de impulsividad y trastorno por déficit de atención/hiperactividad. La conclusión confirmó que el alelo T, se asociaba con mayor impulsividad y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) (Laas, *et al.* 2015).

En otro estudio se ha demostrado que el sistema de neuropéptidos S (NPS), tiene un papel fundamental en la mediación de la excitación y se asocia con trastorno de ansiedad/pánico. Se investigó el impacto de la variación genética del receptor neuropeptidico S en los patrones de atención neural. Los homocigotos mostraron mayores activaciones en comparación con los portadores del alelo A (Neufang, *et al.*, 2015).

1.4.14. AVPR1B (rs28632197)

SNP ID	Gen	Cr	Posición Hg18	Cambio	Alelo Ancestral	Frecuencia alélica/n	Relevancia biológica
rs28632197	AVPR1B	1	206110373	G/A	G	A=0,1183/ 1006	Cambio codificante no sinónimo, Arg364His

Tabla 23. Relevancia biológica de AVPR1B (rs28632197)

- Genotipo silvestre: G/G
- Genotipo heterocigoto: G/A
- Genotipo mutante: A/A

Función

Este gen codifica para el receptor “arginina vasopresina” que aparece fundamentalmente en la pituitaria, donde la vasopresina ejerce su función haciendo que aumente la vasoconstricción y la liberación de la hormona ACTH, que actuará sobre las glándulas suprarrenales liberando cortisol, etc. Los individuos con alelo G tienen en el codón 364 una arginina y los que tienen alelo A, poseen una histidina.

Ubicación

El gen humano que codifica este receptor ha sido localizado en el cromosoma 1 (Tabla 23).

Interpretación

Se expresa en altos niveles en adenomas secretores de ACTH pituitaria, así como en los carcinoides bronquiales responsables del síndrome de ACTH ectópico. Algunos estudios relacionan la mutación de este gen con la aparición de trastornos afectivos, trastornos de ansiedad/pánico, conductas adictivas, alcoholismo, conducta bipolar; desórdenes conductuales por lo general. Si el individuo presenta mutación, tendría una predisposición a padecer estos desórdenes, además de presentar riesgo de sufrir el síndrome de ACTH (Síndrome de Cushing).

Estudios de investigación relacionados

Se realizó un estudio cuyo objetivo consistía en evaluar los efectos principales de los polimorfismos correspondientes a los genes AVPR1A (rs11174811) y AVPR1B (rs28632197, rs33911258). Se concluyó el efecto de varios factores ambientales como raza y fecha de nacimiento sobre la asociación de estos genes y los rasgos de la personalidad (Kazantseva, *et al.*, 2014).

Estudios en animales han sugerido que la hormona liberadora de corticotropina y la hormona arginina vasopresina también llamada antidiurética, contribuyen al comportamiento de la ansiedad. Los datos obtenidos del estudio sugieren que el gen AVPR1B, alteran la susceptibilidad al trastorno de pánico (Keck, *et al.*, 2008).

INTRODUCCIÓN

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

El sistema de neurotransmisión está regulado por la conformación genética de cada individuo y su interacción con el ambiente. En el presente trabajo, proponemos que los diversos polimorfismos genéticos de los sistemas de neurotransmisión y neuroendocrino son claves en el estado psicológico/anímico de cada sujeto.

2.2. OBJETIVOS

Determinar el grado de influencia de los polimorfismos implicados en los sistemas de neurotransmisión y neuroendocrino en el estado de ánimo de un grupo de sujetos sanos y de edad homogénea.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo y transversal sobre un grupo poblacional representativo del área de Málaga.

3.2. SUJETOS DE ESTUDIO

Los sujetos de estudio de esta investigación fueron 668 alumnos estudiantes de Medicina de la Universidad de Málaga que decidieron de forma voluntaria participar en el estudio, con la única condición a cumplir de que estuviesen sanos. Se tomaron las siguientes variables demográficas: peso, altura, edad, sexo y si, en la actualidad, tomaban algún tratamiento farmacológico especificando cuál o cuáles.

Esta investigación se llevo a cabo con la aprobación del Comité Ético de la Universidad de Málaga y todos los alumnos firmaron un consentimiento informado que aparece en el **anexo 8.3**. Este trabajo se realizó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki.

3.3. EVALUACIÓN CLÍNICA

3.3.1. Criterios de inclusión y exclusión

Para formar parte del estudio, el único requisito fue que el sujeto estuviese sano sin enfermedad psiquiátrica aparente.

3.4. DESCRIPCIÓN Y OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables que se analizaron en el estudio fueron de tipo genético: Polimorfismos de los sistemas neurotransmisor (**HTR1A** rs6295; **HTR2A** rs6313; **HTR2C** rs3813929; **HTR3B** rs1176744; **TPH1** rs1800532; **SLC18A1** rs1390938, rs2270641; **SLC18A2** rs363371; **COMT** rs6269, rs4633, rs4818, rs4680; **MAOA** rs3788862, rs979605; **MAOB** rs3027452) y neuroendocrino (**AVPR1B** rs28632197; **OPRM1** rs1799971; **BDNF** rs6265; **OXTR** rs2254298; **NPSR1** rs32498).

Los sujetos de estudio realizaron dos tests: el cuestionario de salud general de Goldberg y el test de POMS. El cuestionario de salud general de Goldberg está sugerido para la valoración de la salud mental. Se trata de un cuestionario autoadministrado de 28 ítems divididos en 4 subescalas: A (síntomas somáticos), B (ansiedad e insomnio), C (disfunción social) y D (depresión grave). Su respuesta debe abarcar las últimas semanas. En el presente estudio, también se han analizado las propiedades psicométricas de la versión en castellano del cuestionario POMS, compuesto por 48 ítems, referidos a 6 estados afectivos: Depresión, Tensión, Cólera, Vigor, Fatiga y Amistad; se midieron seis dimensiones de estado de ánimo (tensión/ansiedad, depresión/melancolía, odio/hostilidad/angustia, vigor/actividad, fatiga/inercia y amistad/comprensión), prescindiéndose de la dimensión confusión.

3.5. DESCRIPCIÓN DE LOS GENES ESTUDIADOS

Tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva, se seleccionó el conjunto de genes cuya implicación en los fenómenos relacionados con los sistemas neurotransmisor y neuroendocrino resultaran relevantes para la defensa de esta tesis doctoral. Para tener una visión global de los vínculos e interacciones entre los distintos genes, se introdujeron en la plataforma STRING, base de datos que nos proporciona una visión general de la interacciones directas e indirectas entre genes, además, de un análisis detallado de las rutas bioquímicas más representativas siguiendo los principios de ontología genética (*Gene Ontology, GO*) y las rutas KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) (**Figura 4**).

MATERIAL Y MÉTODOS

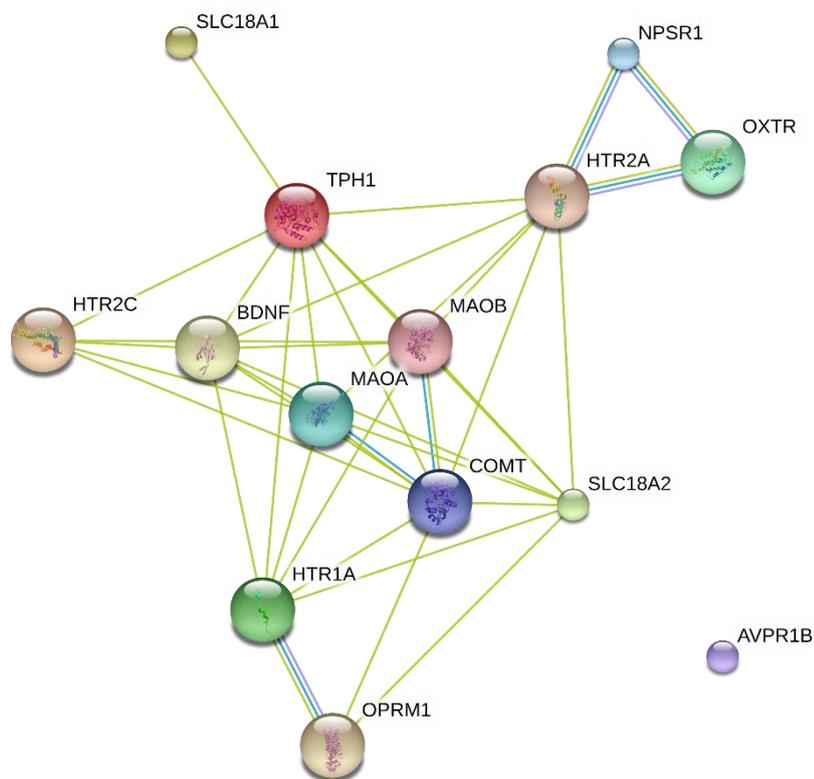


Figura 4. Análisis de redes entre los genes propuestos para el estudio. El tamaño de los nodos es proporcional al conocimiento tridimensional de la estructura 3D de la proteína. Las interacciones en **azul** indican aquellas que han sido constatadas, extraídas de distintas bases de datos. Las **rosas**, aquellas que han sido determinadas experimentalmente. En **verde**, se representan interacciones predichas por ser genes vecinos. En **rojo**, si se han generado fusiones génicas, en **verde claro**, si han sido descritas por búsquedas de texto en la literatura. En negro, si son proteínas que se co-expresan. En **morado**, si las dos proteínas tienen un alto grado de homología.

Son un total de 14 genes (nodos) que generan, según los parámetros que tiene STRING cargados por defecto, un parámetro de fiabilidad de la interacción y valor de corte “clustering core” de 0,707, con 39 interacciones en la red. En principio, la mayoría son generadas por “textmining”, es decir, que ambas palabras salen juntas en la literatura científica.

De acuerdo con estos criterios, el STRING encuentra un enriquecimiento en las siguientes rutas bioquímicas de acuerdo a los principios de ontología y las rutas KEGG. En la **tabla 24** se enumera la ruta, una descripción, el número de nodos (genes) y el *P*-value “False Discovery Rate” que evidencia lo significativo que es el enriquecimiento de este criterio dentro del set de genes que hemos consultado. El análisis de enriquecimiento funcional para “Gene Ontology” o KEGG es esperable a la selección de los genes escogidos, más aún, al comprobar que el principal canal de interacciones entre los genes se produce en la concurrencia de los genes en textos científicos.

Procesos Biológicos (GO)			
Identificador	Ruta	Número	FDR
GO:0007268	Transmisión sináptica	8	6.96e-06
GO:0042420	Proceso catabólico dopamina	3	8.14e-06
GO:0042493	Respuesta a la droga	7	8.14e-06
GO:0044708	Comportamiento de un solo organismo	7	8.14e-06
GO:0051046	Regulación de secreción	8	8.14e-06
Función Molecular (GO)			
Identificador	Ruta	Número	FDR
GO:0051378	Unión a la serotonina	3	4.4e-05
GO:0004993	Actividad receptor serotonina	3	0.000237
GO:0071886	Unión de 1-(4-yodo-2,5-dimetoxifenil) propano-2-amina	2	0.000447
GO:0005000	Actividad receptor vasopresina	2	0.00356
GO:0008131	Actividad amina-primaria oxidasa	2	0.00356
Rutas según KEGG			
Identificador	Ruta	Número	FDR
04726	Sinapsis serotoninérgica	8	4.2e-13
05030	Adicción a la cocaína	5	1.81e-08
04080	Neuroactividad interacción ligando-receptor	6	1.04e-06
04728	Sinapsis dopaminérgica	5	1.04e-06
05034	Alcoholismo	5	1.37e-06
05031	Adicción anfetaminas	4	4.34e-06
00350	Metabolismo tirosina	3	8.02e-05
00380	Metabolismo triptófano	3	8.24e-05

Tabla 24. Enumeración de la ruta bioquímica, descripción, número de nodos y *P*-value que indica el enriquecimiento de la misma dentro del set de genes estudiados.

Los detalles sobre cada uno de los genes se han descrito en la introducción.

3.6. DETERMINACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS

3.6.1. Extracción de ADN

La extracción de ADN se llevó a cabo mediante la técnica de **salting-out** (Miller, Dykes & Polesky, 1988).

A continuación se detalla brevemente el protocolo realizado con las muestras de saliva obtenidas:

- **Preparación de la muestra e identificación**

1. Registro de la muestra con el número de identificación correspondiente en la base de datos.
2. Centrifugar la muestra de saliva a 13.000 rpm durante 10 minutos.
3. Descartar sobrenadante.
4. Añadir al pellet obtenido Tris ClH 1 M, EDTA 100 mM con SDS 1%: 0,6 mL, Tris ClH 1 M, EDTA 100 mM: 0,6 mL y Proteinasa K: 40 μ l.
5. Incubar a 55 °C toda la noche en proceso de agitación.

- **Extracción ADN (Salting Out)**

- *Precipitación salina en frío:*

En esta etapa se precipitan los restos celulares. Se realiza en frío introduciendo los microtubos en hielo y añadiendo una solución salina (NaCl 6M).

1. Añadir 320 μ L de NaCl 6 M (solución de precipitación), agitar los microtubos e introducir en frío durante 10 minutos.

2. Centrifugar durante 3 minutos a 4 °C a 13.000 rpm.
3. Pasar el sobrenadante a un nuevo microtubo, el ADN está en la solución.
4. Repetir la operación.

— *Precipitación del ADN con isopropanol*

1. Añadir 600 µL de isopropanol y mantener durante 10 minutos a temperatura ambiente. Mezclar suavemente.
2. Centrifugar durante 3 minutos a 4 °C a 13.000 rpm.
3. Retirar el sobrenadante, el pellet es el ADN precipitado.

— *Etanol (EtOH) 70 %*

1. Añadir 500 µL de EtOH 70 % en frío. Mezclar suavemente.
2. Centrifugar durante 3 minutos a 4 °C a 13.000 rpm.
3. Retirar el máximo posible de EtOH y secar muy bien antes de la elución.

— *Elución en agua*

1. Añadir 200 µL de agua libre de nucleasas a 55°C y dejar media hora en incubación. Después se mantendrá en agitación a 37°C a 600 rpm durante una hora.

3.6.2. Análisis de calidad ADN extraído

Una vez extraído el ADN, se llevó a cabo un análisis de calidad del mismo donde se determinaron concentración y pureza. La cuantificación del ADN se basó en medidas de absorbancia mediante espectrofotometría utilizando el espectro de luz ultravioleta. La concentración de ácidos nucleicos se determinó midiendo a 260 nm y comparando con el blanco. Para realizar este trabajo se utilizó el espectrofotómetro de

amplio espectro *NanoDrop*[®], que mide muestras de 1 μ L con alta precisión y reproducibilidad mediante métodos de tensión superficial.

Dado que la absorbancia máxima de las soluciones de ADN y ARN corresponde a 260 nm y la de las soluciones de proteínas es a 280 nm, y los restos de sales y otras impurezas a 230 nm, los cocientes (A_{260}/A_{280}) proporciona una estimación del grado de pureza de los ácidos nucleicos frente a proteína, y de (A_{260}/A_{230}) de pureza frente a impurezas. Consideramos una extracción lo suficientemente pura para el análisis de polimorfismos cuando los valores de los ambos cocientes fueron superiores a 1,8.

3.6.3. Determinación de los polimorfismos genéticos a estudiar

El análisis de SNPs se realizó mediante la técnica de **microarray** *TaqMan*[®] *Open Array Genotyping System*, de la casa comercial Applied Biosystems. Los resultados obtenidos fueron posteriormente procesados mediante el programa informático *TaqMan Genotyper*[®] *Software*.

TaqMan[®] *Open Array Genotyping System (Applied Biosystems)* es una plataforma de genotipado de SNPs compuesta por un cargador automático de muestras, un termociclador específico para amplificación en arrays y un sistema de toma de imagen que captura la señal fluorescente de la sonda. Esta plataforma permite el genotipado masivo de SNPs combinando la química *TaqMan*[®] y la nanofluídica en un soporte o array dividido en 48 sub-arrays compuestos por 64 orificios. Así, el array cuenta con 3072 orificios (capacidad de 33 nl retenido por capilaridad) que permite la obtención simultánea de 3072 genotipos. En dichos

orificios se ubican las sondas específicas (previamente seleccionadas por el usuario y sintetizadas por la casa comercial) y se llevan a cabo las reacciones TaqMan® específicas.

Para extraer la información de genotipos se utilizó *TaqMan Genotyper® Software*, que permite interpretar los datos de fluorescencia de sondas Taqman por RT-PCR para convertirlos en genotipo. El flujo de trabajo consistió en la mezcla de las muestras con *TaqMan® OpenArray® Genotyping Master Mix*, el producto se cargó sobre la placa de genotipado previamente diseñada, se selló, se programó el ciclo adecuado y se capturó el resultado en forma de imagen.

Para nuestro estudio, la placa diseñada permitió el genotipado de 64 SNPs para cada una de las 48 muestras procesadas simultáneamente. Se consideró como criterio de correcta amplificación la detección de más de 58 SNPs de los 64 estudiados (aproximadamente el 90%) por muestra. El diseño de las sondas y cebadores utilizados fue realizado por la casa comercial Applied Biosystems en base a las secuencias adyacentes y la zona polimórfica de los SNPs de nuestro interés.

3.7. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

3.7.1. Análisis descriptivo de polimorfismos

Las frecuencias genotípicas, se estimaron directamente calculando la proporción de individuos con cada genotipo. Para estimar las frecuencias alélicas, se duplica la muestra tomando como unidad de observación el cromosoma (cada individuo contribuye con 2 cromosomas) y se calcula la proporción de cada alelo.

3.7.2. Equilibrio de Hardy-Weinberg

El principio de equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) determina qué frecuencias deberían observarse en la población para cada genotipo (homocigoto salvaje, heterocigoto u homocigoto mutado) en función de las frecuencias alélicas. En condiciones normales, si la transmisión de los alelos de los progenitores a los descendientes es independiente y no ocurren fenómenos distorsionadores.

Todos los polimorfismos seleccionados eran bialélicos, con frecuencias alélicas de p y q , respectivamente. El test HW predice que la frecuencia genotípica para el homocigoto salvaje es p^2 , la del heterocigoto es $2pq$ y la del homocigoto mutado q^2 . Si las proporciones observadas y esperadas no se diferencian, significa que la población que está en equilibrio genético. En el caso de que se observara una desviación del equilibrio, se debería revisar el método de genotipación, ya que en ocasiones se producen sesgos al interpretar los resultados por ser más fácil de detectar un genotipo que otro. Otras posibilidades son que ciertos individuos tengan algún grado de consanguinidad, que se hayan introducido duplicados, etc.

3.7.3. Método estadístico

Los estudios estadísticos de los resultados se han realizado con el programa IBM SPSS Statistics v22. Las representaciones gráficas se generaron tanto con el programa IBM SPSS como con la hoja de cálculo Microsoft Excel. Para determinar la normalidad de las series de datos cuantitativos se usó el test de Kolmogorov-Smirnov. En los estudios de correlaciones bivariadas se usaron tanto el coeficiente de correlación de Pearson como la Rho de Spearman. Para los modelos completos que incluían tanto las variantes genéticas como otras covariables se usaron los modelos de regresión lineal. El nivel de significación (alfa) se situó en 0,05.

4. RESULTADOS

RESULTADOS

4.1. SUJETOS DE ESTUDIO

Los sujetos incluidos en el estudio fueron 668 alumnos que pertenecían a la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga entre los años 2011 a 2015. La edad de los sujetos de estudio era homogénea ($22,41 \pm 3$ años) aunque contábamos con participantes desde los 18 hasta los 51 años. De ellos, 274 (41%) eran hombres y 394 (59%) eran mujeres. Los índices de masa corporal (IMC) fueron de $23,69 \pm 2,56$ en hombres y $21,2 \pm 3,30$ en mujeres. A todos ellos se les tomó muestra de saliva para la posterior determinación de los polimorfismos genéticos. Las tasas de éxito de genotipación (*call ratios*) fueron variables con una media de un 96%, aunque abarcaban desde el 98% obtenido para SNPs tales como rs3813929, rs3027452 o rs2254298, y el mínimo del 89% obtenido por rs6313. Los datos genéticos se sometieron a un equilibrio de Hardy Weinberg y sólo se usaron los que tuvieron $p > 0,05$ para ser conservadores (salvo los del cromosoma X).

Igualmente, se les envió un correo electrónico a los 668 alumnos con el enlace correspondiente para acceder a los diferentes cuestionarios. De los 668 alumnos, 601 realizaron el cuestionario de salud general de Goldberg y el test de POMS mediante la herramienta “Google Formularios” (**Figura 5**).

RESULTADOS

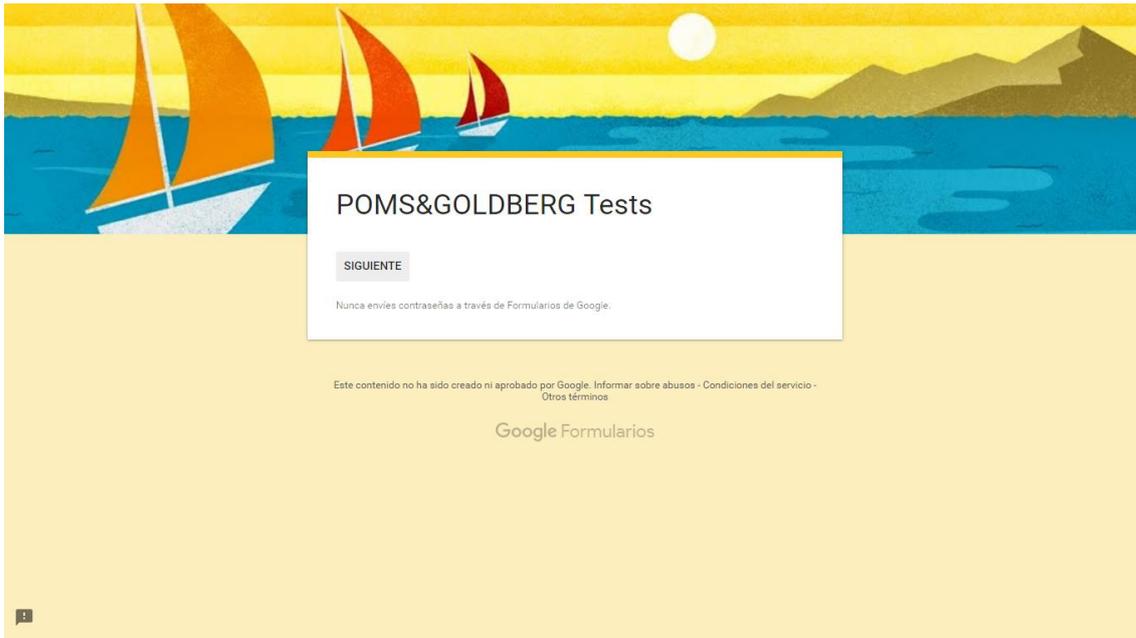


Figura 5. Presentación de la herramienta “Google Formularios” para los test de estado de ánimo.

Por tanto, se presentan los resultados de las correlaciones entre los parámetros definidos en el test de POMS y cuestionario de Salud General de Goldberg y genotipos de polimorfismos funcionales seleccionados referidos a la neurotransmisión y al sistema neuroendocrino, directa o indirectamente, a la respuesta emocional o estados del ánimo.

4.2. RESULTADOS DE LOS GENOTIPOS EN LOS SUJETOS DE ESTUDIO

Los resultados de las variantes alélicas de los polimorfismos genéticos estudiados, se muestran en la **tabla 25**. Todos los polimorfismos estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg, excepto rs2254298, rs324981 y rs1800532. No se pudo estudiar el equilibrio de Hardy-Weinberg en los genes *MAOA*, *MAOB* y *HTR2C* ya que están presentes en el cromosoma X.

RESULTADOS

Gen/SNP	AVPR1B	OXTR	HTR1A	NSRP1	OPRM1	SLC18A1		SLC18A2	TPH1	BDNF	HTR3B
	rs28632197	rs2254298	rs6295	rs324981	rs1799971	rs1390938	rs2270641	rs363371	rs1800532	rs6265	rs1176744
Homo Ref	521	466	167	212	428	406	261	436	245	383	272
Het	120	160	289	256	191	218	287	191	284	233	286
Homo mt	1	26	88	111	31	22	94	24	120	31	81
MAF	0,10	0,16	0,43	0,41	0,19	0,20	0,37	0,18	0,40	0,23	0,35
F	0,08	0,10	-0,09	0,09	0,06	-0,04	0,04	0,02	0,09	-0,02	0,02
HWE p-valor	0,02	0,01	0,05	0,03	0,13	0,33	0,31	0,60	0,02	0,65	0,66
Gen/SNP	HTR2A	COMT				MAOA		MAOB	HTR2C		
	rs6313	rs6269	rs4633	rs4818	rs4680	rs3788862	rs979605	rs3027452	rs3813929		
Homo Ref	180	205	204	219	208	395	395	526	494		
Het	317	315	308	304	306	158	137	114	106		
Homo mt	100	133	140	128	139	101	109	17	56		
MAF	0,43	0,44	0,45	0,43	0,45	0,28	0,28	0,11	0,17		
F	-0,08	0,02	0,05	0,05	0,05	NA	NA	NA	NA		
HWE p-valor	0,06	0,58	0,24	0,23	0,18	NA	NA	NA	NA		

Tabla 25. Frecuencias alélicas de los polimorfismos estudiados. Homo Ref: homocigóticos salvajes o de referencia, Het: heterocigóticos, Homo mt: homocigótico mutado, MAF: frecuencia alélica menor, F: coeficiente de cosanguinidad, HWE: equilibrio de Hardy Weinberg.

4.3. RESULTADOS DEL TEST DE POMS Y EL CUESTIONARIO DE SALUD GENERAL DE GOLDBERG EN LOS SUJETOS DE ESTUDIO

Los datos obtenidos del test de POMS, se muestran en la **tabla 26**. El T-Score es una estandarización de la puntuación obtenida en cada ítem dependiendo de la desviación típica y la media. El TMD (*Total Mood Disturbance*) se calcula mediante la suma de los estados de ánimo negativos menos las respuestas emocionales positivas.

	Variable	Media	Mínimo	Máximo	Mediana	Desviación Estándar	Curtosis	Asimetría
T Score	Tension	49,95	32,22	78,17	49,45	9,96	-0,49	0,41
	Depresion	49,95	39,08	92,57	47,99	9,96	2,48	1,48
	Colera	50,00	37,74	86,53	48,75	10,01	1,15	1,11
	Vigor	50,03	14,63	69,77	51,39	9,95	-0,01	-0,43
	Fatiga	49,95	34,17	78,61	48,98	9,95	-0,31	0,53
	Amistad	50,05	18,48	70,63	49,77	9,93	0,08	-0,24
	TMD	199,87	128,23	339,21	194,82	35,13	0,23	0,70

Tabla 26. T-Score de las diferentes escalas del estado de ánimo medidas por el test de POMS. TMD: Total Mood Disturbance.

RESULTADOS

Los histogramas individualizados de estos test se muestran en la **Figura 6**.

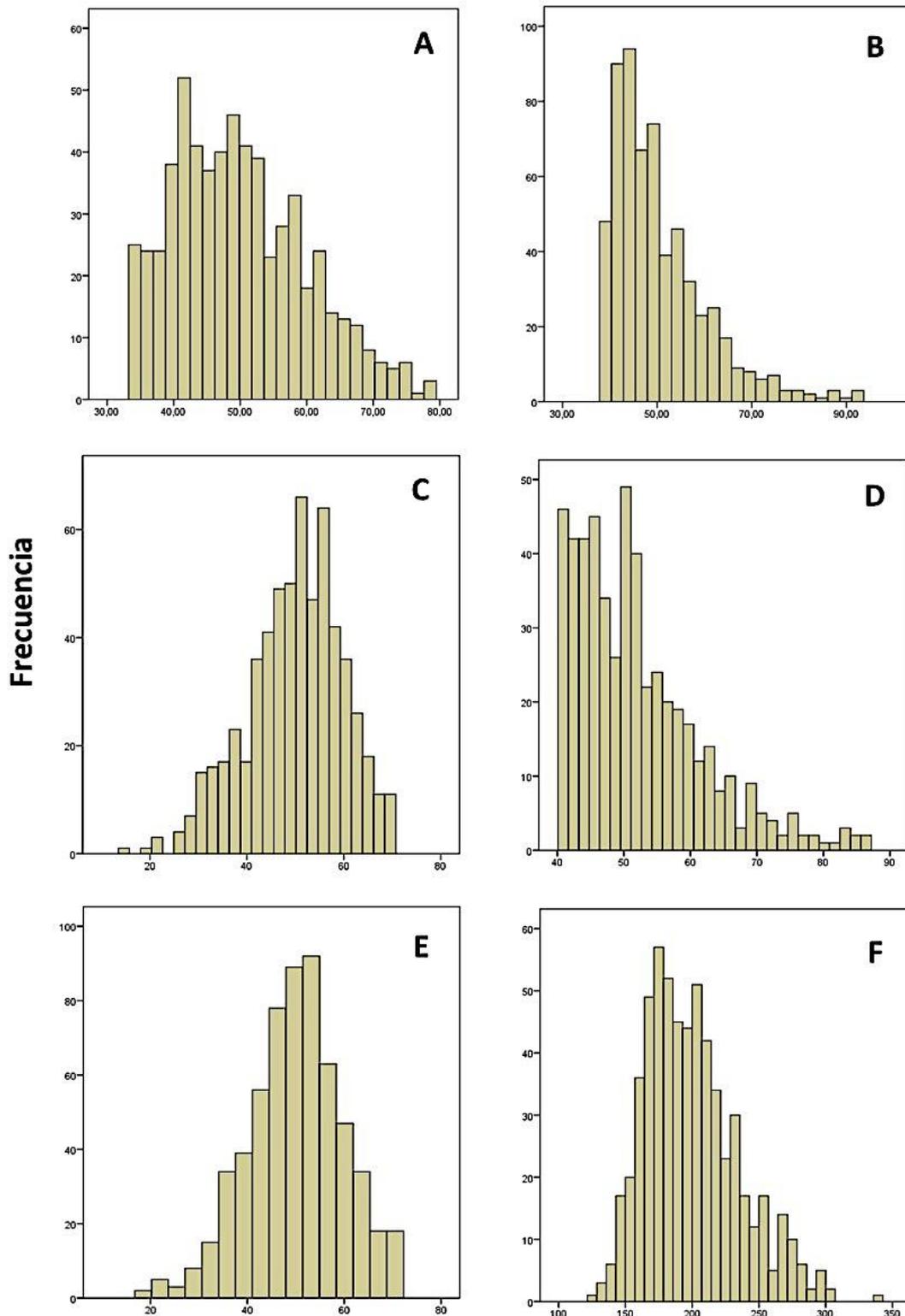


Figura 6. Distribución de los valores obtenidos en la serie (n=601) para los T-Scores de Fatiga (panel A), Depresión (panel B), Vigor (panel C), Cólera (panel D), Amistad (panel E) y el valor global TMD (panel F).

RESULTADOS

En la **Tabla 27** Aparecen los resultados obtenidos en el cuestionario de Salud General de Goldberg. En este caso, no se estandarizó con referencia a la media y desviación estándar sino que se calculó la puntuación neta.

Variable		Media	Mínimo	Máximo	Mediana	Desviación Estándar	Curtosis	Asimetría
CRONICO	A (Somático)	3,18	0,00	8,00	3,00	2,15	-0,65	0,45
	B (Ansiedad)	2,66	0,00	6,00	2,00	1,87	-1,13	0,17
	C (Dis. Social)	1,80	0,00	7,00	1,00	1,45	2,35	1,71
	D (Depresión)	0,89	0,00	7,00	0,00	1,50	5,50	2,31
NUEVA APARICION	A (Somático)	5,97	0,00	8,00	7,00	1,75	1,88	-1,54
	B (Ansiedad)	4,95	0,00	6,00	6,00	1,52	1,50	-1,52
	C (Dis. Social)	1,65	0,00	6,00	1,00	1,28	2,26	1,66
	D (Depresión)	6,72	0,00	7,00	7,00	0,89	26,16	-4,73

Tabla 27. Puntuación obtenida en el cuestionario de Salud General de Goldberg.

RESULTADOS

En la **Figura 7**. Se muestran los histogramas individualizados tanto de problemas crónicos como los de nueva aparición.

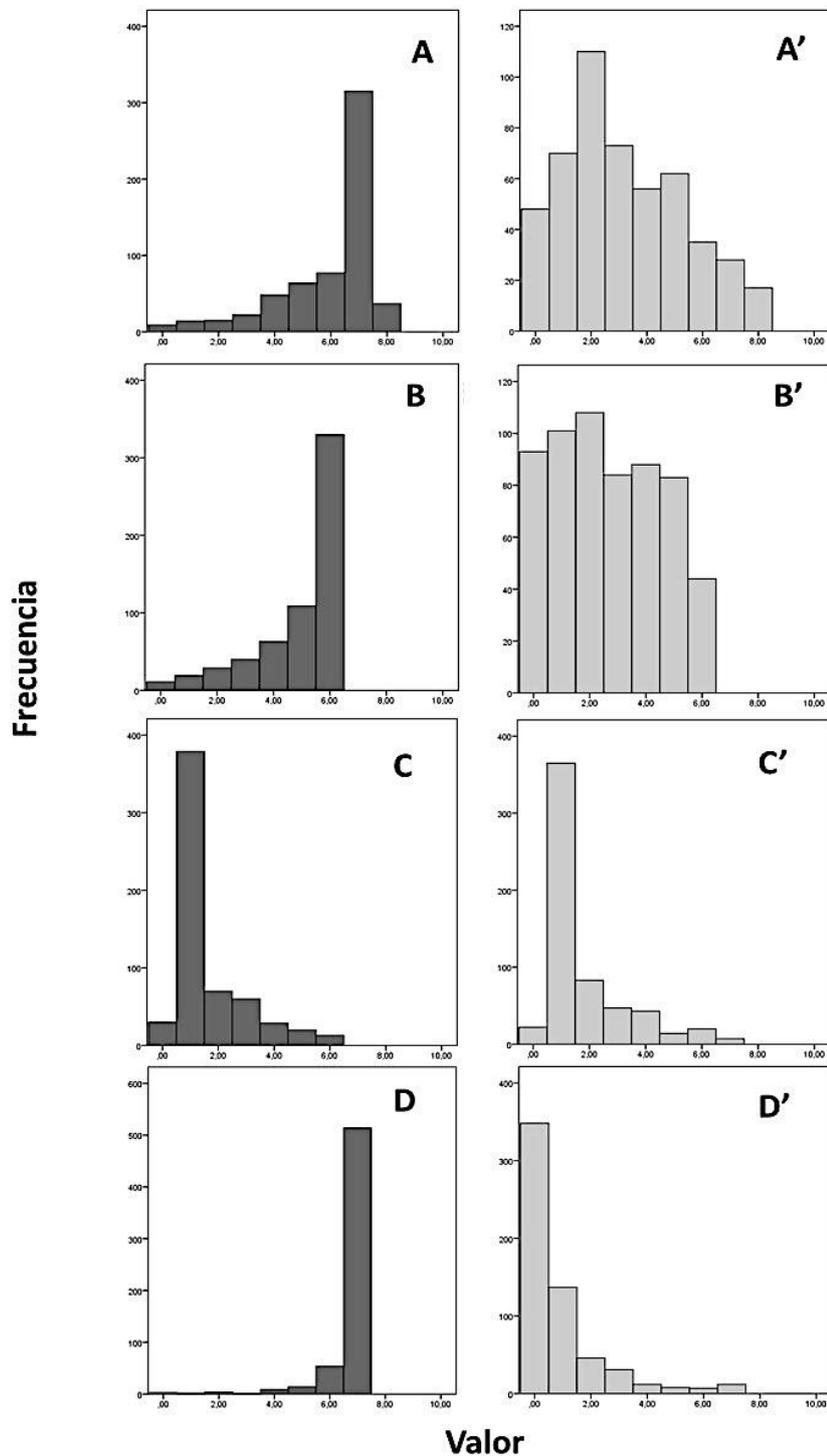


Figura 7. Distribución de los valores obtenidos en la serie (n=601) para los parámetros de síntomas somáticos, ansiedad, disfunción social y depresión en problemas crónicos (A, B, C y D) y de nueva aparición (A', B', C' y D').

4.3. CORRELACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS SOMETIDOS Y LOS ÍTEMS DEL TEST DE POMS Y EL CUESTIONARIO DE SALUD GENERAL DE GOLDBERG

En la **Tabla 28** se muestran las correlaciones entre los datos demográficos de sexo e IMC y los cuestionarios realizados (POMS y Goldberg). El sexo femenino en comparación con el masculino mostró valores significativamente menores en IMC y vigor de POMS, y significativamente mayores en ansiedad-insomnio crónicos de Goldberg.

Los estados de ánimo valorados por el test de POMS y por el cuestionario de Goldberg (problemas crónicos), se correlacionaron significativamente en la mayoría de los casos, no ocurriendo lo mismo cuando se comparaban con los problemas de nueva aparición del cuestionario de Goldberg. Únicamente llama la atención la falta de correlación entre el perfil de amistad del test de POMS y los problemas somáticos del cuestionario de Goldberg.

RESULTADOS

		POMS								Goldberg							
		T-Scores								Cronico				Nueva aparición			
		Tension	Depresion	Colera	Vigor	Fatiga	Amistad	TMD	A (Somatico)	B (Ansiedad)	C (Dis. Social)	D (Depresión)	A (Somatico)	B (Ansiedad)	C (Dis. Social)	D (Depresión)	
Sexo	Rho	,056	-	,003	-,116	,068	-,068	,037	-,029	,109	-,002	,063	-	-	,077	-,040	
	p	,169	,449	,943	,004	,098	,096	,364	,524	,008	,970	,125	,779	,883	,061	,332	
IMC	Rho	-	,063	,030	-,043	,018	,012	,028	-,022	-	,075	,071	-	-	-	-,038	
	p	,307	,124	,462	,296	,656	,776	,501	,630	,476	,068	,083	,300	,489	,542	,350	
Edad	Rho	,080	-	-	,098*	-	,085*	-,009	,112*	,032	-,004	-	,069	,015	-	,087*	
	p	,050	,094	,048	,016	,967	,037	,823	,013	,432	,916	,331	,090	,722	,800	,034	
Tension	Rho		,473	,564	-,178	,465	-,120	,735	,227	,651	,265	,384	,022	-	-	,047	
	p		,000	,000	,000	,000	,003	,000	,000	,000	,000	,000	,592	,810	,752	,251	
Depresion	Rho			,596	-,453	,555	-,203	,786	,117	,505	,460	,547	,007	-	-	-,007	
	p			,000	,000	,000	,000	,000	,009	,000	,000	,000	,864	,154	,901	,873	
Colera	Rho				-,270	,413	-,287	,709	,159	,561	,308	,394	-	-	-	,011	
	p				,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,809	,608	,676	,780	
Vigor	Rho					-	,419	-,520	-,076	-	-,419	-	-	,009	-	-,019	
	p					,400	,000	,000	,089	,322	,000	,313	,041	,319	,834	,680	,648
Fatiga	Rho						-,151	,767	,170	,435	,329	,348	,022	-	-	,003	
	p						,000	,000	,000	,000	,000	,000	,586	,950	,277	,934	
Amistad	Rho							-,053	-,087	-	-,198	-	,015	,068	-	,014	
	p							,191	,052	,193	,000	,130	,001	,719	,095	,393	,732
TMD	Rho								,190	,651	,435	,526	,035	-	-	,027	
	p								,000	,000	,000	,000	,395	,796	,367	,506	
A (Somático)	Rho	,227	,117	,159	-,076	,170	-,087	,190		,262	,102*	,138	,087	,029	-	,000	
	p	,000	,009	,000	,089	,000	,052	,000		,000	,023	,002	,053	,520	,561	,993	
B (Ansiedad)	Rho	,651	,505	,561	-,322	,435	-,193	,651			,411	,482	,023	,000	,015	-,047	
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000			,000	,000	,582	,996	,718	,247	
C (Dis. Social)	Rho	,265	,460	,308	-,419	,329	-,198	,435				,380	,019	-	,023	-,033	
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000				,000	,649	,409	,572	,423	
D (depresión)	Rho	,384	,547	,394	-,313	,348	-,130	,526					-	,013	,066	-,022	
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,000					,490	,758	,103	,587	
A (Somático)	Rho	,022	,007	-,010	-,041	,022	,015	,035	,087	,023	,019	-	,525	-	-	,274	
	p	,592	,864	,809	,319	,586	,719	,395	,053	,582	,649	,490	,000	,000	,000	,000	
B (Ansiedad)	Rho	-	-	-,021	,009	-	,068	-,011	,029	,000	-,034	,013	-	-	-	,417	
	p	,810	,154	,608	,834	,950	,095	,796	,520	,996	,409	,758			,443	,000	
C (Dis. Social)	Rho	-	-	-,017	-,017	-	-,035	-,037	-,026	,015	,023	,066	-	-	-	-,422	
	p	,752	,901	,676	,680	,277	,393	,367	,561	,718	,572	,103			,000	,000	
D(depresión)	Rho	,047	-	,011	-,019	,003	,014	,027	,000	-	-,033	-	-	-	-	-	
	p	,251	,873	,780	,648	,934	,732	,506	,993	,247	,423	,587					

Tabla 28. Correlaciones entre sexo, IMC y estados de ánimo obtenidos en los test.

4.4. CORRELACIONES ENTRE LOS PERFILES DEL TEST DE POMS Y LOS POLIMORFISMOS SELECCIONADOS

En la **Tabla 29** Se representa el coeficiente de correlación Rho de Spearman y su grado de significación. El coeficiente de correlación de Spearman mide el grado de correlación entre las variables psicométricas del test de POMS y el genotipo de interés asumiendo un modelo de codominancia. De forma general, pendientes positivas indican que el alelo mutante se asocia a mayores niveles de la variable de estudio, mientras que pendientes negativas indican lo contrario.

		T-SCORES													
Gen	SNP ID	Tension		Depression		Colera		Vigor		Fatiga		Amistad		TMD	
		Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p
AVPR1B	rs28632197	-,096	,034	-,091	,046	-,033	,461	,069	,128	-,047	,296	-,004	,936	-,101	,025
BDNF	rs6265	-,033	,462	-,062	,167	-,036	,422	,025	,583	,003	,953	,094	,038	-,017	,701
COMT	rs4680	,019	,672	-,051	,257	-,019	,673	-,009	,841	,006	,896	,014	,755	,009	,843
	rs6269	,006	,897	,053	,241	,031	,496	,008	,866	,015	,745	-,036	,420	,006	,901
	rs4633	,021	,636	-,051	,256	-,033	,459	-,007	,875	,010	,824	,029	,517	,011	,800
	rs4818	-,003	,952	,046	,312	,027	,546	,017	,707	-,012	,794	-,035	,432	-,006	,902
NPSR1	rs324981	-,063	,159	-,009	,841	-,022	,630	,017	,713	-,059	,192	,052	,246	-,033	,467
HTR1A	rs6295	,034	,496	,037	,451	,029	,559	-,003	,947	,047	,342	-,017	,730	,045	,365
HTR2A	rs6313	-,013	,782	-,030	,524	,053	,259	,134	,004	-,012	,796	,047	,319	-,033	,488
HTR2C	rs3813929	,072	,109	,020	,655	,008	,856	-,042	,352	,075	,095	,024	,595	,066	,145
HTR3B	rs1176744	,007	,872	-,011	,807	-,044	,335	,011	,811	-,021	,640	,026	,571	-,022	,635
MAOA	rs3788862	-,098	,029	,011	,804	-,008	,858	-,053	,240	,014	,748	,024	,590	-,002	,962
	rs979605	-,136	,003	-,013	,776	-,008	,859	-,050	,271	-,013	,782	,003	,945	-,035	,440
MAOB	rs3027452	,042	,355	,024	,597	,047	,300	-,028	,535	,051	,257	-,023	,612	,050	,268
OPRM1	rs1799971	,049	,278	,038	,395	,071	,117	-,020	,661	,049	,278	-,012	,787	,047	,303
OXTR	rs2254298	,028	,536	-,051	,253	-,047	,301	,030	,511	-,051	,258	,049	,275	-,023	,603
SLC18A1	rs2270641	,069	,127	-,014	,757	,090	,047	,008	,858	,002	,965	-,041	,362	,028	,538
	rs1390938	-,039	,392	-,022	,626	-,038	,396	-,091	,044	-,041	,362	-,053	,242	-,028	,531
SLC18A2	rs363371	-,019	,672	-,085	,059	-,002	,958	,028	,543	,023	,619	-,083	,066	-,044	,335
TPH1	rs1800532	-,119	,008	-,018	,686	-,079	,081	-,033	,460	-,088	,051	-,038	,394	-,079	,081

Tabla 29. Coeficiente de correlación Rho de Spearman y su significación entre los diferentes perfiles del test de POMS y los genotipos de los polimorfismos estudiados.

El polimorfismo del BDNF (rs6265), se asoció significativamente con la amistad.

También se encontraron asociaciones positivas de los alelos mutantes de HTR2A

RESULTADOS

(rs6313) y SLC18A1 (rs2270641) con el vigor y la cólera respectivamente de forma significativa. Sin embargo, se encontraron asociaciones significativamente negativas en los alelos mutantes de los dos polimorfismos de la MAOA (rs3788862 y rs979605) con la tensión, en el alelo salvaje del SLC18A1 (rs1390938) con el vigor, y en el alelo mutante, de la TPH1 (rs1800532) con la tensión.

De forma gráfica (**Figura 8**) se representan estos polimorfismos y su relación con los perfiles de estados de ánimo del test de POMS mediante “Spider Plots”. En estas representaciones también se muestra la correlación de los índices psicométricos del test de POMS con el sexo en el recuadro A.

RESULTADOS

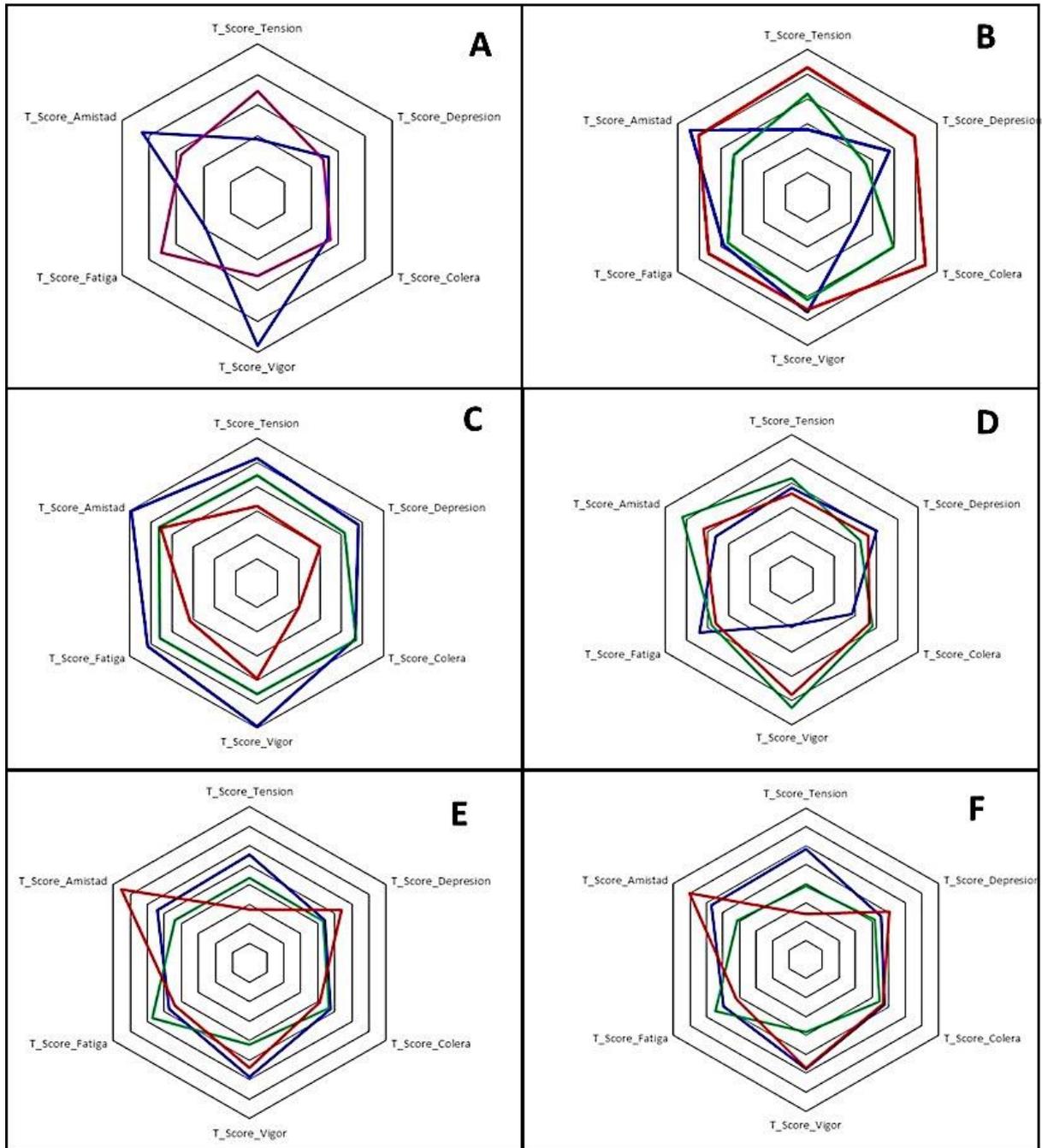


Figura 8. Spider plots. Sexo en Panel A (azul hombres y morado mujeres). *SLC18A1* rs2270641 (panel B), *SLC18A1* rs1390938 (Panel C), *HTR2A* rs6313 (Panel D), *MAOA* rs3788862 (panel E) y *MAOA* rs979605 (Panel F). De forma genérica, en azul se representa el genotipo homocigoto silvestre, verde los heterocigotos y rojos los homocigotos mutantes.

4.5. CORRELACIONES ENTRE LOS PERFILES DEL CUESTIONARIO DE GOLDBERG Y LOS POLIMORFISMOS SELECCIONADOS

En las **Tablas 30 y 31** se representa el coeficiente de correlación Rho de Spearman y su grado de significación. El coeficiente de correlación de Spearman mide el grado de correlación entre las variables psicométricas del cuestionario de Goldberg y el genotipo de interés asumiendo un modelo de codominancia. La **Tabla 30** representa la correlación de los polimorfismos con los problemas de nueva aparición y la **Tabla 31** con los problemas crónicos.

		NUEVA APARICION							
		A (Somático)		B (Ansiedad)		C (Dis. Social)		D (Depresión)	
Gen	SNP ID	Rho	p-valor	Rho	p-valor	Rho	p-valor	Rho	p-valor
AVPR1B	rs28632197	,009	,848	,085	,060	-,047	,299	,020	,660
BDNF	rs6265	-,017	,704	,001	,988	,013	,782	,020	,666
COMT	rs4680	-,050	,263	-,092	,042	,088	,051	-,011	,810
	rs6269	,074	,102	,094	,037	-,060	,186	-,013	,775
	rs4633	-,045	,320	-,086	,057	,088	,052	-,014	,755
	rs4818	,064	,156	,107	,017	-,065	,148	,013	,767
NPSR1	rs324981	,600	,185	,025	,583	-,038	,398	,044	,325
HTR1A	rs6295	-,015	,756	-,019	,697	,010	,846	,002	,961
HTR2A	rs6313	,109	,020	,107	,022	-,088	,059	,021	,657
HTR2C	rs3813929	-,036	,424	-,014	,763	,018	,696	-,035	,436
HTR3B	rs1176744	,002	,967	-,072	,112	,036	,425	-,075	,097
MAOA	rs3788862	-,039	,384	-,090	,046	,073	,106	-,095	,035
	rs979605	-,074	,102	-,060	,189	,022	,629	-,046	,309
MAOB	rs3027452	-,058	,200	-,048	,284	-,043	,341	-,035	,437
OPRM1	rs1799971	,114	,011	,099	,028	-,176	,000	,051	,261
OXTR	rs2254298	-,009	,844	,037	,407	-,021	,637	,025	,581
SLC18A1	rs2270641	-,024	,599	-,012	,799	-,041	,360	,031	,499
	rs1390938	-,013	,769	-,041	,365	,023	,605	-,013	,775
SLC18A2	rs363371	-,042	,358	-,015	,734	,005	,918	-,057	,208
TPH1	rs1800532	-,037	,411	-,089	,047	,052	,251	,009	,849

Tabla 30. Coeficiente de correlación Rho de Spearman y su significación entre los diferentes perfiles de nueva aparición del cuestionario de Golderg y los genotipos de los polimorfismos estudiados.

RESULTADOS

Gen	SNP ID	CRONICO							
		A (Somático)		B (Ansiedad)		C (Dis. Social)		D (Depresión)	
		Rho	p-valor	Rho	p-valor	Rho	p-valor	Rho	p-valor
AVPR1B	rs28632197	-,017	,702	-,047	,302	-,039	,392	-,065	,151
BDNF	rs6265	-,035	,440	-,038	,404	-,002	,961	-,039	,386
COMT	rs4680	-,005	,915	-,031	,493	-,008	,866	,023	,606
	rs6269	,013	,774	,011	,804	-,009	,849	-,041	,364
	rs4633	-,009	,851	-,034	,451	-,001	,982	,023	,611
	rs4818	-,010	,826	-,006	,899	-,021	,645	-,020	,660
NPSR1	rs324981	,034	,454	-,037	,408	-,047	,295	-,099	,028
HTR1A	rs6295	-,059	,232	,042	,398	-,006	,910	,051	,300
HTR2A	rs6313	,039	,401	-,002	,973	,026	,583	,043	,362
HTR2C	rs3813929	,005	,912	,013	,778	,024	,595	-,010	,818
HTR3B	rs1176744	-,057	,211	-,073	,108	,008	,862	-,013	,774
MAOA	rs3788862	,032	,483	,021	,643	,013	,779	,025	,574
	rs979605	,051	,260	-,012	,784	,011	,802	,009	,844
MAOB	rs3027452	,058	,200	,074	,100	,085	,059	,036	,430
OPRM1	rs1799971	,081	,074	,122	,007	,029	,526	-,002	,966
OXTR	rs2254298	-,008	,851	-,027	,552	-,029	,520	-,038	,395
SLC18A1	rs2270641	-,023	,615	-,011	,807	-,007	,878	,043	,342
	rs1390938	,051	,263	-,006	,894	,040	,372	,017	,712
SLC18A2	rs363371	,006	,903	-,012	,798	,064	,157	-,019	,672
TPH1	rs1800532	,026	,568	-,111	,014	,024	,595	,051	,260

Tabla 31. Coeficiente de correlación Rho de Spearman y su significación entre los diferentes perfiles crónicos del cuestionario de Golderg y los genotipos de los polimorfismos estudiados.

Se encontraron asociaciones significativamente positivas de los perfiles de nueva aparición con los alelos mutantes de los siguientes polimorfismos genéticos: COMT (rs629 y rs4818), HTR2A (rs7613) y OPRM1 (rs1799971) con la ansiedad. Además estos dos últimos también presentaron asociación con los perfiles de somatización.

Se encontraron asociaciones significativamente negativas de los perfiles de nueva aparición con los alelos mutantes de los siguientes polimorfismos genéticos: COMT (rs4680), MAOA (rs3788862) y TPH1 (rs1800532) en relación con la ansiedad.

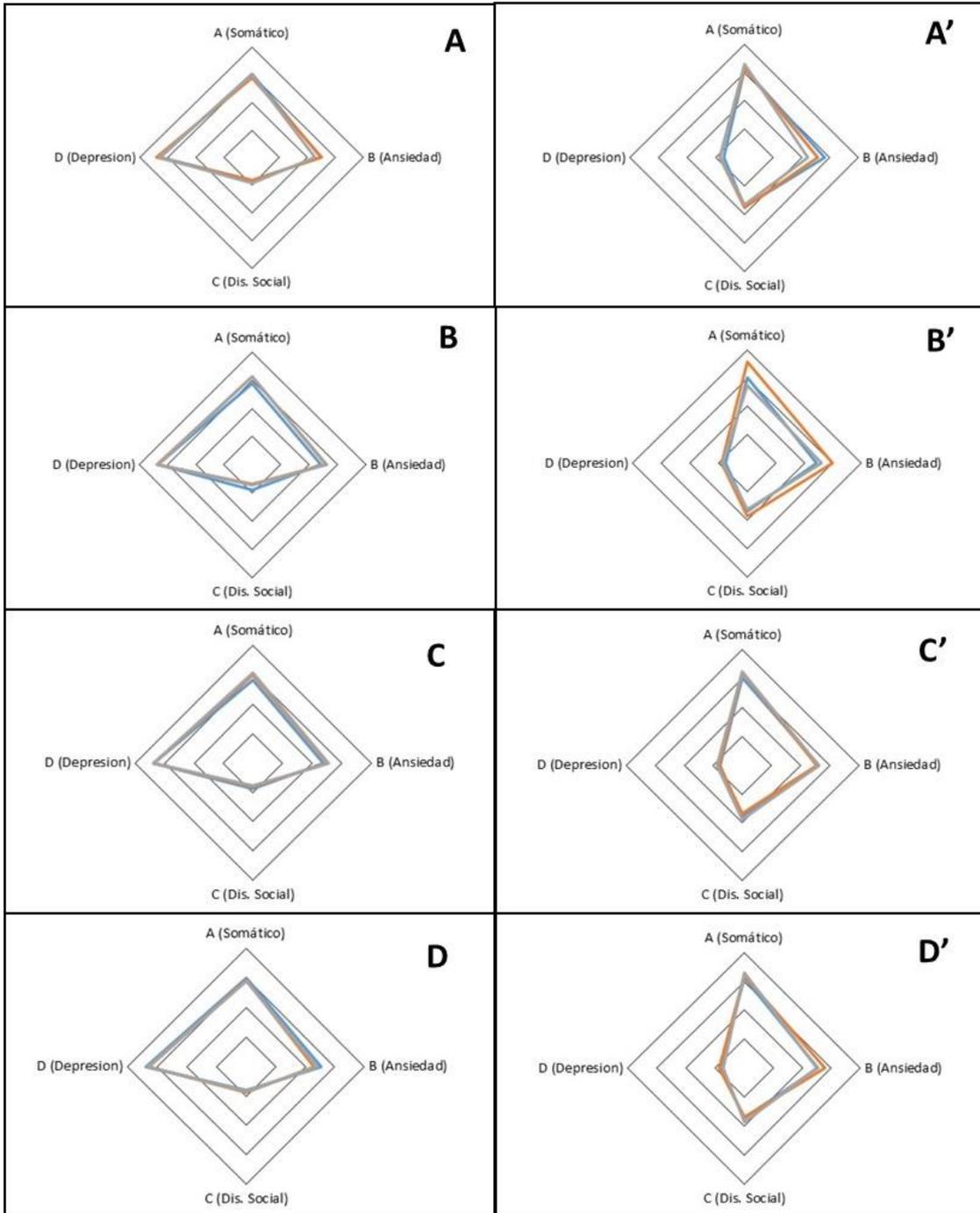
RESULTADOS

Además estos dos últimos, se asociaron de forma negativa con perfiles de depresión y disfunción social, respectivamente.

En referencia con los problemas crónicos del cuestionario, se observaron menos diferencias significativas. Únicamente, el polimorfismo OPRM1 (rs179991) mostró asociación positiva con la ansiedad; mientras que las variantes NPSR1 (rs324981) y TPH1 (rs1800532) con depresión y ansiedad respectivamente.

De forma gráfica (**Figura 9**) se representan estos polimorfismos y su relación con los perfiles de estados de ánimo de nueva aparición y crónicos del cuestionario de Goldberg mediante “Spider Plots”.

RESULTADOS



RESULTADOS

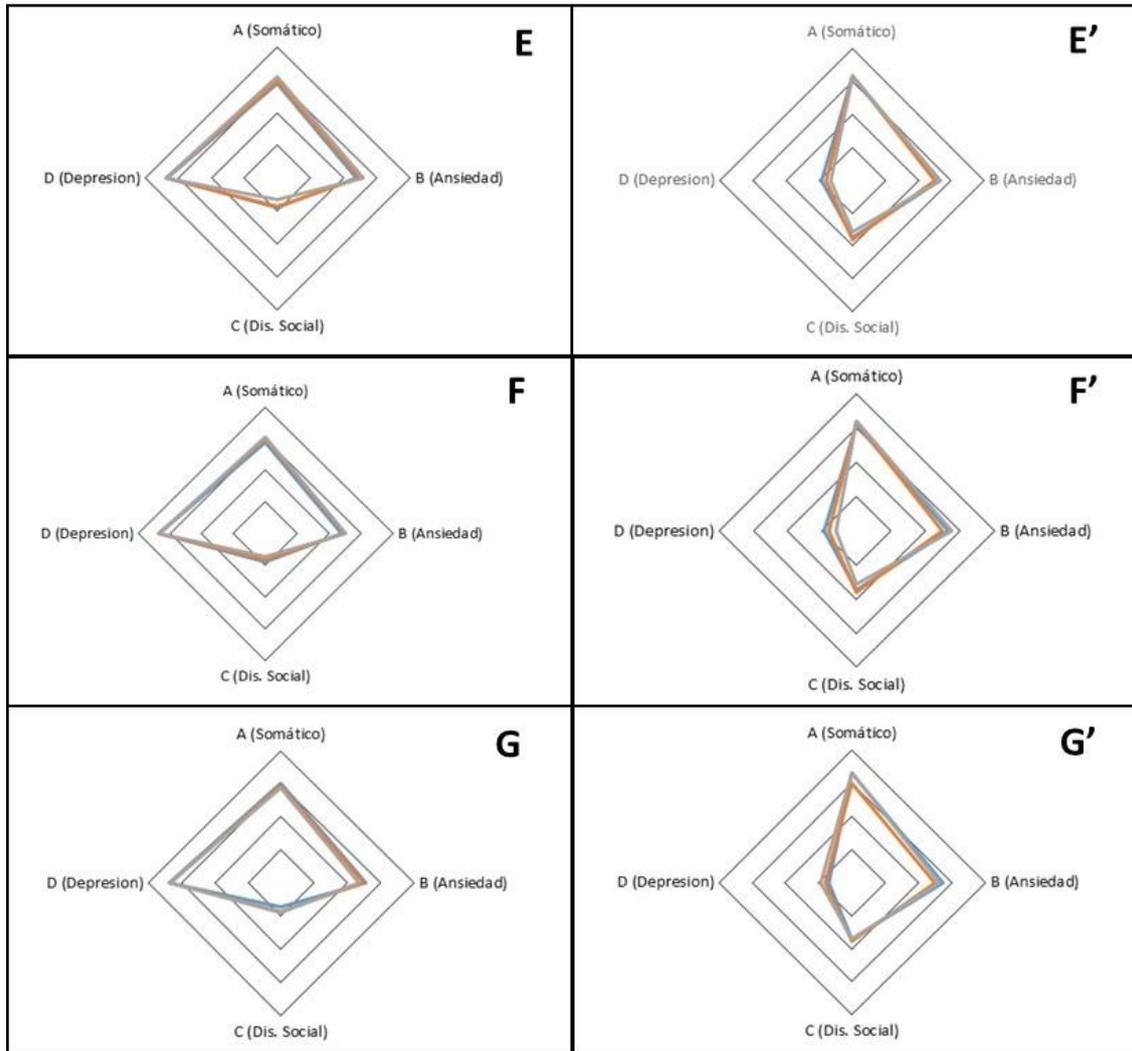


Figura 9. En la columna de la izquierda, se representa los problemas de nueva aparición y en la columna de la derecha, definida como ('), los problemas crónicos. TPH1 rs1800532 (A, A'), OPRM1 rs1799971 (B y B'), HTR2A rs6313 (C y C'), MAOA rs3788862_1G (D y D'), COMT rs4818 (E y E'), COMT rs6269 (F y F') y COMT rs4680 (G y G'). Homocitogos silvestre en azul, naranja los heterocigotos y gris los homocigotos mutantes.

4.6. CORRELACIÓN GLOBAL DE AMBOS TEST CON LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS ESTUDIADOS Y SU RELACION CON LA EDAD Y SEXO

Para diferenciar el papel que sexo y edad pudieran tener sobre las variables psicométricas estudiadas, realizamos una serie de estudios de regresión lineal estratificando por sexos y covariando por edad, entre todas aquellas correlaciones bivariadas que resultaron positivas. Este tipo de análisis, nos permitió determinar la magnitud del efecto genético teniendo en cuenta si éste afecta de forma diferencial a hombres y mujeres. Los resultados se muestran en la **Tabla 32**.

RESULTADOS

POMS

Gen	SNP	T-score	Hombres			Mujeres		
			Beta	T	p-valor	Beta	T	p-valor
HTR2A	rs6313	Vigor	,207	2,727	,007	,060	1,006	,315
SLC18A1	rs1390938	Vigor	-,016	-,211	,833	-,095	-1,645	,101
BDNF	rs6265	Amistad	-,001	-,013	,990	,157	2,751	,006
MAOA	rs3788862	Tension	-,011	-,146	,884	-,168	-2,966	,003
MAOA	rs979605	Tension	-,076	-1,013	,312	-,162	-2,830	,005
TPH1	rs1800532	Tension	-,120	-1,648	,101	-,124	-2,165	,031
SLC18A1	rs2270641	Colera	,184	2,497	,013	,090	1,564	,119

Goldberg

Gen	SNP	Nueva Aparicion	Hombres			Mujeres		
			Beta	T	p-valor	Beta	T	p-valor
HTR2A	rs6313	A (Somático)	,037	,475	,636	,141	2,394	,017
OPRM1	rs1799971	A (Somático)	,093	1,275	,204	,128	2,242	,026
COMT	rs4680	B (Ansiedad)	-,078	-1,067	,288	-,090	-1,569	,118
COMT	rs6269	B (Ansiedad)	,086	1,180	,240	,061	1,061	,290
COMT	rs4818	B (Ansiedad)	,075	1,031	,304	,108	1,880	,061
HTR2A	rs6313	B (Ansiedad)	,049	,637	,525	,110	1,870	,063
MAOA	rs3788862	B (Ansiedad)	-,104	-1,415	,159	-,098	-1,717	,087
OPRM1	rs1799971	B (Ansiedad)	,053	,729	,467	,138	2,416	,016
TPH1	rs1800532	B (Ansiedad)	-,094	-1,285	,200	-,069	-1,206	,229
OPRM1	rs1799971	C (Dis. Social)	-,075	-1,023	,308	-,185	-3,271	,001
MAOA	rs3788862	D (Depresión)	-,196	-2,698	,008	-,036	-,621	,535

Gen	SNP	Crónico	Hombres			Mujeres		
			Beta	T	p-valor	Beta	T	p-valor
OPRM1	rs1799971	B (Ansiedad)	-,001	-,014	,989	,177	3,116	,002
TPH1	rs1800532	B (Ansiedad)	-,089	-1,216	,226	-,129	-2,260	,025
NPSR1	rs324981	D (Depresión)	-,119	-1,611	,109	-,059	-1,028	,305

Tabla 32. Magnitud del efecto de los polimorfismos genéticos sobre los estados de ánimo (Beta), estratificando por sexos y tras ajustar por edad.

RESULTADOS

Para tener por tanto un valor exacto del peso específico que tienen las variantes genéticas, realizamos una regresión lineal covariando tanto por sexo como por edad. Los resultados se muestran en la **Tabla 33**.

Gen	SNP	Variable	Beta	T	p-valor
HTR2A	rs6313	T_Score Vigor	,114	2,447	,015
HTR2A	rs6313	A (Somático) *	,101	2,163	,031
COMT	rs4818	B (Ansiedad) *	,098	2,172	,03
MAOA	rs3788862	Tension	-,096	-2,138	,033
MAOA	rs3788862	B (Ansiedad) *	-,099	-2,205	,028
MAOA	rs3788862	D (Depresión) *	-,094	-2,093	,037
MAOA	rs979605	T_Score Tension	-,123	-2,71	,007
SLC18A1	rs2270641	T_Score Colera	,126	2,799	,005
SLC18A1	rs2270641	T_Score Tension	,093	2,048	,041
BDNF	rs6265	T_Score Amistad	,098	2,17	,030
OPRM1	rs1799971	B (Ansiedad)**	,104	2,328	,020
OPRM1	rs1799971	B (Ansiedad) *	,105	2,334	,020
OPRM1	rs1799971	A (Somático) *	,111	2,478	,014
OPRM1	rs1799971	C (Dis. social)*	-,139	-3,099	,002

Tabla 33. Magnitud del efecto de los polimorfismos genéticos sobre los estados de ánimo (Beta) tras ajustar por sexo y edad de forma simultánea. (*) Nueva aparición, () Crónico.**

RESULTADOS

5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El presente estudio se basa en una valoración cuantitativa de las asociaciones entre los ítems comprendidos en dos test psicométricos del estado de ánimo, ampliamente utilizados y validados, entre ellos mismos y con polimorfismos genéticos relativos a los sistemas de neurotransmisión y neuroendocrino. Los resultados obtenidos muestran una gran correlación entre los ítems de cada test entre sí y una asociación de los distintos ítems con los polimorfismos seleccionados. Hay dos aspectos importantes dignos a destacar, en primer lugar, que es un estudio de asociación en una población joven y sana en el momento del estudio, contrariamente a la mayoría de los trabajos en los que se realiza la asociación de casos y controles en los que se pretende hallar la relación de polimorfismos con una patología determinada. El segundo aspecto destacable es el grado de coherencia obtenido en los resultados, entre las atribuciones funcionales de cada polimorfismo seleccionado y los ítems emocionales a los que se han asociado. Es necesario tener presente que cuando se hace un estudio de asociación entre un polimorfismo genético, y éste representa una tendencia, y un fenotipo, este último debe estar bastante marcado para que podamos detectar la asociación, en nuestro caso, los fenotipos no están muy definidos y por tanto cada ítem de los test se muestra como una variable individualizada que pretendemos asociar a una variante genética, por ello, nos han sorprendido los resultados obtenidos, ya que éramos conscientes de la dificultad de detectar relaciones en una población que no muestre unos fenotipos marcados como los que se dan en los sujetos enfermos de una psicopatía. Quizás por esto, si bien algunos polimorfismos presentan unos grados de asociación estadística absolutamente claros, otros muestran asociaciones, pero con una menor potencia estadística. Otro de los

apartados dignos de mención es la buena caracterización de los rasgos del ánimo para su detección en los test, ya que la asociación a los polimorfismos podría considerarse una asociación ciega, al no haber un diagnóstico de fenotipo y, sin embargo, los resultados son coherentes entre lo que debería producir una variante determinada y el ítem al que se asocia en los test, tengamos en cuenta que ésta no siempre es la tónica que nos encontramos en los estudios de asociación de polimorfismos en los que con frecuencia hallamos asociaciones con fenotipos difícilmente explicables (GWAS), desde el punto de vista funcional. Los buenos resultados del test se pueden deber a dos factores poblacionales importantes uno la homogeneidad extrema en edad de la población ($22,41 \pm 3$ años) y, en segundo lugar, el nivel sociocultural de la misma, todos estudiantes universitarios.

Estudios parecidos relacionan el polimorfismo de DR2 con el test de POMS y otros test y hallan diferencias entre sexos en una población muy similar a la nuestra (Takeuchi *et al.*, 2015). El grupo de Yarosh y colaboradores realiza un estudio de análisis multivariante de polimorfismos de un GWAS con el test de POMS en sujetos sanos tratados con anfetamina, encontrando asociación con SNPs relacionados con genes de las vías de señal glutamérgicas, que parecen mediar en el comportamiento y en las respuestas cardiovasculares a la anfetamina (Yarosh *et al.*, 2015).

Correlaciones entre los distintos ítems de los test de POMS y Goldberg

El análisis de las correlaciones de los ítems nos lleva a concluir que, el conjunto de ítems valorados en los test, poseen una alta correlación entre sí, como si el

conjunto de ítems seleccionados formara parte de un todo emocional en el que hay una interdependencia y un equilibrio que, en la mayoría de los casos, se puede inferir como lógica. Comenzando por el sexo, que se correlaciona negativamente con el vigor, es decir, desde las respuestas de los test se deduce que el sexo femenino se correlaciona con respuestas menos relacionadas con la energía y el vigor. El IMC se correlaciona con el sexo negativamente lo que indica que la mujer tiene menor IMC que el hombre en nuestra población, este hecho que se muestra invertido en la población adulta debe tener que ver con la edad de nuestra población en la que factores socioculturales y hormonales están desarrollándose (Wells, 2007).

La edad se correlaciona positivamente con el IMC, negativamente con la cólera, es decir cuanta mayor edad, menos cólera, positivamente con el vigor, la amistad y la somatización (Livshits *et al.*, 2012). En resumen, se aumenta de peso con la edad, disminuye la actitud irritable, aumenta la sensación de actividad y energía, lo que teniendo en cuenta la edad de la población se podría asociar a un mayor equilibrio hormonal, aumenta la capacidad de relación que se traduce en amistad, y aumentan las sensaciones somáticas, quizás por un mayor reconocimiento del propio cuerpo.

La tensión, el nerviosismo o la agitación, se correlaciona positivamente con la depresión, cólera, fatiga y TMD de POMS y ansiedad e insomnio, somatización, depresión y disfunción social en su perfil crónico (ABCD crónicos) de Goldberg y negativamente con el vigor y la amistad de POMS. Este patrón de tensión se da igual para la depresión, cólera, fatiga y TMD (POMS) y ABCD crónico para Goldberg. Por el contrario, la amistad y el vigor se comportan de forma inversa, dan resultados de

correlación directa con ellos mismos e inversa con todos los demás. Es evidente que el estado nervioso se relaciona directamente con todos los estados que se proponen de desequilibrio e inversamente con los estados que definen más equilibrio, amistad y vigor. Es destacable que los ítems del test de Goldberg ABCD de nueva aparición no se correlacionan con los demás ítems, quizás por alguna premisa general sobre este test que anula la posibilidad de correlacionar, ya que resulta muy extraño esta ausencia de significación.

Valoración de los Desequilibrios de HW hallados en la población

Al analizar los diferentes polimorfismos referidos a los sistemas neurotransmisor y neuroendocrino hemos observado que algunos de ellos no cumplían con el criterio del 95% de la probabilidad. Siempre que esto sucede en una población determinada debemos observar el rango de la desviación y valorar si existe algún sesgo interpretable. En ocasiones estos desequilibrios se dan en las poblaciones de casos y no en los controles, lo que nos lleva a indagar si las muestras presentaban algunas características que pudieran producir algún problema metodológico que las diferenciara. Frecuentemente, y como una referencia positiva de asociación, un desequilibrio de HW es estimado como lógico por el cambio de frecuencias alélicas y genotípicas que produce la selección genética que produce una determinada patología. En nuestro caso, estudiamos una única población con los criterios de exclusión apuntados en material y métodos. Al observar los desequilibrios de HW hallados y analizadas las posibilidades de sesgo, nos atrevemos a decir que algunos de los desvíos observados pueden ser debidos a las características de la población

DISCUSIÓN

estudiada. Esta población, consiste en ser alumnos de Medicina de la Universidad de Málaga, valorando la selección que pesa sobre estos alumnos; hay que convenir, que es más que probable, que se desvíen de la población estándar por los altos grados de selección académica a los que han sido sometidos dadas sus calificaciones. Nos referimos a que estos alumnos, exceptuando a los que entran por otras vías que no son la selectividad (5%), han sorteado un nivel de calificaciones que los hace, hipotéticamente, ubicarse en el percentil 95 del conjunto de alumnos universitarios y quizás en el 99 de la población general, sino en cualidades intelectuales, si, en un conjunto de características psico-socio-emocionales e intelectuales quizás alejadas de la media poblacional. Este hecho, podría explicar cómo polimorfismos asociados a estas características, como el de la OXTR, se muestra en nuestra población con un 4% de AA y un 25% de AG cuando en la población caucásica casi no existen los AA. Si tenemos presente que el alelo A está asociado a un aumento del tamaño de la amígdala y que el volumen de la amígdala está asociado a la memoria (Pinkhardt *et al.*, 2010), y que nuestro sistema educativo está admitido como predominantemente memorístico, podríamos proponer, pendiente de posteriores estudios, que esta pequeña desviación del equilibrio, puede ser el reflejo de una selección poblacional, población, que no solo requiere sino que, refleja una selección de características neurológicas más eficaces para el reto de conseguir estudiar Medicina en España (Brüne, 2012).

De igual manera, se detecta un desequilibrio de HW para el polimorfismo rs324981 A/T (Asn107Ile) del gen NSPR. El neuropéptido S contribuye a la patogénesis

de la ansiedad. El alelo T más activo del polimorfismo del receptor del neuropéptido S se ha asociado a trastornos de pánico y a distorsiones cortico-límbicas en el procesamiento de la emoción en adultos sanos y pacientes con trastornos de pánico (Domschke *et al.*, 2011). Los portadores del alelo A presentan una mayor conexión entre el giro frontal medio (MFG) y la amígdala derecha en los mayores que en los menores de 14 años, los sujetos TT homocigóticos >14 años muestran una reducción de la conectividad fronto-límbica del MFG tanto en la amígdala como en la ínsula. (Domschke *et al.*, 2015). Nuestros resultados sobre este polimorfismo muestran, primero, su desviación de HW, que, como en el caso del OXTR, no hallamos ninguna explicación técnica de posible sesgo. En segundo lugar, una disminución de los genotipos TT que se presentan en un 19% frente al 25-30% en las poblaciones españolas y europeas (db short SNPs NCBI). En tercer lugar, respecto a su asociación a la depresión crónica por el test de Goldberg. La desviación de HW que quizás se deba al descenso del alelo T, se podría relacionar de nuevo en la población de estudio. Nuestra población como ya hemos referido, está seleccionada por condicionantes de aptitud y actitud, y podría encuadrarse en un percentil muy extremo respecto a la población general. Creemos que lo que marca precisamente esas diferencias en los jóvenes estudiantes de Medicina, no es un talento especial, sino su capacidad de trabajo, ese trabajo que conlleva desde que se inicia el proceso de estudio y que se cuantifica por las calificaciones concurren, posiblemente, en una selección individual que confluye en el grupo de estudiantes de Medicina de cada nuevo curso. Ese tiempo de estudio, está cronológicamente instalado en plena adolescencia y ese trabajo depende, como es sabido, del mayor control emocional y la mayor capacidad de

DISCUSIÓN

controlar los cambios hormonales, en esa época epigenética hormonal plena. Este hecho está siendo estudiado abundantemente por el desarrollo del control que ejerce la corteza orbito frontal sobre las estructuras calificadas como emocionales, ejemplo amígdala. Por todo ello, si el NSPR1 se muestra decisivo en el desarrollo de esa conexión fronto-límbica y es esa conexión una de las mayores responsables de racionalizar y controlar las emociones (Guhn *et al.*, 2015), así como de variaciones en la capacidad de atención (Neufang *et al.*, 2015), se podría suponer que esas desviaciones pueden estar relacionadas con las características ya comentadas de nuestra población. Estos resultados serán de fácil confirmación en un futuro inmediato con el análisis de poblaciones controles. En el caso de la asociación a depresión crónica es asumible que sea una consecuencia de los trastornos de ansiedad con los que se asocia. Curiosamente, no hemos podido detectar en nuestro estudio asociaciones con la impulsividad o tensión del alelo T hallado en otros trabajos (Laas *et al.*, 2015) quizás por las diferencias contextuales o porque realmente nuestra población, dadas sus características, no contiene lo suficiente de este carácter emocional como para ser detectado.

De igual manera, los polimorfismos, la TPH enzima limitante de la tasa de síntesis de serotonina en las neuronas serotoninérgicas (Rind *et al.*, 2000), se asocian al desarrollo del hipocampo una de las áreas más activas relacionadas con la memoria emocional, reflejan un pequeño desequilibrio de HW que tendremos que considerar en posteriores estudios y que al igual que el OXTR y el NSPR1 pueden ser admitidos como desequilibrios de HW debidos a una población seleccionada.

Correlaciones entre los ítems incluidos en los test de POMS y Goldberg y los polimorfismos seleccionados

HTR2A

El rs6313, también conocido como T102C, es parte de un haplotipo de 4 SNPs en el gen del receptor de serotonina 2A; el alelo CG ha sido asociado a la artritis reumatoide y el alelo TA ha sido asociado a depresión, pánico y respuesta al stress en un estudio de 1800 pacientes europeos. Los resultados obtenidos, en nuestro estudio de asociación de alelos a las respuestas de los test, han mostrado una asociación positiva del alelo A con la sensación de vigor (test de POMS) y con la aparición de síntomas tempranos de carácter psicossomático junto con ansiedad e insomnio (test de Goldberg). Es evidente que las asociaciones del test del Goldberg coinciden con el espectro de comportamiento emocional que abarca este polimorfismo, aunque no en rasgos específicos. No coinciden con los estudios obtenidos de casos y controles como los cuadros de pánico (Unschuld *et al.*, 2007) o depresión (Illi *et al.*, 2009), lo que indica que las respuestas obtenidas por los test, en una población control, se correlacionan con los genotipos sin estar padeciendo una patología. Expresado de otra manera, se podría decir que los sujetos responden según sus genotipos y que estas respuestas detectan quizás rasgos primarios o previos a los hallados en los grupos de casos diagnosticados. Por otro lado, Quervain y colaboradores, observaron que el polimorfismo rs6314, también llamado H452Y, presentaban peores resultados en los test de memoria que el genotipo normal sugiriendo el papel del receptor HTR2A en el funcionamiento de la misma (Quervain *et al.*, 2003). Teniendo en cuenta que el rs6313,

de nuestro estudio, y el rs6314 están ligados en un haplotipo CC o GG, es posible que éste resultado éste también relacionado con las características de nuestra población.

TPH

El alelo A del polimorfismo rs1800532 de la TPH ha sido asociado con el comportamiento suicida (Beden *et al.*, 2016; Pawlak *et al.*, 2016), pánico (Howe *et al.*, 2016) con la respuesta al tratamiento de la depresión (Arias *et al.*, 2013), dependencia al alcohol (Wang *et al.*, 2016) y cambios del estado de ánimo (Chen *et al.*, 2012), aunque no se han encontrado variaciones moleculares en las concentraciones de serotonina y catabolitos relacionados con este polimorfismo. Los resultados obtenidos por los cuestionarios muestran quizás los síntomas previos a la aparición de rasgos patológicos en una población sana. Se podría deducir que los sujetos con el alelo A muestran pródromos de respuesta a lo que en un futuro podría significar o no una psicopatía.

Según las respuestas a los test de POMS el alelo A se ha relacionado con la tensión nerviosa y por el test de Goldberg con la ansiedad y el insomnio tanto crónicos como de nueva aparición.

COMPT

El rs4680 (Val158Met) (G/A) es un polimorfismo bien estudiado de la *COMT*, enzima que ejerce de degradador medio de dopamina y generador de norepinefrina. La significación funcional del polimorfismo se podría definir como rs4680(A) Met con menor actividad enzimática de la *COMT* y mayores niveles de dopamina y menor

DISCUSIÓN

umbral de dolor, aumento de vulnerabilidad al estrés y mejor procesador de información en la mayoría de las condiciones, con tendencia a la preocupación y a la exploración.

Rs4680 (G) Val, con mayor actividad COMT se la califica de variante del guerrero, menos explorador, menores niveles de dopamina, mayor umbral de dolor y mejor resiliencia al estrés. En los resultados hallados se muestran todas las variantes con una menor actividad de la COMT (A, A, C) relacionados con ansiedad e insomnio de nueva aparición por el test de Goldberg. Estos resultados coinciden con los hallados en términos generales con la mayor vulnerabilidad al estrés. Como en casos anteriores la asociación de los ítems del test se da en los pródromos de una posible patología, ya que se asocia a los primeros síntomas de nueva aparición en el test de Goldberg. Se podría decir que los rasgos deducibles de las respuestas asociadas a los genotipos son coherentes, pero débilmente, con los rasgos generales definidos o caracterizados para estos polimorfismos.

MAO

Las enzimas MAO A y B son las que más degradan serotonina, dopamina, y norepinefrina y por tanto esenciales en el equilibrio de neurotransmisores intra y extracelularmente. Los polimorfismos elegidos para este estudio son funcionales de manera que las variaciones reflejan mayor o menor actividad de la MAOA y B, (Volavka *et al.*, 2006; Zohsel *et al.*, 2015; Balciuniene *et al.*, 2002).

En un trabajo similar al nuestro de Duglos en el que estudian Polimorfismos de MAO con un test (Multiphasic Personality Questionnaire) (MPQ) encuentran asociación con el estado de ánimo negativo sobre todo con la MAOB y haplotipos de la MAOA. En este test clasifican a los sujetos por actitudes emocionales negativas o positivas encontrando una relación con el polimorfismo de la MAOB con estado de ánimo negativo (Dlugos *et al.*, 2009) . Nosotros no hallamos esos resultados para el MAOB_rs3027452, sin embargo, si hallamos una asociación con el ítem tensión de Poms, que es coincidente con otro trabajo en el que se halla una asociación con la tensión tipo dolor de cabeza (Edgnülü *et al.*, 2014).

Nuestros resultados observan una relación de los alelos clasificados como de menor actividad de MAO con la tensión medida por el Test de Poms y con la ansiedad, insomnio y depresión de nueva aparición con el test de Goldberg. Estos resultados son coherentes con los hallados anteriormente sobre su asociación a la depresión y con el bien conocido efecto de los IMAO sobre el estado depresivo (Lung *et al.*, 2011).

AVPR1B

El polimorfismo AVPR1B rs28632197 ha sido estudiado y asociado en diversos estudios a la personalidad (Kazantseva *et al.*, 2014), y a los trastornos de ansiedad, pánico (Keck *et al.*, 2008) y depresión (Kreek *et al.*, 2011).

Este polimorfismo consiste en un cambio de arginina a histidina en la posición 364 localizada en el dominio intracelular C terminal del receptor. Nuestros resultados muestran una asociación negativa del alelo A con la tensión, la depresión y con el TMD

que presupone un aumento de la estimulación de corticotropina (Binder and Nemeroff, 2010) (Keck *et al.*, 2008) (Francis *et al.*, 2016) y ,por tanto, de estrés en coherencia con la funcionalidad aumentada de la interacción del AVPR1B con la CRC. Este gen, parálogo del NPSR1, al igual que éste, también presenta un ligero desequilibrio de HW, que pudiera referirse a la población seleccionada si bien no hallamos referencias que lo vinculen a la madurez emocional como en el caso del NPSR1.

BDNF

El polimorfismo rs6265, también conocido como Val66Met, es un SNP del gen BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro). El alelo más frecuente G codifica Val mientras el menos frecuente A codifica Met. Se ha hallado unas diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos Val/Met y la respuesta a expresiones emocionales medido mediante las señales por fMRI en el cortex orbitofrontal, amígdala e hipocampo ante la visión pasiva de caras con diferentes expresiones (Gasic *et al.*, 2009). Los genotipos de BDNF significaron aproximadamente el 30% de la varianza de las reacciones de recompensa/aversión demostrando que estas variantes alélicas influyen claramente en la interpretación de la realidad. Nuestros resultados muestran una relación del alelo G con un mayor grado de sociabilidad quizás relacionado con el control emocional de este mismo circuito.

OPRM1

DISCUSIÓN

El alelo rs1799971 (G) en el exón 1 del receptor de opioides OPRM1 causa un reemplazo de la asparagina 40 por el ácido aspártico. Este SNP es también conocido como A118G, o Asn40Asp. Los portadores del alelo G muestran menor expresión del receptor de opioides y ,por tanto, menor eficiencia de señal (Dlugos *et al.*, 2011).

Esto, en términos de calidad de vida, se podría sustanciar en una mayor sensibilidad al dolor y menores recompensas placenteras ante estímulos intensos. Es decir, los portadores de la variante G están adaptados a estímulos de relajación o placer endorfinico menores que los portadores de A. De hecho podría explicar porque este polimorfismo y en concreto el alelo G está asociado a una mayor tendencia a la adicción y a variaciones en la respuesta farmacológica a la misma (van den Wildenberg *et al.*, 2007), (Anton *et al.*, 2008). No encontramos en la bibliografía ningún estudio de asociación sobre respuesta emocional, la mayoría de ellos se refieren a la predisposición a la adicción, y algunos a la depresión, pero por procesos indirectos como consecuencia del dolor. Nuestros resultados muestran una asociación en las respuestas al test de Goldberg del alelo G con la ansiedad e insomnio, somatización y muy fuertemente asociado negativamente a la disfunción social. Este resultado indica que, sujetos en los que el grado de recompensa neurológico mediado por el efecto opiáceo está disminuido, son los más adaptados socialmente o los que menos disfunción social indican. Se podría interpretar que su estado de menor placer neurológico conlleva a una respuesta social más correcta, quizás abundando en la hipótesis de que la mayor tendencia al placer se asocie a mayor rebeldía ante las restricciones sociales (Slavich *et al.*, 2014).

DISCUSIÓN

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1) Se observa un alto grado de coherencia entre las atribuciones funcionales de cada polimorfismo seleccionado y los ítems emocionales a los que se han asociado. Se observa, en general, que los caracteres emocionales asociados a los genotipos se refieren más a las características prodrómicas que a los rasgos definidos en un paciente diagnosticado. Esto concuerda con el hecho de que la población de estudio sea sana.

2) Se obtienen las más altas correlaciones cuantitativas entre los ítems de los test entre sí, que se agrupan cualitativamente en ítems positivos y negativos desde el punto de vista psicológico en el test de POMS, vigor y amistad como positivos; y tensión, depresión y TMD como suma de todos ellos.

3) La población seleccionada, alumnos de Medicina, presenta unas características psico-socio-emocionales, como consecuencia del proceso de selección en el acceso al grado, que podrían situarse en los percentiles más altos en la escala de estudiantes universitarios y extremos sobre la población general. Este hecho puede estar relacionado con los desequilibrios de HW que presentan determinados polimorfismos. Entre ellos, el polimorfismo de los genes TPH (relacionado con la memoria), los genes OXTR y AVPR1B relacionados con el tamaño de la amígdala (memoria emocional) o el NPSR1 relacionado con la maduración cortico-límbica.

4) Los resultados obtenidos, sobre los polimorfismos del gen HTR2A, en nuestro estudio, han mostrado una asociación positiva del alelo A con la sensación de vigor (test de POMS) y con la aparición de síntomas tempranos de carácter psicósomático junto con ansiedad e insomnio (test de Goldberg).

CONCLUSIONES

5) Los resultados obtenidos, sobre los polimorfismos del gen TPH según las respuestas a los test de POMS muestran que el alelo A se ha relacionado con la tensión nerviosa y el test de Goldberg con la ansiedad y el insomnio, tanto crónicos como de nueva aparición.

6) Los polimorfismos del gen COMT, muestran en las variantes con una menor actividad de la COMT (A, A, C) una asociación con ansiedad e insomnio de nueva aparición por el test de Goldberg.

7) Los polimorfismos de la MAO muestran una relación de los alelos clasificados como de menor actividad de MAO con la tensión, medida por el test de POMS y con la ansiedad-insomnio y depresión de nueva aparición con el test de Goldberg.

8) El alelo A del polimorfismo rs28632197 del gen AVPR1B muestra una asociación negativa con la tensión, la depresión y con el TMD del test de POMS.

9) El alelo G del polimorfismo rs6265, del gen BDNF, muestra una relación con un mayor grado de sociabilidad por el test de POMS.

10) El alelo (G) del polimorfismo rs1799971 del gen OPRM1 muestra una asociación en las respuestas al test de Goldberg con la ansiedad e insomnio, somatización y muy fuertemente asociado negativamente a la disfunción social. Este resultado indica que, sujetos, en los que el grado de recompensa neurológico mediado por el efecto opiáceo está disminuido, son los más adaptados o tolerantes, ante la presión social, o los que menos disfunción social indican. Se podría interpretar que su estado de menor placer neurológico conlleva a una respuesta social más correcta o menos disfuncional.

7. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso-Fernández F. (1998). Cuestionario Estructural Tetradimensional para la Depresión (CET-DE). 4ª Edición. Editorial Publicaciones de Psicología Aplicada. Madrid, España.
- Andrade, E. M., Arce, C. y Season, G. (2002). Adaptación al español del cuestionario "Perfil de los Estados de Ánimo" en una muestra de deportistas. *Psicothema*. Vol. 14, nº4, pp. 708-713.
- Ang, G. K. y Pridmore, S. (2009). Theory of mind and psychiatry: an introduction. *Australasian Psychiatry* 17(2): 117-122.
- Anton R. F., Oroszi G., O'Malley S., Couper D., Swift R., Pettinati H. y Goldman D. (2008). An Evaluation of μ -Opioid Receptor (OPRM1) as a Predictor of Naltrexone Response in the Treatment of Alcohol Dependence. *Arch Gen Psychiatry*;65:135.
- Arce, C., Andrade, E. M. y Seoane, G. (2000). Problemas semánticos en la adaptación del POMS al castellano. *Psicothema*, 12 (Supl. Nº 2), 47-51.
- Arias B., Fabbri C., Gressier F., Serretti A., Mitjans M., Gastó C.,... Fañanás L. (2013). TPH1, MAOA, Serotonin Receptor 2A and 2C Genes in Citalopram Response: Possible Effect in Melancholic and Psychotic Depression. *Neuropsychobiology*;67:41-47.
- Beden O., Senol E., Atay S., Ak H., Altintoprak A. E., Kiyani G. S.,... Aydin H. H. (2016). TPH1 A218 allele is associated with suicidal behavior in Turkish population. *Leg Med*;21:15-18.



- Balciuniene J., Emilsson L., Orelund L., Pettersson U. y Jazin E. (2002). Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain. *Hum Genet*;110:1–7. Springer-Verlag.
- Baker, L. A. y Daniels, D. (1990). Nonshared environmental influences and personality differences in adults twins. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58, 103-110.
- Barnett J. H. y Smoller J. W. (2009). The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 164:331-343.
- Baumrind, D. (1993). The average expectable environment is not good enough: AA response to Scarr. *Child Development*, 64, 1299-1317.
- Binder E. B. y Nemeroff C. B. (2010). The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*;15:574–588. NIH Public Access.
- Block, J. (1971). *Lives through time*. Berkeley: Bancroft Books.
- Blows, W. T. (2000). Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. *J. Neurosci Nursing*. 32: 234-238.
- Bond, C., LaForge, K. S., Tian, M., Melia, D., Zhang, S., Borg, L.,... Yu, L. (1998). Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95: 9608-9613.

- Brüne M. (2012). Does the oxytocin receptor (OXTR) polymorphism (rs2254298) confer 'vulnerability' for psychopathology or 'differential susceptibility'? Insights from evolution. *BMC Med.* Apr 17; 10:38.
- Cao C., Wang L., Wang R., Qing Y., Zhang J. y Wu G. W. Y. (2014). The COMT gene variant is associated with depression's decreased positive affect symptoms in Chinese adults. *Psych J.* Dec; 3(4):264-72.
- Castro Costa, M. R., Edelstein, S. B., Castiglione, C. M., Chao, H. y Breakefield, X. O. (1980). Properties of monoamine oxidase in control and Lesch-Nyhan fibroblasts. *Biochem. Genet.* 18: 577-590.
- Checkoway, H., Franklin, G. M., Costa-Mallen, P., Smith-Weller, T., Dilley, J., Swanson, P. D. y Costa, L. G. (1998). A genetic polymorphism of MAO-B modifies the association of cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 50: 1458-1461.
- Chen D., Liu F., Yang C., Liang X., Shang Q., He W. y Wang Z. (2012). Association between the TPH1 A218C polymorphism and risk of mood disorders and alcohol dependence: Evidence from the current studies. *J Affect Disord*;138:27–33.
- Chen, K., Holschneider, D. P., Wu, W., Rebrin, I. y Shih, J. C. (2004). A spontaneous point mutation produces monoamine oxidase A/B knock-out mice with greatly elevated monoamines and anxiety-like behavior. *J. Biol. Chem.* 279: 39645-39652.
- Chen, Y., Mestek, A., Liu, J., Hurley, J. A. y Yu, L. (1993). Molecular cloning and



functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Molec. Pharm.* 44: 8-12.

Chinaglia G., Landwehrmeyer B., Frobst, A. y Palacios J. M. (1993). Serotonergic terminal transporters are differentially affected in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: an autoradiographic study with [3H] citalopram. *Neuroscience* 54: 691-699.

Cho H. J., Meira-Lima I., Cordeiro Q., Michelon L., Sham P., Vallada H. y Collier D. A. (2005). Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 10:771-781.

Cichon S., Winge I., Mattheisen M., Georgi A. y Karpushova A. (2008). Brain-specific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 50-region are associated with bipolar affective disorder. *Hum Mol Genet* 17:87-97.

CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento. (2004). Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico, Organización Mundial de la Salud, Meditor, Madrid.

Coccaro E. F., Lee R. y Kavoussi, R. J. (2010). Aggression, suicidality, and intermittent explosive disorder: serotonergic correlates in personality disorder and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology* 35: 435-444.

- Cross A. J. (1990). Serotonin in Alzheimer-type dementia and other dementing illnesses. *Ann NY Acad Sci.* 600: 405-415.
- Di Narzo, A. F., Kozlenkov, A., Roussos, P., Hao, K., Hurd, Y., Lewis, D. A.,... Dracheva, S. (2014). A unique gene expression signature associated with serotonin 2C receptor RNA editing in the prefrontal cortex and altered in suicide. *Hum. Molec. Genet.* 23:4801-4813.
- Dlugos A. M., Hamidovic A., Hodgkinson C., Shen P. H., Goldman D., Palmer A. A. y Wit H. (2011). OPRM1 gene variants modulate amphetamine-induced euphoria in humans. *Genes, Brain Behav*;10:199–209.
- Dlugos A. M., Palmer A. A. y Wit H. (2009). Negative emotionality: monoamine oxidase B gene variants modulate personality traits in healthy humans. *J Neural Transm*;116:1323–1334.
- Domschke K., Akhrif A., Romanos M., Bajer C., Mainusch M., Winkelmann J.,... Neufang S. (2015). Neuropeptide S Receptor Gene Variation Differentially Modulates Fronto-Limbic Effective Connectivity in Childhood and Adolescence. *Cereb Cortex*;bhv259.
- Domschke K., Reif A., Weber H., Richter J., Hohoff C., Ohrmann P.,... Deckert J. (2011). Neuropeptide S receptor gene — converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry*;16:938–948.
- Donaldson Z. R., Piel D. A., Santos T. L., Richardson-Jones J., Leonardo E. D., Beck S.

BIBLIOGRAFÍA

- G.,... Hen R. (2014). Developmental effects of serotonin 1A autoreceptors on anxiety and social behavior. *Neuropsychopharmacology*. Jan; 39(2):291-302.
- DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. (2005). Texto Revisado (PICHOT, P.-coordinador general de las ediciones española, francesa e italiana-;LÓPEZ-IBOR ALIÑO, J.J. –director de la edición española; Valdés Miyar, M.-coordinador de la edición española-), 1ª ed., 3ª reimpresión, Masson, Barcelona.
- Duman R. S. y Monteggia L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 59:1116–1127.
- Dunn J. y Plomin R. (1990). *Separate lives: Why siblings are so different?* Nueva York: Basic Books.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A.,... Weinberger, D. R. (2003). The bdnfval66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112: 257-269.
- Edgnülü T. G., Özge A., Erdal N., Kuru O. y Erdal M. E. (2014). Association analysis of the functional MAOA gene promoter and MAOB gene intron 13 polymorphisms in tension type headache patients. *Adv Clin Exp Med*, Nov-Dec;23(6):901–906.
- Eiden L. E., Schäfer M. K., Weihe E. y Schütz B. (2004). The vesicular amine transporter family (SLC18): amine/proton antiporters required for vesicular accumulation and



regulated exocytotic secretion of monoamines and acetylcholine. *Pflugers Arch.* Feb; 447(5):636-40.

Fan J. y Sklar P. (2008). Genetics of bipolar disorder: focus on BDNF Val66Met polymorphism. *Novartis Found Symp* 289:60-72; discussion 72-63, 87-93.

Fan M., Liu B., Jiang T., Jiang X., Zhao H. y Zhang J. (2010). Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Psychiatr Genet* 20:1-7.

Fozard J. R. y Gray J. A. (1989). 5-HT_{1C} receptor activation: a key step in the initiation of migraine? *Trends Pharmacol Sci.* 10: 307-309.

Francis S. M., Kim S. J., Kistner-Griffin E., Guter S., Cook E. H. y Jacob S. (2016). ASD and Genetic Associations with Receptors for Oxytocin and Vasopressin—AVPR1A, AVPR1B, and OXTR. *Front Neurosci*;10:516.

Fuller R. W. y Wong D. T. (1990). Serotonin uptake and serotonin inhibition. *Ann NY Acad Sci.* 600: 68-78.

Galton F. (1884). *Hereditary genius*. Nueva York: Appleton.

Gandour M. J. (1989). Activity level as a dimension of temperament in toddlers: Its relevance for the organismic specificity hypothesis. *Child Development*, 60, 1092-1098.

BIBLIOGRAFÍA

- Garakani A., Mathew S. J. y Charney D. S. (2006). Neurobiology of Anxiety Disorders and Implications for Treatment. *Mount Sinai Journal of Medicine* 73 (7): 941-949.
- García Andrade J. (2002). *Psiquiatría criminal y forense*, 2ª ed., Centro de Estudios Ramón Areces, Madrid.
- Gasic G. P., Smoller J. W., Perlis R. H., Sun M., Lee S., Kim B. W.,... Breiter H. C. (2009). BDNF, relative preference, and reward circuitry responses to emotional communication. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*;150B:762–781.
- Gershon M. y Tack J. (2007). The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 132: 397-414.
- Goldberg D. (1978). *Manual of the General Health Questionnaire*. NFER Publishing Company Windsor.
- Goldberg D.P. (1996). *Cuestionario de Salud General de Goldberg*. Barcelona: Masson.
- Graeff F. (1997). Serotonin systems. *Psych Clin North Am*; 20:723-39.
- Griebel G. (1995). 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacol Ther.* 65: 319-95.
- Griebel G. (1995). 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacol Ther.* 65: 319-95.

BIBLIOGRAFÍA

- Grigoriou-Serbanescu M., Diaconu C. C., Herms S., Bleotu C., Vollmer J., Mühleisen T. W.,... Cichon, S. (2008). Investigation of the tryptophan hydroxylase 2 gene in bipolar I disorder in the Romanian population. *Psychiatr Genet* 18:240–247.
- Grossman M. H., Emanuel B. S. y Budarf M. L. (1992). «Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2». *Genomics* 12 (4): 822-5.
- Guhn A., Domschke K., Müller L. D., Dresler T., Eff F., Kopf J.,... Herrmann M. J. (2015). Neuropeptide S receptor gene variation and neural correlates of cognitive emotion regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci*;10:1730–1737.
- Gurevich I., Tamir H., Arango V., Dwork A. J., Mann J. J. y Schmauss C. (2002). Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron* 34: 349-356.
- Haerian B. S. y Haerian M. S. (2013). OPRM1 rs1799971 polymorphism and opioid dependence: evidence from a meta-analysis. *Pharmacogenomics*, May; 14 (7): 813-24.
- Hall D., Dhillia A., Charalambous A., Gogos J. A. y Karayiorgou M. (2003). Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Hum. Genet.*73:370-376.

BIBLIOGRAFÍA

- Halmoy A., Johansson S., Winge I., McKinney J. A., Knappskog P. M. y Haavik J. (2010) Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in offspring of mothers with impaired serotonin production. *Arch Gen Psychiatry* 67:1033–1043.
- Harvey B. H., McEwen B. S. y Stein D. J. (2003). Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression. *Biol Psychiatry*; 54: 1105-1117.
- Hettema J. M., Neale M. C. y Kendler K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 158:1568–1578.
- Heisler L. K., Chu H. M., Brennan T. J., Danao J. A., Bajwa P., Parsons L. H. y Tecott L. H. (1998). Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HTA receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. Dec8; 95(25):15049-54.
- Hoffman L. W. (1991). The influence of the family environment on personality: accounting for sibling differences. *Psychological Bulletin*, 110 (2), 187-203.
- Horwath E., Wolk S. I., Goldstein R. B., Wickramaratne P., Sobin C., Adams P.,... Weissman M. M. (1995). Is the comorbidity between social phobia and panic disorder due to familial cotransmission or other factors? *Arch Gen Psychiatry* 52: 574–582.
- Howe A. S., Buttenschøn H. N., Bani-Fatemi A., Maron E., Otowa T., Erhardt A.,... De Luca V. (2016). Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways. *Mol Psychiatry*;21:665–679.

BIBLIOGRAFÍA

- Humphrey P. P., Feniuk W., Perren M. J., Beresford I. J., Skingle M. y Whalley E. T. (1990). Serotonin and migraine. *Ann NY Acad Sci.* 600: 587-598.
- Hurr Y. y Bouchard T. J. (1995). Genetic influences on perceptions of childhood family environment: A reared apart twin study. *Child Development*, 66, 330-345.
- Illi A., Setälä-Soikkeli E., Viikki M., Poutanen O., Huhtala H., Mononen N.,... Kampman O. (2009). 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression. *Neuroreport*;20:1.
- Jackson J. F. (1993). Human behavioral genetics, Scarr's theory, and her views on interventions: A critical review and commentary on their implications for african american children.
- Jennifer Y. F. Lau y Thalia C. Eley (2009). The Genetics of Mood Disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2010. 6:313-37.
- Jorgensen H. S. (2007). Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull.* 54: 266-88.
- Jorgensen H. S. (2007). Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull.* 54: 266-88.
- Kanazawa T., Glatt S. J., Kia-Keating B., Yoneda H. y Tsuang M. T. (2007). Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 17:165–170.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan G. y Hammer J. R. (2003). Brain circuitry and signaling in psychiatry. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1st ed.
- Kato, M. V., Shimizu, T., Nagayoshi, M., Kaneko, A., Sasaki, M. S. y Ikawa, Y. (1996). Genomic imprinting of the human serotonin-receptor (HTR2) gene involved in development of retinoblastoma. *Am. J. Hum. Genet.* 59:1084-1090.
- Kazantseva A. V., Kutlumbetova Y. Y., Malykh S. B., Lobaskova M. M. y Khusnutdinova E. K. (2014). [Arginine-vasopressin receptor gene (AVPR1A, AVPR1B) polymorphisms and their relation to personality traits]. *Genetika*;50:341–352.
- Keck M. E., Kern N., Erhardt A., Unschuld P. G., Ising M., Salyakina D.,... Binder E. B. (2008). Combined effects of exonic polymorphisms in CRHR1 and AVPR1B genes in a case/control study for panic disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*;147B:1196–1204.
- Kreek M. J., Zhou Y. y Levrán O. (2011). Functions of arginine vasopressin and its receptors: importance of human molecular genetics studies in bidirectional translational research. *Biol Psychiatry*;70:502–503. NIH Public Access.
- Kimura T., Tanizawa O., Mori K., Brownstein M. J. y Okayama H. (1992). Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 356: 526-529, 1992. Note: Erratum: *Nature* 357: 176 only.

- Kinney D. K. y Tanaka M. (2009). An evolutionary hypothesis of depression and its symptoms, adaptive value, and risk factors. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 197(8): 561-567.
- Kishi T., Okochi T., Tsunoka T., Okumura T., Kitajima T., Kawashima K.,... Iwata N. (2011). Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: an association study and meta-analysis. *Psychiatry Res* 185:20–26.
- Koh K. B., Kim C. H., Choi E. H., Lee Y. J. y Seo W. Y. (2012). Effect of tryptophan hydrolase gene polymorphism on aggression in major depressive disorder and undifferentiated somatoform disorder. *J. Clin Psychiatry*. May; 73(5): 574-9.
- Krzywkowski K., Davies P. A., Feinberg-Zadek P. L., Brauner-Osborne H. y Jensen A. A. (2008). High-frequency HTR3B variant associated with major depression dramatically augments the signaling of the human 5-HT(3AB) receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 105: 722-727.
- Kuhn T. S. (1970). *The Structure of Scientific Revolutions*, 2nd ed. Chicago: University of Chicago Press, Estados Unidos.
- Laas K., Eensoo D., Paaver M., Lesch K. P., Reif A. y Harro J. (2015). Further evidence for the association of the NPSR1 gene A/T polymorphism (Asn107Ile) with impulsivity and hyperactivity. *J Psychopharmacol*;29:878–883.
- Lance J. W. (1993). Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 43:S11-S15.



- Lasky-Su J. A., Faraone S. V. y Glatt S. J. (2005). Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 133B:110–115.
- Lawal H. O. y Krantz D. E. (2013). SLC18: Vesicular neurotransmitter transporters for monoamines and acetylcholine. *Molecular Aspects Medicine*. Apr-Jun; 34(2-3):360-72.
- Le Floc'h N., Otten W. y Merlot E. (2010). Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino Acids*. Sep 25.
- Lee S. Y., Wang T. Y., Chen S. L., Chang Y. H., Chen P. S., Huang S. Y.,... Chen C. S. (2016). The correlation between plasma brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in bipolar disorder is modulated by the BDNF Val66Met polymorphism. *Scientific reports*. Dec 1; 6:37950.
- Lejarraga H. (2010). Genética del desarrollo y la conducta. *Arch Argent Pediatr*; 108(4):331-336.
- Lejarraga H. (2010). Heredabilidad y medioambiente en el desarrollo del niño. *Archivos argentinos de pediatría*, 108(6), 532-537. Recuperado en 12 de noviembre de 2016.
- Lenders J. W., Eisenhofer G., Abeling N. G., Berger W., Murphy D. L., Konings C. H.,... Brunner H. G. (1996). "Specific genetic deficiencies of the A and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterized by distinct neurochemical and clinical

phenotypes". *J. Clin. Invest.* 97(4): 1010–9.

Levin M., Buznikov G. A. y Lauder J. M. (2006). Of minds and embryos: left-right asymmetry and the serotonergic controls of pre-neural morphogenesis. *Dev Neurosci.* 28: 171-85.

Lichtenstein P., Yip B. H., Bjork C., Pawitan Y., Cannon T. D., Sullivan P. F. y Hultman C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373:234–239.

Livshits G., Malkin I., Williams F. M. K., Hart D. J., Hakim A. y Spector T. D. (2012). Longitudinal study of variation in body mass index in middle-aged UK females. *Age (Dordr)*;34:1285–1294. Springer.

Lobo A., Pérez-Echeverría M. J. y Artal J. (1986). Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychological Medicine*; 16:135-140.

López V., López-Calderón J., Ortega R., Kreither J., Carrasco X., Rothhammer P.,... Aboitiz F. (2006). Attention-deficit hyperactivity disorder involves differential cortical processing in a visual spatial attention paradigm. *Journal of Clinical Neurophysiology* 117(11): 2540-2548.

Lung F. W., Tzeng D. S., Huang M. F. y Lee M. B. (2011). Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder. *BMC Med Genet*;12:74. BioMed Central.

BIBLIOGRAFÍA

- Luykx J. J., Boks M. P., Terwindt A. P., Bakker S., Kahn R. S. y Ophoff R. A. (2010). The involvement of GSK3beta in bipolar disorder: integrating evidence from multiple types of genetic studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 20:357–368.
- Maddox, J. (1997). Schizophrenia. The price of language. *Nature* 388(6641): 424-425.
- Magarinos A. M., Verdugo J. M. y McEwen B. S. (1997). Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proc Natl Acad SciUSA*; 94: 14002-14008.
- Maier W., Lichtermann D. y Mingos J. (1993). A controlled family study in panic disorder. *J Psychiatr Res* 27:79–87.
- Mallajosyula J. K., Chinta S. J., Rajagopalan S., Nicholls D. G. y Andersen J. K. (2009). "Metabolic control analysis in a cellular model of elevated MAO-B: relevance to Parkinson's disease". *Neurotox Res.* 16 (3): 186–93. doi:10.1007/s12640-009-9032-2.
- Marks I. M. y Nesse R. M. (1997). Fear and fitness: an evolutionary analysis of anxiety disorders. En *The Maladapted Mind* (ed. Baron-Cohen, S.) pp. 57-72, Psychology Press, Hove, Reino Unido.
- Martínez, M. (2014). La bipolaridad como un trastorno del estado de ánimo en el siglo xxi. Visto desde una perspectiva neurológica. *Cultura Educación y Sociedad* 5(2), 161-172.

BIBLIOGRAFÍA

- McCarthy M. I., Abecasis G. R., Cardon L. R., Goldstein D. B., Little J., Loannidis J. P. y Hirschhorn, J. N. (2008). Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 9:356–369.
- McMahon, F. J., Buervenich, S., Charney, D., Lipsky, R., Rush, A. J., Wilson, A. F.,... Manji, H. (2006). Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am. J. Hum. Genet.* 78: 804-814.
- Mihailescu S. y Drucker-Colin R. (2000). Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders; 31: 131-144. Review.
- Miller G. M. (2011). "The emerging role of trace amine-associated receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity". *J. Neurochem.* 116(2): 164–176.
- Miller D. D., Ellingrod V. L., Holman T. L., Buckley P. F. y Arndt S. (2005). Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiat. Genet.)* 133B: 97-100.
- Miller S. A., Dykes, D. D. y Polesky H. F. (1988). A simple salting out procedure for extracting ADN from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 16(3), 1215.
- Mogil J. S. (1999). The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 96: 7744-7751.

BIBLIOGRAFÍA

- Moller S. E. (1980). Evaluation of the relative potency of individual competing amino acids to tryptophan transport in endogenously depressed patients. *Psychiatry Res.* 3: 141-150.
- Moss R. H. y Moss B. S. (1981). *Family Environment Scale Manual*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
- Müller D. J., Zai C. C., Shinkai T., Strauss J. y Kennedy J. L. (2011). Association between the DAOA/G72 gene and bipolar disorder and meta-analyses in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 13:198–207.
- Muñoz H. y Vargas A. (2004). Síndrome serotoninérgico. *MedUNAB*; 7:144-50.
- NCBI. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=3356. Última consulta: 29 de diciembre de 2016.
- Nesse R. M. y Ellsworth P. C. (2009). Evolution, emotions, and emotional disorders. *American Psychologist*: 64(2): 129-139.
- Neufang S., Geiger M. J., Homola G. A., Mahr M., Akhrif A., Nowak J.,... Domschke K. (2015). Modulation of prefrontal functioning in attention systems by NPSR1 gene variation. *Neuroimage*;114:199–206.
- Niarchou M., Zammit S., Escott-Price V., Owen M. J. y Bree M. B. M. van den. (2014). Exploring the indirect effects of catechol-O-methyltransferase (*COMT*) genotype on psychotic experiences through cognitive function and anxiety disorders in a large birth cohort of children. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr*

Genet;165:410–420.

O'Donovan M. C., Craddock N., Norton N., Williams H., Peirce T., Moskvin V.,... Cloninger C. R. (2008). Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 40:1053–1055.

Oliva, A. (1997). La controversia entre herencia y ambiente. Aportaciones de la genética de la conducta. *Apuntes de psicología*, 51, 21-37.

Pavcovich L. A., Cancela L. M., Volosin M., Molina V. A. y Ramirez O. A. (1990). Chronic stress-induced changes in locus ceruleus neuronal activity. *Brain Res Bull.* 24: 293-296.

Pawlak J., Dmitrzak-Węglarz M., Maciukiewicz M., Kapelski P., Czerski P., Leszczyńska-Rodziewicz A.,... Hauser J. (2016). Personality traits as an endophenotype in genetic studies on suicidality in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr*;1–7.

Peter D., Finn J. P., Klisak I., Liu Y., Kojis T., Heinzmann C.,... Edwards R. H. (1993). Chromosomal localization of the human vesicular amine transporter genes. *Genomics* 18: 720-723.

Pinkhardt E. H., Sperfeld A. D., Uttner I., Ludolph A. C. y Kassubek J. (2010). Amygdala size reduction is associated with memory deficits in complicated hereditary spastic paraparesis: an MRI study. *Eur Neurol*;64:117–123.

Plomin R. y Rende R. (1991). Human Behavioral Genetics. *Annual Review of Psychology*, 42, 161-190.

BIBLIOGRAFÍA

- Plomin R., Defries J. C. y McClearn G. E. (1980). Behavioral Genetics: A primer. New York: V.H. Freeman. First Edition. (Trad. Castellana. Genética de la conducta. Madrid: Alianza. 1984).
- Plomin R., Reiss D., Hetherington E. M. y Howe G. W. (1994). Nature and nurture: genetic contributions to measures of the family environment. *Developmental Psychology*, 30, 32-43.
- Price J., Sloman L., Gardner R., Gilbert P. y Rohde P. (1994). The social competition hypothesis of depression. *The British Journal of Psychiatry* 164(3): 309-315.
- Quervain D. J. F. de, Henke K., Aerni A., Coluccia D., Wollmer M. A., Hock C.,... Papassotiropoulos A. (2003). A functional genetic variation of the 5-HT_{2a} receptor affects human memory. *Nat Neurosci*;6:1141–1142.
- Rajkumar R. y Mahesh R. (2010). The auspicious role of the 5-HT₃ receptor in depression: a probable neuronal target? *J Psychopharmacol. Apr*; 24(4):455-69.
- Raleigh M., McGuire M., Brammer G., Pollack D. B. y Yuwiler A. (1991). Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Research* 559 (2): 181-190.
- Ramboz S., Oosting R., Amara D. A., Kung H. F., Blier P., Mendelsohn M.,... Hen, R. (1998). Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95: 14476-14481.

BIBLIOGRAFÍA

- Retolaza A., Mostajo A., De la Rica J. R., Díaz A., Jerez J., Aramberri I. y Márquez I. (1993). Validación del Cuestionario de Salud General de Goldberg (versión 28 ítems) en consultas de Atención Primaria. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*. Vol. 13, nº 46.
- Reynolds G. P., Zhang Z. J. y Zhang X. B. (2002). Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 359: 2086-2087.
- Rind H. B., Russo A. F. y Whittemore S. R. (2000). Developmental regulation of tryptophan hydroxylase messenger RNA expression and enzyme activity in the raphe and its target fields. *Neuroscience*;101:665–677.
- Sadock B. J y Sadock V. A. (1999). Kaplan y Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Seventh ed.
- Salín P. R. (2006). La serotonina y los estados anímicos. *Revista Ciencia y Desarrollo*. 34: 24-30.
- Sanjuán J. y Casés N. (2005). Ansiedad y depresión como extremo de reacciones adaptativas. En *La Profecía de Darwin* (eds. Sanjuán, J., Cela, C. J.) pp. 121-144, Ars Médica, Barcelona, España.
- Santander Toro, J. A. (2009). La teoría de la evolución como marco para la comprensión de las enfermedades mentales. *AmbioCiencias: revista de divulgación científica*: 59-65.

BIBLIOGRAFÍA

- Saura J., Luque J. M., Cesura A. M., Da Prada M., Chan-Palay V., Huber G., Löffler J. y Richards J. G. (1994). "Increased monoamine oxidase B activity in plaque-associated astrocytes of Alzheimer brains revealed by quantitative enzyme radioautography". *Neuroscience*. 62 (1): 15–30.
- Scarr S. y McCartney K. (1983). How people make their own environments: A theory of genotype-environment effects. *Child Development*, 54, 424-435.
- Schaefer E. S. (1965). Children's reports of parental behavior: An inventory. *Child Development*, 36, 413-424.
- Serretti A. y Mandelli L. (2008). The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions', genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry* 13:742–771
- Shabalina, S. A., Zaykin, D. V., Ogurtsov, A. Y., Gauthier, J., Shibata, K., Tchivileva, I. E.,... Diatchenko, L. (2009). Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants. *Hum. Molec. Genet.* 18:1037-1051.
- Shiah I. S. y Yatham L. N. (1998). GABA function in mood disorders: an update and critical review. *Life Sci*; 63: 1289-1303.
- Shih R. A., Belmonte P. L. y Zandi P. P. (2004). A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 16:260–283.
- Slavich G. M., Tartter M. A., Brennan P. A. y Hammen C. (2014). Endogenous opioid system influences depressive reactions to socially painful targeted rejection life

events. *Psychoneuroendocrinology*;49:141–149.

Stefulj J., Kubat M., Balija M. y Jernej B. (2006). TPH gene polymorphism and aging: indication of combined effect on the predisposition to violent suicide. *Am. J. Med. Genet.* 141B: 139-141.

Tai C. H. y Wu R. M. (2002). «Catechol-O-methyltransferase and Parkinson's disease». *Acta Med. Okayama* 56 (1): 1-6.

Takeuchi H, Tomita H, Taki Y, Kikuchi Y, Ono C, Yu Z,... Kawashima R. (2015). The associations among the dopamine D2 receptor Taq1, emotional intelligence, creative potential measured by divergent thinking, and motivational state and these associations' sex differences. *Front Psychol*;6:912. Frontiers Media SA.

TaqMan Search. (s. f.). Recuperado el 1 de noviembre de 2015.

Thompson R. J., Parker K. J., Hallmayer J. F., Waugh C. E. y Gotlib I. H. (2011). Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*. Jan; 36(1):144-7.

Tohgi H., Abe T., Takahashi S., Kimura M., Takahashi J. y Kikuchi T. (1992). Concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer type dementia. *Neurosci Lett.* 141: 9-12.

Uhl, G. R., Sora, I. y Wang, Z. (1999). The mu opiate receptor as a candidate gene for pain: polymorphisms, variations in expression, nociception, and opiate

responses. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 96: 7752-7755.

Unschuld P. G., Ising M., Erhardt A., Lucae S., Kloiber S., Kohli M.,... Keck M. E. (2007).

Polymorphisms in the serotonin receptor gene HTR2A are associated with quantitative traits in panic disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*;144B:424-429.

Vasquez, G. (2007). Trastornos del estado de ánimo. Depresión y bipolaridad. Editorial Polemos. Primera Edición.

Verhagen M., van der Meij A., van Deurzen P. A., Janzing J. G., Arias-Vásquez A., Buitelaar J. K. y Franke B. (2010). Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry* 15:260-271.

Volavka J., Bilder R. y Nolan K. (2006). Catecholamines and Aggression: The Role of COMT and MAO Polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci*;1036:393-398.

Wang T. Y., Lee S. Y., Chung Y. L., Chen S. L., Li C. L., Chang Y. H.,... Lu R. B. (2016). TPH1 and 5-HTTLPR Genes Specifically Interact in Opiate Dependence but Not in Alcohol Dependence. *Eur Addict Res*;22:201-209.

Wells J. C. K. (2007). Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*;21:415-430.

Wildenberg E. van den, Wiers R. W., Dessers J., Janssen R. G. J. H., Lambrichts E. H., Smeets H. J. M. y Breukelen G. J. P. van. (2007). A Functional Polymorphism of



the μ -Opioid Receptor Gene (OPRM1) Influences Cue-Induced Craving for Alcohol in Male Heavy Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*;31:1–10.

Williams HJ, Craddock N, Russo G, Hamshere M. L., Moskvina V., Dwyer S.,...

O'Donovan M. C. (2011). Most genome-wide significant susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder reported to date cross-traditional diagnostic boundaries. *Hum Mol Genet* 20:387–391.

Yarosh H. L., Meda S. A., Wit H. de, Hart A. B. y Pearlson G. D. (2015). Multivariate

analysis of subjective responses to d-amphetamine in healthy volunteers finds novel genetic pathway associations. *Psychopharmacology (Berl)*;232:2781–2794. NIH Public Access.

Zhang Z., Lindpaintner K., Che R., He Z., Wang P., Yang P.,... Shi Y. (2009). The Val/Met

functional polymorphism in COMT confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from an association study and a metaanalysis. *J Neural Transm* 116:1193–1200.

Zohsel K., Bianchi V., Mascheretti S., Hohm E., Schmidt M. H., Esser G.,... Laucht M.

(2015). Monoamine oxidase A polymorphism moderates stability of attention problems and susceptibility to life stress during adolescence. *Genes, Brain Behav*;14:565–572.

Zuccato C., Ciammola A., Rigamonti D., Leavitt B. R., Goffredo D., Conti L.,... Cattaneo

E. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 293: 493-498, 2001.

BIBLIOGRAFÍA

8. ANEXOS

8.1. Cuestionario de Salud General de Goldberg

A	B
A.1. ¿Se ha sentido perfectamente bien de salud y en plena forma?	B.1. ¿Sus preocupaciones le han hecho perder mucho sueño?
D Mejor que lo habitual	D No, en absoluto
D Igual que lo habitual	D No más que lo habitual
D Peor que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho peor que lo habitual	D Mucho más que lo habitual.
A.2. ¿Ha tenido la sensación de que necesitaba reconstituyente?	B.2. ¿Ha tenido dificultades para seguir durmiendo de un tirón toda la noche?
D No, en absoluto	D No, en absoluto
D No más que lo habitual	D No más que lo habitual
D Bastante más que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho más que lo habitual	D Mucho más que lo habitual.
A.3. ¿Se ha sentido agotado y sin fuerzas para nada?	B.3. ¿Se ha notado constantemente agobiado y en tensión?
D No, en absoluto	D No, en absoluto
D No más que lo habitual	D No más que lo habitual
D Bastante más que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho más que lo habitual.	D Mucho más que lo habitual.
A.4. ¿Ha tenido sensación de que estaba enfermo?	B.4. ¿Se ha sentido con los nervios a flor de piel y malhumorado?
D No, en absoluto	D No, en absoluto
D No más que lo habitual	D No mas que lo habitual
D Bastante más que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho más que lo habitual	D Mucho más que lo habitual.
A.5. ¿Ha padecido dolores de cabeza?	B.5. ¿Se ha asustado o ha tenido pánico sin motivo?
D No, en absoluto	D No, en absoluto
D No más que lo habitual	D No mas que lo habitual
D Bastante más que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho más que lo habitual.	D Mucho más que lo habitual.
A.6. ¿Ha tenido sensación de opresión en la cabeza, o de que la cabeza le va a estallar?	B.6. ¿Ha tenido sensación de que todo se le viene encima?
D No, en absoluto	D No, en absoluto
D No más que lo habitual	D No mas que lo habitual
D Bastante más que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho más que lo habitual.	D Mucho más que lo habitual.
A.7. ¿Ha tenido oleadas de calor o escalofríos?	B.7. ¿Se ha notado nervioso y “a punto de explotar” constantemente?
D No, en absoluto	D No, en absoluto
D No más que lo habitual	D No mas que lo habitual
D Bastante más que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho más que lo habitual.	D Mucho más que lo habitual.

C	D
C.1. ¿Se las ha arreglado para mantenerse ocupado y activo?	D.1. ¿Ha pensado que usted es una persona que no vale para nada?
D Más activo que lo habitual	D No, en absoluto
D Igual que lo habitual	D No más que lo habitual
D Bastante menos que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho menos que lo habitual	D Mucho más que lo habitual
C.2. ¿Le cuesta más tiempo hacer las cosas?	D.2. ¿Ha estado viviendo la vida totalmente sin esperanza?
D Menos tiempo que lo habitual	D No, en absoluto
D Igual que lo habitual	D No más que lo habitual
D Más tiempo que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho más tiempo que lo habitual	D Mucho más que lo habitual
C.3. ¿Ha tenido la impresión, en conjunto, de que está haciendo las cosas bien?	D.3. ¿Ha tenido el sentimiento de que la vida no merece la pena vivirse?
D Mejor que lo habitual	D No, en absoluto
D Igual que lo habitual	D No más que lo habitual
D Peor que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho peor que lo habitual	D Mucho más que lo habitual
C.4. ¿Se ha sentido satisfecho con su manera de hacer las cosas?	D.4. ¿Ha pensado en la posibilidad de “quitarse de en medio”?
D Más satisfecho que lo habitual	D No, en absoluto
D Igual que lo habitual	D No más que lo habitual
D Menos satisfecho que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho menos satisfecho que lo habitual	D Mucho más que lo habitual
C.5. ¿Ha sentido que está desempeñando un papel útil en la vida?	D.5. ¿Ha notado que a veces no puede hacer nada porque tiene los nervios desquiciados?
D Más útil de lo habitual	D No, en absoluto
D Igual de útil que lo habitual	D No más que lo habitual
D Menos útil de lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho menos útil de lo habitual	D Mucho más que lo habitual
C.6. ¿Se ha sentido capaz de tomar decisiones?	D.6. ¿Ha notado que desea estar muerto y lejos de todo?
D Más que lo habitual	D No, en absoluto
D Igual que lo habitual	D No más que lo habitual
D Menos que lo habitual	D Bastante más que lo habitual
D Mucho menos que lo habitual	D Mucho más que lo habitual
C.7. ¿Ha sido capaz de disfrutar de sus actividades normales de cada día?	D.7. ¿Ha notado que la idea de quitarse la vida le viene repentinamente a la cabeza?
D Más que lo habitual	D Claramente, no
D Igual que lo habitual	D Me parece que no
D Menos que lo habitual	D Se me ha cruzado por la mente
D Mucho menos que lo habitual	D Claramente, lo he pensado

Recuerde que sólo debe responder sobre los problemas recientes, no sobre los que tuvo en el pasado. Es importante intente contestar TODAS las preguntas. Muchas gracias.

8.2. Cuestionario de Poms

Lea atentamente la lista de palabras que se describen en los diferentes cuestionarios, estas palabras describen sentimientos que tienen las personas. Después de leer cada palabra fíjese en las cinco opciones que aparecen arriba y elija entre ellas la que mejor describa como se ha sentido usted durante las últimas 24 horas. Seleccione un valor en la casilla situada a la derecha de cada palabra. No deje ninguna casilla en blanco.

CUESTIONARIO DE POMS, 65 ,ítems				
Muchísimo				Nada
4	3	2	1	0

1	Amistoso	<input type="text"/>	25	Molesto	<input type="text"/>
2	Tenso	<input type="text"/>	26	Desanimado	<input type="text"/>
3	Enfadado	<input type="text"/>	27	Resentido	<input type="text"/>
4	Rendido	<input type="text"/>	28	Nervioso	<input type="text"/>
5	Infeliz	<input type="text"/>	29	Solo	<input type="text"/>
6	Animado	<input type="text"/>	30	Desdichado	<input type="text"/>
7	Arrepentido	<input type="text"/>	31	Alegre	<input type="text"/>

ANEXOS

8	Agitado	<input type="text"/>	32	Con rabia	<input type="text"/>
9	Malhumorado	<input type="text"/>	33	Exhausto	<input type="text"/>
10	Considerado	<input type="text"/>	34	Ansioso	<input type="text"/>
11	Triste	<input type="text"/>	35	Agresivo	<input type="text"/>
12	Activo	<input type="text"/>	36	Amable	<input type="text"/>
13	Con los nervios de punta	<input type="text"/>	37	Abatido	<input type="text"/>
14	Irritable	<input type="text"/>	38	Desesperado	<input type="text"/>
15	Melancólico	<input type="text"/>	39	Débil	<input type="text"/>
16	Enérgico	<input type="text"/>	40	Desvalido	<input type="text"/>
17	Desesperanzado	<input type="text"/>	41	Cansado	<input type="text"/>
18	Relajado	<input type="text"/>	42	Furioso	<input type="text"/>
19	Rencoroso	<input type="text"/>	43	Lleno de energía	<input type="text"/>
20	Comprensivo	<input type="text"/>	44	De mal genio	<input type="text"/>
21	Intranquilo	<input type="text"/>	45	Aterrorizado	<input type="text"/>
22	Inquieto	<input type="text"/>	46	Culpable	<input type="text"/>
23	Fatigado	<input type="text"/>	47	Vigoroso	<input type="text"/>
24	Servicial	<input type="text"/>	48	Agotado	<input type="text"/>



8.3. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO del estudio: “ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS, DE LOS SISTEMAS NEUROTRANSMISOR Y NEUROENDOCRINO, CON LA VALORACIÓN DEL ESTADO DE ÁNIMO MEDIANTE LOS CUESTIONARIOS DE POMS Y GOLDBERG”.

LEA la siguiente información para estar seguro que comprende perfectamente el objetivo de esta toma de muestra y el estudio que se realizará, y firme si está de acuerdo de participar en el estudio.

Se pretende realizar un estudio de genotipaje de los alumnos de primero y segundo de Medicina en una práctica que comprenderá los dos primeros años de la carrera de Grado en las asignaturas Bioquímica y Biología Molecular y Bioquímica y Genética Médicas. Los genotipos a estudiar serán HTR1A (rs6295), HTR2A (rs6313), HTR3B (rs1176744), OXTR (rs2254298), OPRM1 (rs1799971), SLC18A1 (rs1390938), SLC18A1 (rs2270641), SLC18A2 (rs363371), TPH1 (rs1800532), BDNF (rs6265), COMT (rs6269), COMT (rs4633), COMT (rs4818), COMT (rs4680), MAOA (rs3788862), MAOA (rs979605) y MAOB (rs3027452).

Diseño y métodos del Estudio

El diseño de este trabajo se trata de un estudio descriptivo y transversal.

Los sujetos de estudio serán estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. La participación del sujeto constará de: obtención de los datos

de contacto y datos complementarios al estudio, obtención de muestra de células orales, elaboración de dos tests basados en la evaluación del estado de ánimo.

Los tests que realizarán los participantes del estudio son el Cuestionario de Salud General de Goldberg y el Test de Poms.

Procedimiento para realizar este estudio:

Se necesitará una toma de muestra de saliva (mucosa-bucal) a la que se efectuará una extracción de ADN. El ADN extraído se amplificará en las regiones de interés por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y posteriormente por secuenciación se determinarán los genotipos de los polimorfismos propuestos. Una vez terminado el análisis cada alumno recibirá los resultados obtenidos.

BENEFICIOS

El alumno no recibirá ningún estipendio por su participación. Los beneficios serán el grado formativo que se deriva del interés del análisis de sus propios polimorfismos y el conocimiento derivado para sus hábitos. El beneficio para el grupo investigador se derivará del análisis de la prevalencia de los polimorfismos de estudio que servirán como controles para otros posibles estudios.

Privacidad y confidencialidad

Cualquier análisis de las muestras tendrán un carácter confidencial y tanto el uso propuesto como posteriores usos se realizarán bajo consentimiento de los alumnos que participen. Cada alumno será identificado con un número inicial que posteriormente puede ser cambiado y al que se referirá la identidad del participante.

Se garantiza la confidencialidad, eso quiere decir que siempre se guardará el anonimato de los datos. Para ello se realiza un procedimiento de “ANONIMIZACIÓN” por el cual deja de ser posible establecer el nexo entre un dato y el sujeto que se

refiere, no pudiéndose identificar al individuo (para ello se asigna un código tanto a las muestras como a los resultados del test).

Con la firma de esta hoja de consentimiento, da su permiso para participar en la práctica de forma personal y la utilización de las muestras para la investigación en los apartados mencionados al inicio.

Aspectos éticos:

Este estudio de investigación clínica se realizará siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y la normativa legal vigente en nuestro país en materia de investigación clínica, especialmente la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Este estudio cuenta además con la conformidad del Comité de Ética de la Universidad de Málaga.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo:

DNI/Pasaporte: _____

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada.

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias.

He recibido suficiente información en relación con el estudio.

He hablado con la Investigadora *Irene M^a González Robles*.

Entiendo que la participación es voluntaria y que soy libre de participar o no en el estudio.

También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación:

- Que estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos (Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal), por la que debe garantizarse la confidencialidad de los mismos.
- Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.
- Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.

Entiendo que puedo abandonar el estudio y retirar mi consentimiento:

- Cuando lo desee.
- Sin que tenga que dar explicaciones.
- Sin que ello afecte a mis cuidados sanitarios.

Por ello, presto libremente mi conformidad para participar en este proyecto de INVESTIGACIÓN

Sobre _____
_____, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Nombre del sujeto colaborador:

Firma:

Fecha:

ANEXOS

Nombre de la investigadora: _____

DNI: _____

Institución/Servicio en el que se realiza el estudio: _____

Dirección de contacto: _____

Firma: