

GENETICA Y TRASTORNOS MENTALES

Dr. Edwin Krogh
2012

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY



In Search of Endophenotypes for
Suicidal Behavior
David Brent, M.D. 1087

◀ Suicide From the Golden Gate
Bridge
Mel Blaustein, M.D. and
Anne Fleming, M.D., M.S. 1111

Familial Aggregation of Suicide
Explained by Cluster B Traits: A
Three-Group Family Study of
Suicide Controlling for Major
Depressive Disorder
Alexander McGirr, M.Sc., et al. 1124

The Epidemiology of At-Risk and
Binge Drinking Among
Middle-Aged and Elderly
Community Adults: National
Survey on Drug Use and Health
Dan G. Blazer, M.D., Ph.D.
and Li-Tzy Wu, Sc.D. 1162

Continuing Medical Education 1197

October 2009
Volume 166 • Number 10

Official Journal of the
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

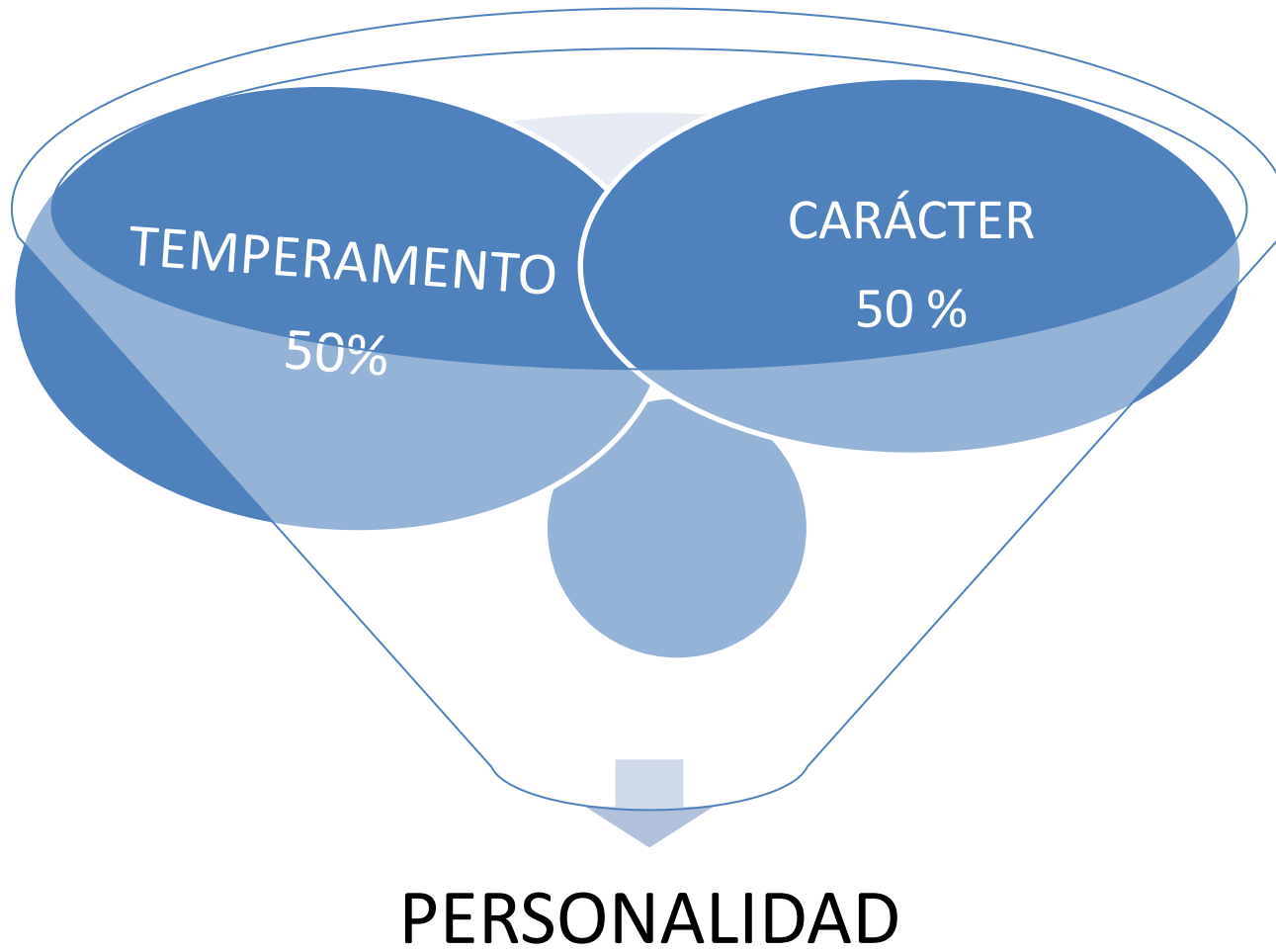
ajp.psychiatryonline.org

introducción

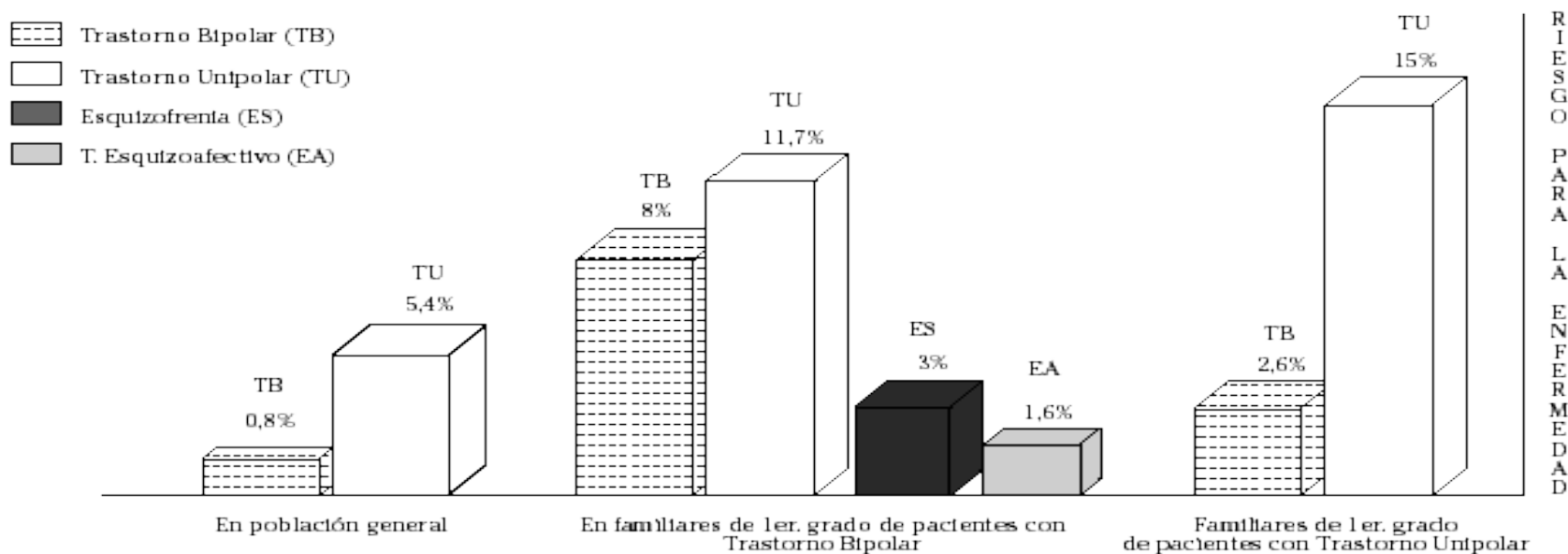
- Para el DSM-V se plantea una nueva definición de Trastorno Mental:
 - Patrón o síndrome psicológico o conductual.
 - Que refleja una disfunción psicobiológica subyacente.
 - Cuyas consecuencias implican un malestar clínico significativo o discapacidad.
 - Que no es tan solo una respuesta esperable a estrés habitual o pérdidas, o a una respuesta cultural a un suceso determinado.
 - Que no es resultado directo de una desviación social o conflictos con la sociedad (Políticos, religiosos, etc.).
- Mientras que la definición del DSM-IV es:
 - "síndrome o patrón comportamental o psicológico de significación clínica...."

En el actual se especifica como "disfunción psicobiológica subyacente" con lo que se da relevancia al componente biológico del trastorno mental, lo que incorpora el rol de la genética.

introducción



Métodos de estudio genética y enfermedades mentales: *riesgo mórbido familiar*



Trastorno Bipolar (TB); Trastorno Unipolar (TU); Esquizofrenia (ES); Trastorno Esquizoafectivo (EA). Datos basados en la revisión de Numberger and Gershon¹⁰, y en los estudios de Sham y col¹⁰ y Vallès y col¹¹.

Figura 1. Riesgo para trastorno bipolar y trastorno unipolar en la población general y entre los familiares de primer grado de pacientes afectados con trastorno bipolar y con trastorno unipolar. Obsérvese, asimismo, el riesgo incrementado para esquizofrenia y para trastorno esquizoafectivo entre los familiares de primer grado de pacientes con trastorno bipolar.

Métodos de estudio genética y trastornos mentales: *estudios de adopción y gemelos*

- Estudios en gemelos:
 - Concordancia entre gemelos monocigóticos de depresión mayor es de 40 a 67%.
 - Concordancia entre gemelos dicigóticos de depresión mayor es de 11 a 24%.

Suicidio y genética

Predisposición

Corresponde a la disfunción genética subyacente al cuadro clínico

Vulnerabilidad

Riesgo aumentado de sufrir la enfermedad como resultado de la interacción de genes y el ambiente

Suicidio y genética

Concepto de endofenotipo

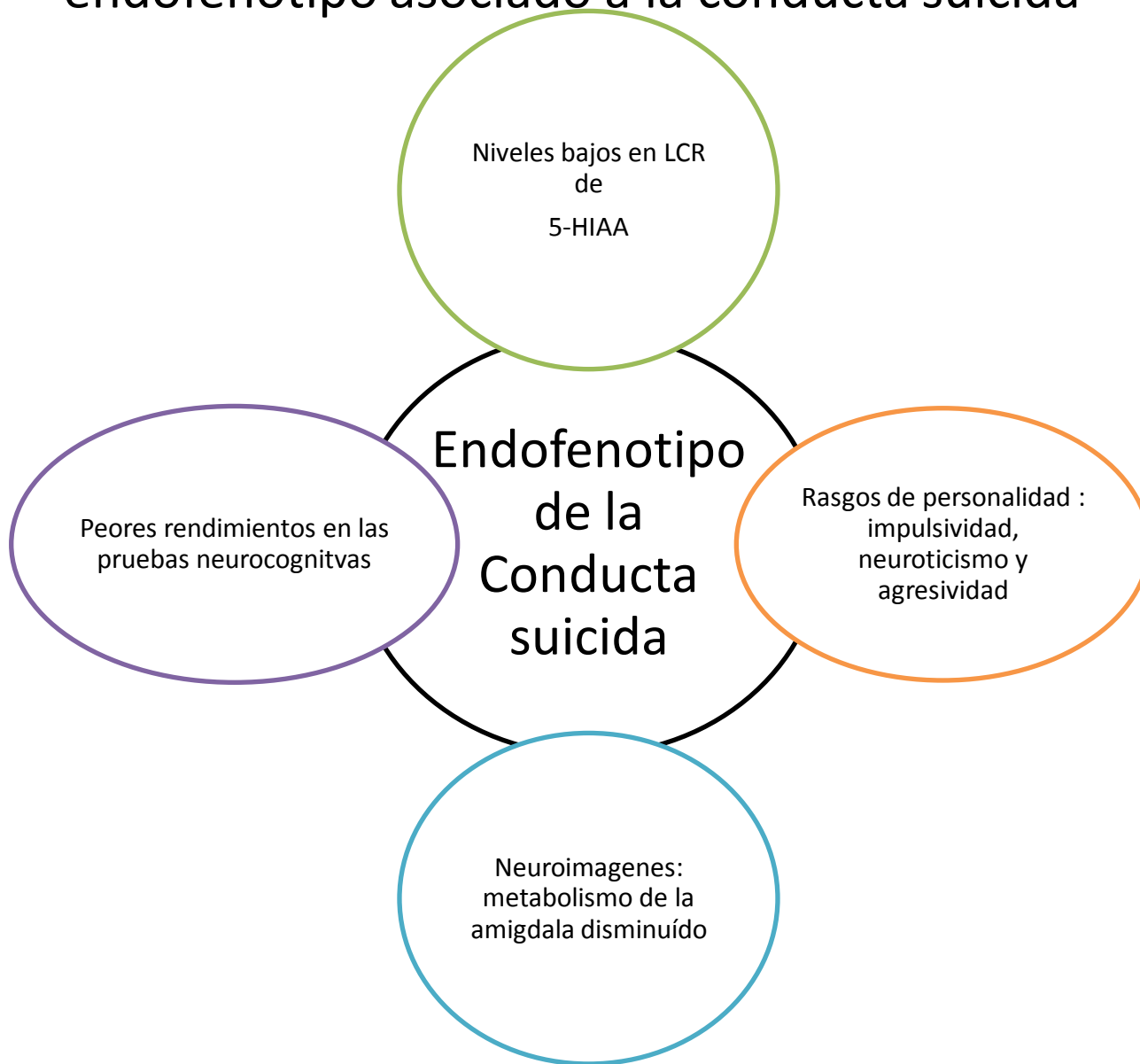
Alteraciones en las funciones bioquímicas, neuroanatómicas, cognitivas y neurofisiológicas que están determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto permiten el desarrollo de los procesos fisiopatológicos subyacentes de la enfermedad y que son expresión de la vulnerabilidad.

Genética y suicidio

- Concordancia de evento suicida entre gemelos monocigóticos es de aproximadamente 10 %.
- Concordancia de evento suicida entre gemelos dicigóticos es de aproximadamente 2 %

Suicidio y genética

endofenotipo asociado a la conducta suicida





COURTESY
UNIVERSITY OF
MICHIGAN

**Clarence Edmonds
Hemingway**
(1871-1928)

**Grace Hall
Hemingway**
(1872-1951)

Marcelline
(1898-1963)



COURTESY
UNIVERSITY OF
MICHIGAN

Ursula
(1902-1966)

Madelaine
(1904-1995)

Carol
(1911-)

Leicester
(1915-1982)



COURTESY
UNIVERSITY OF
MICHIGAN



COURTESY
UNIVERSITY OF
MICHIGAN

Ernest
(1899-1961)

Hadley
(1891-1979)

Pauline
(1895-1951)

Martha
(1908-1998)

Mary
(1908-1986)

John
(1923-)

Patrick
(1928-)

Gregory
(1931-)



Margaux
(1955-1996)

farmacogenómica

- Estudia de que manera el perfil genético de una persona influye en la respuesta a las drogas y pretende predecir, mediante la asociación entre la respuesta farmacológica y las variantes genéticas del individuo, quien se puede ver beneficiado y quien no con determinado fármaco.

Tabla 1.– Efecto farmacológico asociado al polimorfismo en los genes que codifican para las proteínas blancas de acción de drogas

Gen/producto	medicación	efecto asociado al polimorfismo
Eca	ieca fluvastatina	renoprotección - vasodilatación - tos cambio en lípidos y lesiones ateroscleróticas
Receptor bradicina 2 Receptor β 2-adren	ieca agonistas beta2	tos broncodilatación-efectos cardiovasculares
Proteína Gs-alfa	betabloqueantes	antihipertensivo
Proteínas Gs-beta3	antidepresivos	respuesta antidepresiva
Receptor Fc plaquetario	heparina	trombocitopenia
Receptor glicoprot IIb/IIIa	inh. esp./ aspirina	antiplaquetario
Receptor de estrógenos	estrógenos	incremento densidad mineral ósea
Receptor de sulfonilureas	sulfonilureas	liberación de insulina
Inositol-PLP	litio	respuesta de la enf maniaco-depresiva
Receptor de dopamina (D2,3,4)	antipsicóticos	respuesta, diskinesia tardía, hiperprolactinemia
5HT2A-5HT6	levodopa/dopamina antipsicóticos	alucinaciones respuesta antipsicótica
Transportador 5-HT	antidepresivos	respuesta antidepresiva
Receptor rianodina	anestésicos	hipertermia maligna

farmacogenómica

- Pretende personalizar la terapéutica farmacológica observando el concepto de ***riesgo/ beneficio*** para cada paciente.
- Así, es posible determinar el fármaco de elección para actuar sobre el espectro sintomático y la dosis apropiada para conseguir el efecto terapéutico minimizando el riesgo de desarrollo de efectos adversos.

Clínica y genética

Cuadro predominantemente genético

- Inicio temprano en la vida
- Síntomas físicos predominan
- Más grave
- Más resistente a tratamientos
- Requiere polifarmacia
- Tendencia crónica
- Agregación familiar
- “LE OCURRE A PESAR DE EL”

Cuadro predominantemente ambiental

- Suele iniciarse más tardíamente en la vida
- Síntomas predominantemente psicológicos
- Menos grave
- Responde favorablemente a intervenciones psicológicas
- Tendencia episódica
- Menor agregación familiar
- “LO QUE LE HA OCURRIDO EXPLICA QUE SE SIENTA ASI”

Clínica y genética



GRACIAS