

Bipolaridad. Presentación familiar. Genética del trastorno

Jorge Eduardo Montesinos Balboa¹

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, vol. 19, N° 1, noviembre de 2014, págs. 43 a 51.

Resumen

Los trastornos mentales, constituyen un problema creciente en América Latina y el Caribe, según la OMS. A pesar de esto se han hallado deficiencias en el reconocimiento de los trastornos mentales por los estudiantes de medicina.

Los trastornos del humor magnifican experiencias humanas cotidianas, que adquieren una dimensión mayor.

La descripción del caso de una familia en la cual cuatro hermanas presentan trastorno bipolar, nos permite revisar las características del trastorno haciendo énfasis en su genética.

En esta familia, encontramos en los antecedentes, lo siguiente: La familia es originaria de Chiapas. Son ocho hermanos, cinco mujeres y tres hombres, de las cuales cuatro de ellas, sufren el trastorno. Este familia caso nos ayuda a observar fenómenos interesantes como la anticipación genética; comentar el aumento de este trastorno en la actualidad y aspectos relacionados con género

y enfermedad. También sobresale que el hijo pequeño de una de las pacientes ha sido diagnosticado con trastorno de atención.

Aunque desde la antigüedad se observó la importancia de la herencia en las enfermedades mentales, se resaltó más la importancia de los aspectos somáticos.

Palabras clave

Trastorno bipolar. Presentación familiar. Genética.

Summary

Mental disorders are an increasing problem in Latin America and the Caribbean according to the WHO, despite this, medical students have some difficulty identifying these disorders.

Mood disorders magnify daily human experience.

The description of this case in which four sister suffer from bipolar disorder allow us reviewing the characteristics of this disorder, making emphasis in its genetics.

This family is from Chiapas. There are eight children in this family, five women and three

¹ Médico Psiquiatra. Instituto Mexicano del Seguro Social. HGZ No 1. 4ª Av Norte 88 c 1er piso. Tapachula Chiapas, México. Tel: 962 62 5 91 32 JorgeIdos@yahoo.commx

men, four of the five sisters suffer from this disorder. This family permit us to observe interesting phenomenonslike the genetic anticipation; also take into consideration the rising of this disorder at the present time, and some aspects related with gender and disease. In addition a son of one of these patients has been diagnosed with attention disorder.

Even though the importance of the inheritance in the mental disease has been observed from ancient times, the somatic aspects of mental disorders have been more relevant.

Key word

Bipolar Disorder. Family Presentation. Genetics.

Caso

Familia caso

La familia presentada es originaria de Tapachula, en la región Soconusco del estado de Chiapas. La edad del padre es de 70 años, la madre tiene 65, viven en unión libre desde hace 50 años. Son de estrato socioeconómico medio bajo.

La familia de origen del padre proviene de Guatemala. El progenitor del padre cursa con probable epilepsia. Un tío del padre presenta datos de probable demencia senil. Tío materno de las pacientes, cursa con psicopatología no especificada y asesinó a una persona, no saben si lo hizo durante algún episodio psicótico. La madre de las pacientes presenta insomnio crónico; la señora considera que el mismo es secundario a que desde niña la levantaban a trabajar muy temprano y dormía poco. Por consejo de sus hijas toma clonazepam 5 mg por la noche.

La pareja tuvo ocho hijos, cinco mujeres y tres hombres, el total de los embarazos es descrito como normoevolutivo, los partos atendidos en medio hospitalario son referidos eutócicos.

De las cinco hijas, cuatro han recibido el diagnóstico de trastorno bipolar, la otra hermana es descrita con posible mitomanía, por sus hermanas. La hermana mayor comenta que en su opinión esta hermana "ve", las cosas que luego dice.

La paciente 1, tiene 50 años de edad, es casada, con escolaridad primaria, se dedica al comercio, actualmente vive en Yucatán.

Inició su padecimiento a los 35 años con datos de psicosis pos-parto. Recibió tratamiento con antidepresivos y estabilizadores de ánimo. Requirió una vez hospitalización psiquiátrica, durante 8 días. Ella considera que en su evolución presentó recaídas, por problemática de pareja, que ella no sabía manejar adecuadamente. Considera que su religión ha sido de gran trascendencia en su mejoría; en la actualidad toma 1 mg de clonazepam, llega a aumentar la dosis cuando nota insomnio o hiperactividad.

Paciente 2, tiene 39 años de edad, es casada, escolaridad secundaria, vende productos de belleza. Inició su padecimiento a los 17 años de edad, presentando temor, inquietud, errores de juicio, irritabilidad, insomnio, al principio fue llevada con brujos, posteriormente recibió atención psiquiátrica; se le practicó electroencefalograma reportado normal, se estableció el diagnóstico de trastorno bipolar. Se le internó en el Hospital General del IMSS en 1992 durante 8 días. De 2 años a la fecha ha presentado datos conversivos. En la actualidad su evolución es adecuada, aunque en ocasiones cuando sale siente temor a que las personas puedan tener algo en su contra, lo que enfrenta con manejo

cognitivo. Su tratamiento farmacológico es a base de olanzapina, valproato de magnesio, clonazepam y levomepromazina esta última en caso necesario.

Paciente 3: edad 31 años casada, escolaridad secundaria, corta cabello. Padece gastritis y colitis.

Inició su padecimiento actual a los 18 años, presentaba incoherencias, errores de juicio, recuerda que sentía una fuerza enorme e inexplicable, sentía que se convertía en "coche" SIC paciente (coche es el modismo, para mencionar al marrano) y hacia ruidos parecidos a los que emite este animal. Estuvo internada en una iglesia una semana, sin mejorar. Durante una de sus recaídas estuvo internada en hospital psiquiátrico en la capital del estado durante un mes (este internamiento, coincidió con el de su hermana, paciente 4, durante unos días). Se le practicó EEG reportado anormal, con hallazgos inespecíficos. Estuvo en tratamiento con carbamazepina, no ha recaído desde hace 9 años; no toma fármacos desde hace 6 años, ocasionalmente toma sedantes. Considera que sus recaídas se presentaban cuando pensaba en aspectos negativos, principalmente relacionados con su padecimiento.

Su hijo de 7 años presenta un Trastorno de atención con hiperquinesia, se inició manejo con atomoxetina.

Paciente 4: Edad 27 años, soltera, escolaridad secundaria, estudió corte.

Inició su padecimiento a los 15 años de edad, presentó su primer episodio, después de que sus compañeros de escuela se burlaron y la agredieron mojándola. Comenta que era muy tímida y ha cambiado desde el inicio de su padecimiento. La evolución de su enfermedad ha sido muy difícil, requiriendo en varias ocasiones hospitalización psiquiátrica dentro del estado y en Yucatán, donde vive su

hermana mayor (paciente 1), al parecer se le llegó a considerar paciente refractaria a tratamiento, su diagnóstico ha sido trastorno bipolar tipo 1 y personalidad histriónica; durante algunas de sus hospitalizaciones le ha aplicado terapia electroconvulsiva (TEC), actualmente tiene más de un año sin recaer. Toma en la actualidad, haloperidol, biperideno y levomepromazina.

Las pacientes presentan obesidad tres de ellas y sobrepeso, la mayor. Comparten la misma religión (testigos de Jehova) y consideran que esta ha influido mucho en su mejoría.

Las 4 requirieron en algún momento internamiento, en todas por exaltación del ánimo, una de ellas se internó en hospital general, las otras en hospital psiquiátrico.

EL Trastorno Bipolar (TBP)

La prevención, atención y rehabilitación de las personas afectadas por trastornos mentales, constituye un problema creciente en América Latina y el Caribe. En 1990 se reportó que las afecciones psiquiátricas y neurológicas, explicaban el 8.8 % de los años de vida ajustados por discapacidad (DALY). En 2002 esa cifra se había incrementado más del doble 22.2% según la OMS⁽¹⁾.

Los trastornos del humor magnifican experiencias humanas cotidianas, las cuales adquieren una dimensión mayor. Sus síntomas son exageraciones de la tristeza y el cansancio, la alegría y la felicidad sensualidad y sexualidad, irritabilidad y rabia, energía y creatividad, que pueden acontecer en al vida normal⁽²⁾.

Historia

En el antiguo testamento se describe al Rey Saúl como un enfermo depresivo. Ya

Hipócrates usaba los términos manía y melancolía. En 1851 Falret describió lo que llamó "folie circulaire". Kahlbaum en 1882 utilizó el término ciclotimia para explicar que la manía y la depresión son parte de una misma enfermedad, se le llamó síndrome de la ciclotimia de Kahlbaum y Hecker. En 1889 Kraepelin describió la psicosis maniaco depresiva, que coincide en muchos de sus criterios diagnósticos con el ahora llamado trastorno bipolar, diferenció esta psicosis de la esquizofrenia⁽³⁾. Desafortunadamente Kraepelin eliminó la distinción entre formas depresivas y circulares, estancando la nosología durante 70 años. El renacimiento de los trastornos bipolares ocurre en 1966 con Angst en Suiza y Perris en Suecia⁽⁴⁾.

Desde la antigüedad se ha considerado importante la herencia en las enfermedades mentales; se resaltó más la importancia de los aspectos somáticos, que los relacionados con la transmisión de la patología mental. La personalidad más influyente para destacar la importancia de la herencia fue Morel, quien elaboró la teoría de la degeneración⁽⁵⁾.

Epidemiología del trastorno

El trastorno bipolar es la 6ª causa de incapacidad a nivel mundial y la 5ª en adultos. Reduce 9.2 años la esperanza de vida⁽⁶⁾.

Se observa un incremento en la frecuencia del trastorno, influyó en esto el uso excesivo de antidepresivos, lo que aumentó el número de casos cíclicos. Un efecto similar es provocado por la utilización de sustancias estimulantes y bebidas con cafeína. Consideran también como factores que incrementan el problema y disminuyen la edad de inicio; la luz artificial, la costumbre de acostarse tarde, dormir menos horas, pasar más noches con insomnio y llevar un estilo de

vida más intenso y ajetreado con gran cantidad de estímulos ambientales⁽⁷⁾.

A pesar de lo comentado; en un estudio reciente en la ciudad de México realizado con 104 estudiantes del primer año de medicina, se encontró que el 59.6%, no reconocieron la presencia de una enfermedad mental. Los autores concluyen que, las campañas de alfabetización en salud mental, para los estudiantes de medicina deben abocarse a incrementar el conocimiento de las características esenciales de Trastorno Bipolar⁽⁸⁾.

Se ha diferenciado entre: Trastorno bipolar tipo 1, que es la forma más clásica y menos frecuente (1%) de la población y se caracteriza por episodios maniacos o mixtos, que alternan con episodios depresivos. Trastorno Bipolar tipo II que es más frecuente (5% de la población) y menos diagnosticado, clínicamente se presenta con episodios depresivos, que alternan con episodios hipomaniacos⁽⁶⁾.

Etiología

Como la mayoría de los trastornos mentales, los trastornos del estado de ánimo, parecen tener como causa una combinación de factores, genéticos, personales y ambientales. Se mantiene gran interés en el metabolismo de los neurotransmisores como posible causa del trastorno.

Diagnóstico

El diagnóstico como en la mayoría de las enfermedades psiquiátricas es clínico y se apoya en la psicopatología descriptiva⁽⁸⁾. Se han descrito una triada maniaca y otra depresiva. La triada maniaca se caracteriza por; Euforia. Fuga de ideas e hiperactividad; puede haber además grandiosidad, insomnio, verborrea, hipoprosexia, se involucran en

actividades placenteras o riesgosas. Triada depresiva: Talante bajo, lentificación psicomotora e hipoactividad; además pueden presentarse, anhedonia, insomnio o hipersomnio, fatiga, baja o aumento de apetito, sentimientos de inutilidad, de culpa, pensamientos acerca de la muerte o el suicidio⁽⁹⁾.

Estudios de neuroimagen

Estos sugieren que el sistema límbico (estructura relacionada con las emociones) posee conexiones corticales mucho más amplias que las descritas previamente, las regiones situadas en la base del lóbulo frontal, la ínsula y la circunvolución del cíngulo anterior son piezas clave de dicho sistema límbico ampliado⁽¹⁰⁾. Se ha relacionado con incremento de los ventrículos laterales y con alteraciones en regiones prefrontales.

Complicaciones

Se ha observado deterioro cognitivo; tanto que se han señalado alteraciones de las funciones, ejecutivas, mnésicas y atencionales, como endofenotipos neurocognitivos del trastorno. Estas alteraciones se han podido demostrar incluso en adolescentes⁽¹¹⁾.

Se pueden presentar conductas de riesgo. El suicidio es la complicación más grave.

Bipolaridad y género

Hay reportes en los que la mayor parte de los internamientos psiquiátricos, tienen como primera causa el trastorno bipolar. En un estudio en el estado de Tamaulipas en México, encuentran al trastorno como tercera causa de internamiento, en un hospital psiquiátrico.

En este estudio se halló una diferencia significativa en cuanto al género⁽¹²⁾.

Se deben tomar en cuenta aspectos de la bipolaridad que son específicos de la mujer: La mayor prevalencia de depresión en la mujer, ha sido considerada por algunos teóricos, como resultado de factores hormonales. Los cambios bruscos en la concentración de estrógenos durante la transición a la menopausia, en conjunto con las fluctuaciones de FSH, están asociados a la sintomatología depresiva en la mujer⁽¹³⁾. Existe controversia si el uso de valproato produce ovarios poliquísticos, el uso de litio genera en la mujer mayor posibilidad de hipotiroidismo que en el hombre.

Durante el embarazo hay elevación de hormonas gonadales, los estrógenos y la progesterona. Las concentraciones de corticoliberina, cortisol, gonadotropina coriónica humana, prolactina, b -endorfina y globulina fijadora de tiroxina también se incrementan.

Por sí misma la patología mental podría afectar el feto. Es posible que los cambios en el eje HHS y los cambios subsecuentes en los niveles resultantes del estrés y/o la depresión repercutan en el medio ambiente fetal⁽¹⁴⁾.

El periodo pos parto incrementa el riesgo de que se presente el trastorno; se menciona una posibilidad 100 veces mayor de presentar psicosis pos parto en presencia de bipolaridad. El uso de fármacos en el embarazo y la lactancia, es un tema que genera varios y severos dilemas, ya que todos los medicamentos psicotrópicos atraviesan la barrera placentaria, provocando preocupación por la seguridad del feto. Se ha propuesto durante el embarazo el uso de verapamilo en el trastorno. Se ha reportado éxito con la terapia interpersonal como único tratamiento en embarazadas deprimidas, en un grupo

pequeño. La terapia electroconvulsiva (TEC) se puede considerar un tratamiento alternativo durante la gestación⁽¹⁵⁾. La terapia lumínica puede ser un tratamiento promisorio. Las mujeres que suspenden el tratamiento durante el embarazo presentan mayor riesgo de recaída.

Tratamiento

Se dispone de tratamientos seguros y eficaces para el trastorno. La elección del tratamiento y el tiempo de uso depende de la historia del paciente, la edad, la cronicidad, la comorbilidad médica, la comorbilidad psiquiátrica, posibles interacciones entre los fármacos y las preferencias del paciente. Se deben ponderar la evidencia científica y entender la farmacología y la psicología básica.

El tratamiento debe ser integral, dirigido principalmente al uso de estabilizadores de ánimo, debe incluir lo psicosocial en el manejo de pacientes y familiares⁽¹⁶⁾.

Genética

En la investigación clínica el siglo pasado se enfatizaron aspectos, psicodinámicos, psicosociales, de personalidad e interpersonales, los factores genéticos tuvieron menor interés para los investigadores clínicos.

Otro autor de gran importancia que realizó estudios en mellizos, fue Franz Kallman primero en Berlín y luego en New York, sus trabajos influyeron enormemente en el campo de la psiquiatría. El Dr. Kallman creó un servicio especializado. Un área de interés del Dr. Kallman fue la psicosis maníaco-depresiva, se interesó también en el asesoramiento genético⁽¹⁷⁾.

El riesgo de morbilidad a lo largo de la vida para el trastorno bipolar es del 0.8%, como

ya se comentó, ha aumentado la frecuencia del padecimiento, fenómeno al que se ha denominado "tendencia secular".

La epidemiología genética, tiene como objetivo primario reconocer las causas genéticas y no genéticas (ambientales) de un trastorno psiquiátrico. En los trastornos afectivos se han empleado principalmente los estudios de familias, gemelos, adopción y segregación (dentro de las familias), estos estudios constituyen el pilar fundamental, sobre los que se establecen las bases genéticas de los trastornos afectivos.

Un problema ha sido que la definición del fenotipo bipolar dentro de la psiquiatría clínica, ha sido difícil ya que se han propuesto algunos subtipos del mismo. Se ha propuesto la existencia de un "espectro" de padecimientos que pudieran estar conectados por una labilidad genética compartida.

Los estudios en familiares de pacientes, han demostrado que hay riesgos más elevados de morbilidad. La situación se complica por la posible presencia de anticipación en familias con trastornos del humor. La anticipación implica una edad de inicio progresivamente más temprana y de mayor gravedad en generaciones sucesivas.

Los estudios en gemelos han arrojado cifras de "heredabilidad" (la varianza del fenotipo determinada por el genotipo) con un promedio de 59%, lo que significa que 59% del fenotipo llamado "trastorno bipolar", está determinado genéticamente.

Estudios de transmisión hereditaria; los primeros estudios parecían corroborar que era un gene que se transmitía en forma autosómica dominante.

Se ha propuesto un modelo "epistático" el cual supone la interacción conjunta de por lo menos tres genes, sería una especie de herencia autosómica triple y sinérgica a la vez.

Surge ahora una problemática para el estudio genético de los trastornos mentales, ya que; la aplicación de los criterios diagnósticos resultan insostenibles a la luz de la arquitectura genética que está emergiendo a partir de los estudios sobre la genética de los trastornos mentales. Los paradigmas clásicos, un gen para una enfermedad, o, incluso, un patrón genético específico y distintivo para cada entidad, son conceptos que quedan restringidos a casos concretos.

Más avanzada es la genética molecular que a partir de la secuencia de ADN - ARN permite, el estudio de la estructura y la función de los genes. Las técnicas moleculares más frecuentes son la hibridación *in situ* y la reacción en cadena de la polimerasa: La primera se basa en la capacidad de los nucleótidos para hibridarse (unirse) entre sí; si en una enfermedad se conoce la cadena de nucleótidos alterada, se obtiene una secuencia de ADN previamente conocida y mediante la hibridación se identifica si dicha secuencia está presente en dicha cadena. La segunda, tiene como objetivo obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN, lo cual permite identificar genes específicos en la cadena de ADN.

En el año 2000 el proyecto genoma humano, presentó un borrador de la secuencia completa de los 3.2 billones de nucleótidos que configuran el genoma humano⁽¹⁸⁾.

En los trastornos afectivos se han estado utilizando principalmente los métodos de ligamiento (linkage), que posibilitan el mapeo de genes y son aplicados principalmente en el Trastorno Bipolar que es considerado el fenotipo "nuclear" en los trastornos afectivos. Esta técnica se basa en que cualquier marcador genético asociado a un determinado carácter está cercano a un gen específico que influye en dicho carácter. El análisis evalúa la

hipótesis de que existe una relación de ligamiento entre un factor genético conocido y un rasgo que se sabe que está determinado genéticamente, pero que todavía no ha sido mapeado en un cromosoma. Se considera que dos loci genéticos están ligados si se localizan prácticamente juntos en un cromosoma.

Los problemas principales de esta metodología en los trastornos afectivos son la etiología compleja y los patrones de la herencia. Probablemente más de un locus se halla implicado en la susceptibilidad a estos trastornos y la forma exacta de transmisión no se conoce.

Se han publicado trabajos que orientaban a la evidencia del enlace en el cromosoma 18p, otros loci mencionados han sido en el cromosoma 4p, 5p, 6p, 10q, 12q, 16p y 22q.

Se realizan también estudios de asociación, los que comparando una muestra de pacientes con una muestra de la población, se revisa la frecuencia con que se presenta un amplio número de marcadores en uno y otro grupo. Cada marcador identifica una región del genoma. Si algún marcador está de forma estadísticamente significativa, más representado en el grupo de pacientes que en el grupo de control se deduce que en algún o alguno de los genes ubicados en la zona identificada se relaciona con la enfermedad. Utilizando esta metodología se ha relacionado al trastorno con la región 18q. En otro estudio se halló asociación positiva entre la enfermedad bipolar y el gen de la tiroxina hidroxilasa en el cromosoma 11. Otras posibles asociaciones postuladas en la región pseudoautosómica del cromosoma X.

Al estudiar un posible espectro bipolar, la alta prevalencia de trastornos de ansiedad, trastornos por déficit de atención e hiperactividad y de comportamiento disruptivo en esta población sugiere que estos podrían

considerarse pródromos de los trastornos del ánimo⁽¹⁹⁾.

Se han realizado también estudios de marcadores de serotonina, en los trastornos afectivos, con mayor frecuencia en trastornos depresivos, aunque no se excluye el ligamiento con el trastorno bipolar.

Hasta ahora han sido varios los genes candidatos en la susceptibilidad a desarrollar el trastorno, sin embargo, la identificación de genes que juegan un papel importante en la etiología del trastorno bipolar, muy probablemente el reflejo de la complejidad clínica y genética de esta entidad, la cual no sigue un patrón de herencia mendeliano simple. Hasta el momento se han publicado estudios que reportan ligamiento genético en múltiples regiones del genoma, sin embargo, los diversos reportes positivos de ligamiento son difíciles de comparar debido, entre otros, a la variabilidad de los criterios diagnósticos utilizados en cada uno. Lo anterior establece la dificultad para definir regiones claramente comprometidas en la etiología del Trastorno y subraya la necesidad de estudios adicionales que evalúen cada una de las regiones candidatas⁽²⁰⁾.

Otra vía de investigación importante es la de los endofenotipos. Diversos autores han señalado la utilidad de identificar los endofenotipos neurocognitivos del Trastorno Bipolar para mejorar la capacidad de detección de los genes que predisponen a la aparición del trastorno y ayudar a una mejor definición de los criterios diagnósticos, parecen estar involucradas disfunciones en los sectores laterales del lóbulo temporal durante las fases de manía/hipomanía⁽²¹⁾.

El estudio de la genética de los trastornos bipolares incluye los cambios que pueden provocar los tratamientos por ejemplo el valproato; se ha relacionado la eficacia del

fármaco en el tratamiento del Trastorno bipolar con la actividad inhibitoria que ejerce, sugiriendo por tanto que una modificación epigenética (que reprime la transcripción de un gen) juega un papel importante en la manifestación de algunos síntomas del trastorno⁽²²⁾.

Conclusión

Una familia como la del documento, en la que varios de sus miembros del género femenino presentan el trastorno bipolar, nos obligan a revisar las características de dicha patología. Despierta interés el aspecto genético que parece obvio pero, a pesar de los avances de la ciencia genética, no ha sido posible establecer con seguridad la forma en que se trasmite el trastorno, esto genera dificultad para el clínico en el momento de orientar a las pacientes cuando requieren consejo genético. Nos recuerda también la dificultad en el manejo de este cuadro, que se dificulta aún más por la biología femenina y la necesidad de que los médicos en general conozcan de estos temas.

Bibliografía

1. Kohn, R.; Lavin, I.; Caldas de Almeida, J.M.; Vicente, V.; Andrade I. et al. "Los trastornos mentales en América latina y el Caribe: Asunto prioritario para la salud pública". Revista Panamericana de Salud Pública. 2005. Vol 18. 229 - 240.
2. Gelder, M.G.; López Ibor, J.; Andreasen. Tratado de psiquiatría. Oxford. ARS MEDICA. 2003 .University. Press. Vol 1. P. 805.
3. Luque, R; Berrios, G. "Historia de los trastornos afectivos". Revista Colombiana de psiquiatría. Vol: 40. Suplemento. 2011. 130 - 146.
4. Gastó. Esquizofrenia y trastornos afectivos. Subtipos clínicos del trastorno bipolar. Madrid. Ed Médica Panamericana 2007. P: 175 - 182.

5. Bases genéticas de la mente. Instituto mexicano de psiquiatría. México. 1999. 72 -76.
6. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos emocionales. Consenso. México. 83 - 127.
7. Koukopoulos A. La primicia de la manía. En. Psicofarmacoterapia en el trastorno bipolar. Madrid. 2007. 185 - 209.
8. Fresán, A.; Berlanga, C.; Robles García, R.; Álvarez Icaza, D.; Vargas Huicochea. "Alfabetización en salud mental en el trastornobipolar: Asociación con la percepción de agresividad y el género en estudiantes de medicina". Salud Mental., No. 3, mayo-junio 2013. Vol36. p 229 - 234.
9. Leal, I.L.; De la Torres, P.M. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad maniaco depresiva. P.M. PAC Psiquiatría - 4. 2003. 389 - 391
10. Patiño, J.L. Psiquiatría clínica. 1990. 2ª. México. Salvat. 149 - 192.
11. Andreasen, N. Un cerebro feliz. 1ª. 2003. Ars Médica. Barcelona. 216 - 251
12. Castañeda, F.; Tirado, D.; Feria, M.; Palacios, C. "Funcionamiento neuropsicológico de adolescentes con trastorno bipolar". Salud Mental. 2009 Vol 32 No 4. P 279 -285
13. Joffre, V.M.; García, M.; Saldívar, G.; Martínez, P.; Medina, M. "Perfil de pacientes admitidos en un Hospital Psiquiátrico Mexicano para su tratamiento y rehabilitación en el año 2008. Resultados preliminares". Alcmeon, Revista Argentina de Neuropsiquiatría. 2007 Vol 15. No 4. . P296 - 303.
14. Flores, R.M.; Martínez, L. "Perimenopausia y trastornos afectivos: aspectos básicos y clínicos". Salud Mental. Vol. 35, No. 3, mayo-junio 2012 p. 231 -240
15. Chaudron, L.H. "Desafíos complejos en el tratamiento de la depresión durante el embarazo". The American Journal of Psychiatry. Vol. 1. No 8. P 6 - 13.
16. Burt, V.; Rasgon, N. "Bipolar Disorders". Ed Esp. Vol 4 No 1. 2006, p 24 -35
17. Gabbard, G.O. Trastornos del estado de ánimo en: Gabbard. G.O. Tratamiento de los trastornos psiquiátricos. 1ª. Ars Medica. México. 2008. 371 - 394.
18. Bleiweiss, H. "Genética aplicada a la psiquiatría". ALCMEON Revista Argentina de Neuropsiquiatría. Vol 2, No 1 1992. 1-20.
19. Artigas Pallarés, J.; Guitart, M.; Gabau Vila, E. "Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo" www.neurologia.com RevNeurol 2013; 56 (Supl 1): S23-S34
20. Uribe Villa, E.; Gutiérrez Briceño, P.; Palacio, J.D.; García, Jenny. "Perfiles psicopatológicos en los hijos de los sujetos con trastorno afectivo bipolar". Revista colombiana de psiquiatría. Vol 41. Marzo 2012. P 15 -25.
21. Ospina Duque, J.; Ochoa, L.; García, J.; López Calle, J. "El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB)" revista colombiana de psiquiatría /vol. xxx / n° 3 / 2001
22. Castañeda, F.M. Tirado D.E Deficiencias mnésicas, ejecutivas y atencionales como endofenotipos neurocognitivos en el trastorno bipolar: una revisión". Salud Ment vol.31 no.2 México mar/abr. 2008 145 -150.
23. González Ramírez, A.E.; Díaz, M.A, Díaz A.A.; "La epigenética y los estudios en gemelos en el campo de la psiquiatría" Salud Mental vol.31 no.3 México may./jun. 2008. 229 - 237.