



Artículos científicos

Perfil genético del trastorno bipolar en Panamá: análisis de genes relacionados y otros factores determinantes en una región de alta prevalencia de episodios maníacos en la República de Panamá

Genetic profile of bipolar disorder in Panama: related gene analysis and other determining factors in a high prevalence region of manic episodes in the Republic of Panama

Mendoza Enrique*, Mc Donald Anselmo**, Moreno de Rivera Aida**, de Bradshaw Aldacira***, Bradshaw Ryan****, Cumbreira Alberto*****

*Servicio de Psiquiatría, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid, CSS, Panamá. **Investigador en salud independiente, Panamá. ***Programa Nacional de Salud Mental, Ministerio de Salud de Panamá. **** Unidad Nacional de Oftalmología, Guatemala. *****Unidad de Sistemas, Dirección de Investigación y Desarrollo Tecnológico, Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Panamá.

Palabras claves: trastorno bipolar, perfil genético, manía, datos sociodemográficos, alcoholismo.

Key words: bipolar disorder, genetic profile, mania, sociodemographic data, alcoholism.

Correspondencia a:
Dr. Enrique A. Mendoza M.

Correo electrónico:
alex_10585@hotmail.com

Recibido: 1 de abril de 2020
Aceptado: 2 de junio de 2020
Publicado: 13 de agosto de 2020

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno asociado en la publicación de este manuscrito.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Bioética del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud. A todos los participantes se les explicó el consentimiento informado y lo firmaron.

La investigación fue financiada por el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud.

Resumen

Introducción El Trastorno Bipolar es una enfermedad que causa discapacidad física y cognitiva, afectando tanto a hombres como mujeres, con edad de inicio temprano y con un alto componente hereditario. **Objetivo** Estimar el comportamiento del Trastorno Bipolar, variables sociodemográficas, antecedentes y su relación con los genes CACNA1-C (12p13.3) y DAOA (13q34) entre personas de 18 años y más en áreas específicas de la Región de Azuero de Panamá. **Metodología** La muestra calculada fue de 267 personas de 18 años y más (IC 95%) utilizando un muestreo aleatorio, de distribución proporcional según sexo. Se utilizaron las variables: "trastorno bipolar" medido a través del cuestionario de trastornos del estado de ánimo (Mood Disorder Questionnaire, MDQ por sus siglas en inglés); "genes asociados a la bipolaridad" (genes CACNA1-C (12p13.3) y DAOA (13q34)); y un cuestionario de datos sociodemográficos y antecedentes personales - familiares. El análisis genético se realizó con PCR (tiempo real). Se utilizaron porcentajes como medida de frecuencia relativa y se consideró significancia estadística para un valor de $p \leq 0.05$. **Resultados** La prevalencia de bipolaridad en la muestra estudiada fue 3.7% (IC 95% 3.5 - 4.1), siendo mayor en mujeres, 6.0% (IC 95% 5.9 - 6.3). El 74.2% (IC 95% 73.9 - 74.4) de los participantes tenía presente el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3), y 19.1% (IC 95% 18.9 - 19.4) el del gen DAOA (13q34). Para todas las variables de estudio, la presencia del gen CACNA1-C (12p13.3) fue mayor que la del gen DAOA (13q34). De los 10 casos con MDQ+, 3 presentaron el gen CACNA1-C. **Conclusión** Esta es la primera investigación sobre bipolaridad, genes y otros factores asociados en Panamá. El gen CACNA1-C fue más prevalente que el DAOA y se asoció más al MDQ +.

Abstract

Introduction Bipolar disorder is a disease that causes physical and cognitive disability, affecting both men and women, with an early onset age and a high hereditary component. **Objective** To estimate Bipolar Disorder demeanor, sociodemographic variables, antecedents and its relationship with CACNA1-C (12p13.3) and DAOA (13q34) genes among people aged 18 years and over in specific areas of the Azuero Region of Panama. **Methodology** The calculated sample was 267 people aged 18 and over (95% CI) using random sampling, proportional distribution according to sex. The variables were used: "bipolar disorder" measured through the Mood Disorder Questionnaire (MDQ); "genes associated with bipolarity" (CACNA1-C (12p13.3) and DAOA (13q34) genes); and a sociodemographic data questionnaire and personal - family background. The genetic analysis was performed with PCR (real time). Percentages were used as a measure of relative frequency and statistical significance was considered for a value of $p \leq 0.05$. **Results** The prevalence of bipolarity in the studied sample was 3.7% (95% CI 3.5 - 4.1), being higher in women, 6.0% (95% CI 5.9 - 6.3). 74.2% (95% CI 73.9 - 74.4) of the participants had the CACNA1-C (12p13.3) polymorphism, and 19.1% (95% CI 18.9 - 19.4) the DAOA (13q34). For all study variables, the presence of the CACNA1-C (12p13.3) gene was higher than the DAOA (13q34). Of the 10 cases with MDQ+, 3 presented the CACNA1-C gene. **Conclusion** This is the first investigation on bipolarity, genes and other associated factors in Panama. The CACNA1-C gene was more prevalent than the DAOA and was associated more with the MDQ +.

re of relative frequency and statistical significance was considered for a value of $p \leq 0.05$. **Results** The prevalence of bipolarity in the studied sample was 3.7% (CI 95% 3.5 - 4.1), being higher in women, 6.0% (CI 95% 5.9 - 6.3). 74.2% (CI 95% 73.9 - 74.4) of the participants were aware of the polymorphism of the CACNA1-C gene (12p13.3), and 19.1% (CI 95% 18.9 - 19.4) of the DAOA gene (13q34). For all study variables, the presence of the CACNA1-C gene (12p13.3) was greater than that of the DAOA gene (13q34). Of the 10 cases with MDQ +, 3 presented the CACNA1-C gene. **Conclusion** This is the first research on bipolarity, genes and other associated factors in Panama. The CACNA1-C gene was more prevalent than DAOA and was more associated with MDQ +.

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica y recurrente que afecta a más del 1% de la población a nivel global, causando discapacidad física y cognitiva e incrementando la mortalidad a causa del suicidio [1]. Se caracteriza por episodios recurrentes de depresión e incremento del estado de ánimo (manía o hipomanía) [1,2]. En algunos individuos prevalecen los síntomas de depresión, mientras que, en otros, el cuadro clínico se caracteriza por un estado de ánimo irritable, con exceso de energía, hiperactividad e incluso agresividad [1,3].

Este trastorno afecta a alrededor de 60 millones de personas en todo el mundo [4]. Su prevalencia se estima entre 0.8 – 2.6% [5]. Un estudio realizado en 11 países en América, Asia y Europa determinó una prevalencia de 2.4%, siendo la mayor en Estados Unidos (4.4%) y la menor en la India (0.1%) [2]. El riesgo de desarrollar un TB es mayor en los adultos jóvenes, iniciando antes de los 25 años [6]. Es igualmente común en hombres y mujeres, y afecta a personas de todos los orígenes sociales y étnicos [7].

Estudios realizados en familias, adopción y gemelos en los últimos 20 – 30 años han proporcionado evidencia consistente con la existencia de genes que predisponen al desarrollo del TB [5], mostrando una disminución del riesgo a medida que disminuye la asociación genética. En el TB es común encontrar una interacción entre múltiples genes o mecanismos genéticos complejos [8,9]. Es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor componente hereditario [1]. Se estima que la heredabilidad del TB basado en tasas de concordancia en estudios de gemelos idénticos está entre el 60% a 80% [3,10]. Un estudio de metaanálisis publicado en 2012 [11], hizo referencia a los polimorfismos genéticos asociados al TB publicados entre 2005 a 2011, siendo los 5 genes más citados: CACNA1C, DAOA, TPH2, ANK3 y DISC1 [9, 11,12]. En el caso del gen CACNA1C (el gen que codifica la subunidad α -1C del gen del canal de calcio dependiente de voltaje de tipo L) [13], ha sido identificado como un factor de riesgo para el TB; los pacientes con TB presentan un incremento en la actividad de la amígdala y el hipocampo, en respuesta a estímulos emocionales, lo cual se ha relacionado con el polimorfismo de este gen [14]. A pesar de ello, su etiología es mejor explicada por el modelo de interacción genética – medio ambiente [1], lo que significa que existen diversos determinantes en la interacción del

ser humano con el medio que lo rodea (factores ambientales, sociales y genéticos) que originan este trastorno. En Panamá no se dispone de información acerca de la prevalencia del TB en la población en general, a pesar de ser un problema de Salud Pública.

Según datos del Ministerio de Salud (demanda satisfecha) en los últimos años, en general, los dos mayores porcentajes de atención por diagnóstico de episodios o trastornos depresivos, maníacos y bipolaridad en el país se registraron en las provincias de Los Santos y Herrera (Región de Azuero) [15], por lo que el objetivo de este artículo fue estimar el comportamiento del TB, variables sociodemográficas, algunos antecedentes personales y su relación con los genes CACNA1-C (12p13.3) y DAOA (13q34) entre individuos de 18 años y más en áreas específicas de la Región de Azuero de Panamá.

METODOLOGÍA

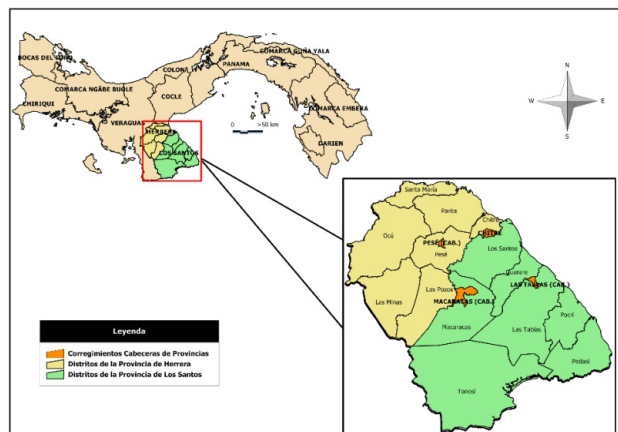
Se realizó un estudio epidemiológico, de corte transversal. Para el diseño muestral (de estratificación implícita según la división político-administrativa de la República de Panamá), se utilizó el esquema de selección sistemática con probabilidades iguales para cada segmento censal, controlando así, la dispersión o variabilidad que presentan las unidades de muestreo.

Debido a las limitaciones presupuestarias, se consideraron las características sociodemográficas, utilizadas por el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) para clasificar los dominios del país en urbanos y rurales. Fueron seleccionados aleatoriamente los corregimientos cabeceras de un distrito con características urbanas y otro con características rurales para cada provincia de la Región de Azuero: en la Provincia de Herrera, los distritos de Chitré y Pesé, corregimientos de Chitré y Pesé, y en la provincia de Los Santos, los distritos de Las Tablas y Macaracas, corregimientos de Las Tablas y Macaracas (Mapa 1).

El universo de estudio se constituyó por 18,228 personas de 18 años y más, residentes habituales en las viviendas particulares de:

- Los corregimientos de Chitré (7482 personas) y Pesé (1901 personas).

Mapa 1. Área de estudio según provincia, distrito y corregimiento cabecera.



- Los corregimientos de Las Tablas (7199 personas) y Macaracas (1646 personas).

La muestra fue calculada para un nivel de confianza de 95% y un 10% máximo de margen de error. El muestreo utilizado fue probabilístico, aleatorio, monoetápico, estratificado según viviendas de áreas urbanas y rurales de los corregimientos seleccionados, de distribución proporcional según sexo, de acuerdo a la población de las áreas de estudio.

La muestra efectiva calculada fue de 267 personas de 18 años y más, distribuida de la siguiente manera: 134 personas de 18 años y más para los corregimientos de la Provincia de Herrera [Chitré 58 (29 hombres y 29 mujeres); Pesé 75 (37 hombres y 38 mujeres)] y 133 personas de 18 años y más para los de la Provincia de Los Santos [Las Tablas 64 (32 hombres y 32 mujeres); Macaracas 69 (34 hombres y 35 mujeres)].

Criterios de Inclusión: Personas de 18 y más años residentes de forma permanente en las viviendas particulares de los segmentos censales de la muestra; individuos que manifestaron su aceptación de participar en el estudio.

Criterios de Exclusión: Personas menores de 18 años de edad; individuos que no deseaban participar en el estudio, personas que no residían de manera habitual en la vivienda; personas con discapacidad física o mental severa que les impida contestar de manera directa las preguntas del cuestionario.

Para la recolección de los datos se aplicó un muestreo sistemático: en cada segmento censal, a partir de la primera vivienda (seleccionada al azar), cada tercera vivienda fue encuestada, hasta completar el tamaño de la muestra para el segmento poblacional. Dentro de cada vivienda se escogió un máximo de dos personas que no poseyeran relación en primer grado de consanguinidad (esposos o cuñados); en caso contrario, se seleccionó una persona por vivienda.

Para este estudio se utilizaron las siguientes variables con sus respectivos métodos para la recolección de los datos:

Trastorno bipolar medido a través del Cuestionario de Trastornos del Estado de Ánimo (Mood Disorder Questionnaire, MDQ por sus siglas en inglés), el cual consta de 13 ítems de respuesta dicotómica (sí o no) basados en los criterios del DSM-IV. Es utilizado para el tamizaje de TB I, TB II y TB no especificado y validado para su uso en población general. Si se responde afirmativamente a 7 o más de los 13 ítems, ocurriendo en el mismo periodo de tiempo; estos problemas son considerados moderados o graves, (se considera un resultado positivo) [16,17];

Genes asociados a la Bipolaridad se identificó a través del análisis de muestra del raspado de mucosa bucal [genes CACNA1-C (12p13.3) y DAOA (13q34)], análisis realizado en el Laboratorio Genetix de la Ciudad de Panamá (acreditado por el Ministerio de Salud y bajo la norma de calidad internacional ISO 17025);

Edad, sexo, etnia, estado conyugal, escolaridad, ingreso familiar mensual, consumo de alcohol y cigarrillos en los últimos 30 días, ansiedad, estrés, disponibilidad de servicios de salud mental, consumo de medicamentos psicotrópicos, antecedentes personales de ideas suicidas, antecedentes familiares de trastornos mentales y antecedentes familiares de suicidio o intento de suicidio, fue evaluado a través de la aplicación de un cuestionario de datos sociodemográficos y antecedentes personales - familiares.

El estudio fue realizado por el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud (ICGES). La aplicación de encuestas y toma de muestras biológicas fue realizada por enfermeras(os) especialistas en Salud Mental del Ministerio de Salud entre los meses de agosto y septiembre de 2015, quienes fueron capacitados y estandarizados en el manejo de los instrumentos y en la toma de la muestra del raspado de mucosa bucal según el protocolo establecido. El trabajo de campo se realizó los fines de semana para incrementar la probabilidad de encontrar a las personas en sus viviendas.

El análisis genético se realizó con PCR (tiempo real). Los datos fueron analizados en EPI Info, versión 7.0 y Microsoft Excel. Se utilizaron porcentajes como medida de frecuencia relativa y se consideró significancia estadística para un valor de $p \leq 0.05$ (por el tamaño de la muestra se utilizó la Prueba de Fisher exacta).

RESULTADOS

Características Generales

De los 267 entrevistados:

- 49.8% (IC 95% 49.6 - 50.1), eran hombres y 49.8% (IC 95% 49.6 - 50.1), mujeres.
- Uno de cada 10 era adulto joven, 5 de cada 10 (50.6%, IC 95% 50.4 - 50.9), adulto y 37.5% (IC 95% 37.3 - 37.8), adulto mayor.
- Cerca de 7 de cada 10 era mestizo (68.2%, IC 95% 68.0 - 68.5).

Tabla 1. Gen CACNA1-C (12p13.3), DAOA (13q34) y MDQ según variables de estudio.

Variables	Total			CACNA1-C			DAOA			MDQ +		
	Frec.	%	IC (95%)	Frec.	%	IC (95%)	Frec.	%	IC (95%)	Frec.	%	IC (95%)
Sexo												
Mujer	133	49.5	(49.6 - 50.1)	96	72.2	(72.0 - 72.4)	26	19.5	(19.3 - 19.8)	8	6	(5.9 - 6.3)
Hombre	133	49.5	(49.6 - 50.1)	101	75.9	(75.7 - 76.1)	25	18.8	(18.6 - 19.1)	2	1.5	(1.4 - 1.9)
No Especificado	1	0.4	(0.3 - 1.0)	1	100	-	0	0	-	0	0	-
Edad												
15-29	27	10.1	(9.9 - 10.4)	17	63	(62.8 - 63.3)	8	29.6	(29.5 - 29.9)	1	3.7	(3.5 - 4.3)
30-59	135	50.6	(50.4 - 50.9)	96	71.1	(70.9 - 71.3)	27	20	(19.8 - 20.3)	6	4.4	(4.3 - 4.8)
60 y más	100	37.5	(37.3 - 37.8)	81	81	(80.8 - 81.2)	16	16	(15.8 - 16.3)	3	3	(2.9 - 3.4)
No Especificado	5	1.9	(1.8 - 2.3)	4	80	(79.9 - 80.4)	0	0	-	0	0	-
Etnia												
Mestizo	182	68.2	(68.0 - 68.5)	137	75.3	(75.1 - 75.5)	37	20.3	(20.1 - 20.6)	8	4.4	(4.3 - 4.7)
Blanco	78	29.2	(29.0 - 29.5)	55	70.5	(70.3 - 70.8)	12	15.4	(15.2 - 15.7)	2	2.6	(2.5 - 3.1)
Afropanameño, Asiático, Indígena	7	2.6	(2.5 - 3.0)	6	85.7	(85.6 - 86.1)	2	28.6	(28.5 - 29.1)	0	0	-
Estado conyugal												
Soltero	47	17.6	(17.4 - 17.9)	34	72.3	(72.1 - 72.6)	11	23.4	(23.2 - 23.7)	3	6.4	(6.3 - 6.8)
Casado / Unido	186	69.7	(69.5 - 70.0)	140	75.3	(75.1 - 75.5)	32	17.2	(17.0 - 17.5)	5	2.7	(2.6 - 3.1)
Divorciado / Separado	17	6.4	(6.3 - 6.7)	11	64.7	(64.5 - 65.0)	2	11.8	(11.7 - 12.3)	1	5.9	(5.8 - 6.5)
Viudo	15	5.6	(5.5 - 5.9)	12	80	(79.8 - 80.3)	6	40	(39.9 - 40.4)	1	6.7	(6.6 - 7.3)
No Especificado	2	0.7	(0.6 - 1.2)	1	50	(49.8 - 50.6)	0	0	-	0	0	-
Escolaridad												
Ninguna	18	6.7	(6.6 - 7.0)	15	83.3	(83.1 - 83.6)	4	22.2	(22.1 - 22.6)	0	0	-
Primaria	81	30.3	(30.1 - 30.6)	54	66.7	(66.5 - 67.0)	9	11.1	(10.9 - 11.4)	3	3.7	(3.6 - 4.1)
Secundaria	84	31.5	(31.3 - 31.8)	61	72.6	(72.4 - 72.9)	17	20.2	(20.0 - 20.5)	6	7.1	(7.0 - 7.5)
Universitaria	83	31.1	(30.9 - 31.4)	67	80.7	(80.5 - 80.9)	21	25.3	(25.1 - 25.6)	1	1.2	(1.1 - 1.8)
No Especificado	1	0.4	(0.3 - 1.0)	1	100	-	0	0	-	0	0	-
Unión conyugal con parientes												
Sí	10	3.7	(3.6 - 4.1)	9	90	(89.8 - 90.3)	1	10	(9.8 - 10.6)	0	0	-
No	245	91.8	(91.5 - 92.1)	180	73.5	(73.3 - 73.7)	46	18.8	(18.6 - 19.1)	9	3.7	(3.5 - 4.1)
No Especificado	12	4.5	(4.3 - 4.8)	9	75	(74.8 - 75.3)	4	33.3	(33.2 - 33.7)	1	8.3	(8.2 - 8.9)
Consumo de alcohol												
Sí	70	26.2	(26.0 - 26.4)	45	64.3	(64.1 - 64.6)	11	15.7	(15.5 - 16.0)	2	2.9	(2.8 - 3.4)
No	195	73	(72.7 - 73.3)	152	77.9	(77.7 - 78.1)	40	20.5	(20.3 - 20.8)	8	4.1	(3.9 - 4.4)
No Especificado	2	0.7	(0.6 - 1.2)	1	50	(49.8 - 50.6)	0	0	-	0	0	-
Consumo de cigarrillos												
Sí	8	3	(2.8 - 3.3)	6	75	(74.9 - 75.4)	1	12.5	(12.3 - 13.1)	1	12.5	(12.4 - 13.1)
No	256	95.9	(95.6 - 96.1)	189	73.8	(73.5 - 74.0)	49	19.1	(18.9 - 19.4)	9	3.5	(3.4 - 3.9)
Antecedentes familiares de enfermedad mental												
Sí	50	18.7	(18.5 - 19.0)	34	68	(67.8 - 68.3)	5	10	(9.9 - 10.4)	4	8	(7.9 - 8.4)
No	217	81.3	(81.1 - 81.5)	164	75.6	(75.3 - 75.8)	46	21.2	(21.0 - 21.5)	6	2.8	(2.7 - 3.2)
Antecedentes familiares de Ideas de suicidio / suicidio												
Sí	30	11.2	(11.0 - 11.5)	19	63.3	(63.1 - 63.6)	6	20	(19.9 - 20.4)	2	6.7	(6.6 - 7.2)
No	237	88.8	(88.5 - 89.0)	179	75.5	(75.2 - 75.7)	45	19	(18.8 - 19.3)	8	3.4	(3.3 - 3.8)
Total	267	100	-	198	74.2	(73.9 - 74.4)	51	19.1	(18.9 - 19.4)	10	3.7	(3.5 - 4.1)

CACNA1-C: Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C

DAOA: D-amino acid oxidase activator

MDQ: Mood Disorder Questionnaire

- 69.7% (IC 95% 69.5-70.0), estaban casados o unidos.
- El mayor nivel de escolaridad alcanzado en 3 de cada 10 fue la escuela primaria, secundaria y universidad.
- 3.7% (IC 95% 3.6-4.1), vivía en unión conyugal con un pariente.
- 26.2% (IC 95% 26.0 - 26.4), tomó bebidas alcohólicas.
- 3.0% (IC 95% 2.8 - 3.3), fumó cigarrillos 30 días antes de la encuesta.
- 18.7% (IC 95% 18.5 - 19.0), tenía antecedentes familiares de alguna enfermedad mental.
- 1 de cada 10 (11.2%, IC 95% 11.0 - 11.5), tenía antecedentes familiares de ideación suicida y/o suicidio. (Ver tabla 1)

Gen CACNA1-C (12p13.3) y DAOA (13q34)

Un 74.2% (IC 95% 73.9 - 74.4), de los participantes tenía presente el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3), y 19.1% (IC 95% 18.9 - 19.4), el del gen DAOA (13q34). Para todas las variables de estudio, la presencia del polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3) fue mayor que la del gen DAOA (13q34) (Ver tabla 1).

Cuestionario de Trastornos del Estado de Ánimo (MDQ)

De los 267 entrevistados, 3.7% (IC 95% 3.5 - 4.1), cumplieron con los criterios para el diagnóstico de bipolaridad según el MDQ, siendo mayor en mujeres (6.0%, IC 95% 5.9 - 6.3), entre las personas de 30 a 59 años (4.4%, IC 95% 4.3 - 4.8), mestizos (4.4%, IC 95% 4.3 - 4.7), solteros (6.4%, IC 95% 6.3 - 6.8), y viudos (6.7%, IC 95% 6.6 - 7.3), aquellos que indicaron la secundaria como el máximo nivel académico alcanzado (7.1%, IC 95% 7.0 - 7.5) (Ver tabla 1).

De las 10 personas con MDQ positivo, 2 consumían licor y uno (1), cigarrillos. Cuatro (8.0%, IC 95% 7.9 - 8.4), tenían antecedentes familiares de enfermedad mental, 2 (6.7%, IC 95% 6.6 - 7.2), manifestaron antecedentes familiares de ideas de suicidio y/o suicidio y ninguno indicó vivir en unión conyugal con un pariente (Ver tabla 1).

MDQ positivo - Gen CACNA1-C (12p13.3) y DAOA (13q34)

Las personas con un MDQ positivo (10), 3 (30.0%, IC 95% 29.9 - 30.4), presentaron el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3) y ninguno el del gen DAOA (13q34). Hubo asociación estadísticamente significativa entre el MDQ positivo y el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3); $p = 0.0036$.

cado por Kato y Vieta [5,1] y 0.7% menos a lo estimado por Miller en los Estados Unidos [2].

Según Miller la prevalencia del TB disminuye con el incremento de la edad y el nivel educativo, y no se relaciona consistentemente con el sexo y etnia [2]. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estas variables, probablemente producto del tamaño de la muestra. Sin embargo, hubo un mayor porcentaje del cuestionario MDQ positivo para el TB entre las mujeres, en los mestizos, y disminuyó con el aumento de la edad de los participantes. Según el mayor nivel de escolaridad alcanzado, el porcentaje fue menor entre aquellos que asistieron a la universidad, y mayor entre los solteros y viudos.

Las enfermedades mentales son un problema de salud pública en Panamá. Según las estimaciones de la carga mundial de enfermedades, las enfermedades mentales ocupan la posición 5 de 20 entre las causas de discapacidad. El TB es la causa #17, después de la depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia y distimia [1]. En nuestro estudio cerca de 2 de cada 10 entrevistados (18.7%, IC 95% 18.5 - 19.0), tenía antecedentes familiares de algún trastorno mental, el cual se incrementó a 68.0% (IC 95% 67.8 - 68.3), entre los individuos con el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3). En aquellos con el polimorfismo del gen DAOA (13q34) fue de 10.0% (IC 95% 9.9 - 10.4), y de 8.0% (IC 95% 7.9 - 8.4), entre las personas con un MDQ positivo.

Entre los trastornos afectivos, el TB tiene la mayor tasa de suicidio, la cual es 20 veces mayor con respecto a la población general. Cerca de 33% a 50% de los pacientes con TB presentan como mínimo un episodio de intento suicida y entre 15 - 20% de estos intentos suicidas son letales [1]. Si bien este estudio no reportó el intento de suicidio entre los participantes, el 11.2% (IC 95% 11.0 - 11.5), de los entrevistados indicó tener antecedentes familiares de ideas suicidas / suicidio, lo cual se incrementó a 20.0% (IC 95% 19.9 - 20.4), entre aquellos con el polimorfismo del gen DAOA (13q34), a 63.3% (IC 95% 63.1 - 63.6), entre los individuos con el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3) y en aquellos con un MDQ positivo fue de 6.7% (IC 95% 6.6 - 7.2).

A pesar de que en la población con TB existen altas tasas de prevalencia de consumo de productos de tabaco, el cual ha demostrado incrementar el riesgo de suicidio, se asocia a una comorbilidad elevada por el consumo de otras sustancias, mayor morbilidad y mortalidad por causas somáticas y mayor dificultad por el cese del tabaquismo [18], el consumo de cigarrillos entre los participantes en este estudio fue de 3.0% (IC 95% 2.8 - 3.3), y solo uno entre los que presentaron un MDQ positivo. Este bajo porcentaje es el resultado de la implementación en el país del Convenio Marco contra el consumo de productos de tabaco, lo cual ha llevado a que el país implemente políticas y estrategias de Estado [19], fundamentada en Salud Pública, para ser un país libre de humo de cigarrillo.

DISCUSIÓN

Esta es la primera investigación sobre bipolaridad y genes asociados en Panamá. El mismo se realizó bajo una metodología estricta para garantizar la calidad del dato.

En nuestro estudio la prevalencia de bipolaridad fue de 3.7%, la cual está dentro del intervalo reportado por Hirschfeld y Kerner [16, 3], levemente superior a lo publi-

El alcoholismo es una comorbilidad elevada en los pacientes con TB I (60%) y TB II (50%). Esta asociación del TB con las conductas adictivas constituye un factor que empeora el pronóstico, y la comorbilidad alcohólica por sí misma se asocia a un mal pronóstico [20]. La prevalencia de consumo de alcohol en este estudio fue de 26.2% (IC 95% 26.0 - 26.4). Este porcentaje se incrementó a 64.3% (IC 95% 64.1 - 64.6), entre aquellas personas con el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3). Entre los individuos con el polimorfismo del gen DAOA (13q34) fue de 15.7% (IC 95% 15.5 - 16.0), y en aquellos con un MDQ positivo fue de 2.9% (IC 95% 2.8 - 3.4).

Los estudios del genoma realizados en 2007 permitieron identificar los mecanismos moleculares relacionados a la fisiopatología del TB. Entre los genes identificados estaban: ANK3, NCAN, CACNA1C y ODZ4 [1, 3,10]. Los polimorfismos del gen CACNA1C relacionados al TB ha sido uno de los más estudiados a la actualidad y se relaciona con los canales de calcio voltaje-dependiente (subunidad alfa-1). Los canales de calcio han sido relacionados en el cerebro en la transmisión sináptica [3]. En el caso del gen DAOA, se ha asociado al TB y a la esquizofrenia [12]. En este estudio, el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3) fue más prevalente que el gen DAOA (13q34) [11] y se asoció significativamente al MDQ positivo. De los 10 casos de TB según el MDQ, 3 presentaron el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3). En el caso del gen DAOA (13q34), éste no se asoció con el TB (según el MDQ).

El TB es genéticamente complejo con una génesis multifactorial, en la cual los factores ambientales influyen. La heredabilidad se estima hasta un 85% [1]. De las 267 personas que participaron en este estudio, 7 de cada 10 (74.2%, IC 95% 73.9 - 74.4), presentaron el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3) y cerca de 2 de cada 10 (19.1%, IC 95% 18.9 - 19.4), el polimorfismo del gen DAOA (13q34). A pesar de que solo el 30% (IC 95% 29.9 - 30.4), de las personas con un MDQ positivo mostraron el polimorfismo del gen CACNA1-C (12p13.3), hay que considerar que a pesar de que el TB es altamente hereditable, la interacción con el medio ambiente físico y social puede modificar el desarrollo de la enfermedad [1], por lo que futuras investigaciones deben realizarse en el país, para determinar el impacto de los determinantes sociales de la salud en la génesis del TB.

CONCLUSIÓN

El TB es una enfermedad multifactorial, donde la heredabilidad juega un papel importante. En Panamá no se han realizado investigaciones sobre bipolaridad y genes, por lo que este estudio permite conocer los genes relacionados con esta enfermedad en un área específica de nuestro país. Cabe destacar que el gen CACNA1-C fue más prevalente en aquellos participantes con MDQ+ que el DAOA.

Esta evidencia científica permite no solo abrir el compás a nuevas líneas de investigación, sino a la formulación de programas de prevención dirigidos a los factores de ries-

go modificables, que contribuyan a mejorar la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

Dentro de las limitantes del estudio se encuentran:

- El alto costo del análisis genético, el cual no permitió estudiar una mayor cantidad de genes relacionados con la enfermedad.
- El tamaño de la muestra (debido a las limitaciones presupuestarias), sin embargo, fue mitigado circunscribiendo el estudio a áreas específicas de la región de Azuero según criterios del INEC para áreas urbanas y rurales.
- La utilización de la escala MDQ en población abierta, ya que originalmente la misma se validó para pacientes con antecedentes psiquiátricos, sin embargo, existe una validación para población abierta[17], lo cual permitió su aplicación en la población objetivo del estudio. Para estudios futuros, con el fin de detectar otras patologías que pudieran explicar falsos positivos en la escala, recomendamos realizar una entrevista adicional a la aplicación de la misma.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al ICGES y a las(os) enfermeras(os) del Programa de Salud Mental del Ministerio de Salud por el apoyo brindado al realizar este estudio.

REFERENCIAS

- [1] Vieta E, Berk M, Schulze T, Carvalho A, Suppes T, Calabrese J, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(18008):1-16. Doi: 10.1038/nrdp.2018.8.
- [2] Miller S, Dell'Osso B, Ketter, TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord*. 2014; 169(S1): S3-S11. Doi: 10.1016/S0165-0327(14)70003-5.
- [3] Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet*. 2014; 7: 33-42. Doi: 10.2147/TACG.S39297.
- [4] Organización Mundial de la Salud [Internet]. Trastornos mentales; 2017 [citado el 10 de febrero de 2020]. Centro de prensa. Disponible en:
- [5] Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2007; 61: 3-19. doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01604.x
- [6] Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Co-morbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(6): 593-602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593
- [7] Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(3): 241-251. Doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.

- [8] Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet.* 2005; 42(3): 193-2004. doi: 10.1136/jmg.2005.030718
- [9] Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging neurobiology of bipolar disorder. *Trends Neurosci.* 2018;41(1): 18-30. Doi: 10.1016/j.tins.2017.10.006
- [10] Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun.* 2014; 5(3339): 1-8. Doi: 10.1038/ncomms4339
- [11] Alves VM, Pereira e Silva AC, Leao de Melo Neto V, Gomes de Andrade T, Nardi AE. (2012). Associations between genetic polymorphisms and bipolar disorder. *Rev Psiq Clin.* 2012; 39(1): 34-39. Doi: 10.1590/S0101-60832012000100007
- [12] Williams NM, Green, EK, Macgregor S, et al. Variation at the DAOA/G30 locus influences susceptibility to major mood episodes but not psychosis in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(4): 366-373. Doi: 10.1001/archpsyc.63.4.366
- [13] Gree EK, Groseva D, Jones I, et al. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2010; 15(10): 1016-1022. Doi: 10.1038/mp.2009.49.
- [14] Bigos KL, Mattay VS, Callicott JH, et al. Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67(9): 939-945. Doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.96.
- [15] Ministerio de Salud [Internet]. Panamá: Anuarios estadísticos 2010 – 2013; 2013 [citado el 27 de febrero de 2020]. Disponible en:
- [16] Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL. Development and validation of a instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(11): 1873-1875. Doi: 10.1176/appi.ajp.157.11.1873
- [17] Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese J, et al. Validity of the Mood Disorder Questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 178-180. Doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.178
- [18] Díaz-Jiménez R, García-Portilla P, García Álvarez L, Bobes García J. Impacto del tabaquismo en el trastorno bipolar. *Rev Latinoam Psiquiatria.* 2012;11(4): 141-155. Disponible en:
- [19] Jan C, Lee M, Roa R, Herrera V, Politis M, Motta J. (2014). The association of tobacco control policies and the risk of acute myocardial infarction using hospital admissions data. *Plos One.* 2014;9(2): e88784. doi.org/10.1371/journal.pone.0088784
- [20] Pérez de Heredia JL, González Pinto A, Ramírez M, Imaz A, Ruiz J. (2001). Abuso y dependencia de sustancias en el trastorno bipolar. *Trastornos Adictivos.* 2001; 3(2): 19-24.