

IMAGENES EN BIOMEDICINA

Toxoplasmosis

Gerzaín Rodríguez¹, Ladys Sarmiento²

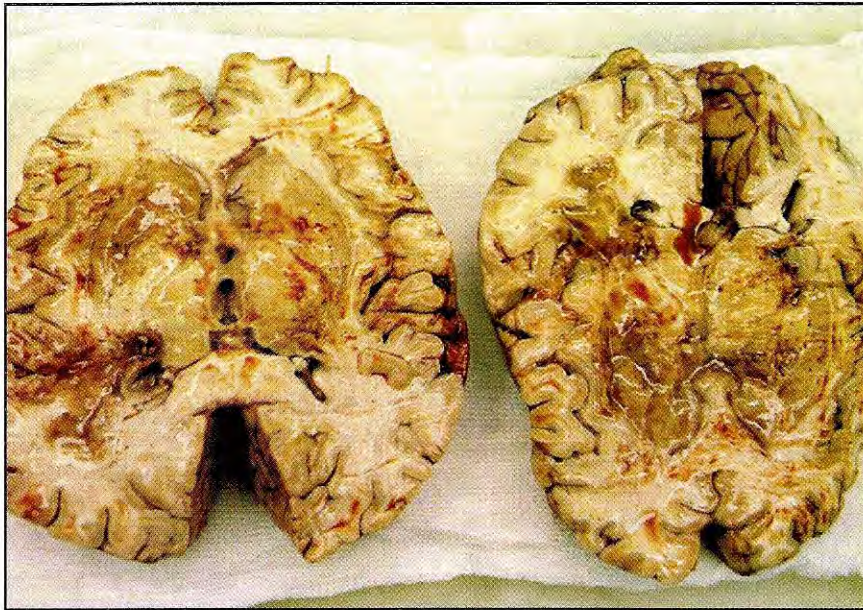


Figura 1. Necrosis cerebral extensa de predominio en los núcleos basales y en la corteza cerebral frontoparietal derecha, en un hombre de 28 años de edad con SIDA muerto por toxoplasmosis.

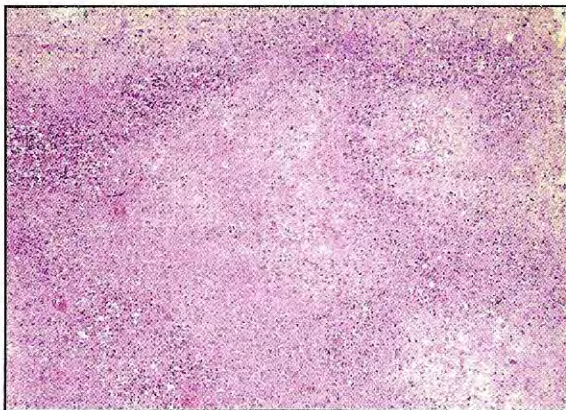


Figura 2. En pequeño aumento, se aprecian abscesos, necrosis, trombosis de pequeños vasos y destrucción masiva del tejido cerebral, HE 10X.

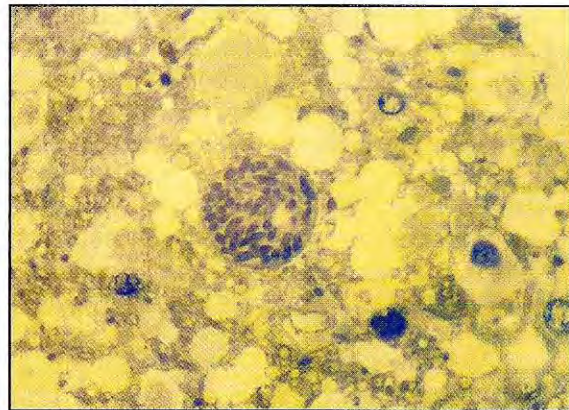


Figura 3. Dentro de la zona de necrosis se ve un quiste recubierto por una delicada membrana, en cuyo interior hay abundantes bradizoitos. Tejido incluido en resina, corte de 0,5 μ m micras de espesor teñido con azul de toluidina, 100X.

¹ Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud; Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia.

² Unidad de Microscopía y Análisis de Imágenes, Instituto Nacional de Salud, Santa Fe de Bogotá, D. C., Colombia.

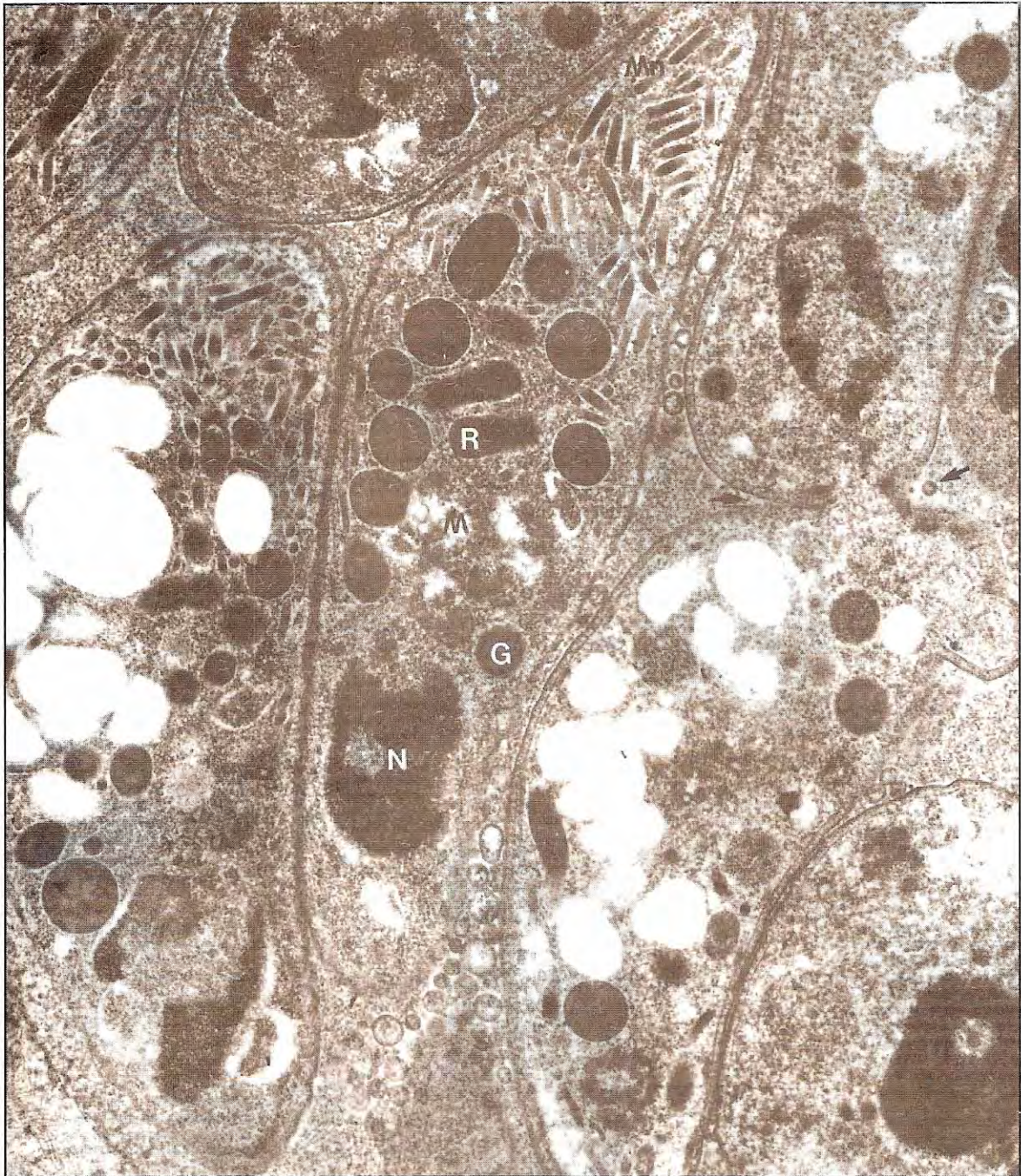


Figura 4. Detalle de los bradizoítos. N: núcleo situado en el extremo posterior, C: conoide, en el extremo anterior. Se distinguen tres tipos de gránulos densos: micronemas (Mn), elongados, vecinos al conoide; roptrias (R), ovoides, que contienen enzimas necesarias para invadir la célula huésped, y gránulos redondeados (G), de aspecto lisosómico. La densidad de fondo del parásito está dada por numerosos gránulos ribosómicos. T: microtúbulos subpeliculares, situados por dentro de la membrana plasmática, forman el citoesqueleto del parásito. El componente translúcido claro representa material lipídico o de carbohidratos extraídos durante el proceso de preparación del espécimen. M: mitocondrias. Las flechas muestran un bradizoíto en división. En la esquina inferior izquierda está la membrana envolvente del quiste, 33.000X.

ARTICULO ORIGINAL

Trastorno afectivo bipolar: análisis de segregación compleja y de heterogeneidad fenotípica en un grupo familiar extenso proveniente de El Tambo, Cauca, Colombia

Andrés Dulcey-Cepeda¹, Germán Ardila², Mauricio Arcos-Burgos³

Resumen

Se presenta un análisis de segregación compleja encaminado a discriminar los componentes genético y ambiental responsables de la agregación familiar en el desarrollo del trastorno afectivo bipolar (TAB), en un grupo de familias seleccionadas a partir de probandos provenientes de El Tambo, Cauca, Colombia. Se realizaron dos tipos de análisis: el primero considera como afectados sólo a aquellos individuos con trastorno afectivo bipolar I y, el segundo, asume que los fenotipos correspondientes al trastorno afectivo bipolar II y a la esquizofrenia representan *status* de afección y hacen parte de un sólo desorden con expresividad variable. En conjunto, el modelo que explica mejor la varianza fenotípica es el modelo mixto, es decir, el que combina la existencia de un gen mayor más efectos multifactoriales. Cuando se consideró únicamente el trastorno afectivo bipolar I, los resultados fueron compatibles con la existencia de un modelo mixto con una alta dependencia del fenotipo al ambiente. En la segunda aproximación, se magnificó la importancia del componente de gen mayor, pero no se presentaron variaciones en las estimaciones paramétricas. Esto último hace pensar que existe un solo gen con una amplia expresión fenotípica que puede ser responsable del *status* de afección en esta familia. Esto implica que aquellos individuos afectados de trastorno afectivo bipolar II y de esquizofrenia representan *status* de afección con formas variantes del trastorno afectivo bipolar I. En el modelo general, el parámetro t_2 tuvo como asíntota a 0 y su iteración dentro del modelo general cambió significativamente la maximización del modelo. Esto hace suponer que existan efectos epistáticos sobre el gen mayor.

Palabras clave: trastorno afectivo bipolar, genética del comportamiento, genética humana, análisis de segregación compleja, genes mayores.

Bipolar disorder: complex segregation and phenotypic heterogeneity analyses on a familial cluster from El Tambo, Cauca, Colombia.

Abstract

In order to discriminate the genetic and multifactorial components underlying the predisposition to develop bipolar disorder in a familial cluster selected from probands belonging to El Tambo, Cauca, Colombia, a complex segregation analysis was carried out.

¹ Unidad de Psiquiatría, Hospital Universitario San José, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

² Hospital Regional de El Tambo, Seccional de Salud del Cauca, Popayán, Colombia.

³ Grupo de Genética de Poblaciones y de Epidemiología Genética, Departamento de Biología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Two analyses were carried out: one, assuming as affected individuals only those with bipolar disorder I, and the other, assuming that bipolar disorder II and schizophrenia also represent alternative forms of bipolar disorder I (a single disorder with variable expressions). On the whole, the model better fitting the data is the mixed model (a major gene plus multifactorial effects). The results of the first analysis were compatible with the mixed model, with a high dependence of multifactorial effects. In the second approach, the effects on the major gene were magnified, but significant deviations in the parametrical estimates were not found. This last finding is compatible with the assumption that there is a major gene showing a wide expression spectrum, supporting the hypothesis that bipolar disorder II and schizophrenia represent variants of the bipolar disorder I. In the general model, t_2 reached 0 as asymptotic bounder, and its iteration produced significant changes in the model, suggesting that epistatic effects exist on the major gene component.

Key words: bipolar disorder, behaviour genetics, human genetics, complex segregation analysis, major genes.

Introducción

En general, los desórdenes afectivos se caracterizan básicamente por disturbios en el estado de ánimo, que oscilan entre la manía y la depresión severa (1). De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico para Enfermedades Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana, DSM-IV (2), el trastorno afectivo bipolar (TAB), que incluye el trastorno afectivo bipolar I (TAB I), el trastorno afectivo bipolar II (TAB II), el trastorno ciclotímico y los trastornos no especificados, implican la presencia o historia de episodios maníacos, episodios mixtos o episodios hipomaníacos, normalmente acompañados por la presencia o historia de episodios depresivos mayores (3). Algunos autores resumen la subdivisión del TAB en TAB I (episodios de manía interespaciados con depresión) y TAB II (episodios de hipomanía interespaciados con depresión) (4).

En Colombia, de acuerdo con el segundo estudio nacional de salud mental y consumo de sustancias psicoactivas, publicado en 1997 (5), la prevalencia de TAB I es de 1,2% (1,3% en hombres y 1,1% en mujeres) y de TAB II es de 0,5% (0,6% en hombres y 0,5% en mujeres). Este estudio se llevó a cabo en una muestra aproximada de 15.000 personas y se utilizó como instrumento de diagnóstico el *Composite International Diagnostic Interview—2nd*, (CIDI-2), desarrollado recientemente por la OMS (6). Esta prevalencia, aunque similar a la descrita en

diferentes trabajos realizados en el ámbito mundial, es muy alta si se compara con otras enfermedades que afectan a la población en Colombia.

Por décadas se ha documentado que el TAB tiende a expresarse en familias y la mayoría de estudios, incluidos aquéllos realizados en gemelos, han demostrado que existe una clara predisposición genética para desarrollar esta patología. Mediante el uso del análisis de segregación compleja, se ha demostrado que el componente hereditario explica una gran parte de la varianza del fenotipo TAB (7-10, 12), pero el modelo hereditario no se ha podido definir claramente. Quizás el modelo hereditario que mejor se ajusta a los datos es el de la existencia de un gen mayor, probablemente dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable. Pero estos resultados dependen en gran parte del espectro diagnóstico del fenotipo. Por ejemplo, cuando se involucra en el análisis a los individuos afectados de trastorno monopolar, los resultados que eran compatibles con un gen mayor se hacen compatibles también con modelos multifactoriales. Es muy llamativo que casi todos los estudios de segregación que utilizan el modelo logístico de Elston-Stewart (7, 9, 11) son incompatibles con la existencia de genes mayores únicos sin efectos multifactoriales; incluso en uno de ellos se descarta la existencia de algún factor hereditario (7). En el cuadro 1, se resumen

algunos de los trabajos que han investigado la agregación familiar en TAB.

A pesar de esta falta de compatibilidad entre estudios que muestren la existencia del modelo mendeliano clásico y, por ende, de la existencia de un gen mayor que explique por sí sólo la varianza fenotípica del fenotipo TAB, actualmente se observa una gran oleada de estudios de asociación y ligamiento genético encaminados a determinar la localización de un gen o de genes mayores responsables o putativos del fenotipo TAB (modelos oligogénicos). Rish y Botstein llevaron a cabo una elegante revisión de los estudios más relevantes de ligamiento genético y asociación realizados hasta 1996 (13). Con otros estudios de ligamiento realizados desde 1996 hasta hoy, se puede concluir que es muy probable que existan *loci* mayores, al menos en los cromosomas 18 y 4 (3, 4, 14-17). En el cuadro 2 se muestran estos estudios y los resultados de los análisis de ligamiento.

En este artículo presentamos un grupo familiar extenso, multigeneracional, seleccionado en el

municipio de El Tambo, departamento del Cauca, Colombia, histórica y geográficamente bien delimitado, en el que se observa un gran conglomerado de individuos afectados de TABI, TABII y esquizofrenia (EQZ), cuya causa fundamental parece ser la herencia. Las características epidemiológico-clínicas de la enfermedad son ligeramente diferentes a las reportadas por otras investigaciones. En primera instancia, el porcentaje de individuos afectados de EQZ es más alto que el que se presenta en general en otras publicaciones en las que se han evaluado grupos familiares (3,15-17). En segunda instancia, la edad de inicio del trastorno y la frecuencia acumulada de acuerdo con la edad de inicio, ocurre definitivamente en edades menores a las informadas en el Segundo Estudio de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas (5), en el cual un alto porcentaje, cercano al 40%, desarrolla el problema después de los 35 años, mientras que en este grupo, después de los 35 años, el trastorno se ha desarrollado en el 100% de los individuos que van a ser afectados. Por otro lado, en más del

Cuadro 1. Hallazgos principales de grandes estudios sobre el modo de herencia del trastorno afectivo bipolar.

Tipo de análisis de segregación	Modelo más verosímil	Consideraciones específicas acerca del modelo	Ref.
Modelo de regresión logística no formal para determinar correlación entre hermanos	No existe herencia		7
Análisis de segregación compleja usando la estrategia de POINTER	Gen mayor autosómico dominante con una alta penetrancia	Cuando se evaluaron los casos afectados por enfermedad unipolar, se observó la existencia de efectos multifactoriales más genes mayores (modelo mixto)	8
Análisis de segregación usando modelos logísticos formales	Modelos complejos de herencia. Interacciones multifactoriales y de genes mayores		9
Análisis de locus mayor único de Bucher y Elston (1981)	Modelo mixto, efectos de genes mayores y multifactoriales	Alta dependencia de la clasificación fenotípica en bipolar y unipolar. Evidencias claras de heterogeneidad	10
Análisis de segregación simple	No definido	Evidencias de heterogeneidad. Se usó dentro de la definición del fenotipo el estar o no en tratamiento con litio	11
Análisis de segregación de acuerdo con el modelo logístico de Elston y Stewart	No evidencia de la existencia de gen mayor	Existe un amplio rango de definición del fenotipo dentro del pedigree	12

Cuadro 2. Hallazgos principales de los estudios de ligamiento de marcadores genéticos y el trastorno afectivo bipolar.

Tipo de estudio	Tipo de herencia	Cromosoma	Marcador	Probabilidad asociada	Tipo de análisis de ligamiento	Instrumento de diagnóstico clínico	Ref
Ligamiento Genético	Modelos de gen mayor dominante y recesivo. Análisis de heterogeneidad. Máximo LOD SCORE tri-punto de 3,19 entre D4S408 y D4S2924. El análisis no paramétrico reportó 3,57 ($p < 0,0002$) en D4S2924	4q35	D4S408	1,77	Paramétrico con modelo dominante y variaciones en la penetrancia y en la expresividad y análisis no paramétrico. Resultados de simulación con valores de LOD SCORE de 8,64, 3,95	Diagnost Interview for Genetic Studies	14
			D4S2924	1,30			
Ligamiento y Asociación Haplotípica	Modelo de transmisión dominante	18q22 -q23	D4S171	2,05	Métodos de asociación a marcadores haplotípicos. Método de análisis de ligamiento visual más que estadísticos por la presencia de anillos en las genealogías. En suma, el análisis de ligamiento sobre el pedigree no pudo ser aplicado.		16
			D4S3051				
			D4S3032	2,20			
			D4S42,	2,39			
			D4S2930	2,42			
			D4S1652	2,92			
			D4S1652	2,12			
			D1S518				
			D5S1470				
			D5S807				
Ligamiento genético	Análisis no paramétrico por SIB PAIR analysis (SIB PAIR).	18q	D18S38	<0,05	No paramétrico	Sheduled for Affective Disorders and Schizizophrenia Lifetime Version	3,15
			D18S541	84			
Ligamiento genético	Modelos dominantes y recesivos	6	D6S7	2,469	Paramétricos (LOD y no paramétricos (sib pair, affected sibpair, miembro de pedigree afectado y prueba de desequilibrio de trasmision TDT)	Research diagnostic criteria RDC	4
			D13S1	1,402			
			D15S45	1,709			
			13				
			15				
Ligamiento genético		Región pericentromérica del 16		Resultados no significantes	Paramétricos y no paramétricos	17	
Asociación	Sin modelo	NS	D17S1294	$p > 0,05$	Asociación		18
TDT	Caso control	Tirosina hidroxilasa	Alelo TH*2		Presencia del alelos TH*2 ($\chi^2 = 8,30$, d.f. = 1; $P = 0,004$) y ausencia del alelo TH*1 ($\chi^2 = 6,90$, d.f. = 1, $P = 0,009$).		19

60% de los afectados el trastorno se inicia antes de los 20 años, cuando en la población general el trastorno tiene su mayor prevalencia de vida entre los 20 y los 35 años. Todo lo anterior nos habla de un grupo familiar con un subtipo familiar de TAB muy agresivo, que puede ser coyuntural para evaluar el componente hereditario del trastorno. Nosotros realizamos análisis de segregación compleja para discriminar y cuantificar los componentes genético y ambiental. La hipótesis en la cual nos apoyamos es que existen genes mayores involucrados en la etiología de este conglomerado familiar afectado de TAB, los cuales predominan sobre el componente ambiental. La discriminación de estos genes mayores e identificación de su patrón de segregación mendeliana permitiría realizar estudios de mapeo genético encaminados a localizarlos cromosómicamente. Con el fin de identificar la variabilidad fenotípica del trastorno, se realizó el análisis de segregación compleja de dos maneras, en la primera, asumimos como afectados sólo a los individuos con TAB I y en la segunda, asumimos que los fenotipos TAB II y EQZ son fenotipos afectados y hacen parte de un fenotipo altamente variable con diversas formas de presentación que afectan el comportamiento humano. Por último, se presentan algunas comparaciones de los parámetros estimados por los diferentes modelos con la finalidad de definir si existe heterogeneidad fenotípica del cuadro.

Materiales y métodos

Muestra

Mediante una estrategia de muestreo secuencial y pesquisa múltiple incompleta, se seleccionaron a partir de la consulta que se realiza en la Unidad de Psiquiatría del Hospital Universitario San José, localizado en Popayán, departamento del Cauca, individuos que hubiesen sido diagnosticados con TAB y que fueran residentes o nacidos en el municipio de El Tambo, cuya cabecera está localizada a los 2° 27' 15" de latitud norte y 76° 49' 04" de longitud oeste, con una altura sobre el nivel del mar de 1.750 m, una temperatura media de 18 °C y una precipitación media anual de 2.035 mm. El municipio dista 31 km de Popayán y su área municipal es de 2.615 km² y limita por

el norte con López y Morales, por el este con Cajibío, Popayán y Timbío, por el sur con Rosas, La Sierra y Patía y por el oeste con Argelia y Timbiquí. La mayor parte de la población es mestiza y mulata. La vereda Chisquío está situada a 30 minutos por carretera de la cabecera municipal y es históricamente un reducto de mezcla genética entre la tribu de los indios Chisquíos y negros cimarrones del palenque de Quilcacé. Históricamente, la tribu Chisquío pertenecía a la confederación de tribus Yalcona, que habitaba la región central del actual departamento del Cauca. En épocas prehispánicas, dicha confederación mantuvo una prolongada guerra contra las avanzadas norteñas del imperio Inca y durante el período de la conquista española, en su lucha contra el grupo de Sebastián de Belalcázar, se recuerda la feroz batalla de Mastales, en la cual los conquistadores españoles y sus tropas indias aliadas fueron derrotados. Sin embargo, el costo de la victoria para los Yalcones fue tan alto que la confederación hubo de disolverse y las tribus aisladas fueron sucesivamente derrotadas. Esto obligó a los indios Chisquíos supervivientes a desplazarse de sus territorios ancestrales hacia otros más inaccesibles en la parte alta de la cordillera occidental colombiana. Ya en la época colonial, en las haciendas del Gran Cauca, surgió un movimiento libertario entre los esclavos negros, quienes se rebelaron contra sus amos y colonizaron territorios, creando asentamientos humanos independientes, tanto cultural como políticamente, llamados palenques. De uno de eso palenques, denominado el Palenque de Quilcacé, emigró parte de la población hacia el asentamiento de los indios Chisquíos, dando lugar a una fusión étnica y cultural que originó la formación de la población actual que habita la vereda de Chisquío. Esta vereda está habitada por un número aproximado de 1.500 habitantes. La mayor parte de la población comparte un apellido, lo que hace sospechar, conjuntamente con el proceso histórico de aislamiento, la existencia de un efecto fundador.

A partir de los casos índice, se realizó una pesquisa en la Unidad de Psiquiatría del Hospital Universitario San José y en el Hospital Regional

de El Tambo, específicamente en el Programa de Salud Mental, y se obtuvo información de otros casos que estuvieran relacionados biológicamente con estos probandos y que hubiesen sido diagnosticados como afectados de TAB o de algún desorden relacionado. Mediante trabajo de campo por visita domiciliaria y, posterior a la aceptación de las normas descritas en un consentimiento informado, se completó alguna información demográfica mediante un instrumento semiestructurado. Posteriormente, se reconstruyó el árbol genealógico, a partir del probando, considerando al menos la pesquisa de los familiares en primer grado de coancestría -padres y hermanos- y, hasta donde fuera posible, bajo un criterio arbitrario, aceptando la fidelidad de la información suministrada por el entrevistado. Así pues, cuando fue posible se extendió la genealogía hasta relacionados biológicos de segundo y tercer grado sobre los que se tuviera un claro conocimiento de la historia médica. El grupo que trabajó en la pesquisa de los pacientes y en la reconstrucción genealógica estaba formado por un psiquiatra, un epidemiólogo, un genetista y un enfermero. Debemos aclarar que los probandos diagnosticados en la Unidad Psiquiátrica del Hospital Universitario San José de Popayán fueron evaluados por otros psiquiatras pertenecientes a la Unidad Diagnóstica.

Se realizó una corrección de pesquisa debido a que la familia fue seleccionada a partir de afectados múltiples, pesquisa múltiple incompleta, con el objeto de que los resultados de estudios posteriores puedan ser extrapolados a la población general. Consecuentemente, la probabilidad de pesquisa (π) se estableció separadamente de los análisis de segregación de acuerdo con la ecuación $\Sigma a(a-1)/\Sigma a(r-1)$, donde a corresponde al número de probandos y r al número total de afectados (20). Teniendo en cuenta que el TAB es un trastorno dependiente de la edad, se definieron clases de susceptibilidad de acuerdo con la edad de aparición del trastorno. Esta aproximación utiliza a los familiares en primer grado de los probandos, quienes han tenido el mismo riesgo genético de adquirir la enfermedad. Los probandos fueron descartados

de acuerdo con el método descrito por Morton (21) para pesquisa múltiple incompleta. Además, de acuerdo con las tablas de vida para la población colombiana, las clases de susceptibilidad se corrigieron con base en la probabilidad de morir (nqx), para un individuo a una edad exacta x , antes de alcanzar el intervalo de edad $x+n$. Esta última corrección se estableció teniendo en cuenta el sexo. Además, establecimos un criterio de susceptibilidad individual dependiente de la prevalencia diferencial del TAB de acuerdo con el sexo. Así, se definió una proporción de susceptibilidad o riesgo relativo de ser afectado de TAB de acuerdo al sexo (hombre/mujer).

Análisis clínico

Mediante el uso conjunto de los criterios clínicos del *Manual Diagnóstico y Estadístico para Enfermedades Mentales* de la Asociación Psiquiátrica Americana, 4ª edición (2), de los datos recogidos en las historias clínicas preexistentes en la Unidad de Psiquiatría del Hospital Universitario San José de Popayán y de la realización de entrevistas semiestructuradas para TAB y esquizofrenia, basadas en los criterios del DSM-IV, se obtuvo un diagnóstico clínico de cada caso probando y no probando. El análisis clínico fue realizado, al menos, por dos de los psiquiatras de la Unidad, quienes debían tener un diagnóstico clínico concordante para el desorden mental que afectaba a cada individuo. Es importante mencionar que la mayoría de los casos tipificados en la familia había tenido hospitalización, al menos, en una ocasión en la Unidad de Psiquiatría y que durante estas estancias hospitalarias se realizó un tamizaje diagnóstico para descartar síndrome mental orgánico. En varios casos se requirió el concurso de médicos internistas y/o neurólogos con el fin de aclarar el diagnóstico. Así pues, en las historias clínicas de todos los pacientes se encuentran los resultados de EEG, de pruebas de función tiroidea y de química sanguínea básica, todos ellos dentro de límites de normalidad. No se practicaron evaluaciones neuropsicológicas y la gran mayoría de los pacientes se encontraban con tratamiento psicofarmacológico establecido antes del inicio del estudio. En todos los casos

analizados se evaluaron los familiares con la misma entrevista semiestructurada que se describió anteriormente. En algunos casos excepcionales, cuando el individuo no pudo ser entrevistado por haber muerto o porque no estaba al alcance de los investigadores, se tomó la historia clínica. En muy pocos casos, coyunturales para evaluar las características de transmisión del problema a través de la familia, se evaluó a dos relacionados biológicos cercanos para que definieran en la misma entrevista, pero en diferentes tiempos, si el probable afectado era o no afectado de TAB. Se exigió en estos casos un coeficiente de $kappa=1$.

Análisis de segregación

El análisis de segregación compleja se llevó a cabo de acuerdo con el modelo unificado de Lalouel *et al.* (22), implementado en el programa computacional *Pointer* (23). El modelo divide la variación total de la susceptibilidad subyacente a TAB en tres componentes independientes: un componente de *locus* mayor simple con dos alelos, un fondo poligénico y un componente medio ambiental aleatorio. Los parámetros del modelo son: q , la frecuencia del alelo de alto riesgo A; t , las desviaciones típicas de desplazamiento en *locus* mayor simple entre los dos homocigotos; d , el grado de dominancia del *locus* mayor simple, cuando $d = 0$ corresponde a un gen recesivo, cuando $d = 1$ corresponde a un gen dominante, cuando $0 < d < 1$ corresponde a algún grado de aditividad, si $d = 0,5$, el gen es codominante; H , la heredabilidad poligénica en la descendencia; Z , la razón de heredabilidad intergeneracional (adulto a niño); y t_1 , t_2 y t_3 , las probabilidades de que los genotipos AA, Aa, aa transmitan el alelo A, respectivamente, o probabilidades de Elston. Por ejemplo, si el *locus* mayor simple tiene herencia mendeliana, entonces $t_1=1$, $t_2=0,5$, y $t_3=0$; si las t son iguales no hay transmisión de un efecto mayor. Cuando se itera t_2 se pueden producir alteraciones significativas con relación al modelo que lo tiene restringido. Si la variación significativa entre los valores de los t_2 tiende a ser menor de 0,5 significa que pueden estarse presentando interacciones epistáticas del gen mayor; por el contrario, si las variaciones estadísticamente

significantes que se observan en t_2 muestran un incremento en la estimación hacia valores mayores de 0,5, lo más probable es que esté sucediendo un efecto de heterogeneidad genética.

La iteración o no iteración de los diferentes parámetros resulta en un determinado modelo. Un modelo será más verosímil en cuanto menor valor de $-2\ln(L)$ presente. Si dos modelos tienen igual valor de verosimilitud, es mejor el que explica con menos variables el fenómeno (criterio de parsimonia). Recuérdese que $(-2\ln(L)(\text{modelo } x)) - (-2\ln(L)(\text{modelo } y)) = (-2(L)(\text{modelo } x)) / (-2(L)(\text{modelo } y)) = 0$ razón de verosimilitudes, se distribuye de acuerdo con una χ^2 , de tal manera que la comparación de los modelos se evalúa de acuerdo con una distribución de χ^2 , en la cual los grados de libertad están dados por la diferencia entre parámetros iterados o no iterados en cada modelo. De la comparación de modelos resulta, consecuentemente, la refutación o no refutación de algunos de ellos.

En teoría, se pueden comparar todos los modelos entre sí, pero existen algunos que al compararlos nos dan una clara idea del modelo que mejor expresa la variación fenotípica en las familias. El primer paso consiste en demostrar que existe herencia por la comparación del modelo aleatorio contra los otros modelos de herencia. Si se refuta este modelo, se comparan el modelo poligénico contra el de gen mayor. Luego, dentro del modelo mixto, se contrastan los dos componentes, el de gen mayor y el poligénico. En este caso, cuando se compara el modelo que itera H (poligénico), con relación al modelo general (el que itera H, d, t, q, t_2), se está contrastando el modelo de no existencia de gen mayor. Si el valor de $-2\ln(L)$ del modelo general es significativamente menor que el del modelo poligénico, entonces se refuta la no existencia de un gen mayor, lo que consecuentemente significa que sí existe un gen mayor.

De igual manera, al comparar el modelo de gen mayor contra el modelo mixto, se contrasta el modelo de no existencia de componente poligénico en el modelo mixto. Por último, se

contrasta el modelo de no transmisión del gen mayor llevando todos los valores de t a un valor igual, lo que implica, en el modelo de Elston, la no existencia de gen mayor. De esta manera, sucesivamente se evalúan diferentes modelos mediante la comparación de unos con otros hasta que se obtiene una visión lo suficientemente clara para definir cuál es el mejor modelo que se ajusta a los datos.

Resultados

A partir de 9 probandos afectados de TAB, se logró determinar la existencia de otros 9 individuos afectados. Otros 2 casos probandos pertenecientes a estas familias, que estaban afectados de esquizofrenia, pertenecen a componentes nucleares con otros individuos afectados de TAB. Hubo dos casos afectados de esquizofrenia que pertenecen a familias nucleares con probandos afectados de TAB. Un caso no probando fue diagnosticado con trastorno afectivo monopolar. El grupo pudo ser reconstruido en algunos de sus componentes hasta en 5 generaciones. En algunos casos no se pudo establecer la relación de coancestría entre algunos de los componentes nucleares.

No existió diferencia estadísticamente significativa entre el número de hombres y mujeres en la muestra al aplicar la prueba de proporciones de z con una cola. La edad promedio de los individuos vivos pertenecientes a la genealogía fue de 38,9 años (rango de 3-85 años DE=17,40). La edad promedio de inicio de todos los individuos afectados de psicosis funcional fue de 22,2 años (rango 13-35 años DE=5,23). Cuando se consideraron únicamente los individuos afectados de TAB, la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 23,7 (rango de 18-35 años DE=4,58). La edad de inicio de los individuos en los que se diagnosticó EQZ fue de 15,5 años (rango de 13-18 años DE=3,53). Al realizar una prueba no paramétrica de Kruskal Wallis, se encontró una diferencia significativa entre las edades de inicio de los individuos afectados de TAB y los afectados de EQZ ($H(1, N=15)=4,589164$ $p=,0322$). Con la finalidad de obtener una distribución acumulativa de frecuencias de acuerdo con la teoría propuesta

Cuadro 3. Clases de susceptibilidad para desarrollar trastorno afectivo bipolar en la población estudiada de acuerdo con la edad de inicio.

Intervalo (años)	Número	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado	Porcentaje
15-20	4	4	66,67	66,67
20-25	1	5	16,67	83,33
25-30	0	5	0,00	83,33
30-35	1	6	16,67	100

por Morton para pesquisa múltiple incompleta (21), usamos las edades en los individuos afectados no probandos, relacionados biológicos en primer grado, y así se determinaron las clases de riesgo necesarias para definir la potencialidad de cualquier individuo de la población para desarrollar la enfermedad. La distribución acumulada de frecuencias, sin tener en cuenta el sexo, se presenta en el cuadro 3. Obsérvese que después de los 35 años, la probabilidad de haber desarrollado la enfermedad es total.

En el cuadro 4 se presentan los resultados de maximización de la verosimilitud de los diferentes modelos o hipótesis que se obtienen por la combinatoria de restricción o no restricción de los diferentes parámetros. Debe recordarse que en este primer análisis sólo se consideraron como afectados los individuos con TABI. De acuerdo con las edades de inicio, se establecieron 4 clases de susceptibilidad, usando la distribución de frecuencias acumulativas para hombres y mujeres.

El modelo de no transmisión (modelo 1), se rechazó al compararlo con los modelos de transmisión multifactorial y de gen mayor con d no restringido (modelos 2 y 7, $\chi^2 1 df=40,4$; $p<0,0001$; $\chi^2 3 df=43,5$, $p<0,0001$, respectivamente). El modelo multifactorial (modelo 2) no pudo ser rechazado cuando se comparó con el modelo de *locus* mayor con d irrestricto (modelo 7) ($\chi^2 2 df=3,1$; $p>0,05$). No se observaron alteraciones significativas en el valor de verosimilitud del modelo multifactorial cuando se le agregaron efectos de cohorte ($Z=0,90$). El modelo de gen mayor con d irrestricto -el más general de los modelos de *locus* mayor- (modelo

Cuadro 4. Modelos o hipótesis analizadas de acuerdo al análisis de segregación compleja considerando como fenotipo afectado solamente el trastorno afectivo bipolar I.

Hipótesis	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>q</i>	<i>H</i>	Parámetros			$-2\ln(L)+C$	
					<i>Z</i>	<i>t</i> ₁	<i>t</i> ₂		<i>t</i> ₃
1- Sin transmisión (<i>q=H=0</i>). Modelo esporádico multifactorial	(0)	(0)	(0)	(0)	(1.)	128,47
2- Sin efecto cohorte	(0)	(0)	(0)	.71	(1.)	88,07
3- Con efecto de cohorte <i>locus</i> mayor	(0)	(0)	(0)	.92	.90	88,27
4- Dominante	(1)	2,6	.006	(0)	(1.)	(1.)	(.5)	(0)	84,98
5- Codominante	(.5)	5,3	.006	(0)	(1.)	(1.)	(.5)	(0)	84,97
6- Recessivo	(0)	7,9	.081	(0)	(1.)	(1.)	(.5)	(0)	87,58
7- <i>d</i> irrestricto Modelo mixto	0,25	10,6	.006	(0)	(1.)	(1.)	(.5)	(0)	84,97
8- <i>d</i> irrestricto	0,26	9,6	.006	.32	(1.)	(1.)	(.5)	(0)	84,88
9- <i>d</i> irrestricto mas <i>t</i> ₂ irrestricto	0,30	9,5	.021	.09	(1.)	(1.)	0.0	(0)	76,69
10- <i>d</i> irrestricto más <i>t</i> irrestrictos	0,32	9,2	.021	.07	(1.)	1.0	0.0	-.57	76,28
11- Sin efecto de transmisión de gen mayor. <i>t</i> iguales	0,26	9,6	.006	.32	(1)	(.95)	(.95)	(.95)	89,33

7), no pudo ser rechazado cuando se comparó contra el modelo mixto (modelo 8) ($\chi^2 df=0,09$; $p>0,05$) El modelo de no existencia de componente de *locus* mayor comparado con el modelo mixto (modelo 2 versus modelo 8) no pudo ser rechazado ($\chi^2 df=3,19$; $p>0,05$). El modelo de no existencia de componente poligénico comparado con el modelo mixto no pudo ser rechazado (modelo 7 versus modelo 8) ($\chi^2 df=0,09$; $p>0,05$). Dentro de los modelos de gen mayor solo -modelos 4, 5, 6- ninguno de ellos pudo ser rechazado cuando se compararon contra el modelo de gen mayor con *d* no restringida (modelo 7) ($\chi^2 df=0,01$; $p>0,05$; $\chi^2 df=0,00$; $p>0,05$ y $\chi^2 df=2,61$; $p>0,05$, respectivamente). El modelo de no transmisión de efecto mayor ($t_1=t_2=t_3$, modelo 11 versus modelo 10) fue rechazado ($\chi^2 df=13,05$; $p<0,01$), lo que plantea la existencia de *locus* mayor. Al evaluar *t*₂ en el modelo general (modelo 8 versus modelo 9) se observó una diferencia significativa entre la verosimilitud del modelo con una estimación del parámetro *t*₂, que encontró un valor asintótico en 0. Esto se corroboró en el modelo 10 cuando se iteraron *t*₁ y *t*₃. Mientras que *t*₁ no mostró variaciones significativas de 1,0, *t*₂ volvió a presentar una asíntota en 0 y *t*₃ presentó valores que fueron negativos. Así pues,

la comparación de los diferentes modelos mediante el análisis de segregación compleja plantea que el mejor modelo es el modelo mixto, es decir, la existencia de *locus* mayor más efectos ambientales significativos. De acuerdo con el modelo general no restringido (modelo 10), la frecuencia del alelo de susceptibilidad para desarrollar TABI es de 0,021, la dominancia del gen mayor es de 0,32, en tanto que la varianza fenotípica explicada por el componente poligénico es igual a 0,07. Debe observarse que existen grandes valores de varianza residual que no pueden ser explicados ni por el gen mayor ni por el componente multifactorial.

En el cuadro 5 se presentan los resultados de maximización de la verosimilitud al considerar como afectados a aquellos individuos diagnosticados con TABI, TABII, y EQZ. El modelo de no transmisión (modelo 1), fue rechazado al compararse con los modelos de transmisión multifactorial y de gen mayor con *d* no restringido (modelos 2 y 7) ($\chi^2 df=70,32$; $p<0,0001$; $\chi^2 df=76,31$; $p<0,0001$, respectivamente). El modelo multifactorial (modelo 2), no pudo rechazarse cuando se le comparó con el modelo de *locus* mayor con *d* irrestricto; no obstante, el valor de *p* estuvo muy cercano a valores de significancia menores de 0,05

Cuadro 5. Modelos o hipótesis analizadas de acuerdo al análisis de segregación compleja considerando como fenotipos afectados individuos con trastorno afectivo bipolar I, trastorno afectivo bipolar II y esquizofrenia.

Hipótesis	<i>d</i>	<i>t</i>	<i>q</i>	<i>H</i>	<i>Z</i>	<i>t1</i>	<i>t2</i>	Parámetros <i>t3</i>	-2ln(L)+C
1- Sin transmisión (<i>q=H=0</i>). Modelo esporádico multifactorial	(0)	(0)	(0)	(0)	(1.)	166,79
2- Sin efecto cohorte	(0)	(0)	(0)	.98	(1.)	96,47
3- Con efecto de cohorte <i>locus mayor</i>	(0)	(0)	(0)	1.0	.65	95,68
4- Dominante	(1)	3,0	.006	(0)	(1.)	(1.)	(.5)	(0)	90,49
5- Codominante	(.5)	6,0	.006	(0)	(1.)	(1.)	(.5)	(0)	90,48
6- Recesivo	(0)	9,0	.090	(0)	(1.)	(1.)	(.5)	(0)	93,49
7- <i>d</i> irrestricto Modelo mixto	0,63	4,8	.006	(0)	(1.)	(1.)	(.5)	(0)	90,48
8- <i>d</i> irrestricto	0,37	7,4	.007	.54	(1.)	(1.)	(.5)	(0)	90,11
9- <i>d</i> irrestricto mas <i>t2</i> irrestricto	0,44	7,4	.017	.23	(1.)	(1.)	0.0	(0)	80,96
10- <i>d</i> irrestricto más <i>t</i> irrestrictos	0,45	7,5	.017	.23	(1.)	1.0	0.0	0.0	80,96
11- Sin efecto de transmisión de gen mayor. <i>t</i> iguales	0,37	7,4	.007	.54	(1)	(.99)	(.99)	(.99)	94,57

($p=0,050046$) (modelo 7) ($\chi^2 df=5,99$; $p>0,05$). No se observaron alteraciones significativas en el valor de verosimilitud del modelo multifactorial cuando se le agregaron efectos de cohorte ($Z=0,90$). El modelo de gen mayor con *d* irrestricto (el más general de los modelos de *locus mayor*, modelo 7) no pudo ser rechazado cuando se comparó con el modelo mixto (modelo 8) ($\chi^2 df=0,37$; $p>0,05$). El modelo de no existencia de componente de *locus mayor* contrastado con el modelo mixto (modelo 2 versus modelo 8) no pudo ser rechazado ($\chi^2 df=6,36$; $p>0,05$). El modelo de no existencia de componente poligénico no pudo ser rechazado al contrastársele con el modelo mixto (modelo 7 versus modelo 8) ($\chi^2 df=0,37$; $p>0,05$). De los modelos de gen mayor solo (modelos 4, 5 y 6), ninguno pudo ser rechazado cuando se compararon con el modelo de gen mayor con *d* no restringida (modelo 7) ($\chi^2 df=0,01$, $p>0,05$; $\chi^2 df=0,00$, $p>0,05$ y $\chi^2 df=3,01$, $p>0,05$, respectivamente). El modelo de no transmisión de efecto mayor ($t1=t2=t3$) (modelo 11 versus modelo 10) fue rechazado ($\chi^2 df=13,61$; $p<0,01$), lo que plantea la existencia de *locus mayor*. Al evaluar *t2* en el modelo general (modelo 8 versus modelo 9), se observó una diferencia significativa en la verosimilitud del modelo con una estimación

del parámetro *t2*, que encontró un valor asintótico en 0. Esto se corroboró en el modelo 10 cuando se iteraron *t1* y *t3*. Mientras que *t1* no mostró variaciones significativas de 1,0, *t2* y *t3* presentaron una asíntota en 0. Así pues, el contraste de los diferentes modelos mediante el análisis de segregación compleja plantea que el mejor modelo es el modelo mixto, es decir la existencia de *locus mayor* más efectos ambientales. De acuerdo con el modelo general (modelo 10), la frecuencia del alelo de susceptibilidad para desarrollar TABI es de 0,017, la dominancia del gen mayor es de 0,45, mientras que la varianza fenotípica explicada por el componente poligénico es igual a 0,23. Debe llamarse la atención sobre la gran varianza residual que no pudo ser explicada en el primer análisis. En este segundo análisis, que involucra los casos con EQZ y TABII, dicha varianza residual disminuye notablemente sin observarse un cambio fundamental en la comparación de los modelos y en las estimaciones paramétricas.

Obsérvese que el único cambio sustancial ocurre en la estimación de heredabilidad que se incrementa del 7 al 23%, al mismo tiempo que la verosimilitud del modelo multifactorial disminuye a valores que bordean la significancia. Es importante llamar la atención sobre el incremento

de los valores de t_3 en el modelo general, lo que puede implicar que el gen epistático involucrado en el primer análisis, y que afecta al homocigótico recesivo puede ser esclarecido cuando se involucran otros casos con fenotipos relacionados.

Discusión

En este estudio se realizó un análisis de segregación para determinar el componente genético que explica la agregación familiar en la susceptibilidad a desarrollar TAB en un grupo de familias seleccionadas del departamento del Cauca, Colombia, en la localidad de El Tambo. En resumen, los resultados del análisis de segregación compleja realizados sobre estas familias nucleares, seleccionadas a partir de individuos afectados de TABI, muestran que el modelo que explica mejor la varianza fenotípica del TAB es el modelo mixto, es decir la existencia de un gen mayor más efectos multifactoriales. Nosotros consideramos dos modelos de análisis, uno en el que se asumieron como afectados sólo los individuos con TABI y otro en el cual se asumió que los fenotipos TABII y EQZ son fenotipos afectados, los cuales hacen parte de un fenotipo altamente variable con diversas formas de presentación que alteran el comportamiento humano.

Cuando se consideró al TABI como una entidad única, los resultados fueron compatibles con la existencia de un modelo mixto con una alta dependencia del fenotipo al ambiente. En la segunda aproximación, se magnificó la existencia de este gen mayor, pero no se presentaron variaciones en las estimaciones paramétricas, lo que hace pensar que existe un sólo gen con una amplia expresión fenotípica que puede ser responsable del *status* de afección en esta familia. Es muy interesante hacer notar que el parámetro t_2 tuvo como asíntota a 0 y su iteración dentro del modelo general cambió significativamente la maximización del modelo, lo cual hace suponer que existen efectos epistáticos sobre el gen mayor que hace parte del modelo mixto. Esto puede corroborarse al observar que la frecuencia del gen se incrementa al disminuir t_2 , al mismo tiempo que se observa una disminución de la varianza fenotípica que explica

el medio ambiente y una disminución notable de la varianza residual. En cuanto al componente de gen mayor, no se pudieron diferenciar sus características mendelianas (dominancia, codominancia o recesividad), aspecto que también es compatible con el fenómeno de epistasis. No obstante, el modelo que mejor se ajusta a los datos en los modelos generales mixtos es el codominante (obsérvese que la dominancia tiene una tendencia a 0,5). Dicho gen mayor tuvo una penetrancia menor al 50% en los dos análisis que se llevaron a cabo (32 y 45%, respectivamente). Un hallazgo importante al iterar t_2 consiste en que la varianza fenotípica explicada por el modelo multifactorial presenta un descenso significativo de su valor.

En el primer análisis, a partir del modelo general, la frecuencia del gen mayor en la población es de 2,1%, lo que nos permite establecer, por medio del teorema de Hardy-Weinberg, que la población afectada es: $p^2 + 2pq = (0,021)^2 + 2(0,021)(0,979) = 0,041$, es decir una estimación cercana al 4% de la población de la cual fue tomada la muestra. Llama la atención que, teniendo en cuenta que la población tiene unos altos niveles de endogamia, estos resultados de estimación, basados en el teorema de Hardy-Weinberg, son sesgados, dado que la estimación del porcentaje de heterocigotos es mayor que la existente. No obstante, las frecuencias genéticas se mantendrán estables siempre y cuando no existan otros vectores evolutivos.

Es necesario tener precaución con la interpretación de los resultados. El primer problema tiene que ver con la heterogeneidad fenotípica del síndrome *per se*, el cual cuenta con múltiples subtipos que pueden describirse como un espectro de alteraciones de la conducta. Este problema se torna más grave cuando se le asocia a una heterogeneidad de instrumentos diagnósticos que introducen nuevas formas diagnósticas y, por ende, nuevos fenotipos. En general, será necesario identificar o tipificar cada caso de acuerdo con nuevos sistemas clínicos de evaluación.

En conclusión, este análisis presenta claras evidencias de la existencia de un gen mayor autosómico involucrado en la susceptibilidad a

desarrollar TAB en el grupo de familias estudiadas, lo que lo hace muy útil en el mapeo genético. Además, presenta evidencias muy sólidas que hacen suponer que el trastorno afectivo bipolar I, el trastorno afectivo bipolar II y la esquizofrenia hacen parte de un amplio espectro fenotípico cuya causa primaria es un gen.

Agradecimientos

Al municipio de El Tambo, a sus gentes, a nuestros pacientes. Parte de este trabajo fue financiado por el proyecto CODI 9758 de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. **Gershon ES.** Genetics in maniac-depressive illness. Goodwin FK. En: Janisson KR, eds. New York: Oxford University Press, 1990.
2. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC. American Psychiatric Press, 1994; 39-128.
3. **McMahon FJ, Hopkins PJ, Xiu J, McInnis MG, Shaw S, Cardon Lon., et al.** Linkage of bipolar affective disorder to chromosome 18 markers in a new pedigree series. *Am J Hum Genet* 1997;61:1397-404.
4. **Ginns EI, Ott J, JA E, Allen CL, Fann CSJ, Pauls DL, Weissenbach J, et al.** A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature Genetics* 1996;12:431-5.
5. **Torres Y, Montoya ID.** II Estudio de salud mental y consumo de sustancias psicoactivas. Colombia 1997. Ministerio de Salud, República de Colombia.
6. **C.I.D.I. II.** Composite International Dignostic Interview. Segunda versión. Organización Mundial de la Salud.*
7. **Schnell AH, Karunaratne PM, Witte JS, Dawson DV, Elston RC.** Modeling age of onset and residual familial correlations for the linkage analysis of bipolar disorder. *Genet Epidemiol* 1997;14(6):675-80.
8. **Curtis JD, Brynjolfsson Petursson H, Holmes DS, Sherrington, R Brett P, Rifkin L, et al.** Segregation and linkage analysis in five maniac depression pedigrees excludes the 5HT1a receptor gene (HTR1A) [published erratum appears in *Ann Hum Genet* 1993 Oct;57(Pt 4):311]. *Ann Hum Genet* 1993;57(Pt 1):27-39.
9. **Blangero J, Elston RC.** Familial analysis of bipolar affective disorder using logistic models. *Genet Epidemiol* 1989;6(1):221-7.
10. **Tsuang MT, Bucher KD, Fleming JA, Faraone SV.** Transmission of affective disorders: an application of segregation analysis to blind family study data. *J Psychiatr Res* 1985;19(1):23-9.
11. **Smeraldi E, Petroccione A, Gasperini M, Macciardi F, Orsini A.** The search for genetic homogeneity in affective disorders. *J Affect Disord* 1984;7(2):99-107.
12. **Goldin LR, Gershon ES, Targum SD, Sparkes RS, McGinniss M.** Segregation and linkage analyses in families of patients with bipolar, unipolar, and schizoaffective mood disorders. *Am J Hum Genet* 1983;35(2):274-87.
13. **Risch N, Botstein D.** A maniac depressive history. *Nature Genetics* 1996;12:351-353.
14. **Adams LJ, Mitchell PB, Fielder SL, Rosso A, Donald JA, Schofield PR.** A susceptibility locus for bipolar affective disorder on chromosome 4q35. *Am J Hum Genet* 1998;62(5):1084-91.
15. **MacKinnon DF, Xu J, McMahon FJ, Simpson SG, Stine OC, McInnis MG, et al.** Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry* 1998;155(6):829-31.
16. **Freimer NB, Reus VI, Escamilla MA, McInnes A, Spesny M, Leon P, et al.** Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggest a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nat Genet* 1996;12:436-41.
17. **Knowles JA, Rao PA, Cox-Matise T, Loth JE, de Jesus GM, Levine L, et al.** No evidence for significant linkage between bipolar affective disorder and chromosome 18 pericentromeric markers in a large series of multiplex extended pedigrees. *Am J Hum Genet* 1998;62(4):916-24
18. **Esterling LE, Cox Matise T, Sanders AR, Yoshikawa T, Overhauser J, Gershon ES, et al.** An integrated physical map of 18p11.2: a susceptibility region for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1997;2(6):501-4
19. **Serretti A, Macciardi F, Verga M, Cusin C, Pedrini S, Smeraldi E.** Tyrosine hydroxylase gene associated with depressive symptomatology in mood disorder. *Am J Med Genet* 1998;81(2):127-30
20. **Simpson SP.** Estimating the ascertainment probability from the number of ascertainment per proband. *Human Heredity* 1993;33:103-8.
21. **Morton NE.** Genetic tests under incomplete ascertainment. *Am J Hum Genet* 1959;11:1-16.
22. **Lalouel JM, Rao DC, Morton NE, Elston RC.** A unified model for complex segregation analysis. *Am J Hum Genet* 1993;35:816-26.
23. **Lalouel JM, Morton NE.** Complex segregation analysis with pointers. *Human Heredity* 1981;31:312-21.