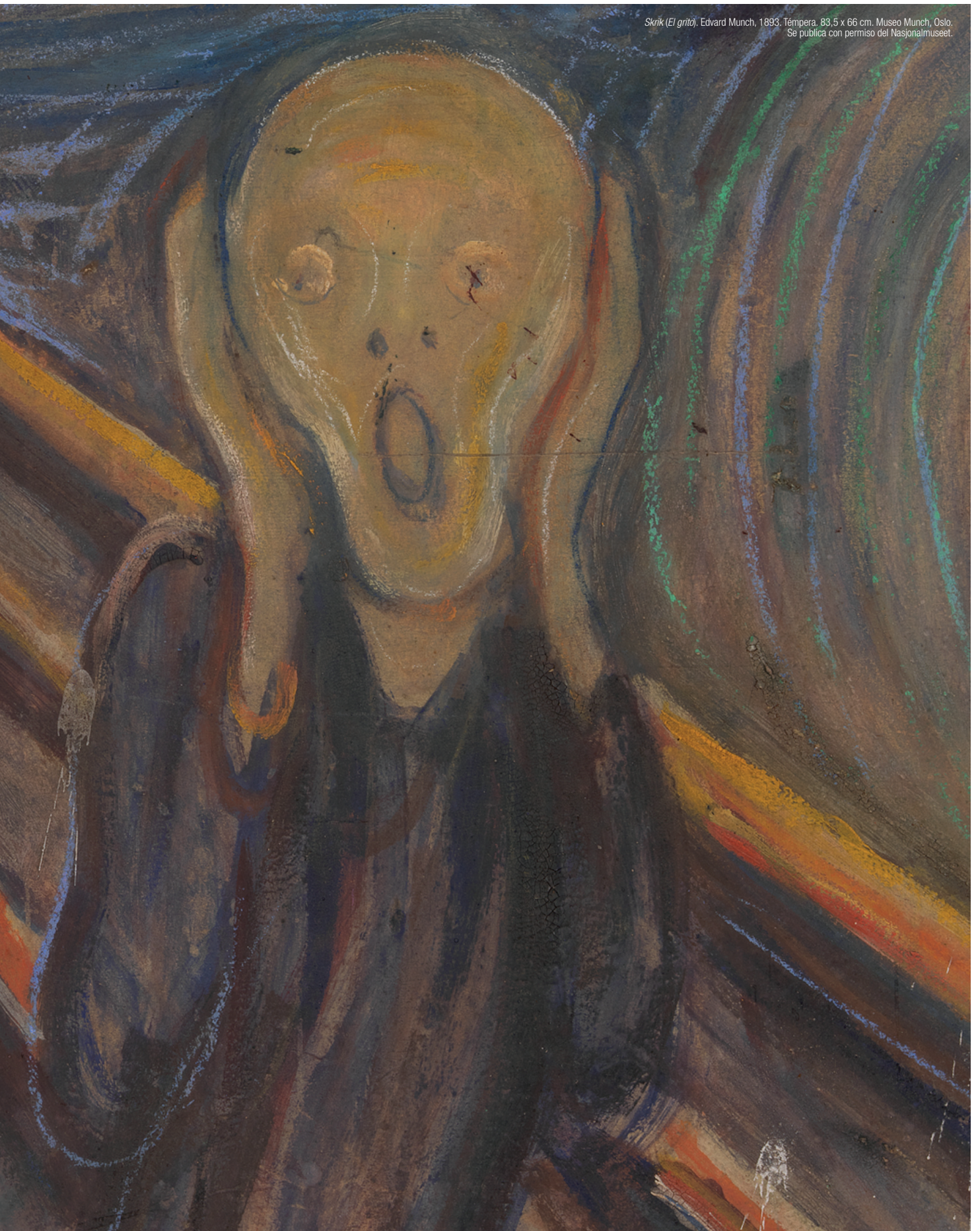




**GENÉTICA Y AMBIENTE
EN LA SUSCEPTIBILIDAD A
DESÓRDENES
AFECTIVOS**

KATHERINE PEÑA, YVONNE GÓMEZ, MARÍA CLAUDIA LATTIG

Skrik (El grito), Edvard Munch, 1893. Témpera. 83.5 x 66 cm. Museo Munch, Oslo.
Se publica con permiso del Nasjonalmuseet.



Genética y ambiente en la susceptibilidad a desórdenes afectivos*

Katherine
Peña

Estudiante de Maestría en
Ciencias Biológicas de la
Universidad de los Andes,
kp.pena53@uniandes.edu.co.

Yvonne
Gómez

Dr. phil. Profesora Asociada del
Departamento de Psicología
de la Universidad de los Andes,
yvgomez@uniandes.edu.co.

María Claudia
Lattig

Ph.D. Profesora Asistente
del Departamento de Ciencias
Biológicas de la
Universidad de los Andes,
mlattig@uniandes.edu.co

LAS ENFERMEDADES Y SU ORIGEN

Algunas enfermedades tienen un origen genético como la hemofilia –la deficiencia en el proceso de coagulación de la sangre– o la fenilcetonuria (PKU) –una incapacidad para metabolizar correctamente el aminoácido tirosina en el hígado–. Se sabe que estas dos enfermedades se producen por mutaciones o daños en regiones específicas del ADN. También se conoce su modo de herencia y cómo se transmiten de padres a hijos, pues siguen los modelos genéticos propuestos por Gregorio Mendel. Estas enfermedades se llaman “enfermedades mendelianas”.

En algunos casos, para que una persona desarrolle una enfermedad mendeliana, basta con que uno de sus padres aporte el alelo dañado de un gen¹; este patrón de herencia se llama “autosómico dominante”. En otros casos, para manifestar la enfermedad es necesario que los hijos hereden ambos alelos dañados del padre y de la madre, en un patrón de herencia “autosómica recesiva”. En general, las enfermedades mendelianas son poco frecuentes en la población y son conocidas como “enfermedades raras”.

Existen otras enfermedades en las que la genética no juega ningún papel. Su desarrollo depende únicamente de la exposición de un individuo a determinados ambientes o agentes: intoxicaciones con sustancias químicas, sarampión o accidentes automovilísticos, por ejemplo.

En medio de estos dos extremos, existe un amplio espectro de enfermedades en las que los factores genéticos y ambientales juegan un papel importante en su desarrollo. En este espectro se encuentran la mayoría de enfermedades humanas, denominadas “enfermedades complejas o multifactoriales”, porque dependen de la interacción entre la composición genética de una persona y su genotipo, y el ambiente al que ha estado expuesta.

En algunos casos, para que se desarrolle una enfermedad multifactorial o compleja, debe intervenir una gran cantidad de genes e incluso más de un factor ambiental. De igual forma, la importancia que puede tener la genética o el ambiente en cada una de estas enfermedades puede ser diferente. Por esta razón, es difícil determinar la causa o etiología de estas enfermedades y sus patrones de herencia.

Un ejemplo típico de enfermedad en la que interactúan los factores ambiental y genético es la diabetes. Tiene un carácter hereditario: si una persona tiene familiares que han sido

* Este documento es complementario al artículo “Negative affectivity moderated by BDNF and stress response”, publicado Perea CS, Paternina AC, Gomez Y, Lattig MC. *Journal of Affective Disorders* 2012; 136(3): 767-774.

¹ Alelo: a pesar de que todos tenemos los mismos genes, éstos no son idénticos en todas las personas. Existen diferentes formas de un mismo gen y a estas formas se les conoce como alelos.

diabéticos, su probabilidad de desarrollar esta enfermedad aumenta. Sin embargo, su aparición también depende de la dieta, es decir, del ambiente al que haya estado expuesta. De esta forma, para que se desarrolle la diabetes, se necesita tener un componente genético determinado y una dieta alimenticia particular.

El modelo de enfermedad compleja también ha sido empleado para explicar la aparición de enfermedades como: Alzheimer, Parkinson, algunos tipos de cáncer, hipertensión y trastornos psiquiátricos o psicológicos.

LA DEPRESIÓN Y LA ANSIEDAD COMO ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES

El modelo de enfermedad compleja o multifactorial ha sido propuesto para explicar la etiología de enfermedades psiquiátricas como la depresión y la ansiedad. Descubrir la forma en que interactúan los diferentes factores genéticos y ambientales fue el propósito de este estudio, que se centró en dos desórdenes afectivos: la depresión y la ansiedad, cuyos factores psicosociales y genéticos pasamos a enunciar.

El contexto social es determinante en el desarrollo de desórdenes afectivos, y los psicólogos han demostrado que eventos traumáticos en la infancia, como el abuso físico, emocional y sexual, y otros eventos estresores menores son factores de riesgo importantes en su desarrollo [1]. Se sugiere que los eventos

traumáticos en la infancia tienen más relevancia debido a que en esta etapa el individuo está formando las redes neuronales críticas para las funciones cognitivas y comportamentales de la etapa adulta [2, 3]. Por su parte, los factores estresores menores –acontecimientos de menor impacto pero más frecuentes en la vida cotidiana– pueden incluir problemas familiares, económicos, académicos y cotidianos, como romper o perder algo, o estar en una congestión de tráfico [4].

Sin embargo, algo que inquieta a los científicos es que no todos los individuos expuestos a estos eventos desarrollan desórdenes afectivos, y sugieren que hay individuos más susceptibles a los efectos de dichos eventos. Entonces, una de las grandes preguntas es: ¿por qué algunos individuos desarrollan desórdenes afectivos frente a esos eventos traumáticos o estresores menores mientras que otros no?

La hipótesis propuesta por la comunidad científica es que los desórdenes afectivos se podrían explicar por medio de una interacción genética-ambiente, como ocurre con las enfermedades complejas. En esta hipótesis, alelos riesgosos presentes en nuestro genoma podrían explicar esta “sensibilidad diferencial” entre las personas [5]. Genes implicados en la vía serotoninérgica y neurotrófica fueron los primeros candidatos en ser estudiados.

El primer estudio que trató de demostrar una interacción gen-ambiente fue el de Caspi y sus colaboradores [6], en 2003, quienes pusieron en evidencia una interacción entre variaciones genéticas del transportador de serotonina y la cantidad de eventos estresores vividos por una persona. Los investigadores encontraron que los individuos que tenían alelos riesgosos, y que además habían tenido una cantidad importante de eventos estresores, eran más susceptibles a desarrollar desórdenes afectivos.

Aunque la hipótesis de Caspi y sus colaboradores llamó mucho la atención, la replicación de estos estudios ha dado resultados contradictorios. Esto llevó a nuestro grupo de investigación a cambiar un poco esta hipótesis, y a pensar que probablemente no era simplemente la cantidad de eventos estresores la que interactuaba con las variaciones genéticas, sino la intensidad de la respuesta del individuo frente a estos eventos y el período de la vida en que sucedieron.

Por lo tanto, quisimos evaluar si el desarrollo de un desorden afectivo como la depresión o la ansiedad puede estar relacionado con una interacción entre el genotipo del individuo y su vulnerabilidad al estrés, académico y personal, diferenciando, además, si el evento estresor fue vivido en la infancia, la etapa escolar o la etapa universitaria. Partimos de la siguiente hipótesis: si un individuo presenta un alelo riesgoso y percibe eventos estresores con mayor intensidad y durante épocas específicas de la vida, tiene una mayor probabilidad de desarrollar un desorden afectivo.



Fig. 1. Modelo tripartito. Explica los componentes de la depresión y la ansiedad. Elaboración de las autoras.

QUÉ SON Y CÓMO SE MIDIERON LA DEPRESIÓN Y LA ANSIEDAD

El modelo tripartito de Watson y Clark [7] ha sido utilizado para diferenciar la ansiedad de la depresión, basándose en factores de personalidad como la afectividad positiva (AP), la afectividad negativa (AN) y la hiperactivación fisiológica (HAF). La afectividad positiva se relaciona con el sentirse entusiasta, activo, alerta y con energía. Las personas con alta afectividad positiva se caracterizan por experimentar sentimientos de satisfacción, gusto, entusiasmo, energía, afirmación y confianza. La afectividad negativa representa una dimensión general de malestar subjetivo (*distress*). Se relaciona con una variedad de estados emocionales negativos, tales como disgusto, ira, culpa, miedo, nerviosismo y tristeza. La hiperactivación fisiológica se refiere a una mayor activación del sistema nervioso simpático por la cual la persona experimenta un mayor ritmo de frecuencia cardíaca, mayores niveles de hiper-ventilación, alta sudoración, entre otras sensaciones involuntarias.

En este modelo tripartito, la depresión es un estado que se compone de niveles altos de AN y niveles bajos de AP, mientras que la ansiedad es un estado compuesto también por niveles altos de AN, pero con niveles altos de HAF. Por consiguiente, la depresión y la ansiedad son desórdenes afectivos que comparten una predisposición constante a experimentar emociones negativas. Por un lado, la depresión se caracteriza por la presencia de sentimientos de tristeza y melancolía permanentes y por una pérdida del interés en cualquier tipo de actividad lúdica o que antes resultaba placentera. Por otro lado, la ansiedad se carac-

teriza por la presencia constante de sentimientos de temor, sin que exista algún peligro o riesgo inmediato. De esta forma, la afectividad negativa resulta ser el cimiento común para ambos desórdenes, y se define como una predisposición constante a experimentar emociones negativas.

En nuestro estudio no se evaluó directamente la depresión o la ansiedad sino la afectividad negativa, que es un factor básico de los dos desórdenes y que además puede ser medido con encuestas o "inventarios" estandarizados y utilizados ampliamente por psicólogos. Por esta razón, de ahora en adelante nos referimos a la afectividad negativa en los resultados en lugar de mencionar desórdenes afectivos como depresión o ansiedad.

NUESTRA POBLACIÓN: LOS ESTUDIANTES

Un total de 375 estudiantes participaron voluntariamente en el estudio. De estos, 303 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, es decir: diligenciar el consentimiento informado, previamente aprobado por el comité de ética de la Universidad de los Andes, llenar completamente todos los cuestionarios psicológicos y donar una muestra de sangre para los estudios genéticos.

La edad media de la población fue de 18 años, concentrada entre los 17 y los 19 años, y, como se muestra en la figura 2A, la proporción hombre: mujer fue casi 1:1. Los estudiantes que participaron en el estudio pertenecían a los diferentes programas de pregrado que se ofrecen, sin que esto refleje necesariamente las proporciones en que se reparten en la universidad (figura 2B).

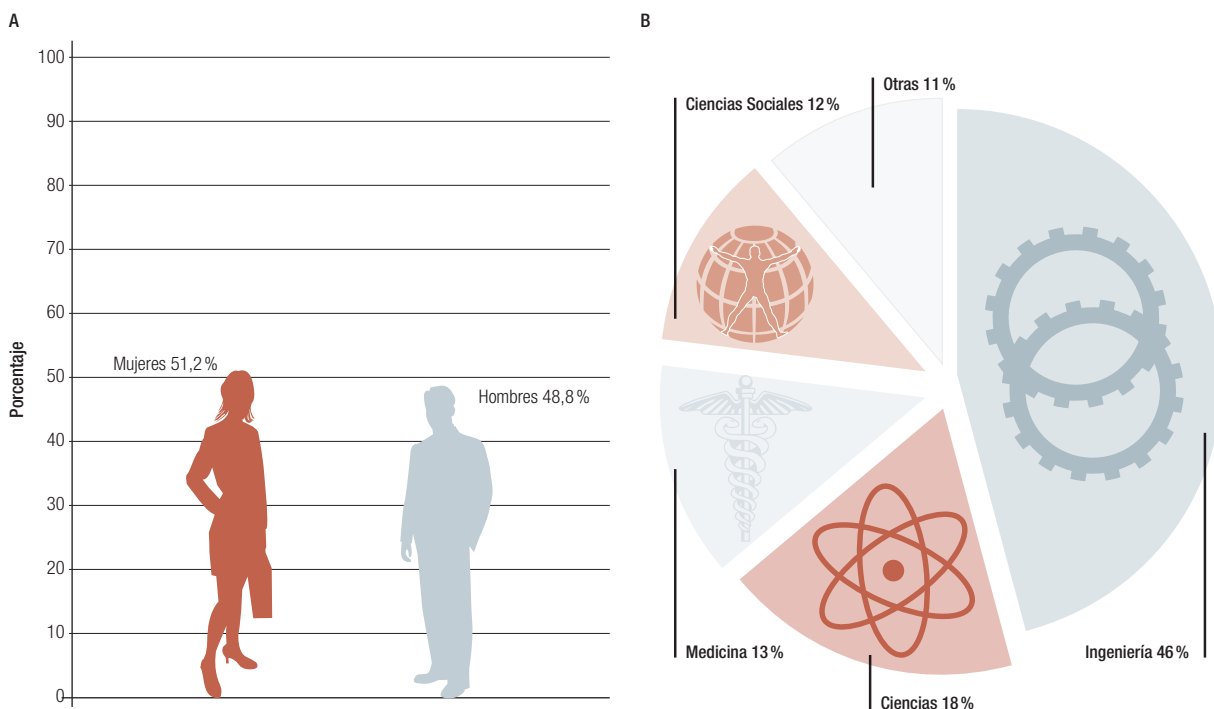


Fig. 2. Porcentaje de participación de los estudiantes: A. Por sexo. B. Por facultad. Elaboración de las autoras.

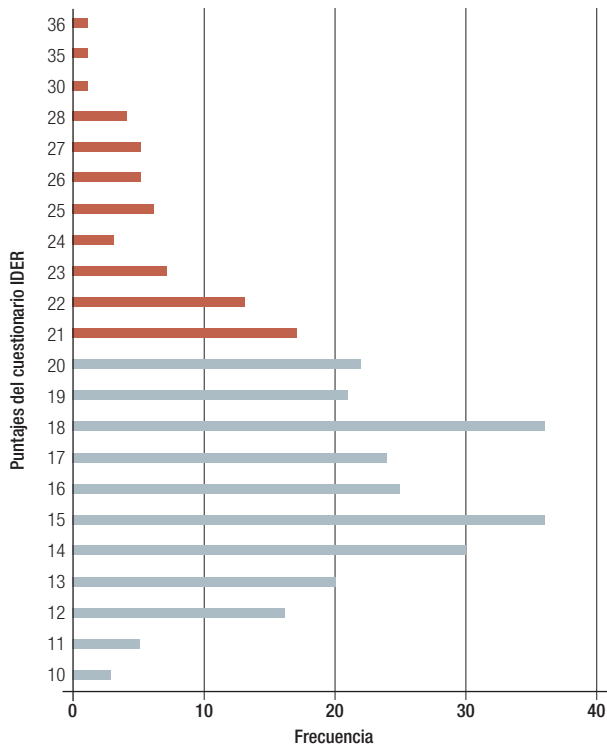


Fig. 3. Distribución de puntajes del cuestionario IDER en la muestra poblacional. En rojo los estudiantes que obtuvieron puntajes por encima del punto de corte. Elaboración de las autoras.

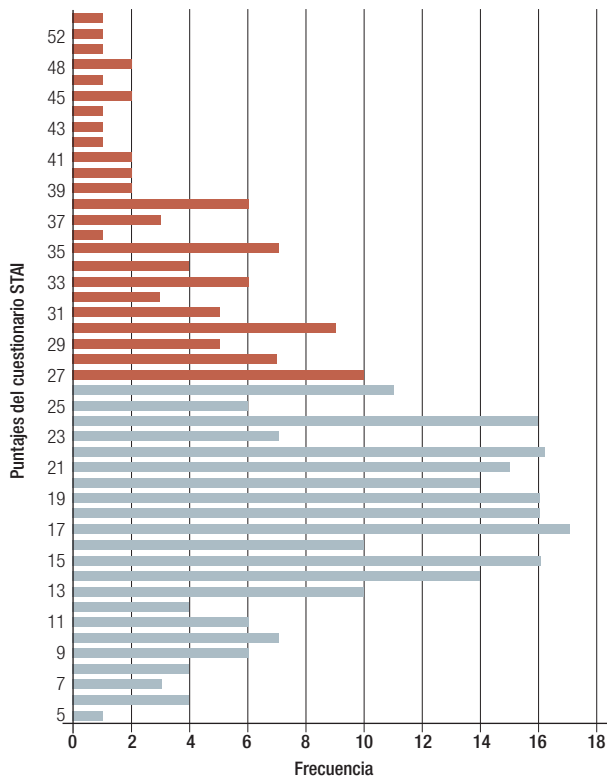


Fig. 4. Distribución de puntajes del cuestionario STAI en la muestra poblacional. En rojo los puntajes por encima del punto de corte. Elaboración de las autoras.

MEDICIÓN DE LA AFECTIVIDAD NEGATIVA

Como ya se ha afirmado, los diferentes tipos de afectividad negativa son las variables dependientes del estudio que se midieron con los siguientes cuestionarios:

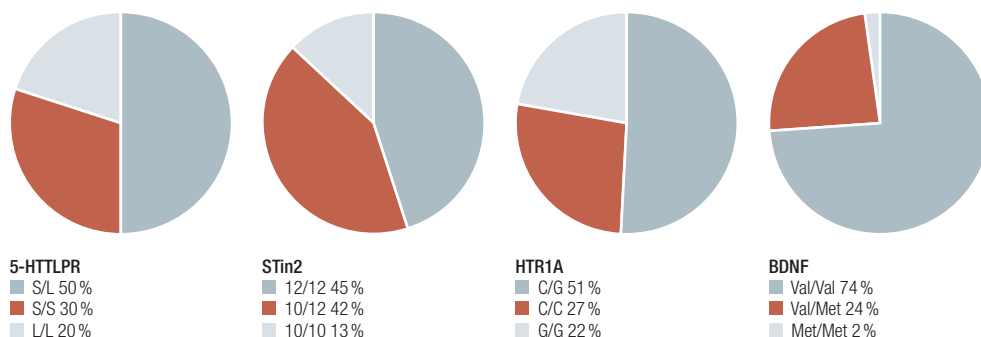
- *Inventario de Depresión Estado-Rasgo* (IDER): permite medir la afectividad negativa característica de la depresión en una escala que va desde 0 hasta 40. Según la usanza de este cuestionario, se consideró que una persona presentaba afectividad negativa relacionada con depresión, si el puntaje en el cuestionario era de 21 o más; de lo contrario, no la presentaba.
- *Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo* (STAI): permite medir la afectividad negativa relacionada con sintomatología ansiosa, y va desde 0 hasta 60. En este cuestionario se consideró que una persona presentaba afectividad negativa relacionada con ansiedad, si el puntaje en el cuestionario era de 27 o más; de lo contrario, no la presentaba.
- Se consideró otra variable que se desprende de las dos anteriores, considerando que la persona presentaba ambos tipos de afectividad negativa si su puntaje en el cuestionario IDER era de 21 o más y su puntaje en el cuestionario STAI era de 27 o más. Esta variable que denominamos “cómborba”, también tiene dos valores, según existan o no los dos tipos de afectividad negativa.

En cuanto a los resultados del cuestionario IDER, encontramos que un 20,8% de los estudiantes participantes presentan afectividad negativa relacionada con la depresión (figura 3). La media de la población (17,59) estuvo por debajo del valor de corte, resultado que esperábamos dado que el estudio se realizó en una población sana. Para el cuestionario STAI, un 27,3% de los participantes presentan afectividad negativa asociada con la ansiedad (figura 4). La media de la población para el STAI (22,18) también estuvo por debajo del punto de corte. Adicionalmente, el 14,5% de la población estudiantil presenta ambos tipos de afectividad negativa, ansioso y depresivo, mientras que el 66,4% no presentó puntajes críticos en ninguno de los dos cuestionarios.

FACTORES GENÉTICOS

Se ha reportado en diversos estudios realizados tanto en humanos como en animales que la alteración en la función serotoninérgica cerebral está asociada a estados depresivos, siendo la concentración del neurotransmisor serotonina (5-HT) en el cerebro de individuos depresivos mucho más baja que la encontrada en individuos control [8]. El gen del transportador de serotonina (SLC6A4) codifica para una proteína que se encarga de regular el transporte del neurotransmisor conocido como serotonina, con el fin de controlar la señalización neuronal. Juega un papel crucial en la regulación de la concentración de serotonina, actuando como un recaptador de esta molécula en la neurona

Fig. 5. Frecuencias genotípicas en la población de estudio. Nota: Los genotipos con alelos Stin2.9 tuvieron porcentajes nulos o cercanos a cero en la población estudiada. Elaboración de las autoras.



presináptica y regulando la intensidad y duración de la señalización serotoninérgica en la sinapsis. Además, esta proteína es el sitio de acción de varias drogas psiquiátricas, como los Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), utilizadas comúnmente en el tratamiento de la depresión [9].

El gen SLC6A4 tiene dos regiones que pueden tener diferentes formas en una misma población. La primera, llamada 5-HTTLPR, se encuentra al principio del gen, en el sector conocido como promotor. En algunas personas la región 5-HTTLPR es más corta, y en estos casos el alelo se conoce como *short* (S); en otras personas es una región más larga: *long* (L). La segunda es una región variable, denominada STin2, que está ubicada en el segundo intrón, región no codificante del gen. En esta región se han identificado tres alelos: Stin2.9, Stin2.10 y Stin2.12 que también difieren en su tamaño.

Otra proteína involucrada en la vía serotoninérgica es el receptor de serotonina 1A, que recibe las señales de serotonina y permite desencadenar una respuesta por parte de la neurona a la que pertenece. Esta proteína es codificada por el gen 5-HTR1A en donde también existe una variación genética en la región promotora que se conoce como C(-1019)G. Algunas personas portan alelos que en esta posición del gen llevan el nucleótido citosina (C), mientras otras llevan el nucleótido guanina (G).

Por otra parte, el gen BDNF codifica para una proteína llamada *factor neurotrófico derivado de cerebro* que es sumamente importante para el crecimiento, desarrollo y supervivencia de las neuronas. En el gen BDNF también existe una variación genética denominada Val66Met. Los alelos diferentes se denominan Val y Met, puesto que las proteínas codificadas se diferencian en el cambio de un aminoácido valina por un aminoácido metionina.

La distribución de los genotipos en nuestra población

Al analizar el genotipo de los estudiantes, hay que tener en cuenta que cada individuo tiene un alelo que proviene del padre y otro de la madre. Encontramos que el genotipo más común para la variación 5-HTTLPR fue la combinación de un alelo S y el otro L con una proporción del 50,3%; a este genotipo lo denomi-

namos S/L. Para la variación STin2, el genotipo más frecuente fue el Stin2.12/Stin2.12 –que abreviamos 12/12– con 44,7%, y, en el caso del 5-HTR1A, el genotipo más común fue el G/C, con 50,7%. Finalmente, la mayoría de estudiantes, el 73,8%, portaba el genotipo Val/Val para la variación Val66Met. La figura 5 muestra las proporciones de los demás genotipos para cada variación.

FACTORES AMBIENTALES Y SU MEDICIÓN

Para evaluar si existía una relación entre el desarrollo de afectividad negativa y algunas vivencias traumáticas en la infancia, les pedimos a los estudiantes que contestaran un tercer cuestionario en donde se les preguntaron datos acerca de su historia personal y familiar. Siguiendo lo reportado en la literatura, la pregunta más importante de este cuestionario indagaba acerca de posibles abusos psicológicos o físicos u otras vivencias traumáticas sufridas durante la infancia. Asimismo se preguntó si tenían historia previa de depresión.

Por último, los estudiantes llenaron un cuarto cuestionario, de 83 preguntas, basado en el *Undergraduate Stress Questionnaire* (USQ) [10], pero más adaptado a la población específica. Este cuestionario evaluó el grado de estrés que eventos académicos y personales, ocurridos durante la infancia, la etapa escolar y la universidad, pudieron generar en cada estudiante. Esto se midió en una escala de 0 a 3, donde 0 significaba que el individuo no había experimentado tal evento, 1 significaba que el individuo había experimentado el evento pero no había generado estrés, 2 significaba que el evento había generado un estrés bajo que no afectó el funcionamiento diario del estudiante y 3 que el evento había generado un alto estrés, el cual afectó el desempeño diario del estudiante. Finalmente, se consideró que el nivel de estrés era "alto" si la cantidad de respuestas "3" estaba en cuartil superior.

RESULTADOS ESTADÍSTICOS

Para los análisis estadísticos se utilizaron regresiones logísticas con interacciones². Primero porque las variables dependientes

² Se usó el paquete estadístico R.

–tener un alto o bajo nivel de afectividad negativa en los cuestionarios IDER, STAI o en ambos– eran categóricas o dicotómicas, para lo cual es recomendable la regresión logística. Segundo porque desde un principio se quiso encontrar si había interacción entre las variables independientes, por ejemplo entre los factores genéticos y los ambientales.

Maltrato en la infancia y afectividad negativa

Al analizar los datos, observamos que aquellos individuos que dicen haber experimentado vivencias traumáticas, como abuso psicológico o físico, tienden a obtener puntajes más altos en los cuestionarios IDER, STAI y en ambos (tabla 1). Al igual que la gran mayoría de estudios encontrados en la bibliografía, aquí observamos una asociación entre maltrato infantil y la afectividad negativa, relacionada tanto con la ansiedad como con la depresión. Sin embargo, debemos tener mucho cuidado al interpretar estos resultados, pues los datos acerca del maltrato fueron derivados de un cuestionario que cada individuo llenó de forma privada, y no de una entrevista personalizada con un psicólogo. Por otro lado, se debe tener en cuenta que los datos recogidos son de tipo retrospectivo y pueden crear un sesgo en el momento de contestar.

Otros grupos de investigación en el mundo también han encontrado esta asociación entre maltrato y depresión o ansiedad [11,

12]; además, algunos investigadores han propuesto que patrones de pensamiento negativo pueden empezar a formarse en las personas a partir de la vivencia de eventos traumáticos ocurridos en la infancia [13]. En el aspecto neurobiológico, algunos investigadores han sugerido que los eventos ambientales negativos en la niñez pueden interferir en la regulación y la maduración de las estructuras cerebrales que se relacionan con las emociones [14]. Por lo tanto, nuestros datos podrían indicar que los eventos traumáticos evaluados pudieron propiciar el desarrollo de desórdenes afectivos en los estudiantes.

Intensidad del estrés y afectividad negativa

Como se puede observar en la tabla 2, encontramos una asociación entre el grado de estrés que generaron los eventos evaluados y la afectividad negativa; en general los estudiantes que sufrieron un mayor grado de estrés obtuvieron puntajes altos de afectividad negativa.

Este es el primer estudio que busca relacionar el grado de intensidad de estrés percibido frente a eventos estresores (ocurridos durante la niñez, la etapa escolar y la universidad) con la afectividad negativa. En conclusión, para desarrollar afectividad negativa parece que no solo es importante vivir eventos traumáticos o estresores, sino que también es importante el grado de estrés que estos eventos generan en el individuo.

Tabla 1. Asociación entre vivencias traumáticas y afectividad negativa a partir de regresión logística.

	N (%)	IDER		STAI		Comorbilidad	
		OR Ajustado ^a (I.C. 95%)	Valor <i>p</i>	OR Ajustado ^b (I.C. 95%)	Valor <i>p</i>	OR Ajustado ^c (I.C. 95%)	Valor <i>p</i>
Maltrato en la infancia: Físico o psicológico	68 (22,4)	1,97 (1,023-3,79)	0,042	2,19(1,17-4,10)	0,019	2,37 (1,14-4,91)	0,021

Tabla 2. Asociación entre intensidad del estrés y afectividad negativa analizada con regresión logística.

	N (%)	IDER		STAI		Comorbilidad	
		OR Ajustado ^a (I.C. 95%)	Valor <i>p</i>	OR Ajustado ^b (I.C. 95%)	Valor <i>p</i>	OR	Valor <i>p</i>
Alto estrés académico							
Infancia	59 (19,5)	2,43 (1,24-4,75)	0,014	2,01 (1,04-3,86)	0,038	2,57 (1,20-5,47)	0,015
Colegio	85 (28,1)	2,07 (1,11-3,83)	0,026	4,15 (2,30-7,49)	0,000	2,75 (1,36-5,55)	0,005
Universidad	94 (31,0)	3,11 (1,69-5,70)	0,000	7,50 (4,10-13,7)	0,000	5,93 (2,85-12,35)	0,000
Alto estrés personal							
Infancia	81 (26,7)	1,98 (1,06-3,67)	0,035	2,53 (1,40-4,57)	0,003	2,31 (1,15-4,67)	0,019
Colegio	86 (28,4)	2,62 (1,43-4,82)	0,003	3,83 (2,13-6,87)	0,000	3,5 (1,74-7,06)	0,000
Universidad	84 (27,8)	2,58 (1,40-4,76)	0,003	6,01 (3,28-10,98)	0,000	3,92 (1,94-7,9)	0,000

Explicación tablas 1 y 2: Es semejante a la de la tabla 1. La primera columna muestra el número de estudiantes y, entre paréntesis, el porcentaje. El estadístico de prueba en la regresión logística es OR (*odds ratio* o razón de momios), para lo cual se da su valor y un intervalo de confianza (I.C.) de 95%. En todas las pruebas estadísticas, el valor $p < 5\%$ muestra que la relación entre las variables es significativa. Los valores de OR han sido ajustados para tomar en cuenta efectos de otras variables en el estudio: ^a Uso de drogas psicoactivas e historia previa de depresión, para el cuestionario IDER; ^b Sexo e historia previa de depresión, en el caso del cuestionario STAI; ^c Historia previa de depresión en el caso de la comorbilidad.

Hábitos y afectividad negativa

En el tercer cuestionario también se les preguntó a los estudiantes acerca de su actividad física, hábitos alimenticios, tabaquismo, uso de alcohol y de sustancias psicoactivas, con el fin de determinar si existía una asociación entre estos factores y la afectividad negativa. Encontramos que el uso de sustancias psicoactivas está asociado con la afectividad negativa depresiva ($p = 0,04$), mientras que la ausencia de actividad física se asoció con afectividad negativa de tipo ansiosa ($p = 0,045$).

INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE EN LA AFECTIVIDAD NEGATIVA

Finalmente, como la teoría acerca de las enfermedades complejas supone que el desarrollo de este tipo de enfermedades depende de la interacción entre el factor ambiental y el genético, realizamos los siguientes dos análisis: por un lado evaluamos la interacción entre percepción del estrés y la genética como predictores de afectividad negativa, y por otro lado, la interacción entre la vivencia de eventos traumáticos y la genética como predictores de afectividad negativa.

Afectividad negativa e interacción entre percepción del estrés y la genética

El resultado del análisis estadístico nos mostró una interacción gen-ambiente. En este caso, los individuos que poseen la variación genética Met del gen BDNF y que además respondieron con alto grado de estrés tienen mayor probabilidad de padecer de afectividad negativa. Ahora bien, es importante detenernos y analizar en detalle esta interacción; primero enfoquémonos en la respuesta al estrés en la niñez. Como nos muestra la figura 6, podemos observar que los individuos que respondieron alto estrés en la infancia (marcado por las barras en color rojo) tuvieron una mayor probabilidad de desarrollar afectividad negativa ansiosa, depresiva y conjunta solo cuando portaban el alelo Met.

Estudios previos de otros investigadores encontraron algo similar a nuestros resultados: una interacción entre el gen BDNF y eventos estresores, que aumentaba el riesgo a desarrollar rasgos relacionados con depresión y ansiedad [15].

¿Cómo podríamos explicar este resultado? Se sabe que los niveles de BDNF y la función de esta proteína cambian a lo largo de la vida. Se cree que en etapas tempranas del desarrollo la función del BDNF se relaciona con el desarrollo de esquemas de comportamiento, así que un mal funcionamiento de esta proteína en estas etapas puede generar desórdenes afectivos como la depresión o la ansiedad. Se ha visto que el alelo Met causa deficiencias en el transporte, secreción y actividad de la proteína BDNF, y que además los eventos estresores también pueden disminuir esta provisión de factores neurotróficos en ciertas áreas del cerebro [16]. Estas dos condiciones, sumadas a la suscep-

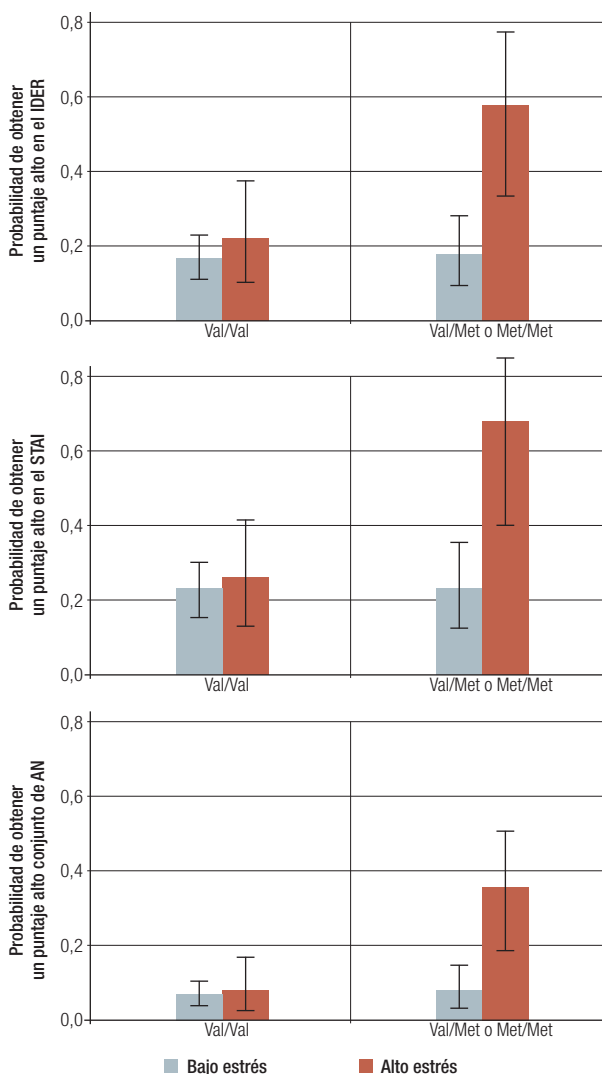


Fig. 6. Interacción gen-ambiente en la afectividad negativa. Probabilidad de desarrollar afectividad negativa –medida por las variables IDR, STAI y comorbilidad– versus las variables genéticas Val y Met del gen BDNF, y la variable ambiental “estrés en la niñez”. Elaboración de las autoras.

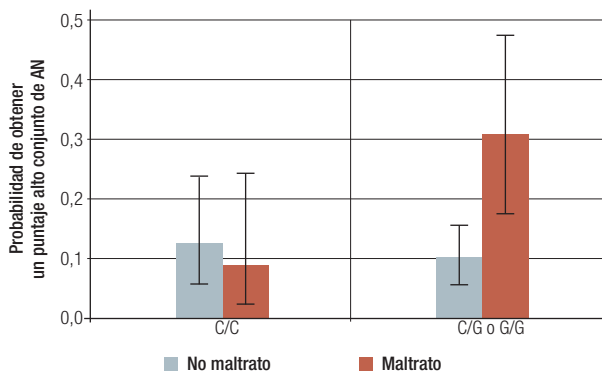


Fig. 7. Interacción gen-ambiente en la afectividad negativa. Probabilidad de desarrollar afectividad negativa –medida por la variable comorbilidad– versus las variables genéticas C y G del gen HTR1A, y la variable ambiental “maltrato en la niñez”. Elaboración de las autoras.

tibilidad al estrés, podrían afectar estas etapas críticas para la formación de los patrones de comportamiento, lo que generaría una alta susceptibilidad a desarrollar desórdenes afectivos.

Afectividad negativa e interacción entre la genética y maltrato en la infancia

Asimismo, al analizar si existía una interacción entre alguno de los alelos estudiados y la vivencia de eventos traumáticos en la infancia (maltrato físico y psicológico), que podría relacionarse con el desarrollo de afectividad negativa, encontramos que la variación en el gen HTR1A puede ser parte de esta interacción. Los datos nos mostraron que la probabilidad de desarrollar altos niveles de afectividad negativa conjunta aumenta significativamente cuando se han vivido experiencias traumáticas en la infancia y, además, se porta el alelo G de esta variación (figura 7).

CONCLUSIONES

Prevalencia: la prevalencia de afectividad negativa en estudiantes de la Universidad de los Andes es de 20,8% y 27,3%, basados en los cuestionarios IDER (afectividad negativa relacionada con la depresión) y STAI (afectividad negativa relacionada con la ansiedad), respectivamente. Estos resultados son similares a los reportados en otras universidades colombianas y son más altos a los reportados en la población general. Aunque la mayoría de estudiantes no supera un puntaje clínicamente significativo, estos datos podrían indicar cierto nivel de riesgo en esta población a desarrollar, eventualmente, un trastorno psicológico.

Interacción gen por ambiente: de acuerdo con los resultados, encontramos que al igual que en otras enfermedades multifactoriales, en enfermedades psiquiátricas la genética y el ambiente (eventos estresores o traumáticos) juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedades psiquiátricas. Dentro de los resultados más importantes cabe resaltar que el ambiente por sí solo tiene un rol significativo en el desarrollo de estas condiciones. Sin embargo, no es la única explicación, dado que no todos los individuos que han experimentado alguno de los eventos estresores o traumáticos llegan a desarrollar un trastorno psiquiátrico. Es así como variaciones genéticas, junto con experiencias vividas, interactúan para generar un fenotipo en particular. Nosotros encontramos que el efecto del alelo Met en el gen BDNF se hace más evidente cuando se reportan eventos estresores en la etapa de la infancia, mientras que en las otras etapas estudiadas las variantes genéticas no juegan un papel tan importante. Este resultado apoya la hipótesis de que el BDNF tiene un rol mayor en la niñez cuando, además de la presencia de bajos niveles de BDNF [17], las redes neuronales [18] y los esquemas adaptativos se están formando y son muy sensibles al efecto del ambiente. ●

REFERENCIAS

- [1] Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM. Childhood abuse and neglect: Specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999; 38(12): 1490-1496.
- [2] Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology* 2007; 58: 145-173.
- [3] Irish L, Kobayashi I, Delahanty DL. Long-term physical health consequences of childhood sexual abuse: A meta-analytic review. *Journal of Pediatric Psychology* 2010; 35: 450-461.
- [4] Sandin B. El estrés. Manual de psicopatología, vol. 2. Madrid: McGraw-Hill; 1995.
- [5] Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60(9): 929-937.
- [6] Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631): 386-389.
- [7] Watson D, Clark LA, Carey G. Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. *Journal of Abnormal Psychology* 1988; 97(3): 346-353.
- [8] Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg B, Petri S, et al. Association of anxiety related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1531.
- [9] D'Souza UM, Craig IW. Functional genetic polymorphisms in serotonin and dopamine gene systems and their significance in behavioural disorders. *Progress in Brain Research* 2008; 172: 73-98.
- [10] Crandall CS, Preisler JJ, Ausprung J. Measuring life event stress in the lives of college students: the Undergraduate Stress Questionnaire (USQ). *Journal of Behavioral Medicine* 1992; 15(6): 627-662.
- [11] Valentino K, Cicchetti D, Toth SL, Rogosch FA. Mother-child play and emerging social behaviors among infants from maltreating families. *Developmental Psychology* 2006; 42(3): 474-485.
- [12] Widom CS, White HR, Czaja SJ, Marmorstein NR. Long-term effects of child abuse and neglect on alcohol use and excessive drinking in middle adulthood. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2007; 68(3): 317-326.
- [13] Young J, Klosko J, Weishaar M. Schema therapy: A practitioner's guide. New York: Guilford Publications; 2006.
- [14] Cirulli F, Laviola G, Ricceri L. Risk factors for mental health: Translational models from behavioural neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2009; 33(4): 493-497.
- [15] Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Kim YH, Yoon JS. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biological Psychiatry* 2007; 62(5): 423-428.
- [16] Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, Kubo C, Senba E. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neuroscience Research* 2005; 53(2): 129-139.
- [17] Casey BJ, Glatt CE, Tottenham N, Soliman F, Bath K, Amso D, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a model system for examining gene by environment interactions across development. *Neuroscience* 2009; 164(1): 108-120.
- [18] Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular Psychiatry* 2005; 10(4): 345-352.