

ACTUALIDADES CIENTIFICAS

Esta sección tiene la finalidad de mantener a los lectores al tanto de los últimos avances en el área; con tal objeto, informamos aquí acerca de los temas de mayor significación e interés para los científicos, médicos, investigadores y demás profesionales involucrados en el vasto campo de los problemas de la salud mental.

INFLUENCIAS GENÉTICAS EN LOS DESORDENES AFECTIVOS

El doctor Elliot S. Gershon y sus colaboradores, de la Sección de Psicogenética del Instituto Nacional de la Salud Mental de los Estados Unidos, han revisado recientemente la metodología, conclusiones y contradicciones de las principales investigaciones realizadas durante los últimos años, en diversas partes del mundo, con el fin de elucidar los mecanismos de transmisión genética de los llamados desórdenes afectivos primarios.

Los estudios realizados por él en su laboratorio de Investigación Clínica en Bethesda, Maryland, permitieron establecer nuevas líneas de investigación cuyas hipótesis contradicen parcialmente a otras que la habían precedido y que postulan conclusiones tendientes a considerarse como hechos consumados. De ahí la necesidad de revisar los trabajos de sus colegas Angst, Winokur, Perris, Mendlewicz, Salter, Gordwin, Murphy, Reich, Buchsbaum y otros, ya que la complejidad del problema tiene atribuciones múltiples que empiezan a nivel del diagnóstico clínico.

Estudios Clínicos, Biológicos y Epidemiológicos

Si las formas unipolar (UP) y bipolar (BP) de los desórdenes afectivos son genéticamente diferentes, ¿con qué bases se ha de sostener uno u otro diagnóstico? ¿De qué forma se modifica la indicación terapéutica? Y más aún, ¿qué importancia puede tener para la salud mental? O acaso ¿tal distinción permitirá en el futuro el ejercicio de medidas preventivas efectivas que modifiquen sustancialmente el panorama de la depresión en sus diversas formas, como problema de salud pública?

Por principio, podemos apreciar el problema de la falta de uniformidad de criterio en cuanto al diagnóstico para su estudio, lo que trae como consecuencia, problema común en psiquiatría, que dentro de un mismo grupo se incluya a enfermos que no por compartir ciertos síntomas han de padecer necesariamente el mismo trastorno de base, o viceversa.

Se observa, por ejemplo, que los enfermos bipolares que reportó Winokur, 1969, reunieron los mismos criterios con los que Gershon clasi-

Nuevas líneas de investigación cuyas hipótesis contradicen a las anteriores.

ficó como bipolares-I (BP-I), o sea, eran enfermos con episodios maníacos severos que, por lo mismo, habían sido hospitalizados, ya que aquellos que habían necesitado hospitalización por depresión, mas nunca por manía, pero que en sus historias había evidencia de episodios hipomaniacos, los clasificó como bipolares-II (BP-II). A los enfermos con depresión unipolar, los clasificó de acuerdo con los criterios que Angst propuso en 1966, enfermos con uno o más episodios depresivos que hayan requerido de tratamiento intrahospitalario. La importancia de dividir a los enfermos bipolares en sus formas I y II parece radicar en las diferencias clínicas cuantitativas de sus estados maníacos, ya que en los segundos los síntomas no llegan a tener consecuencias disruptivas en la esfera social.

La mayoría de los investigadores han incluido a estos enfermos en un grupo bipolar común; Gershon, sin embargo, después de analizar los resultados de sus estudios en familiares de enfermos unipolares y bipolares, tomando también como base algunos de los datos reportados por Angst y Winokur, acaba proponiendo un modelo unidimensional cuya transmisión genética determinaría, al menos parcialmente, una propensión con diversos grados de severidad, a cambio de la tradicional clasificación dicótoma.

Estudios biológicos muy interesantes podrían o no apoyar tal hipótesis; por ejemplo: la respuesta de estos pacientes a la administración de L-Dopa ha sido consistentemente diferente ya que los BP-I desarrollaron episodios de semejanza maniaca, mientras que en los BP-II el efecto fue antidepresivo y en los UP no hubo efecto alguno. Estos resultados justificarían la clasificación de dos grandes grupos: los que responden a la L-Dopa y los que no; pero si se analiza el tipo de respuesta y sus diferencias significativas, es congruente la clasificación de BP-I, BP-II y UP. La actividad plaquetaria de la monoamino oxidasa se ha encontrado disminuida en enfermos BP-I, no así en los enfermos BP-II y UP cuyos valo-

res han sido similares a los de sus controles; la excreción urinaria de 17-CHCS también se ha encontrado disminuida durante fases depresivas de enfermos BP-I y no así en BP-II ni en UP cuyos valores aquí también han sido encontrados muy similares a los de sus controles normales. Sin embargo, otros parámetros, como la respuesta cortical de evocación visual, no han mostrado diferencias entre los BP-I y los BP-II pero sí entre ambos como grupo bipolar y los UP.

El problema se complica al considerar el hecho de que algunos de los enfermos clasificados como BP-II presentaron sus síntomas de hipomanía cuando se encontraban bajo tratamiento con antidepresivos.

Regresando a los estudios realizados en los familiares de estos enfermos, Gershon reporta que la morbilidad de la forma bipolar es significativamente mayor en los familiares de los enfermos BP-I y BP-II, que en los UP y los controles sanos, además de que en ninguno de estos dos últimos se encontraron familiares de primer grado que padecieran de enfermedad bipolar. Una figura similar se observó al computarizar los casos de familiares con personalidades ciclotímicas. Ahora bien, al analizar la morbilidad de la forma unipolar, se encontró que ésta era mayor en los familiares de los enfermos BP-I en relación a los familiares de los BP-II y aún los de los mismos UP. De todas formas, entre estos dos últimos grupos y los familiares de los controles hubo una diferencia significativa.

Con todo lo anterior se podría justificar también, si se quisiera, la clasificación en dos grupos (unipolares y bipolares) y el problema sería en cuál de los dos deberían quedar incluidos los BP-II ya que existen elementos suficientes para considerar ambas opciones; pero una tercera, la de considerarlos como un subgrupo diferente podría documentarse, no sólo por el contenido mismo de las dos primeras, sino porque hubo además en este grupo diferencias específicas en cuanto a la edad en que aparecieron los síntomas por vez primera (después de los BP-I y antes

**Clasificación
en dos grupos,
conforme a
la respuesta.**

de los UP) y el mayor riesgo de suicidio; en los familiares, por su parte, una frecuencia de alcoholismo significativamente mayor que en los otros dos grupos y una ligera prevalencia en cuanto a riesgo de suicidio.

Lo verdaderamente importante es que los familiares de los enfermos bipolares tienen un mayor riesgo de padecer un desorden afectivo primario, ya sea bipolar o unipolar, lo que sugiere que los unipolares comparten la vulnerabilidad genética de los bipolares y a su vez, fundamenta su hipótesis de propensión unidimensional. El hecho de que en los familiares de los enfermos UP se encontraran casi exclusivamente formas unipolares, fundamentaría la segunda parte de su hipótesis en relación a los diversos grados de severidad de dicha propensión genéticamente transmitida. Esta sería más severa en los bipolares que en los unipolares.

La clasificación unipolar-bipolar, seguiría siendo válida para separar a estos enfermos porque tienen en realidad características diferentes, y también para separar a sus familiares cuyos factores de riesgo no son los mismos; pero esta separación habría de entenderse, de resultar cierta la hipótesis, a lo largo de un **continuum** y no como una dicotomía.

Análisis Genético

A pesar de los grandes progresos recientemente reportados en relación al desarrollo de modelos genéticos adecuados para las enfermedades psiquiátricas, los problemas que confronta el análisis genético de los desórdenes afectivos, se complican por la poca frecuencia con que tales desórdenes se han encontrado en los familiares de los probandos, sus múltiples formas de presentación y la tendencia a diagnosticarlos con base en el todo-o-nada.

Una forma de abordar el asunto sería seleccionando a un subgrupo homogéneo de enfermos que, comparando características clínicas y biológicas, tuvieran una forma de transmisión distintiva demostrada al tra-

vés de un marcador cromosomal. Los estudios recientes que postularon la hipótesis de que las depresiones bipolares podrían tener una forma de transmisión ligada al sexo, no han confirmado, retrospectivamente, que sus datos correspondan a los que la predictibilidad que tal forma de transmisión supone.

Otro camino a seguir sería mediante la identificación de un «indicador de vulnerabilidad» que, siendo observado directamente desde etapas tempranas de la vida, tuviera una distribución genealógica compatible con la de los clásicos modelos Mendelianos. Si esta proporción es menor, como se ha encontrado a la fecha, la introducción de una variable en cuanto a la penetración, podría dar congruencia al dilema.

Con los datos actuales, la herencia de estos desórdenes no puede ser explicada ni por una forma de transmisión poligénica, ni por la posibilidad de que sea mediante un **locus** dominante. Pero ambas soluciones son factibles si se introduce una variable cualitativa en el diagnóstico y se utiliza un modelo lineal con grados de propensión en el que se combinen factores genéticos y ambientales y en el que se considere un umbral por encima del cual la enfermedad se manifieste.

En el campo de la psiquiatría, hay estados intermedios entre salud y enfermedad; hay grados de severidad. Esos estados intermedios pueden corresponder a los encontrados en familiares de los enfermos con esquizofrenia o depresión y la propensión genética puede estar determinando la severidad.

Evidencia del Factor Genético

Estudios realizados en gemelos monozigóticos y dizigóticos han aportado evidencias que sugieren que hay factores genéticos que influyen de manera importante en la etiología de las enfermedades afectivas.

Gershon revisó los estudios que en este renglón se han publicado empezando con los datos reportados

Los datos no corresponden a los que la predictibilidad supone.

por Luxenberger en 1930 y excluyendo aquellos en los que la metodología adolecía de errores gruesos. Los resultados finales revelaron una concordancia de 69.2% en gemelos mono-zigóticos y de 13.3% en dizigóticos. La diferencia significativa entre ambas proporciones documenta la importancia del factor genético, aunque la discordancia observada en los mono-zigóticos (30.8%) sugiere la participación e influencia de otros factores.

El asunto del cromosoma X

La enfermedad
bipolar
maniaco-
depresiva,
está ligada al
cromosoma X.

Aunque esta hipótesis no es del todo novedosa, porque ya Rosanoff la había postulado en 1935, los reportes recientes de Winokur y Mendlewicz han llevado a la conclusión de que, en efecto, la enfermedad bipolar maniaco-depresiva está ligada al cromosoma X. La importancia de tal aseveración reclamaba una revaloración de las evidencias.

Para probar lo anterior, la estrategia a seguir consiste en identificar a individuos con enfermedad bipolar en familias en las que se suponga que la transmisión ocurrió de mujer a hombre, esto es, madre e hijo o hijos con la misma enfermedad. Sin embargo, dice Gershon, el fenotipo de una persona no puede observarse sin ambigüedades, sobre todo si se trata de un enfermo psiquiátrico de los que presentan una gran variabilidad en cuanto a la edad en que aparecen los síntomas por primera vez; de tal manera que una persona no

puede ser excluida mientras no sobrepase la edad de riesgo. Por otro lado, la variabilidad en cuanto a las formas de presentación de la enfermedad hace difícil excluir la existencia de fenocopias de sus múltiples manifestaciones, por lo que la posibilidad de falsos-positivos debe ser considerada.

La asociación entre daltonismo y enfermedad bipolar se explica con base en la posibilidad de que los hombres con daltonismo tengan más propensión a desarrollar la enfermedad bipolar que aquellos con visión normal, en familias de maniaco-depresivas. Por otro lado, en las familias de mujeres maniaco-depresivas estudiadas no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la visión de los colores.

En cuanto a la relación con el grupo sanguíneo Xg, la imputación parece radicar no sólo en algunos aspectos metodológicos, sino en que tal asociación no alcanzó el significado estadístico deseado.

Finalmente, de 116 padres e hijos considerados como en riesgo de padecer la enfermedad, se reportaron 10 casos en los que ambos, padre e hijo, padecían enfermedad bipolar maniaco-depresiva.

La excelencia de los trabajos de Gershon contribuye a fortalecer el concepto de que las influencias genéticas en los desórdenes afectivos son definitivas; y sugiere además que el esclarecimiento de sus mecanismos está cercano .

BIBLIOGRAFIA

1. Dunner, D. L.; Gershon, E. S., y Goodwin, F. K.: Heritable factors in the severity of affective illness. **Biol. Psychiat.** 11:31-42, 1976.
2. Gershon E. S.; Baron, M., y Leckman, J. F.: Genetic models of the transmission of affective disorders. **J. Psychiat. Res.** 12:301-317, 1975.
3. Gershon, E. S., y Bunney, W. E. Jr.: The question of X-linkage in bipolar manic-depressive illness. **J. Psychiat. Res.** 13:99-117, 1976.
4. Gershon, E. S.; Bunney, W. E. Jr.; Leckman, J. F.; Van Eerdewegh, M., y De Bauche, B. A.: The inheritance of affective disorders: a review of data and hypotheses. **Behav. Genet.** 6:227-261, 1976.
5. Gershon, E. S.; Mark, A.; Cohen N.; Becizon, N.; Baron, M.; y Knobe, K. E.: Transmitted factors in the morbid risk of affective disorders: a controlled study. **J. Psychiat. Res.** 12:283-300, 1975.

NOTA: Una bibliografía extensa y actualizada sobre el tema puede solicitarse a la Coordinación de Información y publicaciones del C E M E F.