

Antígenos de eritrocitos y su relación con el trastorno bipolar. Estudio preliminar.

Jesús Weir-Medina¹ Zumara Zuleta-Neuman², María Zavala-Ferrer³,
Lilia Meléndez-Nucette⁴, Eligio Nucette-Ríos⁴ y Ángel Brito².

¹Banco de Sangre del Zulia.

²Departamento de Biofísica y Tecnología Biomédica,

³Laboratorio de Psiquiatría Biológica, Instituto de Investigaciones Biológicas,

⁴Post Grado de Psiquiatría, Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

Maracaibo, Venezuela. Correo Electrónico: J.E.W.M@telcel.net.ve

Palabras clave: Antígenos, células rojas, locus de susceptibilidad, trastorno bipolar.

Resumen. Existe una relación importante entre los antígenos celulares y diversas enfermedades. El objetivo de este estudio fue determinar los siguientes antígenos de células rojas: ABO, Rh, Hr, MNSs, S, Kidd, Kell, Lewis, Duffy y U utilizando metodología conocida (Ortho-diagnostic), en cuarenta pacientes con trastorno bipolar, diagnosticados según los criterios establecidos por la Clasificación Internacional de Enfermedades y Trastornos Mentales (CIE-10) y en 40 pacientes sin ninguna enfermedad psiquiátrica (controles). Se obtuvo una alta prevalencia de los siguientes antígenos A, RhD, C, Duffy (Fy^a), Kidd (Jk^b) y S; no encontrándose diferencia significativa en el resto de los antígenos estudiados. Es de hacer notar que muchos de los "locus" donde se encuentran ubicados estos antígenos se corresponden con los "locus" de varios cromosomas donde están ubicados los genes de susceptibilidad para el trastorno bipolar. Los hallazgos sugieren que podría haber una relación entre la prevalencia de los antígenos mencionados y el trastorno bipolar, lo que probablemente origine que ciertos individuos sean más susceptibles a desarrollar la mencionada enfermedad.

Erythrocyte antigens and their relation to Bipolar Disease. A preliminary study.

Invest Clín 2002; 43(1): 25-34.

Key words: Antigen, red cells, susceptibility locus, bipolar disorders.

Abstract. There is a close relation between cellular antigens and several diseases. Due to this relation a study was made of the red cell antigen system in 40 patients with Bipolar Disease, who fulfill the diagnostic criteria established by the international classification of Mental Diseases (CIE-10) and 40

control subjects. Known methodology (Orthodiagnostic) was used for the following red cell antigens: ABO, Rh, Hr, MNSs, S, Kidd, Kell, Lewis, Duffy y U. A high prevalence was found in A, RhD, C, Duffy (Fy^a), Kidd (Jk^b), S antigens ($p < 0.05$), while non significant differences were found in the other antigenic systems studied. It is important to note the close ubication of the locus of the genes, responsible for the antigens with high prevalence, and the susceptibility genes for the bipolar disease. Based in this study it is possible to conclude that persons presenting a high prevalence of the mentioned antigens could be more susceptible to develop the Bipolar Disease.

Recibido: 09-08-2001. Aceptado: 16-01-2002.

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar se caracteriza por la presencia de episodios reiterados en los que el estado de ánimo y los niveles de actividad del enfermo están profundamente alterados. En ocasiones la alteración consiste en una exaltación del estado de ánimo y un aumento de la vitalidad y del nivel de actividad mientras que en otras, en una disminución de las mismas características, produciéndose una recuperación completa entre los episodios aislados (1). Existe un alto riesgo de recurrencia y cada nuevo episodio lleva a nuevos riesgos de cronicidad, deterioro psicosocial y suicidio (2, 3, 4). La información epidemiológica con respecto al trastorno bipolar varía de un país a otro; en general los estudios reportan un promedio de riesgo de la fase depresiva en hombres de 4 a 12% y de 12 a 26% en mujeres (5). Greenberg y col. (6) reportaron que los costos de la depresión fueron de 24 billones de dólares anuales, ocasionados por el ausentismo y deterioro en el trabajo. La capacidad del paciente para las funciones sociales y económicas disminuyen y afectan adversamente a las relaciones maritales y familiares, además se ha descrito que esta enfermedad esta asociada con altos grados de morbilidad y mortalidad.

Factores biológicos han sido implicados en la etiopatogenia del trastorno bipolar, entre los cuales encontramos alteracio-

nes genéticas, moleculares, neuroquímicas, inmuno-hematológicas, entre otras (7-13). Flemenbaum y col. (14) investigaron los antígenos de células rojas especialmente los sistemas ABO-RH, encontrando un incremento del grupo sanguíneo "A" en el trastorno maníaco depresivo y del grupo "O" en pacientes con esquizofrenia, mientras que Saphiro y col. (15) reportaron un mayor porcentaje de pacientes bipolares con el grupo sanguíneo "O" y en los pacientes unipolares, una mayor prevalencia el grupo sanguíneo "A", en concordancia con los hallazgos reportados por Zuleta y col. (12) quienes observaron en la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar, el grupo sanguíneo "A", así como también la presencia de los antígenos MNSs y Kidd en comparación con el grupo control. Previamente Rihmer y col. (16) estudiaron los grupos sanguíneos "ABO", aportando la posibilidad de subclasificar a los desórdenes afectivos bipolares en 3 subgrupos en relación con el estudio de grupos sanguíneos, lo cual podría ser útil en el esclarecimiento de esta enfermedad. Tacazawa y col. (17), incluyeron en sus estudios, además de los antígenos de células rojas ABO-Rh, a los antígenos MNss, Kell, Duffy y Kidd P en pacientes con desórdenes afectivos, encontrando una alta frecuencia de grupos sanguíneos "B", así como también una alta frecuencia de Duffy [Fy(a+b+)] y una baja frecuencia Duffy [Fy(a+b-)] en la mayoría de los pacien-

tes con desorden afectivo unipolar y bipolar. Estos mismos investigadores encontraron una baja frecuencia de Kidd[Jk(a+b+)] así como también una alta frecuencia de Kidd[Jy(a+b-)] en pacientes con trastorno bipolar. En pacientes con trastorno bipolar se han encontrado también alteraciones de los cromosomas X y 18; así mismo se conoce la ubicación cromosómica de los genes de grupos sanguíneos (18, 19). Los hallazgos reportados sugieren la posibilidad de que exista una estrecha relación entre la expresión de los antígenos celulares y la enfermedad bipolar, como ha sido descrito en otras enfermedades (20, 21). La identificación de alguna relación entre los factores inmunohematológicos y el trastorno bipolar orientaría a estudios genéticos, en cuanto a la localización de genes comunes, contribuyendo al conocimiento científico en la etiopatogenia de esta enfermedad. Por estas razones nos propusimos determinar la frecuencia antigénica de eritrocitos en pacientes con enfermedad bipolar, con el fin de relacionar la prevalencia de los mencionados antígenos con dicho desorden afectivo.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron 40 pacientes, de 25 a 60 años de edad, con trastorno bipolar, según los criterios diagnósticos de investigación señalados en la CIE-10, Trastornos Mentales y del Comportamiento para trastorno bipolar (f-31), cuya evaluación fue realizada por dos psiquiatras. Se incluyeron pacientes hospitalizados así como también aquellos quienes asistieron a consulta en el Hospital Psiquiátrico de Maracaibo, Venezuela. El grupo control estuvo constituido por 40 sujetos voluntarios sanos, previamente evaluados y sin tratamiento psiquiátrico, quienes asistieron al Instituto Hematológico de Occidente de Maracaibo-Venezuela. Los sujetos sanos tenían edades similares y de origen étnico homogéneo. Se obtuvo aproba-

ción, para realizar esta investigación, de un comité *ad hoc* de la institución donde fue realizado el estudio y autorización por escrito de todos los sujetos estudiados.

En ayunas se extrajeron 5 mL de sangre venosa vertidos en tubos sin anticoagulante. Cada muestra fue tipificada para los diversos antígenos utilizando antisueros comerciales específicos (ABO, Rh, Hr, MN, Ss, Kell, Lewis, Duffy, Kidd y U) de los laboratorios Ortho-diagnostic (22). El procedimiento utilizado permitió observar macroscópicamente la presencia o no de aglutinación para el sistema ABO; RH-HR; MN y Lewis; Sistema Kell, Duffy, SS.U. La aglutinación de las células rojas constituyó un resultado positivo de la prueba e indicó la presencia del antígeno respectivo. Para el análisis estadístico se utilizó el ensayo de chi cuadrado para valores discretos efectuando el cálculo mediante el programa MSTAT y tomando un valor significativo para $p < 0,05$ (23).

RESULTADOS

En el estudio de los marcadores antigénicos de eritrocitos en el grupo de pacientes con trastorno bipolar se encontraron los siguientes resultados:

La Tabla I, muestra la frecuencia del Sistema ABO y RH en los pacientes y en sujetos tomados como controles. El 31,71% de los pacientes con trastorno bipolar pertenecían al grupo "O", mientras que este grupo sanguíneo se exhibió en mayor porcentaje en los sujetos controles (59,00 %), en concordancia con hallazgos previos reportados en la población general (24). Por otra parte la prevalencia del antígeno "A" fue mayor en los pacientes afectados (53,57%) al compararla con el 29,5% del grupo control, presentando diferencias significativas entre los grupos. El resto de los antígenos del Sistema "ABO" estudiados, no presentaron diferencia significativa con respecto al control. Al analizar la expresión del

TABLA I
 REPRESENTACIÓN PORCENTUAL DE LA FRECUENCIA DEL SISTEMA ABO Y RH EN PACIENTES
 CON TRASTORNO BIPOLAR Y SUJETOS CONTROL

Antígeno	Paciente (40)	Control (40)	P
“O”	31,71	59	< 0,001
“A”	53,57	29,5	< 0,001
“B”	14,33	9,5	n.s
“AB”	0	2	n.s
“RH(+)	100	93,0	< 0,025
“RH(-)	0	7,0	< 0,025

Los valores se expresan en porcentajes. P= significancia estadística; n.s= no significativas; () corresponde al número de individuos en cada grupo.

TABLA II
 REPRESENTACIÓN PORCENTUAL DE LA FRECUENCIA DE OTROS GRUPOS ANTIGÉNICOS
 DEL SISTEMA RH Y SU FRECUENCIA FENOTÍPICA EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR
 Y CONTROL

Antígeno	Paciente (40)	Control (40)	P
C	89,28	48,38	<.01
c	79,91	71,19	n.s
E	27,44	38,7	n.s
e	94,73	87,09	n.s
CcDE	52,63	18,35	<.01
DCe	26,31	24,03	n.s
CcDEe	10,52	10,5	n.s
cDE	10,52	10,5	n.s

Los valores se expresan en porcentajes. P= significancia estadística; n.s= no significativas.
 () corresponde al número de individuos en cada grupo.

sistema RH, nuestros resultados muestran diferencias significativas con respecto al control, siendo importante resaltar que todos los pacientes con trastorno bipolar (100%) fueron RHD(+) y un gran porcentaje de sujetos controles (93%). También se observó que ninguno de los pacientes presentó el factor RHD(-) y sólo se observó en el 7% del grupo control.

Obsérvese, en la Tabla II, la frecuencia de expresión de otros antígenos del Sistema RH, donde se muestra que el antígeno “C” se presentó en el 89,28% de los pacientes afectados y en el 48,38% del grupo control, ambos grupos presentaron diferencias significativas. Por el contrario la expresión de los antígenos “c”, “E”, “e”, no mostraron diferencias significativas entre los dos

grupos de experimentales. La frecuencia en la expresión de los fenotipos del sistema "RH", exhibió diferencias en el fenotipo CcDE en pacientes (52,63%) con respecto al control (18,35%). Por el contrario otros fenotipos como "DCe" los pacientes presentaron un 26,31% y los controles 24,3%; CcDEe pacientes con un 10,52% y controles 10,50%; "cDE" pacientes con 10,52% y controles 10,50%, no existiendo diferencias significativas entre los grupos.

También fueron analizados otros grupos antigénicos de eritrocitos (Tabla III) como el grupo antigénico "Duffy" (Fy^b), el cual no se expresó en ninguno de los sujetos con enfermedad bipolar, mientras que fue observado en el 74,19% de sujetos controles. El antígeno "Kidd" (Jk^b) se exhibió en el 27,08% de los pacientes con la enfermedad y en un 56,52% de los controles, así

como también el antígeno "S" con una frecuencia de 63,33% en los pacientes y los controles de un 35,48% y el antígeno "P" en pacientes con 79,91% y en los controles un 46,42%, todos estos grupos mostrando diferencias significativas respecto al control.

Otros antígenos, también fueron determinados, tales como, Kell (K), Cellano (k), Lewis (Le -b), Duffy (Fy^a), KIDD (Jk^a), "M"; "N"; "s" y "U", los cuales no presentaron diferencias significativas al establecer comparación entre pacientes con la enfermedad bipolar y el grupo control (Tabla III). Sin embargo, al estudiar la frecuencia fenotípica de algunos de estos sistemas se detectaron ciertos hallazgos. El fenotipo del sistema Kell (K+k-) no se observó en ninguno de los sujetos de estudio, mientras que el fenotipo (K+k+) se expresó en el 7,89% de los pacientes con la enfermedad y en un

TABLA III
REPRESENTACIÓN PORCENTUAL DE LA FRECUENCIA DE OTROS GRUPOS ANTÍGENOS DE GLOBULOS ROJOS EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR Y CONTROL

Antígeno	Paciente (40)	Control (40)	p
Duffy (Fy b)	0	74,19	<0,01
Kell (K)	4	9,6	n.s
Lewis (Le a)	9,4	0	< 0,01
Kidd (JK b)	27,08	56,52	< 0,01
Kidd (JK a)	37,5	44,44	n.s
Duffy (fy a)	51,09	61,29	n.s
S	63,33	35,48	< 0,01
Lewis (Le b)	68,58	74,19	n.s
P	72,91	46,42	< 0,01
S	82,5	93,54	< 0, 05
N	85,89	100	< 0,05
M	89,47	100	< 0,05
U	100	85,71	< 0,05
Cellano (k)	100	100	

Los valores se expresan en porcentajes. P= significancia estadística; n.s= no significativas.
() corresponde al número de individuos en cada grupo.

9,67% de sujetos controles; y el (K-k+) en un 92% de pacientes y en un 90,32% del grupo control, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos (resultados no mostrados).

La Tabla IV, muestra que el fenotipo Lewis (a+b-) se halló en el 6,66% de pacientes así como el fenotipo Lewis (a+b+) en el 3,31%, ambos fenotipos no se expresaron en ninguno de los sujetos controles estudiados. El fenotipo Le(a-b+) se exhibió en el

73,73% de pacientes y en el 74,19% en el grupo control, así como también el fenotipo Le(a-b-) con un 16,66% en pacientes y 25,80% en el grupo control, tampoco en éstos, se observaron diferencias significativas.

El fenotipo Fy(a+b-) estuvo presente en 12,5% de los pacientes y en el 16,12% de los controles sin mostrar diferencias significativas entre los dos grupos, mientras que el fenotipo Fy(a-b+) no se observó en ninguno de los pacientes, pero sí se expresó

TABLA IV
REPRESENTACIÓN PORCENTUAL DE LA FRECUENCIA FENOTÍPICA DE LOS SISTEMAS LEWIS, DUFFY, KIDD, MN, SsU EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR Y CONTROL

Fenotipo	Paciente (40)	Control (40)	P
Le (a+b-)	6,66	0	< 0,05
Le (a-b+)	73,73	74,19	n.s
Le (a-b-)	16,66	25,8	n.s
Le (a+b+)	3,31	0	n.s
Fy (a+b-)	12,5	16,12	n.s
Fy (a+b+)	0	41,93	< 0, 01
Fy (a-b+)	0	32,25	< 0,01
Fy (a-b-)	87,87	9,67	< 0,01
JK (a+b-)	25	17,39	n.s
JK (a+b+)	12,5	39,13	< 0,01
JK (a-b+)	25	21,73	n.s
JK (a-b-)	37,5	21,73	< 0,025
M+N-	19,61	0	< 0,01
M+N+	70,57	100	< 0,01
M-N-	10,01	0	< 0,01
S+s +U+	50	32,14	< 0,025
S+s-U+	16,66	0	< 0,01
S-s +U+	33,33	60,71	< 0,01
S-s-U-	0	0	
S-s-U+	0	7,14	< 0,025

Los valores se expresan en porcentajes.

p significancia estadística; n.s= no significativa; 0= no puede ser calculado.

() corresponde al número de individuos en cada grupo.

en el 32,25% de los sujetos controles. Por el contrario el fenotipo Fy(a-b-) se encontró en el 87,57% de los pacientes con enfermedad bipolar y en sólo el 9,67% de los controles, presentándose entre estos grupos diferencias significativas.

Con respecto a la frecuencia en la expresión de los fenotipos del sistema KIDD, el fenotipo Jk(a+b-) se observó en un 25% en el grupo de pacientes y en el grupo control en un 17,39%, así como también el Jk(a-b+) en el 25% en los pacientes y en 21,73% del grupo control, no obteniéndose diferencias significativas en la frecuencia de expresión de estos fenotipos, entre los pacientes y los sujetos controles. Por el contrario se observó que el fenotipo Jk(a+b+) estuvo presente en un 12,5% de los pacientes y en el 39,13% de los controles y el fenotipo Jk(a-b-) en el 37,5% del grupo de pacientes y 21,73% en el grupo control, presentándose diferencias estadísticamente significativas.

También fueron determinadas las frecuencias en el sistema MN, encontrando que el fenotipo (M+N-) se exhibió en el 19,61% de pacientes, así como también el fenotipo (M-N-) con 10,01%, ninguno de estos dos fenotipos fue observado en los pacientes controles. Por el contrario el fenotipo (M+N+) se obtuvo en un 70,57% en el grupo de pacientes y se expresó en todos los sujetos tomados como controles (100%), observándose además diferencias estadísticas significativas en ambos grupos.

Al analizar el Sistema Ssu los valores para el fenotipo (S+s+U+) se encontraron en un 50% del grupo de pacientes y en el 32,14% del grupo control, así como el fenotipo (S-s+U+) con un 33,33% en el grupo de pacientes y 60,71% del control, siendo diferentes estadísticamente ambos grupos como se muestra en la Tabla IV. Mientras que el fenotipo (S+s-U+) se observó en un 16,66% en el grupo de pacientes y no estuvo presente en ninguno de los sujetos contro-

les. Por el contrario el fenotipo (S-s-U+) solo se exhibió en un 7,14% en el grupo control, presentando diferencias con respecto al grupo de pacientes.

DISCUSIÓN

Estudios realizados en el trastorno bipolar, sugieren una compleja etiología genética que involucran múltiples genes de susceptibilidad y un componente ambiental, habiéndose identificado locus de los cromosomas que contribuyen a la vulnerabilidad (25). Diversos antígenos de célula roja han estado relacionados con este tipo de patología siendo objeto de numerosas investigaciones (22, 26, 27).

Nuestros resultados muestran una alta prevalencia del antígeno "A" de célula roja cuando se comparó con la población normal (53,57% vs 29,50%, $p < 0,05$) respectivamente. Esta alta prevalencia sugiere que podría haber una relación entre este antígeno y la tendencia a sufrir el trastorno bipolar, tal como sucede con otros antígenos de este sistema y su relación a diversas enfermedades. También ha sido demostrado que los genes responsables de dichos antígenos ("ABO") se encuentran ubicados en el cromosoma 9; sin embargo, hasta el momento, de nuestro conocimiento, no se han demostrado alteraciones de dichos cromosomas en pacientes con trastorno bipolar como ha sucedido con otros cromosomas (28, 29, 30).

En el grupo de pacientes con el trastorno bipolar se encontró la presencia del antígeno "D" del Sistema RH en el 100% de los casos, lo que podría interpretarse que la ausencia de dicho antígeno confiera un efecto protector ya que ningún paciente en nuestro estudio presentó RHD(-). El gen del antígeno RH se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 1 (16), habiéndose reportado previamente un gen de susceptibilidad en el brazo corto de dicho cromosoma (9).

En el estudio de los otros antígenos del Sistema RH se encontró una prevalencia elevada del antígeno "C" cuando se comparó con el grupo control (Tabla I), este incremento pudiera deberse a un gen común, el cual pudiese hacer vulnerable a la población que presenta este antígeno a padecer el trastorno bipolar, basando esta suposición de que estudios genéticos han demostrado un gen de susceptibilidad (9,25,31,32) lo que podría estar en relación con el sitio donde se ubica el gen del antígeno "C".

Al determinar la presencia fenotípica del Sistema "RH" nuestros resultados exhibieron un incremento del fenotipo "CcDe" cuando se compara con los controles (Tabla III), por lo cual suponemos que tanto la presencia del antígeno "C" y "D" estarían posiblemente estrechamente relacionados con la susceptibilidad a esta patología.

En el estudio de otros antígenos de células rojas diferentes a "ABO" y "RH" se encontró una prevalencia elevada del Duffy(Fy^b), KIDD(Jk^b), "S" y "P" cuando se compararon con los grupos controles. Los estudios relacionados a la frecuencia fenotípica del Sistema "Kell" no dieron resultados relevantes; a pesar de la ubicación de estos antígenos en el cromosoma 7 donde ha sido descrito un gen de susceptibilidad(7q,31) para la enfermedad bipolar (9) y para otras enfermedades (33), así como el estudio de la frecuencia fenotípica del Sistema Lewis (Le) tampoco presentó diferencias significativas en relación a los controles. El gen de dicho antígeno está ubicado en el cromosoma 19 sitio donde recientemente ha sido descrito un gen de susceptibilidad para el desorden bipolar (8).

La frecuencia fenotípica del Sistema Duffy (Fy) mostró diferencias significativas para los fenotipos Fy (a+b+); Fy(a-b+) y Fy(a-b-). El gen de dicho sistema antigénico se encuentra ubicado en el cromosoma 1, sitio donde se ha demostrado, como hemos mencionado anteriormente, localizados los

genes de susceptibilidad para el trastorno bipolar (9).

Nuestros resultados demuestran una alta frecuencia de los fenotipos KIDD(a+b+) y KIDD(a-b-) de este sistema antigénico. La ubicación del antígeno KIDD está en el cromosoma 18, donde han sido descritos genes de susceptibilidad para el trastorno bipolar (5, 9, 24, 25). De igual forma se pudiera inferir la relación entre el trastorno bipolar y el incremento en la frecuencia de los antígenos y/o fenotipos mencionados.

En cuanto a la frecuencia fenotípica del Sistema "MN" los resultados mostraron diferencias significativas en pacientes (M+N+) cuando se relacionó con los controles. La ubicación genética de los antígenos el Sistema "MNS" se encuentra en el brazo largo del cromosoma 4, donde han sido descritos también genes de susceptibilidad para la enfermedad bipolar (34). Con respecto a la frecuencia antigénica del sistema "S" y de algunos de sus fenotipos, los resultados presentaron diferencias significativas con relación a los grupos controles (S+s+U+); (S-s+U+) y (S-s-U+). Siendo la ubicación genética de este sistema el brazo largo del cromosoma donde existen genes de susceptibilidad para la enfermedad bipolar (9, 34), lo que nos permite suponer una relación directa entre estos fenotipos y la patología en cuestión.

Estos resultados nos permiten concluir que existen múltiples diferencias entre los sistemas antigénicos de células rojas y sus diversos fenotipos en los pacientes con trastorno bipolar, comparado con la población normal en nuestro medio, diferencias que posiblemente le confiere susceptibilidad a los pacientes para presentar este trastorno; quizás debido a que ciertos genes de vulnerabilidad se encuentren en los mismos cromosomas, o muy cerca de los genes responsables de los sistemas antigénicos reportados en este estudio. Diversos estudios sero-

lógicos y/o moleculares de los sistemas antigénicos, son necesarios para esclarecer la susceptibilidad de esta enfermedad en lo que a marcadores antigénicos se refiere.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) por el financiamiento de este trabajo; así como también a la Dra. Ledys Mata por su colaboración en la evaluación de los pacientes; a las Licenciadas Rita Jaimes y Edicta Mendoza por su asistencia técnica y a la dirección del Hospital Psiquiátrico, Banco de Sangre e Instituto Hematológico de Occidente de Maracaibo, por permitirnos la interacción con los pacientes. Principalmente a los pacientes sin los cuales no se hubiese hecho posible esta investigación.

REFERENCIAS

1. **Organización Mundial de la Salud.** CIE 10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Descripciones Clínicas y Pautas para el Diagnóstico. MEDITOR. Madrid, 1992.
2. **Keller MB.** Diagnostic issues and clinical course of unipolar illness. In Francis A J, Hales R E (eds), *Rev psych*, Vol 7. Washington DC: American Psychiatric Press; 1988, p 188-212.
3. **Thase ME.** Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. *J Clin Psychiatr* 1990; 51 (Suppl 6):51-57.
4. **Nucette E.** Intentos de Suicidio. Maracaibo-Venezuela: Ediciones Astrodata S.A; 1995; 57-61.
5. **Lane R, McDonald G.** Reducing the economic burden of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(4):229-43.
6. **Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER.** The economic burden of depression in 1999. *J Clin Psychiatr* 1993; 54: 405-418.
7. **Balgir RS.** Serological markers in unipolar and bipolar affective disorder. *Hum Hered* 1986; 36(4): 250-253.
8. **Bennet P, Coon H, Lenox RH, Hoff M, Rosenthal J, Byerley W.** Test for linkage to MDI with a new trinucleotide repeat polymorphism in the 80 K-H gene on chromosome 19. *Psychiatr Genet* 1999; 9(1):39-42.
9. **Detra-Wadleigh SD, Badner JA, Bevettini WH, Yoshihawa T, Goldink R, Turner G, Rollins D, Moses T, Sanders AR, Karkera JD, Esterhing LE, Zeng J, Ferraro TN, Guroff JJ, Kazuba D, Maxwell ME, Nurnberger J, Gershan ES.** A high-density genome scan detects evidence for a bipolar-disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2 *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(10):5604-5609.
10. **Lavori PW, Keller MB, Roth SL.** Affective disorders and abo blood groups: new data and a reanalysis of the literature using the logistic transformation of proportions. *J Psychiatr Res* 1984; 18(2): 119-129.
11. **Stine OC, MC Majon FJ.** Initial genome screen for bipolar disorder in the nimh genetic initiative pedigrees; chromosomes 2, 11, 13, 14 and X. *J Med Genet* 1997; 74: 263-269.
12. **Zuleta Z, Weir-Medina J, Avellaneda A, Jaimes de AR.** Evaluación hematológica e inmuno-hematológica en pacientes maniaco-depresivos recibiendo terapia con carbonato de litio. *Invest Clín* 1989; 30(suppl): 23- 25.
13. **Van den Pol AN, Cao V, Belousov AB.** Dopamine enhancement and depression of glutamate-regulate calcium and electrical activity in hypothalamic neuron *J Neurophysiol* 1996; 76:3934-3948.
14. **Flemenbaum A, Larson JW.** ABO-RH blood groups and psychiatric diagnosis: a critical review. *Dis Nerv Syst* 1976; 37(10): 581-583.
15. **Shapiro RW, Rafaelsen OJ, Ryder ZP, Svejgaard A, Sorensen H.** ABO blood groups in unipolar and bipolar maniac-depressive patients. *Am J Psychiatry* 1977; 134(2):197-200.

16. **Rihmer Z, Arato M.** ABO blood groups in manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1981; 3(1): 1-7.
17. **Takazawa N, Kimura T, Nanko S.** Blood groups and affective disorders. *J Psychiatry Neurol* 1988; 42(4): 753-758.
18. **Winokur G, Tanna VL.** Possible role of X-linked dominant factor in manic depressive disease. *Dis Nerv Syst* 1969; 30: 89-94.
19. **Durner M, Abreu P.** Exploring linkage of chromosome 18 markers and bipolar disease. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 623-627.
20. **Welshinger M, Finstad CL, Venkatraman E, Federici MG, Rubin SC, Lewis JL Jr, Lloyd KO.** Expression of A, B and H blood group antigens in epithelial ovarian cancer. Relationship to tumor grade and patient survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 106-112.
21. **Kauffmann F, Frette C, Pham QT, Nafissi S, Bertrand JP, Oriol R.** Associations of blood group-related antigens to FEVI, wheezing, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 76-82.
22. **Technical Manual.** 12th. Ed. American Association of Blood Bank. Philadelphia: J.B Lippincot Company; 1996.
23. **MICROSTAT.** Ecosoft Inc; 1978.
24. **Weir-Medina J, Montero D, Vizcaino M, Gomez O, Ballas SK.** Characteristics of a donor population in West Venezuela. *Transfusion* 1987; 27: 488-490.
25. **Van Broeckhorem C, Verheyen G.** Report of the chromosome 18 workshop. *Am J Med Genet* 1999; 88(3):263-70.
26. **Ertas M, Vahip S, Tuğlular I, Saygili R.** Lewis and ABO-RH blood group systems in patients with bipolar affective disorders. *Encephale* 1990; 16(3):203-204.
27. **Telen M.** A review of progress in understanding of HLA antigens on blood cells. *AABB News Briefs*, July 1994.
28. **Curtis D.** Chromosome 21 workshop. *Am J Med Genet* 1999; 18 (3): 272-275.
29. **Detera-Wadleigh SD.** Chromosomes 12 and 16 workshop. *Am J Med Genet* 1999; 18 (3):255-259.
30. **Crowe RR, Vielad V.** Report of the Chromosome 5 Workshop of the Sixth World Congress on Psychiatric Genetics *Am J Med Genet* 1999; 18(3):229-232.
31. **Schwab SG, Wildenauer DB.** Chromosome 22 workshop report. *Am J Med Genet* 1999; 88(3): 276-278.
32. **Paterson AD.** Sixth World Congress of Psychiatric Genetics X Chromosome Workshop. *Am J Med Genet* 1999; 88(3): 279-286.
33. **Purohit KR, Webwe JL, Ward LJ, Keats BJ.** The Kell blood group locus is close to the cystic fibrosis locus on chromosome 7. *Hum Genet* 1992; 89 (4):457-458.
34. **Kennedy JL, Basile VS, Maccardi FM.** Chromosome 4 Workshop Summary: Sixth World Congress on Psychiatric Genetics, Bonn Germany 1998. *Am J Med Genet.* 1999; 88 (3): 224-228.