

ASOCIACION DEL POLIMORFISMO VAL108/158 MET Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LITIO

*Association polymorphism val108 / 158 met and
Response to treatment with lithium*

EPISTEMUS
ISSN: 2007-8196 (electrónico)
ISSN: 2007-4530 (impresa)

Ilse Gámez Saiz¹
Beatriz Elena Camarena Medellín²
María Alejandra Andrade Salcedo³
Claudia Becerra Palars⁴
Sandra Hernández Muñoz⁵
Hiram Ortega Ortiz⁶

Recibido: 27 de noviembre de 2017

Aceptado: 22 de mayo de 2018

Autor de Correspondencia:
M.I.P. Ilse Gámez Saiz
Correo: ilseegamez@hotmail.com

Resumen

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y de asociación de casos y controles con respuesta y no respuesta al tratamiento con litio. Se realizó posteriormente extracción de DNA por medio de buffy coat y, genotipificación del rs4680 mediante el método fluorogénico 5'-exonucleasa y discriminación alélica por el software applied biosystem 1.3 V. Se utilizó la escala de Alda para valorar la respuesta a litio. El análisis estadístico se realizó por el programa SPSS. El análisis entre los pacientes respondedores y no respondedores a litio no mostró diferencias estadísticamente significativas tanto entre las frecuencias genotípicas ($X^2 = 2.07$, $p = 0.354$) y las alélicas ($X^2 = 0.39$, $p = 0.529$). No se encontró asociación significativa entre el polimorfismo del rs4680 entre los respondedores y no respondedores a la terapia con litio, por lo que una sugerencia sería ampliar más la muestra de estudio para tener una conclusión final.

Palabras clave: Trastorno Bipolar, gen COMT, Litio.

Abstract

A prospective, descriptive and case-control study with response and non-response to lithium treatment was performed. DNA extraction by means of buffy coat and genotyping of rs4680 by the fluorogenic method 5'-exonuclease and allelic discrimination were performed by the software applicationed biosystem 1.3 V. The Alda scale was used to assess the response to lithium. Statistical analysis was performed by the SPSS program. The analysis between the responder and non-lithium responders did not show statistically significant differences between the genotype frequencies ($X^2 = 2.07$, $p = 0.354$) and alleles ($X^2 = 0.39$, $p = 0.529$). There was no significant association between the polymorphism of rs4680 between responders and non-responders to lithium therapy, so one suggestion would be to further extend the study sample to have a final conclusion.

Keywords: Bipolar disorder, COMT gene, Lithium.

1 Médico Pasante del Servicio Social / Universidad de Sonora / correo: ilseegamez@hotmail.com

2 Dra. en Ciencias Genómicas / Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz / correo: camare@imp.edu.mx

3 Médico Psiquiatra / Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz / correo: malejandrade@hotmail.com

4 Médico Psiquiatra, Maestro en Ciencias Médicas / Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz / Correo: claudiapalars@yahoo.com.mx

5 Bióloga / Depto. de Farmacogenética, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz / Correo: sanher90@hotmail.com

6 Médico Psiquiatra / Clínica de Trastornos Afectivos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz / Correo: drhiramortega@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

El trastorno Bipolar (TBP), también conocido como trastorno afectivo bipolar, enfermedad maniaca-depresiva o enfermedad de las emociones, es una enfermedad psiquiátrica que afecta los niveles de ánimo de las personas; caracterizado por episodios de manía, depresión o mixtos;¹ de igual manera, hay una afectación cognitiva y ejecutiva.² Diversos estudios muestran una prevalencia de la enfermedad de 0.2-1.6% a nivel mundial.³

El cuadro clínico tiene predominio hacia la evolución crónica, ampliándose desde varias semanas hasta meses. Esta patología no tiene predilección por el sexo, y manifiesta sus primeros signos y síntomas durante la adolescencia, y en algunos casos atípicos se observa su inicio después de los 40 años.¹ Puede llegar a manifestar comorbilidades como el suicidio, ansiedad o abuso de sustancias.³

Es clasificada en 4 subtipos:

Bipolar I: caracterizado por mayor presentación de fases maníacas por más de una semana. Pueden acompañarse cuadros depresivos.¹

Bipolar II: caracterizado por la presencia de más fases depresivas, y puede haber fases maníacas.¹

Ciclación rápida: suele presentarse más de 4 fases en un periodo de 12 meses.¹

Ciclotimia: se compone de cambios no tan marcados en el estado de ánimo, pero estos tienden a ser más prolongados. Puede pasar a trastorno bipolar completo.¹

Aún no se conoce bien la causa del trastorno bipolar, aunque su etiología ha sido vinculada con factores genéticos, neuroendocrinos y neuroanatómicos.^{4,5} Sin embargo, la teoría más fuerte recae sobre la genética, siendo respaldada por estudios de gemelos monocigóticos los cuales tienen hasta 80% de probabilidad de presentar TBP, si uno de los dos lo padece, de igual manera, existe una probabilidad de padecer TBP de 10 veces más si un familiar padece la enfermedad.^{1,3}

El tratamiento debe ser multidisciplinario (farmacológico y psicoterapia hacia el paciente y su familia). En cuanto a la terapia farmacológica consiste en estabilizadores del estado de ánimo, entre los cuales el más utilizado por su antigüedad y eficacia es el litio.

Este medicamento es eficaz para todas las formas de la enfermedad (principalmente para los episodios de manía), debido a que disminuye el porcentaje de recaída de los episodios hasta en un 30-40%.¹

Existen predictores de buena y pobre respuesta hacia el litio, los cuales se caracterizan por ser clínicos, biológicos y genéticos.⁶ Aun así, el tratamiento con litio durante dos semanas se ha vinculado con la activación o disminución 121 genes cerebrales.^{7,8}



Desafortunadamente el Li alcanza su efecto terapéutico hasta tres meses después de la primera dosis; así mismo, sus efectos secundarios y tóxicos son muy bien conocidos (afección tiroidea, renal y a largo plazo reduce concentraciones de un sustrato importante de la proteína C Quinasa en el hipocampo, conllevando a una alteración en la transmisión sináptica y neuroplasticidad cerebral).^{1,2,9}

Por lo tanto, se cuentan con medicamentos de segundo grupo, como: anticonvulsivantes (valproato de sodio, carbamazepina y lamotrigina), antipsicóticos (haloperidol y olanzapina), benzodiazepinas (clonazepam) e inhibidores de la recaptura de serotonina (fluoxetina, escitalopram).^{1,3,17}

La neuroquímica del TBP es muy diversa, involucra monoaminas (dopamina y noradrenalina), acetilcolina y GABA.¹⁰

La enzima COMT es la encargada de la degradación de dopamina y de noraepinefrina (encontradas en la corteza prefrontal, cuya función radica en controlar la función cognitiva), y también participa en la degradación de catecolaminas.^{11,12}

OBJETIVO

Encontrar una asociación entre el polimorfismo del gen COMT y la respuesta al tratamiento con litio en pacientes con trastorno bipolar tipo 1.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de los genes que se ha asociado más a la respuesta terapéutica a litio en el tratamiento del trastorno bipolar es el gen de la COMT; el cual se encuentra localizado en el cromosoma 22:19963748. Por lo tanto, un tema de interés sería buscar una asociación entre los diversos genotipos del gen COMT; ^{6,11} debido a que, diversos estudios genéticos sobre rs4680 de la COMT han reportado una reducción de tres a cuatro veces la actividad de la enzima en individuos con el alelo A (MET), en contraste con el alelo G (VAL) en el que se halla una mayor actividad de la enzima, lo cual podría estar asociado con una (mejor respuesta terapéutica a litio). Además, se ha reportado que los heterocigotos presentan una actividad intermedia de la misma.^{11,13,14}

De esta manera, aunado a lo antes descrito, se buscará una posible asociación entre los polimorfismos de la enzima con la respuesta al tratamiento del Li.

MÉTODO DE TRABAJO

Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, y de asociación de casos y controles con respuesta y no respuesta al tratamiento con litio. Se contó con la colaboración de los servicios del Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente M."

SELECCIÓN DE MUESTRA

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico previo de trastorno bipolar tipo I; que recibieran su atención en el Hospital cede tratados con Li, y que tuvieran nacionalidad mexicana.

Criterios de exclusión

Se rechazaron pacientes con otra terapia farmacológica para TBP, nacionalidad ajena a la mexicana, que no recibieran su atención médica en el Hospital cede, y que tuvieran otro diagnóstico psiquiátrico que no fuese exclusivamente TBP tipo I.

Se obtuvo un total de 50 muestras de sangre periférica de pacientes previamente diagnosticados con Trastorno Bipolar Tipo I de acuerdo al DMS-IV, en la clínica de trastornos afectivos del Instituto.

Se evaluó la respuesta a la terapia con litio con la escala Alda (escala utilizada para evaluar la respuesta terapéutica a litio); siendo agrupados en tres grupos. El primero como respondedores, el segundo como no respondedores y el tercero como respuesta en monoterapia a Litio. Se utilizó una muestra de controles sanos (n=300) obtenidos del banco de DNA de departamento de farmacogenética.

Extracción del ADN

La extracción del DNA se realizó mediante el kit QIAGEN, a partir del buffy coat.

Genotipificación

Se llevó a cabo mediante el método fluorogénico 5'-exonucleasa, usando una sonda TaqMan con número de ensayo C_25746809_50. Con un volumen final de 7 microlitros, y 50 microgramos de ADN. La discriminación alélica fue realizada por un software applied biosystem 1.3 V.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis de X^2 en tablas de contingencia; así mismo, se realizaron pruebas de Anova y pruebas de T Student por medio de programa SPSS versión 2.0.

Cuestiones éticas

A todos los pacientes que decidieron participar en el presente estudio, se les aplicó un consentimiento informado. Su participación fue meramente voluntaria y consciente. El proyecto fue aprobado por el comité de ética institucional.



RESULTADOS

Se analizaron las características sociodemográficas (edad, edad de inicio, género y número de episodios de manía) de pacientes respondedores y no respondedores a litio.

El promedio de la edad y de la edad de inicio fue menor en respondedores comparado con los no respondedores a la terapia de litio; sin embargo, no fue estadísticamente significativo (Tabla 1). Se observó que dentro del grupo de respondedores hubo mayor número de pacientes del sexo femenino. No hubo resultados estadísticamente significativos en cuanto género y número de episodios de manías, entre pacientes respondedores y no respondedores a la terapia farmacológica (Tabla 1.)

Tabla 1. Características Sociodemográficas de los pacientes respondedores y no respondedores a Litio.

	Grupo		T	P
	Respondedores (n = 25)	No Respondedores (n = 25)		
Edad	39.8 ± 13.9	45.5 ± 15.2	0.137	0.713
E. Inicio	24.4 ± 10.9	29.4 ± 13.5	1.49	0.228
Género				
Mujer	19 (76%)	17 (66%)	X ² = 0.16	p = 0.466
Hombre	6 (24%)	29.4 (28%)		
Número de Episodios de manía				
SI	12 (48%)	15 (60%)	X ² = 0.72	p = 0.394
No	13 (52%)	10 (40%)		

La frecuencia de genotipos del rs4680 se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg en nuestra muestra analizada (X² = 0.29, p = 0.586 para los casos; y X² = 0.74, p = 0.388 para los controles).

Se encontró una mayor frecuencia del genotipo GG en los pacientes con Trastorno Bipolar tipo 1, lo opuesto fue para los controles en los que predominó más el genotipo G/A (Tabla 2). Cuando se comparó los respondedores y no respondedores a litio se encontró mayor frecuencia del genotipo GG en respondedores contra los no respondedores, lo cual no fue estadísticamente significativo (X² = 2.07, p = 0.354) (Tabla 3).

Tabla 2. Frecuencias de Genotipos y Alelos del rs4680 de gen COMT en TB tipo 1.

	Genotipos			Alelos	
	GG	GA	AA	G	A
Casos (n = 50)	22 (0.44)	21 (0.42)	7 (0.14)	65 (0.65)	35 (0.35)
Controles (n = 300)	100 (0.33)	140 (0.47)	60 (0.20)	340 (0.57)	260 (0.43)

Tabla 3. Frecuencia de Genotipos y Alelos del rs4680 en respuesta y no respuesta al tratamiento con Litio.

	Genotipos			Alelos	
	GG	GA	AA	G	A
Respuesta (25)	13 (0.52)	8 (0.32)	4 (0.16)	34 (0.68)	16 (0.32)
No Respuesta (25)	9 (0.36)	13 (0.52)	3 (0.12)	31 (0.62)	19 (0.38)
Controles (300)	100 (0.33)	140 (0.47)	60 (0.20)	340 (0.57)	260 (0.43)

Se analizó los genotipos del rs4680 con las características sociodemográficas, en el grupo de respondedores en el que se encontró que los pacientes con el genotipo AA, presentaban un mayor número de episodios de hipomanía con una diferencia estadísticamente significativa de X² = 4.570, p = 0.025 (Tabla 4). Sin embargo, en el grupo de no respondedores, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p > 0.05).

Tabla 4. Análisis por ANOVA de un factor entre las características clínicas de respondedores a Litio y los genotipos del rs4680.

	Genotipos			F / X ²	p
	Val/Val	Val/Met	Met/Met		
	G/G (n = 11)	G/A (n = 7)	A/A (n = 3)		
Edad	37.64 ± 9.9 D.E.	36.14 ± 14.9 D.E.	39.67 ± 19.3 D.E.	0.48	0.954
Género (Mujer/Hombre)	2-Sep	2-May	00-Mar	0.508	0.61
No. De Ep. Hipo.*	0.27 ± 0.647	0.57 ± 0.787	2.0 ± 1.732	4.57	0.025

* Número de Episodios de Hipomanía

Posteriormente se analizó los grupos de respondedores y no respondedores al tratamiento de litio por alelos (Grupo 1 conformado por alelos GG y Grupo 2 conformado por alelos GA+ AA).

En el grupo de respondedores no se encontró un dato estadísticamente significativo. Sin embargo, en el grupo de no respondedores a la terapia con litio, la edad de inicio tuvo un valor estadísticamente significativo (T = 2.32, p = 0.010), mostrando que el Grupo 2 (GA + AA) presenta una valor de 24.66 ± 9.395 D.E. de inicio de la enfermedad, en contraste con el Grupo 1 (GG) con un valor de 38.11 ± 16.011.

Así mismo, se analizó al grupo de respondedores y no respondedores portadores del genotipo GG del rs4680, en relación con las características sociodemográficas ya antes mencionadas. Se encontró diferencia estadísticamente significativa para la edad con un valor de T = 8.93, p = 0.003, y para la edad de inicio con un

valor de $T = 5.84$, $p = 0.002$, entre respondedores y no respondedores. El grupo de respondedores presentó las cifras más altas para las variables antes mencionadas (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis por portación del genotipo GG en pacientes respondedores y no respondedores.

	Grupo		P
	Respondedores (n = 13)	No respondedores (n = 9)	A/A
Edad	39.77 ± 12.89	1.22 ± 0.44	0.003
E. Inicio	22.85 ± 10.50	2.11 ± 1.45	0.002
No. Ep. Manía	1.77 ± 1.42	0.67 ± .707	0.067

Se llevo a cabo un análisis en relación a la respuesta medida con la escala Alda, entre el grupo de respuesta en monoterapia a litio contra controles, el cual mostró diferencias estadísticamente significativas ($X^2 = 4.99$, 2 gl, $p = 0.082$; alelos $X^2 = 5.18$, $p = 0.022$) (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis por ANOVA entre genotipos del rs4680 y la respuesta a Litio de acuerdo a la escala ALDA*.

	Genotipos			G	A
	Val/Val	Val/Met	Met/Met		
	G/G	G/A	A/A		
Respuesta en monoterapia a Litio	19 (0.51)	14 (0.38)	4 (0.11)	52 (0.70)	22 (0.30)
Control (n = 300)	100 (0.33)	140 (0.47)	60 (0.20)	340 (0.57)	260 -0.43

*Alda M. Alda Scale; 2002.

DISCUSIÓN

Se presentan los resultados de un estudio de casos y controles realizado en pacientes con Trastorno Bipolar Tipo 1 atendidos en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" con sede en la Ciudad de México.

El porcentaje de pacientes con TBP tipo 1 que respondieron al tratamiento con Litio fue de 50% de los controles de los cuales la mayoría de ellos fue del género femenino (76%), sin embargo este dato no es estadísticamente significativo. En cuanto a la edad de inicio de la patología y la edad, los valores obtenidos fueron muy parecidos entre el grupo de los respondedores y no respondedores a la terapia con litio.

En la los casos se encontró una mayor frecuencia del genotipo GG (44%) en contra de los controles con mayor frecuencia de genotipo G/A (47%). Habrá que realizar

más estudios en la población mexicana portadora del Trastorno Bipolar sobre las frecuencias de cada uno de los genotipos y alelos del polimorfismo de rs4680, ya que no hay muchos estudios reportados sobre el tema.

Diversos estudios nos indican que el ser portador de GG podría ser un factor de protección para la respuesta al tratamiento con litio, ya que conlleva a una mayor degradación de la dopamina y sus derivados por codificar para Val; en cambio, para el genotipo AA, se ha demostrado una menor respuesta terapéutica al tratamiento (alelo Met), debido a menor actividad de la enzima que degrada a la dopamina.^{11, 12, 13} Lo anterior, respalda los resultados anteriores, ya que nuestra muestra está constituida por una mayor prevalencia para el genotipo GG (52%) en los pacientes respondedores, ayudando de esta manera a una mejor respuesta al litio.

Cuando se buscó una relación para las variables de edad, sexo y numero de episodios de hipomanía por medio de ANOVA entre los pacientes respondedores a la terapia con litio, solamente se encontró un resultado estadísticamente significativo que correspondió a los números de episodios de hipomanía, en el que el polimorfismo rs4680 se observó mas involucrado, asociado al genotipo AA, vinculado como un factor de riesgo relacionado con una menor actividad de COMT, lo que conllevaría a una menor degradación de la dopamina, y por consiguiente a niveles aumentados de la misma, existiendo la posibilidad de generar más episodios de hipomanía.

No existen reportes sobre los episodios de hipomanía y una mayor cantidad de dopamina, y si esta hipótesis se cumpliera respaldaría el hecho de que entre los pacientes respondedores a Litio que poseen el genotipo AA (menos actividad de COMT)^{11, 13}, podrían presentar menor posibilidad de degradación de la dopamina, aumentando su niveles y por consiguiente llevándolos a mas episodios de hipomanía y menos respuesta a litio. Sin embargo, se ha sugerido que en la fisiopatología de la manía y los niveles de dopamina en la enfermedad, se encuentran elevados.¹⁰

Otro resultado interesante se relaciona con una mayor edad de inicio de la enfermedad en los respondedores con genotipo de GG, comparado con los pacientes no respondedores.

De igual manera, habría que realizar más estudios de asociación genética del gen COMT en población mexicana, para respaldar los hallazgos encontrados en la edad de inicio con pacientes respondedores.

Por último, un resultado interesante fue cuando se analizó los respondedores a la terapia con litio de acuerdo a la escala Alda. El resultado fue entre el grupo de pacientes con respuesta en monoterapia a litio contra controles, en el que se observó un resultado significativo.

Sin embargo, a pesar de la significancia estadística, no se es posible comparar el índice de respuesta con la escala Alda, ya que lo más indicado sería compararlos entre pacientes no respondedores en una muestra de mayor tamaño.

CONCLUSIONES

El Trastorno Bipolar es una enfermedad crónica, en la cual se presentan alteraciones del estado de ánimo, caracterizándose por episodios de depresión, manía o mixtos durante las fases activas de la enfermedad.

El principal tratamiento consiste en la terapia con litio, sin embargo no todos los pacientes responden de la manera esperada. Así mismo, se encuentran se ha propuesto la existencia de diversas variaciones genéticas asociadas con la respuesta a los estabilizadores del ánimo y antidepresivos.^{15, 16} Por lo que el estudio de la respuesta farmacogenética a litio en pacientes bipolares es un tema de interés.

En nuestra población estudiada, no se encontraron valores estadísticamente significativos, en cuanto a los respondedores y no respondedores a la terapia de litio, siendo analizados con los genotipos del rs4680, características sociodemográficas y la escala Alda, la cual es utilizada para medir la respuesta al tratamiento con terapia de litio.

Se encontrados otros resultados relacionados con la edad de inicio de la enfermedad en pacientes respondedores con genotipo GG y un aumento en los episodios de hipomanía en los pacientes respondedores a la terapia portadores del genotipo AA (rs4680).

Es importante realizar más estudios farmacogenéticos sobre la respuesta a Li en pacientes bipolares, ya que solo así se podría saber porque es tan variada la respuesta a este fármaco.

Por último, es importante resaltar que el TBP y su respuesta al tratamiento tienen bases genéticas, lo cual nos lleva a pensar en la posibilidad a futuro de elaborar una prueba de tamizaje en pacientes con TBP, para saber cómo estos responderían a la terapia con litio, y así poder llevar a cabo un mejor manejo de la enfermedad en un futuro.

RECONOCIMIENTOS

El proyecto fue financiado por FOSISS (Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social) - CONACYT Proyecto Num. 261459.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] P. Timms. "TRASTORNO BIPOLAR (MANÍACO DEPRESIVO)". Royal Collage of Psychiatrists, 2007.
- [2] C.M. Bonnin, A. Martínez-Aran. "Trastorno bipolar, funciones cognitivas y eje hipotalámico-pituitario-tiroideo". Universidad de Barcelona, 2010.
- [3] Guía de Práctica Clínica, "Diagnóstico y Tratamiento del

Trastorno Bipolar", México Secretaría de Salud, 2009.

- [4] P. Alexis GEOFFROY, Bruno ETAIN. "Circadian genes and lithium response in bipolar disorders: Associations with PPARGC1A (PGC-1 α) and RORA". Genes Brain Behav, 2016.
- [5] L. Hou, E. Bergen. "Genome-wide association study of 40,000 individuals identifies two novel loci". Oxford University, 2016.
- [6] J. Oedegaard, M. Alda. "The Pharmacogenomics of Bipolar Disorder study (PGBD): identification of genes for lithium response in a prospective sample". BMC Psychiatry, 2016.
- [7] L. Hou, U. Heilbronner. "Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study", 2016; [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00143-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00143-4/abstract).
- [8] S. Hossein Fatemi, J. Reutiman, D. Folsom. "The role of lithium in modulation of brain genes: relevance for aetiology and treatment of bipolar disorder". Biochemical Society Transactions vol. 37, 2009.
- [9] H. Silva. "Mecanismos de acción de los estabilizadores del ánimo", Revista chilena de neuro-psiquiatría, 2001.
- [10] J. García. "Neuroquímica de los trastornos bipolares". http://www.psiquiatria.com/articulos/trastorno_bipolar/2156/ (accessed <http://documents.mx/documents/neuroquimica-de-los-trastornos-bipolarespdf.html>).
- [11] S. Souza MG, M. Vieira. "COMT polymorphisms as predictors of cognitive dysfunction during manic and mixed episodes in bipolar I disorder". Bipolar Disorders, 2012.
- [12] F. Benedetti, S. Dallaspazia. "Association between catechol-O-methyltransferase Val (108/158) Met polymorphism and psychotic features of bipolar disorder". Journal of Affective Disorders, 2010; www.elsevier.com/locate/jad.
- [13] H. Lee, Y. Kim. "Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism affects therapeutic response to mood stabilizer in symptomatic manic patients". Psychiatry Research, 2008; www.elsevier.com/locate/psychres.
- [14] J. Rybakowski. "Factors associated with lithium efficacy in bipolar disorder". Harv Rev Psychiatry vol 22, 6, 2014.
- [15] B. Baune, C. Hohoff, K. Berge. "Association of the COMT val158met Variant with Antidepressant Treatment Response in Major Depression". Neuropsychopharmacology 2008; www.neuropsychopharmacology.org
- [16] K. Janusz. Rybakowski. "Genetic Influences on Response to Mood Stabilizers in Bipolar Disorder". CNS Drugs, 2013; Springerlink.com.
- [17] M. Muñoz de la Torre. "TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO BIPOLAR", Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), 2001.

