

Máster Universitario en Psicología General Sanitaria - Trabajo Fin de Máster

BASES GENÉTICAS DEL TRASTORNO BIPOLAR Y LA ESQUIZOFRENIA:
REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Presentado por: Claudia Severi

Tutora: Mar Casas Tello

Curso: 2024-2025

Convocatoria: Extraordinaria

Resumen

Este Trabajo de Fin de Máster presenta una revisión sistemática centrada en la identificación de variantes genéticas implicadas en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, con el objetivo de establecer similitudes y diferencias que contribuyan a mejorar el diagnóstico diferencial entre ambos trastornos. Dado que comparten una elevada heredabilidad y presentan solapamiento sintomatológico, resulta esencial clarificar qué variantes actúan como factores de riesgo comunes y cuáles son específicas de cada patología.

La búsqueda bibliográfica se realizó siguiendo las directrices PRISMA y el modelo PICOS, abarcando estudios en humanos adultos publicados entre 2015 y 2025, extraídos de PubMed, Scopus y Web of Science. Se incluyeron artículos en seis idiomas que cumplieran con criterios metodológicos rigurosos, excluyendo investigaciones con población infantil o geriátrica, estudios con modelos animales o sin grupo control, así como revisiones previas y ensayos clínicos.

Los resultados muestran que el trastorno bipolar se asocia principalmente con polimorfismos como rs1006737 en CACNA1C, rs10994415 en ANK3 y rs1344706 en ZNF804A. En la esquizofrenia, destacan genes como TCF4, NRG1 y regiones del MHC, así como CNVs de alto impacto como la duplicación 16p11.2 y la delección 22q11.2.

Se concluye que ambos trastornos presentan una arquitectura genética parcialmente solapada, aunque diferenciable, lo que podría orientar futuras estrategias diagnósticas y terapéuticas más precisas.

Palabras clave: esquizofrenia, trastorno bipolar, biomarcadores, diagnóstico diferencial, PRS

Abstract

This Master's Thesis presents a systematic review focused on identifying genetic variants involved in schizophrenia and bipolar disorder, aiming to establish similarities and differences that may contribute to improving the differential diagnosis between these two conditions. Given their high heritability and frequent symptom overlap, it is essential to clarify which variants act as shared risk factors and which are specific to each disorder.

The literature search was conducted following PRISMA guidelines and the PICOS framework, covering quantitative observational case-control studies conducted in adult human populations and published between 2013 and 2024. The databases PubMed, Scopus, and Web of Science were consulted, and studies published in six different languages were included, provided they met rigorous methodological standards. Studies involving participants under 18 or over 75, animal models, prior reviews, clinical trials, or those without between-group comparisons were excluded.

The findings indicate that bipolar disorder is primarily associated with polymorphisms such as rs1006737 in CACNA1C, rs10994415 in ANK3, and rs1344706 in ZNF804A. In schizophrenia, key genes include TCF4, NRGN, regions within the MHC, and high-impact CNVs such as the 16p11.2 duplication and the 22q11.2 deletion.

In conclusion, both disorders show a partially overlapping but distinguishable genetic architecture, which may help guide future diagnostic strategies and the development of more personalized therapeutic approaches.

Keywords: schizophrenia, bipolar disorder, biomarkers, differential diagnosis, PRS,

Índice De Figuras

Figura 1 Representación gráfica del modelo de vulnerabilidad-estrés.	2
Figura 2 Estimaciones de heredabilidad de 10 categorías diagnósticas amplias según cohorte demográfica	6
Figura 3 Descripción gráfica del SNP	8
Figura 4 Genome -Wide Association Studies (GWAS).....	9
Figura 5 Diagrama de flujo PRISMA	16

Índice De Tablas

Tabla 1 Análisis de calidad en estudios de Bipolaridad	18
Tabla 2 Análisis de calidad en estudios de esquizofrenia	21
Tabla 3 Análisis de calidad de variantes raras SZ.....	24
Tabla 4 Resultados variantes comunes asociadas al TB	25
Tabla 5 Resultados variantes comunes asociadas a la SZ	30
Tabla 6 Resultados variantes raras asociadas a la SZ	34

Índice de contenidos

1.	Marco teórico	1
		2
1.1.	Diferencias y similitudes entre bipolaridad y esquizofrenia.....	3
1.2.	Evaluación clínica de la esquizofrenia y del Trastorno Bipolar	4
1.3.	Heredabilidad	5
1.4.	Variantes genéticas	7
1.5.	Justificación de TFM	10
1.6.	Objetivos de la investigación	12
2.	Metodología	12
2.1.	Estrategia de búsqueda	12
2.2.	Criterios de inclusión y exclusión.....	13
2.3.	Criterios de elegibilidad	14
2.4.	Proceso de selección de los estudios.....	15
2.5.	Codificación de variables	17
2.6.	Evaluación de la calidad metodológica de los estudios	17
3.	Resultados	25
3.1.	Factores genéticos de susceptibilidad asociados con el TB	25
3.2.	Factores genéticos de susceptibilidad asociados con la SZ.....	30
3.3.	Variantes raras en SZ.....	34
3.4.	Los genes con riesgo al trastorno bipolar	36
3.5.	Variantes comunes en SZ	37
3.6.	Ánálisis de CNVs de esquizofrenia	38
4.	Discusión	39
4.1.	Limitaciones de la Revisión.....	42

4.2.	Implicaciones para la práctica clínica y futuras líneas de investigación	43
4.3.	Conclusiones	45
5.	Bibliografía	46

Listado De Abreviaciones

Abreviación	Significado
SZ	Esquizofrenia
BD	Bipolar Disorder
TB	Trastorno Bipolar
MDD	Trastorno Depresivo Mayor
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de un solo nucleótido)
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Edición 5)
TBI	Trastorno Bipolar I
TBII	Trastorno Bipolar II
GWAS	Genome-wide association study (Estudios de asociación de todo el genoma)
CNVs	Copy Number Variations (Variaciones en el número de copias)
TLP	Trastorno Límite de la Personalidad
LTCCs	L-type calcium channels (canales de calcio tipo L)
CD-CV	Common Disease - Common Variant (enfermedad común - variante común)
CD-RV	Common Disease - Rare Variant (enfermedad común - variante rara)
rs-fMRI	Resonancia magnética funcional en estado de reposo.
NMDA	N-metil-d-aspartato
AMPA	α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
mGluR3	Metabotropic glutamate receptor 3 (receptor metabotrópico de glutamato 3)
PFC	prefrontal cortex (corteza prefrontal)
G $\times$ E	Gene for Enviroment (gen por ambiente)

1. Marco teórico

La esquizofrenia es un trastorno mental grave y complejo que afecta a aproximadamente el 3,7‰ de la población (4,5‰ en hombres y 2,9‰ en mujeres). La diferencia en la prevalencia por género aumenta hasta los 50 años, lo que representa una aparición más temprana del trastorno en los hombres.

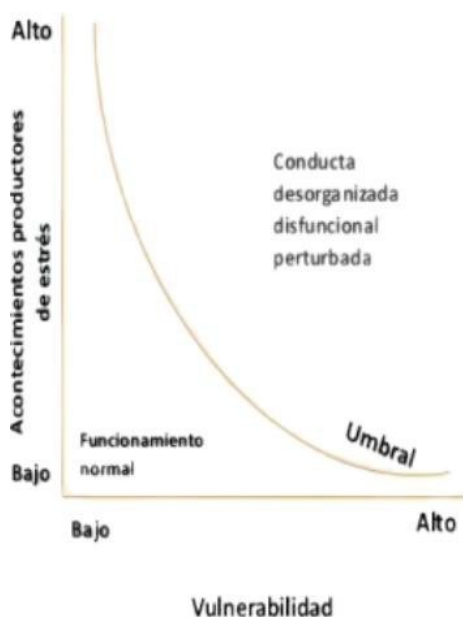
Se considera que la esquizofrenia suele aparecer entre el final de la adolescencia y el inicio de la edad adulta (Escudero y Johnstone, 2014). En la esquizofrenia, la función y la estructura de numerosas áreas del cerebro se ven alteradas. Las áreas clave a las que hay que prestar atención son la corteza prefrontal, la vía mesolímbica (dopamina), el hipocampo, la amígdala y el tálamo. El cambio en el sistema dopaminérgico puede ser el más destacado. En este sistema, la hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal parece ser un mediador de los síntomas negativos y cognitivos (déficits en el funcionamiento ejecutivo y procesamiento cognitivo), mientras que hay evidencia de hiperfunción dopaminérgica en el área mesolímbica asociada con los síntomas positivos (alucinaciones y delirios) del trastorno (Weinberger y Berman, 1988; Weinberger y Lipska, 1995; Davis et al., 1991).

Los síntomas de la esquizofrenia incluyen alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento y del lenguaje, y déficits en las funciones ejecutivas (Lúpták et al., 2021). El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) divide los síntomas en dos grandes categorías, positivos y negativos, siendo los síntomas positivos aquellos que representan fenómenos como alucinaciones y delirios, y los síntomas negativos aquellos que incluyen expresión emocional empobrecida, abulia o aislamiento social (Föcking et al., 2019). Para el diagnóstico, deben existir síntomas positivos, negativos o desorganizados durante al menos seis meses, con al menos un mes de síntomas psicóticos activos, según el DSM-5 (Lúpták et al., 2021).

El modelo de vulnerabilidad-estrés (Figura 1) es la explicación más elaborada de la etiología de la esquizofrenia y de los trastornos psicóticos como modelo integrado que incluye aspectos biológicos, genéticos, psicológicos y sociales (Zubin J. y Spring, 1977). La carga genética interactúa con factores ambientales, como traumas tempranos, estresantes psicosociales crónicos y complicaciones obstétricas. Como tal, la perspectiva integradora permite considerar el desarrollo de las consecuencias de la psicopatología también asociadas con la contribución de la variación genética con respecto a la psicopatología.

Figura 1

Representación gráfica del modelo de vulnerabilidad-estrés.



Nota: Adaptado de Vulnerability-A new view of schizophrenia por Zubin & Spring (1977).

Tal y como podemos observar en la figura 1, en el eje Y se representa la cantidad de estrés experimentado, y en el eje X se indica la probabilidad de desarrollar el trastorno. La curva refleja distintos niveles de predisposición biológica o psicológica a desarrollar el trastorno de la esquizofrenia. Así, cuanto mayor sea la vulnerabilidad individual, menor será la cantidad o intensidad de estrés necesaria para desencadenar la manifestación clínica del trastorno.

El trastorno bipolar (TB) es un tipo de trastorno del estado de ánimo muy complejo, tanto en términos clínicos como neurobiológicos, con una prevalencia global de aproximadamente el 2,4 % (Kerner, 2015). Clínicamente, el TB se caracteriza por ciclos de episodios alternantes con diferentes polaridades afectivas: episodios maníacos (o hipomaníacos) en un extremo y episodios depresivos en el otro (Gordovez y McMahon, 2020). Los episodios pueden variar desde hipomanía breve hasta manía con características psicóticas o depresión grave con riesgo de suicidio, por nombrar algunos (Kalcev et al., 2021). Durante los episodios maníacos, la persona experimenta un marcado aumento del estado de ánimo, con irritabilidad, aumento de la actividad, poca necesidad de dormir, grandiosidad y comportamientos de riesgo (Hara et al., 2023). Por el contrario, los episodios depresivos se caracterizan por síntomas adversos del estado de ánimo, como tristeza, pérdida de interés o placer en las actividades, fatiga y riesgo de suicidio (Gordovez y McMahon, 2020).

Desde una perspectiva neurobiológica, el trastorno bipolar se asocia con hiperactividad en las estructuras subcorticales (amígdala, hipocampo y tálamo) e hipoactividad en las regiones prefrontales (Green et al., 2007; Savitz y Drevets, 2009; Strakowski et al., 2012; Strakowski et al., 2005). También existe un desequilibrio de la neurotransmisión dopaminérgica caracterizado por hiperactividad durante los episodios maníacos e hipoactividad durante los episodios depresivos, lo que contribuye a la sintomatología cíclica del trastorno. Este patrón de activación dentro de las redes límbicas y frontales conduce a los cambios de humor, la impulsividad y las dificultades con la modulación emocional que caracterizan el trastorno.

El DSM-5 describe varios subtipos diagnósticos dentro del trastorno bipolar, siendo los más comunes el trastorno bipolar tipo I (TBI) y el trastorno bipolar tipo II (TBII) (McIntyre et al., 2020). La principal diferencia entre los dos tipos se refiere a la gravedad (es decir, el episodio maníaco) de los episodios del estado de ánimo. El trastorno bipolar tipo I debe cumplir con al menos un episodio maníaco, mientras que el trastorno bipolar tipo II requiere al menos un episodio depresivo mayor y un episodio hipomaníaco, pero nunca un episodio maníaco completo. Además, el DSM-5 considera que las personas que tienen episodios maníacos sin episodios depresivos previos cumplen los requisitos para un diagnóstico de trastorno bipolar I (O'Connell y Coombes, 2021).

1.1. Diferencias y similitudes entre bipolaridad y esquizofrenia

Históricamente, la esquizofrenia y el trastorno bipolar se han considerado entidades clínicas independientes basándose en una serie de consideraciones, entre las que se incluyen los indicadores diagnósticos de la sintomatología, el curso de la enfermedad y los antecedentes familiares. Si bien existe cierta neurobiología e información genética compartida en relación con aspectos de la SZ y el TB (por ejemplo, anomalías cerebrales y susceptibilidad genética), puede haber variaciones significativas en múltiples áreas, incluidos los síntomas, la fenomenología (o curso de la enfermedad) y la aparición de deficiencias funcionales y cognitivas, (Dacquino et al., 2015).

Las dificultades asociadas al diagnóstico diferencial de la SZ y el TB se deben principalmente a las similitudes en la sintomatología, junto con la variabilidad en la presentación clínica (Yamada et al., 2019). Por ejemplo, los síntomas psicóticos, como las alucinaciones y los delirios, están presentes en aproximadamente el 50 % de las personas con TB, lo que sugiere un solapamiento sintomático con la SZ y un posible solapamiento fisiopatológico subyacente (Kerner, 2015).

No hay una característica neuropsicológica específica que pueda distinguir claramente entre

la esquizofrenia (SZ) y el TB, sin embargo, se observan déficits neuropsicológicos más graves en la esquizofrenia (Parellada et al., 2017). Un patrón de disfunción cognitiva en personas con riesgo familiar o clínico de psicosis, así como en familiares de primer grado de pacientes con trastorno bipolar, sugiere que los factores tempranos del desarrollo neurológico podrían contribuir a los déficits cognitivos en ambos trastornos. El deterioro cognitivo previo al inicio de la enfermedad en la esquizofrenia y posiblemente en un subconjunto de pacientes con trastorno bipolar podría estar relacionado con influencias genéticas comunes en el desarrollo neurológico (Bortolato et al., 2015).

La SZ y el TB tienen bases neurobiológicas distintas, por este motivo, para comprender mejor las bases etiológicas, se investigan biomarcadores potenciales, como marcadores genéticos y otros marcadores biológicos que nos permitan encontrar diferencias entre ambos trastornos. En particular, el campo de la investigación genética ha aportado información importante que ha permitido describir los mecanismos de vulnerabilidad superpuestos y específicos de cada trastorno. En este sentido, los avances en los estudios de GWAS y los enfoques combinados genéticos, neuroanatómicos (neuroimagen) y funcionales están empezando a redefinir los límites de las categorías diagnósticas.

1.2. Evaluación clínica de la esquizofrenia y del Trastorno Bipolar

El diagnóstico de la SZ y el TB sigue basándose en una evaluación clínica exhaustiva que incluye entrevistas clínicas estructuradas, evaluaciones psicopatológicas y evaluaciones psicométricas. Existen pruebas estandarizadas para ambos trastornos, pero a veces se utilizan instrumentos comunes en contextos clínicos para verificar los síntomas superpuestos (lo que puede ser especialmente importante en la fase prodrómica o en manifestaciones clínicas atípicas). Debido a este solapamiento, el diagnóstico diferencial preciso puede resultar difícil, especialmente cuando el individuo presenta formas mixtas o síntomas fluctuantes (Phillips & Kupfer, 2013).

Aunque la presencia de síntomas psicóticos es más característica de la esquizofrenia, también puede aparecer en fases agudas del trastorno bipolar tipo I, lo que complica el diagnóstico diferencial (Chakrabarti, S., & Singh, N., 2022). La diferencia clave suele estar en la organización del discurso y la persistencia de los síntomas negativos o deterioro funcional más marcados en la esquizofrenia. Herramientas como la PANSS o la CGI se utilizan en ambos cuadros, pero su interpretación depende del contexto clínico, lo que evidencia la necesidad de criterios más objetivos. Además, los perfiles cognitivos también pueden solaparse, aunque las alteraciones son generalmente más intensas y persistentes en la esquizofrenia.

El trastorno bipolar es frecuentemente mal diagnosticado, y es especialmente frecuente su confusión con el trastorno depresivo mayor (MDD), o con la SZ (Shen et al., 2018; Kaya et al., 2023). Esto se debe a uno de los principales desafíos en el diagnóstico del TB, la similitud de sus episodios depresivos con los del MDD, ya que los episodios depresivos son más frecuentes y duraderos, mientras que los episodios de hipomanía pueden pasar inadvertidos o interpretarse como rasgos de personalidad (Regeer et al., 2015). Estos desafíos llevan a diagnósticos erróneos y, en consecuencia, a tratamientos inadecuados (Phillips & Kupfer, 2013). Además, los episodios de hipomanía pueden ser sutiles y pasar desapercibidos, interpretándose como fluctuaciones normales del estado de ánimo. Las fases mixtas, en las que coexisten síntomas depresivos y maníacos, complican aún más el diagnóstico clínico (Goodwin FK, Jamison KR, Ghaemi, 2007; Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA., 2003).

La variabilidad en la presentación clínica dificulta aún más el diagnóstico diferencial, ya que un paciente puede no presentar síntomas durante largos periodos y luego experimentar episodios que pueden confundirse con otros trastornos psiquiátricos, incluida la esquizofrenia. Esta presentación heterogénea y fluctuante aumenta el riesgo de diagnósticos erróneos y tratamientos inadecuados, con consecuencias negativas en el pronóstico funcional y clínico.

Ante estas limitaciones, se hace evidente la necesidad de avanzar hacia modelos diagnósticos más precisos, que complementen la evaluación clínica con herramientas objetivas.

1.3. Heredabilidad

La esquizofrenia (SZ) y el trastorno bipolar tienen una fuerte base genética, tal y como se ha identificado en estudios familiares, con gemelos y de adopción. La heredabilidad se refiere a la proporción de la variabilidad de un rasgo en una población que se debe a la variación genética entre los individuos de la población, sin ignorar el impacto del entorno. En cuanto a la esquizofrenia, se estima que la heredabilidad es del 60-85 %, y, de manera similar, para el trastorno bipolar, la estimación de la heredabilidad se sitúa también en el rango del 60 al 85 % (Escudero y Johnstone, 2014; Kalcev et al., 2021).

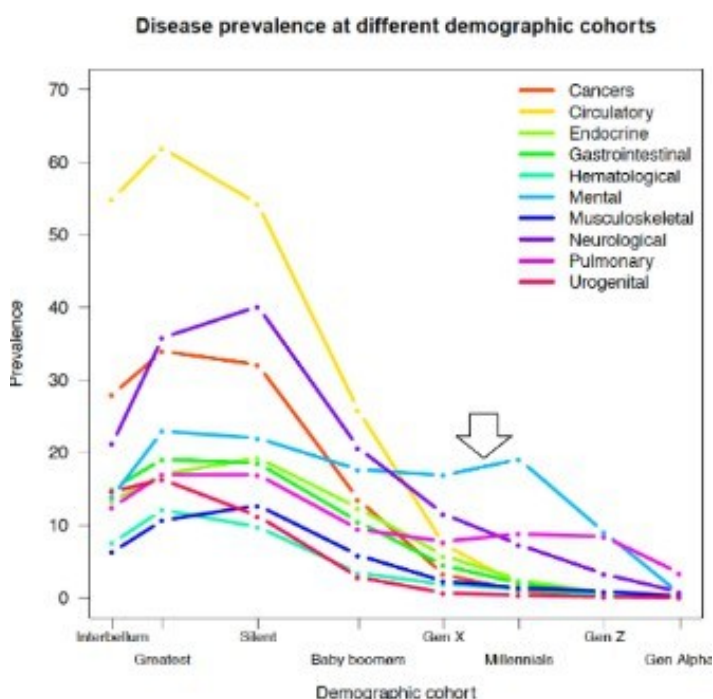
Los estudios en gemelos han sido fundamentales para reforzar el peso de la genética. Además, un meta-análisis de múltiples estudios, que reveló que los familiares de primer grado de personas con esquizofrenia tienen un riesgo elevado de padecer trastorno bipolar en comparación

con otros familiares, indica una asociación genética entre los trastornos (Yamada et al., 2019).

Este cambio es especialmente relevante en un ámbito en el que las personas con trastornos mentales presentan algunas de las estimaciones de heredabilidad más altas registradas, con una estimación media del 41 % y, en las últimas generaciones, incluso del 70 % (figura 2). Esta cifra es muy superior a la de otras enfermedades, como el cáncer, cuya heredabilidad media es de aproximadamente el 13 % (Athanasiadis et al., 2022). Esto debería animarnos a seguir avanzando en el estudio de los fundamentos genéticos de los trastornos psiquiátricos.

Figura 2

Estimaciones de heredabilidad de 10 categorías



Nota. Adaptado de Athanasiadis et al. 2022.

La alta heredabilidad de la esquizofrenia y de la bipolaridad ha motivado el estudio de la genética de estas enfermedades con el fin de proporcionar nuevos enfoques en la predicción y diagnóstico. Tanto la esquizofrenia como el trastorno bipolar son consideradas enfermedades poligénicas, es decir, no están causadas por una sola mutación (como ocurre en enfermedades monogénicas como la fibrosis quística), sino por la interacción de múltiples variantes genéticas de bajo efecto combinadas con factores ambientales, y esto sucede con todos los trastornos mentales y rasgos de la personalidad.

Los trastornos bipolares y la esquizofrenia son afecciones mentales complejas que resultan

de la intrincada interacción entre factores genéticos y ambientales (Robinson & Bergen, 2021). Diversos modelos de interacciones gen-ambiente (G×E) pueden explicar los escenarios de causalidad en la expresión de fenotipos psiquiátricos (Misiak et al., 2018). Estos incluyen situaciones donde la presencia tanto de factores genéticos como ambientales es necesaria para desencadenar la expresión del fenotipo.

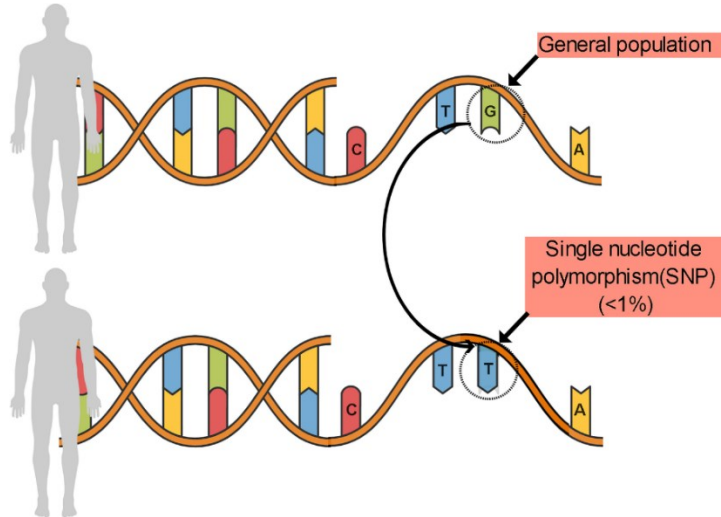
Robinson y Bergen (2021) analizan una amplia gama de factores ambientales en relación con estos trastornos, incluyendo la exposición prenatal a toxinas, infecciones virales, estrés psicosocial, trauma y abuso infantil. Por ejemplo, se han encontrado asociaciones entre la exposición prenatal al virus de la gripe y un mayor riesgo de esquizofrenia en la descendencia (Robinson & Bergen, 2021). La heterogeneidad metodológica y las limitaciones en la evaluación de estos factores ambientales subrayan la necesidad de futuros estudios que combinen datos genéticos y ambientales de manera más completa, posiblemente incluyendo la evaluación de procesos epigenéticos (Misiak et al., 2018).

1.4. Variantes genéticas

Uno de los avances más notables en genética ha sido la identificación de los polimorfismos de un solo nucleótido, o SNP, que son alteraciones en una sola «letra» del ADN en un sitio específico del genoma. Los SNP son extremadamente comunes en la población general (frecuencia alélica >1 %) y, aunque cada SNP puede tener un efecto muy pequeño sobre el riesgo de enfermedad, si hay muchos SNP en un perfil de riesgo genético, pueden predecir de manera significativa la predisposición a algunos trastornos psiquiátricos. La suma de los pequeños efectos individuales se puede calcular como una puntuación de riesgo poligénico (PRS), que resume la carga genética total de un individuo con respecto a una enfermedad multifactorial. Las PRS nos permiten comparar con la población general si una persona tiene un riesgo mayor o menor de desarrollar un trastorno, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar.

Figura 3

Descripción gráfica del SNP



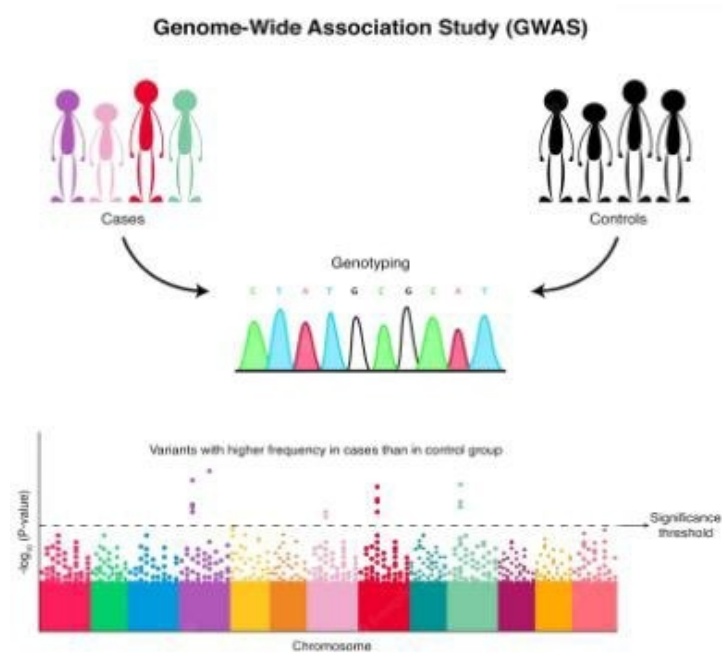
Nota. Adaptado de Lima, L.S., 2022.

Para identificar los SNP y calcular las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS), se utilizan los estudios de asociación del genoma completo, conocidos como GWAS. Estos estudios comparan el ADN de personas diagnosticadas con un trastorno específico con el de personas sin ese diagnóstico, con el objetivo de encontrar variantes genéticas comunes asociadas al trastorno. Los GWAS han permitido identificar cientos de SNP relacionados con diversos trastornos psiquiátricos. Aunque cada uno de estos SNP suele tener un efecto muy pequeño por sí solo, su análisis conjunto puede revelar patrones genéticos relevantes.

Una de las ventajas de los GWAS es que no requieren una hipótesis previa sobre qué genes podrían estar implicados. En lugar de ello, examinan todo el genoma de forma empírica, sin sesgos iniciales, lo que facilita el descubrimiento de nuevas regiones genéticas de interés clínico (Prata et al., 2019). Gracias a esta metodología, se ha demostrado que muchas de las variantes genéticas identificadas a través de GWAS están asociadas a un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar (Cattarinussi et al., 2023).

Figura 4

Genome -Wide Association Studies (GWAS)



Nota. Fuente: Julee Ashmead, Vecteezy (<https://www.vecteezy.com/vector-art/7508599-genome-wide-association-study-diagram>).

Además de los SNP, existen variantes del número de copias (CNV), que también pueden ser relevantes en los trastornos psiquiátricos. Las CNV son alteraciones estructurales del ADN que implican la duplicación o eliminación de grandes fragmentos del genoma. Aunque menos frecuentes que los SNP, pueden tener un impacto funcional significativo. Se ha observado una mayor prevalencia de CNV raras y de gran tamaño en personas con esquizofrenia en comparación con la población general (Rutkowski et al., 2017), afectando genes implicados en el desarrollo neurológico, la plasticidad sináptica y la señalización neuronal. Aunque también se ha postulado su implicación en el trastorno bipolar, su papel parece ser mucho menos marcado que en la esquizofrenia (Budde et al., 2017).

Estudios genéticos a gran escala (Haggarty et al., 2021) han confirmado la complejidad fenotípica y la arquitectura poligénica del trastorno bipolar, así como su solapamiento con otros trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia. Además, se ha demostrado que la heredabilidad basada en SNP varía entre subtipos de trastorno bipolar, siendo mayor en el tipo I (entre 0,25 y 0,35) que en el tipo II (entre 0,11 y 0,25) (Almeida et al., 2020), lo que sugiere diferencias genéticas estructurales entre ambas formas clínicas.

Existen dos modelos teóricos principales para explicar la base genética de la esquizofrenia: el modelo de "enfermedad común - variante común" (CD-CV), que plantea que múltiples variantes genéticas comunes de pequeño efecto se acumulan para aumentar el riesgo, y el modelo de "enfermedad común - variante rara" (CD-RV), que atribuye mayor peso a la influencia de variantes raras como las CNV, con efectos más significativos y mayor frecuencia en pacientes que en controles (Escudero & Johnstone, 2014). No obstante, una de las principales limitaciones del modelo CD-CV es que las variantes comunes identificadas hasta el momento solo explican una fracción del riesgo genético estimado, lo que justifica la necesidad de integrar ambos enfoques.

La evidencia integrada que comprende variantes genéticas comunes (por ejemplo, SNP) y variantes raras (por ejemplo, CNV) con aplicaciones como las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) y los estudios GWAS nos llevarán hacia la psiquiatría de precisión.

1.5. Justificación de TFM

El trastorno bipolar y la esquizofrenia comparten diferencias neurobiológicas considerables en las regiones del cerebro implicadas en la regulación emocional, la conectividad funcional y la plasticidad sináptica. Durante décadas, ambos trastornos existieron como entidades diagnósticas totalmente independientes. Sin embargo, los estudios que exploran la genética psiquiátrica han cambiado este marco al descubrir mecanismos moleculares compartidos y variantes genéticas que apuntan a una dimensión común de vulnerabilidad neurobiológica (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013; Smoller et al., 2019; Anttila et al., 2018). Estos hallazgos han puesto en tela de juicio los diagnósticos tradicionales basados exclusivamente en la observación fenomenológica clínica.

A pesar de esta creciente evidencia en la literatura científica, el diagnóstico de ambos trastornos sigue dependiendo únicamente de la evaluación clínica subjetiva, sin pruebas biológicas o neurofisiológicas específicas que puedan verificar objetivamente el diagnóstico; esta cuestión se complica aún más por la variabilidad cíclica de la presentación clínica, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad. Esta heterogeneidad clínica supone un obstáculo importante para el diagnóstico diferencial y aumenta el riesgo de un diagnóstico erróneo, lo que puede retrasar la intervención terapéutica adecuada.

En este contexto, existen sólidas razones para abandonar los diagnósticos subjetivos y pasar a modelos diagnósticos más precisos, que puedan complementar los juicios clínicos tradicionales

con herramientas objetivas basadas en la biología necesarias para el diagnóstico. En este sentido, la identificación de biomarcadores genéticos representa una de las vías más prometedoras para reorientar y perfeccionar el proceso de diagnóstico de estos trastornos. La integración de los marcadores genéticos en la práctica clínica habitual podría mejorar la fiabilidad del diagnóstico, permitir una identificación más temprana de las personas afectadas y conducir al desarrollo de intervenciones terapéuticas adaptadas a cada individuo en función de su biología, manteniendo así los principios de la psiquiatría de precisión.

Además de contribuir a una mejor comprensión de los mecanismos etiológicos subyacentes, este enfoque genético también proporciona una exploración más matizada y precisa de las diferencias biológicas entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Este enfoque sirve no solo para poner de relieve las limitaciones de los sistemas de diagnóstico actuales, que se basan únicamente en la sintomatología observable, sino también para proporcionar vías para una clasificación diagnóstica de estos trastornos que tenga en cuenta las diferencias biológicas de cada uno de ellos.

En el análisis de los estudios más recientes, a pesar de los importantes avances en genética psiquiátrica, sigue existiendo una clara laguna en la literatura científica actual: no existe una síntesis sistemática y comparativa que integre las variantes genéticas más relevantes implicadas en la esquizofrenia y el trastorno bipolar con el fin de realizar un diagnóstico diferencial. La mayoría de los estudios existentes examinan estos trastornos por separado o se centran en poblaciones específicas, genes individuales o hallazgos aislados. Esta fragmentación limita la capacidad de extraer conclusiones clínicamente aplicables.

Esta tarea se llevará a cabo mediante una revisión sistemática, centrada principalmente en estudios que han incorporado la secuenciación genómica, CNV y la metodología de PRS. Este enfoque metodológico tiene como objetivo contribuir a una comprensión global de los solapamientos y diferencias en los orígenes genéticos de ambos trastornos y evalúa críticamente su utilidad en términos de diagnóstico diferencial futuro, estratificación del riesgo y personalización de los planes de tratamiento para estos trastornos.

Por último, este trabajo fin de máster y sus objetivos se alinean con los siguientes Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), tal y como se recoge en la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas. En concreto, este proyecto cumple los objetivos descritos en el ODS 3: Salud y bienestar, gracias a sus posibles contribuciones a la creación de herramientas de diagnóstico más precisas y tempranas que pueden mejorar y promover la atención de la salud

mental, y en el ODS 9: Industria, innovación e infraestructura, al promover la aplicación de tecnologías innovadoras y enfoques de investigación avanzados en la atención sanitaria y la práctica clínica aplicada.

1.6. Objetivos de la investigación

1.6.1. Objetivos generales

El objetivo principal de este estudio es analizar la evidencia empírica disponible sobre la genética implicada en el desarrollo del trastorno bipolar y la esquizofrenia, identificando las áreas de solapamiento, así como las diferencias entre ambos a través de una revisión sistemática de la literatura científica existente.

Comprender mejor las diferencias y similitudes genéticas entre la bipolaridad y la esquizofrenia es fundamental para mejorar la precisión diagnóstica, reducir el riesgo de errores en la identificación de cada trastorno y optimizar las estrategias de tratamiento. Un diagnóstico más rápido y preciso permitirá intervenciones más eficaces y personalizadas, mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes.

1.6.2. Objetivos específicos

1. Identificar los marcadores genéticos asociados al desarrollo de la esquizofrenia y del trastorno bipolar.
2. Comparar las variantes genéticas implicadas en ambos trastornos para determinar cuáles son diferenciales y pueden utilizarse como biomarcadores en el diagnóstico diferencial.

2. Metodología

2.1. Estrategia de búsqueda

En enero de 2025, se emplearon las bases de datos Pubmed, Web of Science (WOS) y Scopus, para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica. La estrategia de búsqueda se diseñó utilizando términos clave DeCS/MeSH y combinaciones de términos con operadores booleanos.

La ecuación de búsqueda en el título y abstract para las bases de datos mencionadas fue ("bipolar disorder" OR "bipolar" OR "BD") OR ("schizophrenia") AND ("genes" OR "genetics" OR "gene expression" OR "genetic markers" OR "genomic markers" OR "gene coding" OR "genetic risk" OR "disease-associated genes" OR "gene variants"). Se aplicaron filtros para el idioma y el año de publicación de los artículos, seleccionando aquellos escritos en español, portugués, francés,

catalán, italiano o inglés, y publicados en los últimos 10 años.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Con la finalidad de seleccionar los estudios que forman parte de esta revisión sistemática, se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- El estudio se centra en la esquizofrenia, el trastorno bipolar o en ambos, y el diagnóstico de los participantes ha sido realizado por psiquiatras mediante instrumentos clínicos validados (entrevistas estructuradas como SCID y para población riesgo de esquizofrenia se usó FEPSY) basados en los criterios del DSM-5.
- La edad de los sujetos analizados debe estar entre 18-75 años, se descartan edades fuera de este rango debido a las particularidades de los procesos depresivos propios de la adolescencia y la senescencia.
- Estudios publicados en bases de datos científicas.
- Diseño de estudio incluidos son: Estudios de cohortes, estudios de casos y controles, Estudios transversales comparativos, estudios correlacionales con grupo control y estudios cuasi-experimentales con grupo control no aleatorizado.
- Publicado en los últimos 10 años (2015-2025). La búsqueda se limitó a esta franja de tiempo, dado que este periodo coincide con importantes avances en la genética psiquiátrica, como la generalización de los estudios GWAS de gran escala, el uso extendido de las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) y mejoras en las técnicas de secuenciación genómica (Ripke et al., 2014; Smoller et al., 2019). Además, esta acotación temporal permite asegurar la homogeneidad en los criterios diagnósticos utilizados, dado que la mayoría de estudios recientes emplean el DSM-5, vigente desde 2013.
- Estudios en los siguientes idiomas: inglés, español, catalán, portugués, francés e italiano con el fin de que el idioma no fuera una barrera para acceder a cualquier estudio de nuestro interés.
- Acceso abierto a la publicación del artículo.

Criterios de exclusión:

- Estudios con muestra adolescente, con muestra de personas mayores (>75) y de niños/as.
- Centrado en modelos animales.

- Comorbilidad con otros trastornos graves que no sean bipolaridad o esquizofrenia.
- Artículos que investigan los genes que reaccionan a la respuesta farmacéutica para estos trastornos.
- Se excluyeron publicaciones tipo: cualitativos, estudios de caso, revisiones teóricas, meta- análisis, ensayos clínicos (porque normalmente evalúan tratamientos) y estudios sin grupo control o con análisis dentro de un solo grupo clínico, así como estudios de caso, ya que el propósito era obtener datos más generalizables sobre muestras heterogéneas y amplias.

2.3. Criterios de elegibilidad

Para definir de forma sistemática y coherente la estrategia de búsqueda y los criterios de inclusión, se aplicó el marco PICOS (MethLEY et al., 2014). PICOS es un marco que permite estructurar los elementos clave de una revisión sistemática según cinco dimensiones básicas: población, intervención (o exposición), comparación, resultados y diseño del estudio.

P (Población): En este caso, la población de interés definida fue la de adultos, de entre 18 y 75 años, a los que se les había diagnosticado esquizofrenia, trastorno bipolar o ambos. Se eligió este rango de edad para que el sesgo no pudiera relacionarse con el desarrollo adolescente y el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, y para que fuera más evidente la homogeneidad diagnóstica y biológica.

I (Intervención o exposición): En este caso, la exposición era genética, en lugar de una intervención clínica. Se incluyeron estudios que examinaban variantes genéticas relacionadas con la esquizofrenia y el trastorno bipolar (por ejemplo, SNP, CNV, variantes raras o perfiles de riesgo poligénico (PRS)) utilizando cualquier combinación de GWAS, secuenciación genómica o análisis de expresión génica, etc.

C (Comparación): La comparación necesaria para este trabajo consistió en personas diagnosticadas con los trastornos y un grupo de control sin diagnóstico psiquiátrico. Esta comparación nos permite ver si ciertas variantes genéticas se reconocen más en las personas con esquizofrenia o trastorno bipolar que en el resto de la población general y, así, identificar una posible implicación etiológica.

O (Resultados): El resultado requerido, y el principal, fue la identificación de genes o regiones genómicas que tuvieran una asociación estadísticamente significativa con los trastornos estudiados. También se incluyeron la funcionalidad de los genes, la explicación de los autores sobre

su papel en el mecanismo neurobiológico y su discusión, así como su posible utilidad como biomarcadores para el diagnóstico o la predicción.

S (Diseño del estudio): Se dio preferencia a los diseños observacionales cuantitativos con mayores niveles de evidencia; estudios de cohortes con un grupo de comparación, estudios de casos y controles y estudios comparativos transversales con un grupo de comparación y estudios correlacionales con un grupo de comparación. Por lo tanto, omitimos los estudios cualitativos y cualquier estudio de caso único, los estudios de revisión teórica, los ensayos clínicos y los diseños sin grupo de comparación, lo que nos permite garantizar tanto la generalización como la solidez metodológica de los resultados.

2.4. Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección de los artículos se llevó a cabo mediante un proceso de búsqueda secuencial en cuatro etapas: identificación, selección, elegibilidad e inclusión, adoptado del modelo PRISMA, garantizando que se evaluara de forma sistemática la calidad metodológica y el enfoque temático de cada uno de los estudios. En la etapa de identificación, se encontraron un total de 7764 registros en las tres bases de datos científicas (a saber, PubMed, Scopus y Web of Science).

Tras la identificación, se eliminaron un total de 4561 duplicados utilizando la herramienta Rayyan. Además, las herramientas de automatización eliminaron otros 2214 registros, ya que se consideraron inadecuados al revisar los artículos y se comprobó que no eran relevantes en el título o en los resúmenes en relación con los términos clave definidos, ni establecían una relevancia clara con los objetivos de esta revisión. Por último, se eliminaron 430 registros por otros motivos: extracción manual de duplicados no detectados automáticamente, falta de resumen, idioma fuera de los criterios de inclusión o centrados en otros trastornos psiquiátricos no relacionados.

Esto dio lugar a la fase de selección. En total, se revisaron manualmente 559 registros en esta fase de selección. Como resultado, se excluyeron 14 artículos debido a la imposibilidad de acceder al texto completo y 12 artículos que eran revisiones sistemáticas o meta-análisis, lo que dio un total de 533 estudios que reunían los requisitos para la revisión del texto completo.

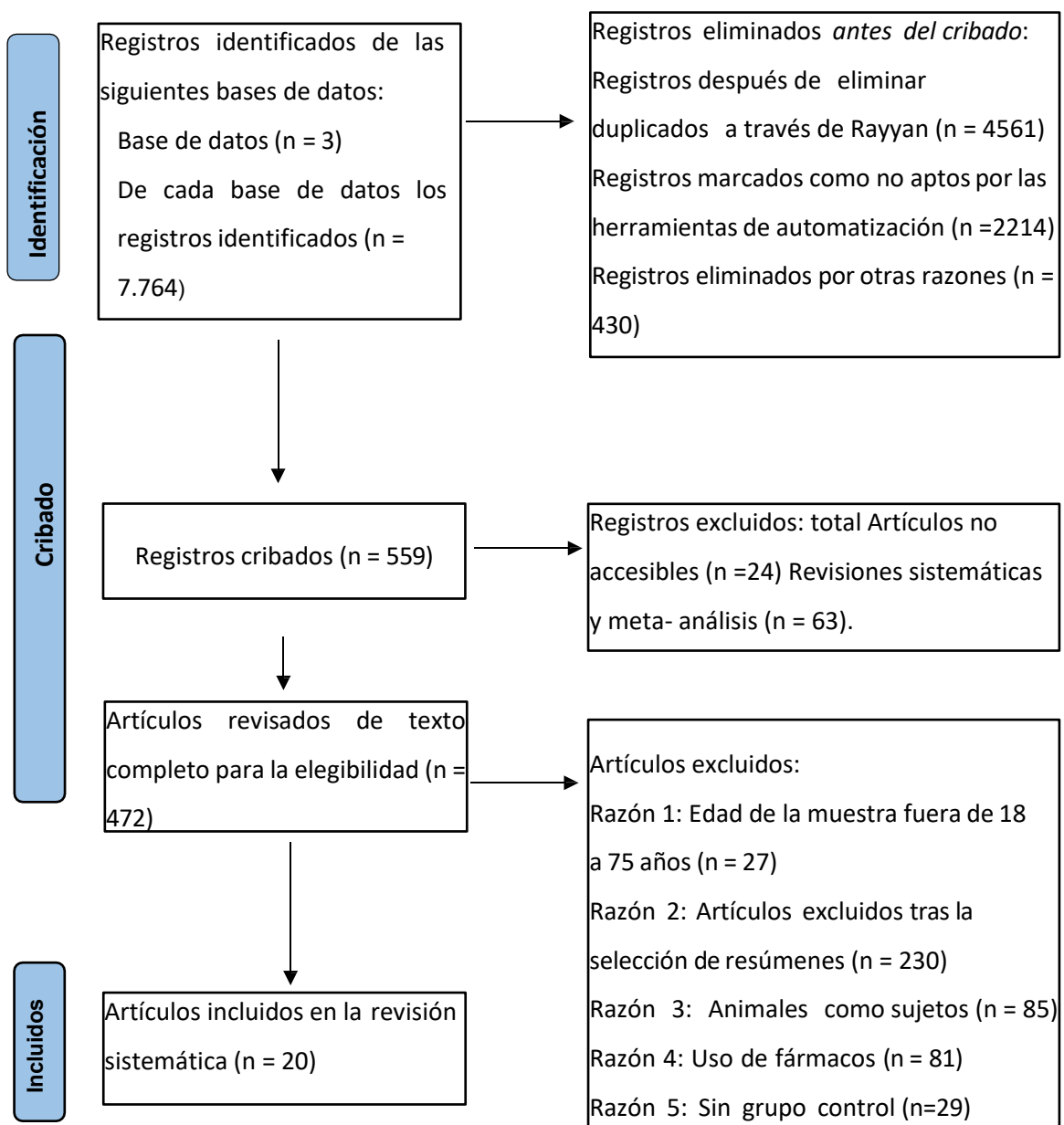
Durante la fase de elegibilidad, se examinaron minuciosamente los 533 artículos aplicando todos los criterios definidos previamente. Se excluyeron los siguientes estudios: 27 artículos basados en poblaciones de muestra fuera de los criterios de edad (18-75); 230 artículos se excluyeron porque no examinaban directamente los trastornos objetivo ni la base genética; 85

artículos se excluyeron por el uso de modelos animales; 81 artículos se excluyeron por el examen de fármacos; y, por último, se excluyeron 29 artículos que no utilizaban un grupo de control.

Una vez completada la fase de elegibilidad, se pasó a la fase de inclusión. Se seleccionaron un total de 20 artículos que cumplían adecuadamente todos los criterios metodológicos y temáticos. Los estudios incluidos se evaluarán en función de su implicación empírica para comprender las variantes genéticas implicadas en la esquizofrenia, el trastorno bipolar o ambos.

Figura 5

Diagrama de flujo PRISMA



2.5. Codificación de variables

Las variables de interés se definieron de forma operativa para facilitar su identificación en los estudios revisados:

- Esquizofrenia y Trastorno bipolar: que al menos apareciera uno de ellos o ambos evaluados a partir de instrumentos estandarizados como entrevistas SCID o PANSS basadas en el DSM-V, o a través del diagnóstico clínico de un psiquiatra basándose en el DSM-V. Usando como términos de búsqueda "(\"bipolar disorder\" OR \"bipolar\" OR \"BD\") OR (\"schizophrenia\")".
- Tipo de variante genética: SNP, Variante rara, CNV.
- Técnica utilizada en genética: GWAS, genoma completo, secuenciación genómica, genotipado, expresión génica.
- Resultados genéticos: que en los estudios se mencionasen los genes implicados, los SNPs y el alelo de riesgo, la función biológica y que apareciese una interpretación de los resultados por parte de los autores.

Las variables cualitativas fueron codificadas mediante categorías nominales; las cuantitativas, registradas en su valor original. Toda la codificación fue realizada manualmente tras la lectura completa de los estudios seleccionados.

2.6. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

A continuación, se realizó una evaluación de calidad de los artículos para poder identificar posibles sesgos, la validez, identificar sus fortalezas y limitaciones para poder tener unas conclusiones fiables en la presente revisión sistemática al asegurarnos de que los estudios tienen un nivel alto o moderado de calidad.

Se emplearon para la estimación de la calidad las siguientes herramientas:

- STROBE Checklist, para los estudios observacionales. Se utilizó para evaluar el diseño del estudio, la selección de participantes y la interpretación de los resultados, asegurando la transparencia y exhaustividad.
- Newcastle-Ottawa Scale, para los estudios de cohortes, casos y controles. Prestando atención a los grupos de estudio, la comparabilidad y la evaluación de los desenlaces para asegurar la validez externa y minimizar los sesgos. Estas herramientas posibilitaron realizar una evaluación rigurosa de la calidad de cada estudio, proporcionando una base sólida para la interpretación de los resultados.

Tabla 1*Análisis de calidad en estudios de Bipolaridad*

Ref.	Autor, año	Tipo de Estudio	Evaluación de Calidad	Resultado	Justificación
1	Uemura et al., 2016	Estudio de casos- controles	Newcastle Ottawa Scale	Alto	El estudio define claramente los grupos de casos y controles, aplicando criterios diagnósticos estandarizados. Se controlan variables de confusión y se utiliza una metodología adecuada para la detección de variantes genéticas.
2	Rao et al., 2017	Estudio de casos- controles	Newcastle- Ottawa Scale	Moderado	El estudio presenta una adecuada selección y definición de los grupos, aunque la representatividad poblacional es limitada. Se identifican ciertos riesgos de sesgo por no controlar todas las variables de confusión.
3	Liu, F., et al., 2019	Estudio observacion al transversal	STROBE Checklist	Alto	El estudio describe de forma clara el diseño, la selección de participantes, los criterios de inclusión y exclusión, y los métodos de análisis estadístico. Incluye una muestra relativamente adecuada para análisis genéticos y de conectividad funcional, realiza ajustes por edad y sexo, y emplea métodos de neuroimagen validados como la rs-fMRI.

4	Wang, X., et al., 2021	Estudio observacional	STROBE Checklist	Alto	El estudio describe adecuadamente el diseño caso-control, la selección de participantes y los análisis estadísticos, incluyendo el control por estratificación poblacional. Además, fortalece sus hallazgos mediante análisis funcionales complementarios, como expresión génica en tejido cerebral y correlaciones con fenotipos conductuales. Sin embargo, aunque la replicación en diferentes muestras añade solidez, el tamaño de algunas submuestras y la falta de validación clínica directa en ciertos controles pueden limitar parcialmente la validez externa de los resultados.
5	Pandey et al. (2015)	Estudio observacional post mortem	STROBE Checklist	Moderado	Describe correctamente el diseño y los métodos empleados para el análisis de expresión génica. Sin embargo, el tamaño de la muestra y la falta de datos clínicos detallados limitan la aplicabilidad y generalización de los resultados.
6	Darby et al. (2016)	Estudio observacional post mortem	STROBE Checklist	Alta	Cumple con la mayoría de los criterios del STROBE Checklist, con una adecuada descripción del diseño, métodos de secuenciación y análisis. La replicación en distintas regiones cerebrales refuerza la validez de los hallazgos, aunque algunos aspectos sobre antecedentes clínicos podrían haberse detallado más.

7	Wen et al. (2016)	Estudio observacional (casos y controles)	STROBE Checklist	Alta	Cumple con la mayoría de los criterios del STROBE Checklist, con una adecuada descripción del diseño, selección de participantes y análisis estadístico. La muestra es amplia y representativa, y se controlaron adecuadamente las posibles variables de confusión.
8	Mohammedi et al. (2015)	Estudio observacional (casos y controles)	STROBE Checklist	Moderada	Describe adecuadamente el diseño y los métodos, con una exploración específica del gen 5-HTTLPR. Sin embargo, la muestra fue limitada y no se observaron diferencias significativas en la frecuencia del alelo entre casos y controles, lo que limita la generalización de los resultados.
9	Chen, S., et al., 2015	Estudio observacional	STROBE Checklist	Alto	Cumple con la mayoría de los criterios del STROBE Checklist, con una descripción clara del diseño caso-control, criterios de inclusión y métodos de análisis genético, incluyendo pruebas de Hardy-Weinberg y análisis de haplotipos. Sin embargo, la ausencia de análisis funcionales y la significación estadística marginal de los resultados limitan la solidez de las conclusiones sobre el papel de TPH2 en la vulnerabilidad al trastorno bipolar

10	Overs et al. (2021)	Estudio observacional (casos y controles)	STROBE Checklist	Alta	Cumple con la mayoría de los criterios del STROBE Checklist, con una adecuada descripción del diseño, selección de participantes y análisis estadístico. La muestra es amplia y representativa, y se controlaron adecuadamente las posibles variables de confusión.
----	---------------------	---	------------------	------	---

Tabla 2

Análisis de calidad en estudios de esquizofrenia

Ref.	Autor, año	Tipo de Estudio	Evaluación de Calidad	Resultado	Justificación
1	Fu et al. (2020)	Estudio observacional (casos y controles)	STROBE Checklist	Alta	Describe de forma adecuada el diseño y los métodos, con diferencias significativas en la expresión periférica de DISC1 entre pacientes y controles. Justificación molecular sólida y consistencia con hallazgos previos.
2	Mostaid et al. (2017)	Estudio observacional	STROBE Checklist	Moderada	Adecuado diseño y descripción de métodos. Muestra relativamente pequeña, pero resultados relevantes sobre isoformas de NRG1 en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina.

3	Li J., et al., 2020	Estudio observacional (casos y controles)	Newcastle- Ottawa Scale	Alta	El estudio fue bien diseñado y reportado, con muestras independientes, controles bien definidos y uso de métodos genéticos estandarizados. Se aplicó un análisis estadístico adecuado, incluyendo correcciones por múltiples pruebas. Se ajustaron variables relevantes como sexo y edad, y no se detectaron sesgos de selección o medición relevantes.
4	Zhang et al. (2015)	Estudio observacional (casos y controles)	STROBE Checklist	Alta	Describe correctamente el diseño y análisis, relacionando el polimorfismo rs3782206 de NOS1 con activación y conectividad prefrontal reducida en pacientes con esquizofrenia. Muestra adecuada y consistencia teórica.
5	Xie et al. (2018)	Estudio observacional (casos y controles)	STROBE Checklist	Alta	Buena descripción del diseño, análisis de la expresión génica y validación en múltiples poblaciones. Apoya la implicación de CACNA1I en la fisiopatología de la esquizofrenia.

6	Guo et al. (2016)	Estudio observacional (casos y controles)	STROBE Checklist	Alta	Adecuada descripción del diseño del estudio, criterios de selección de casos y controles, y aplicación rigurosa de análisis genético con control de confusión. Presenta hallazgos estadísticamente significativos y relevantes, contribuyendo con evidencia original al papel de ANK3 en la esquizofrenia. Bien estructurado y reportado según los estándares STROBE.
7	Nie et al. (2021)	Estudio observacional (in vitro + humanos)	STROBE Checklist	Alta	Describe adecuadamente la metodología combinando análisis en sangre y modelos celulares. Evidencia de coexpresión de EGR3 y RELN y su relevancia para esquizofrenia. Metodología robusta y replicabilidad.
8	Chang et al. (2015)	Estudio observacional de tipo caso-control	Newcastle- Ottawa Scale	Alta	El estudio de Chang et al. (2015) cumple con todos los criterios de la Newcastle–Ottawa Scale para estudios de caso-control y puede considerarse de alta calidad metodológica, especialmente por su diseño, tamaño muestral, control de variables y método de genotipado.

Tabla 3*Análisis de calidad de variantes raras SZ*

Ref.	Autor, año	Tipo de Estudio	Evaluación de Calidad	Resultado	Justificación
1	Monks et al. (2015)	Estudio de casos- controles	Newcastle-Ottawa Scale	Alto	El estudio utiliza una cohorte bien definida y ajusta por posibles confusores, con una evaluación robusta de los desenlaces. Se aplican criterios diagnósticos estandarizados y se emplean instrumentos psicométricos validados para medir los síntomas y rasgos esquizotípicos.
2	Rees et al. (2015)	Estudio de casos y controles	Newcastle-Ottawa Scale	Alto	El estudio analiza variaciones en las CNVs en 15 loci asociados a esquizofrenia, comparando una gran cohorte de casos y controles. La selección de participantes es clara, con criterios diagnósticos bien definidos y métodos genotípicos estandarizados. Se ajustan factores de confusión y se aplican análisis estadísticos robustos. La muestra es representativa y el estudio ofrece una evaluación sistemática del impacto de CNVs raros en el riesgo de esquizofrenia.

3. Resultados

3.1. Factores genéticos de susceptibilidad asociados con el TB

Tabla 4

Resultados variantes comunes asociadas al TB

Autor, año	Diseño	Muestra (N)	Gen	Resultados
Liu, F., et al., 2019	Diseño: Transversal cuantitativo. Uso de rs- fMRI. Objetivo: investigar los mecanismos de cómo el gen CACNB2 influye en los circuitos límbicos hipocampo-corticales en pacientes con TB.	N = 202 TBI = 31 TBII = 38 CS = 133 Origen = Shenyang, China, etnia Han	CACNB2 Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Beta 2.	Se encontró que los pacientes con TB portadores del alelo de riesgo A (adenina) del SNP rs11013860 en el gen CACNB2 mostraron mayor conectividad funcional entre el hipocampo y la corteza prefrontal, en comparación con controles. Estos hallazgos sugieren que esta variante genética puede influir en la conectividad cerebral anómala observada en el TB, especialmente la memoria, atención y regulación emocional.
Takuji Uemur a, Marty Green &	Diseño: Transversal cuantitativo. Extracción de linfoblastos a partir	N = 245 TBI = 150	CACNA1C	Se demostró que el SNP rs1006737 en el gen CACNA1C está significativamente asociado con el TBI, afectando circuitos cerebrales implicados en la regulación emocional.

	de muestras sanguíneas y medición de calcio intracelular.	TBI = 65 MDD = 30 CS = 70	Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C.	- Los pacientes TB portadores del alelo de riesgo A (adenina) mostraron mayores niveles de calcio intracelular en comparación con controles, lo que sugiere una disfunción en la señalización del calcio.
	Objetivo: investigar la relación entre el gen CACNA1C y la fisiopatología del TBI, centrándose en la disregulación del calcio intracelular.	Origen = Kyoto, Japón	Este codifica una subunidad de canales de calcio dependientes de voltaje, esenciales para la neurotransmisión y la plasticidad sináptica.	
Rao, S., et al., 2017	Diseño: estudio mixto, cuantitativo, transversal, caso-control, pero una segunda parte del estudio con meta-análisis.	N = 2617 TBI = 1274 CS = 1343 Origen = China	ZNF804A Zinc Finger Protein 804A El gen ZNF804A ha sido uno de los primeros en asociarse con el riesgo genético de trastorno bipolar.	En comparación con los controles sanos, el alelo T (timina) del SNP rs1344706 en el gen ZNF804A mostró una asociación marginalmente significativa con el trastorno bipolar (P = 0,028), lo que sugiere una diferencia estadística modesta entre pacientes y controles.
	Objetivo: explorar la asociación entre el polimorfismo rs1344706 del gen ZNF804A y la susceptibilidad al TB y la SZ.			

Pandey GN, et al., 2015	Diseño: estudio transversal comparativo.	N = 59	GSK3B	Estudios post mortem muestran una alteración específica de su expresión en ciertas regiones cerebrales de personas con trastorno bipolar, pero no en esquizofrenia.
	Objetivo: estudiar marcadores moleculares de la vía Wnt en cerebros postmortem como indicadores del TB.	TB = 19 SZ = 20 CS = 20 Origen = USA	Glycogen Synthase Kinase 3 Beta. El gen GSK3B, implicado en la vía Wnt, regula procesos clave como la plasticidad neuronal, el estado de ánimo y la respuesta al estrés.	- Esta disfunción podría afectar el equilibrio de proteínas como GSK-3 β y β -catenina, alterando la comunicación celular y contribuyendo a la fisiopatología del TB.
Darby, M. M., Yolken, R. H., & Sabunciyan, S., 2016	Diseño: Cuantitativo transversal, observacional.	N = 157	FKBP5	En personas con TB, se ha observado una mayor expresión de FKBP5 en el hipocampo y la corteza orbitofrontal, en comparación con controles sanos.
	Objetivo: Identificar conjuntos de genes con cambios consistentes en la expresión génica en cerebros postmortem relacionados con TB, SZ y MDD.	TB = 47 SZ = 48 CS = 47 Origen = Caucásico (USA).	FKBP Prolyl Isomerase 5. Este gen regula la sensibilidad del sistema de respuesta al estrés a través de su acción sobre los receptores de glucocorticoides.	Esta sobreexpresión podría alterar el funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), favoreciendo una respuesta al estrés prolongada o disfuncional, lo que contribuiría a la vulnerabilidad al trastorno.

Zujia Wen, et al., 2016	Diseño: Cuantitativo transversal.	N = 4896	NRG1	- Se encontraron asociaciones significativas con la SZ para los SNPs rs4236710 (p-valor = 0.015) y rs4512342 (p-valor = 0.03) en comparación con CS.
		TB = 1344 SZ = 1248 MDD = 1056 CS = 1248 Origen = China, etnia Han	Neuregulin 1 codifica una glicoproteína de membrana que facilita la comunicación entre neuronas y participa en la formación de sinapsis y la mielinización.	- Para el MDD, el SNP rs2919375 mostró una asociación significativa (p-valor = 0.0004). - Ningún SNP individual mantuvo una asociación significativa con el TB después de la corrección de Bonferroni.
Sahar Mohammadi, et al., 2015	Diseño: Cuantitativo, transversal y observacional	N = 325	5-HTTLPR	- El alelo corto (S) se asocia con una menor recaptación de serotonina y un mayor riesgo de trastorno bipolar, especialmente en formas de inicio en la edad adulta.
		TBI = 152 CS = 172 Origen = Kurdos, oeste de Irán.	Serotonin-transporter-linked polymorphic región regula la actividad del gen encargado de transportar serotonina	- Esta alteración (del sistema serotoninérgico) podría afectar la regulación emocional.

Wang, X., et al., 2021	Diseño: Cuantitativo transversal. Medición de disfunción cognitiva (DC) con RBANS.	N = 1 183 TB = 572 CS = 611 Origen = china, etnia Han.	CREB1 CAMP Responsive Element Binding Protein 1. El CREB1 participa en funciones celulares fundamentales, como la regulación del ritmo circadiano.	- El alelo G (guanina) en el SNP rs10932201 fue significativamente mayor en pacientes con TB (41.8%) que en los CS (37.2%), p-valor de 0.02. - Asociación del SNP rs10932201 con la Disfunción Cognitiva en Pacientes con TB (p-valor = 0.003). Su alelo de riesgo está asociado a una menor expresión de CREB1 en cerebro, afectando funciones cognitivas..
Chen, S., et al., 2015	Diseño: Cuantitativo transversal y observacional. Objetivo: Evaluar asociación entre SNPs en TPH2 y el TB, para comprender el rol de la síntesis de serotonina en la susceptibilidad al TB.	N = 1013 TB = 506 CS = 507 Origen = China, etnia Han.	TPH2 Tryptophan hydroxylase 2 codifica una enzima esencial para la síntesis de serotonina (5HT) en las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe.	Las SNPs de este gen rs1386486 y rs1872824 se han asociado con el trastorno bipolar en población china Han. Estas alteraciones podrían afectar los niveles de serotonina y, con ello, funciones como la regulación del estado de ánimo y la impulsividad. Además, se ha observado una mayor expresión de TPH2 en la corteza prefrontal dorsolateral de pacientes bipolares.

3.2. Factores genéticos de susceptibilidad asociados con la SZ

Tabla 5

Resultados variantes comunes asociadas a la SZ

Autor, año	Diseño y objetivos	Muestra (N)	Genes	Función/relación con el SZ
Fu, X., <i>et al.</i> , 2020	Diseño: Cuantitativo transversal comparativo, (longitudinal después de 12 semanas). Objetivo: Determinar si los niveles de expresión del gen DISC1 en sangre periférica difieren entre pacientes con SZ y CS.	N= 80 SZ = 32 CS = 48 Origen = China, etnia Han de la provincia de Shanxi.	DISC1 Disrupted-in-schizophrenia 1 El gen DISC1 está implicado en la neurogénesis, la migración neuronal y la función sináptica.	Su sobreexpresión en pacientes con SZ no tratados y mantenida tras el tratamiento sugiere que podría actuar como biomarcador estable del trastorno, posiblemente vinculado a la desregulación dopaminérgica, característica conocida de la esquizofrenia.

Li, J., et al., 2020.	Diseño: Cuantitativo, observacional, transversal, estudio caso-control en dos fases independientes. Test de modalidades de dígitos y símbolos (SDMT). Objetivo: Revalidar la asociación entre variantes específicas de DTNBP1 y el riesgo de SZ.	N= 2708 SZ = 1559 CS = 1149 Origen = China, etnia Han	DTNBP1 Dystrobrevin binding protein 1 La disfunción de DTNBP1 puede alterar la comunicación neuronal, especialmente en vías dopaminérgicas y glutamatérgicas, contribuyendo al riesgo de SZ.	- Este estudio encontró una asociación del SNP rs4712253 del gen DTNBP1 con la SZ. - Se observó una asociación significativa del SNP rs9464793 con los síntomas positivos en pacientes con SZ. - El SNP rs1011313 se asoció significativamente con síntomas de hostilidad y con el rendimiento en el test SDMT en pacientes con SZ.
Md., Shaki Mostaid, et al., 2017	Diseño: Cuantitativo transversal y observacional. Objetivo: Evaluar si niveles de expresión de distintas isoformas de NRG1 mRNA difieren entre pacientes con SZ y controles sanos.	N= 128 SZ = 71 CS = 57 Origen = Caucásicos de Australia y Reino Unido.	NRG1 - Neuregulin 1 El gen NRG1 y su receptor ERBB4 participan en el desarrollo y la comunicación neuronal. Alteraciones en esta vía se han relacionado con la SZ.	En este estudio encontraron que niveles elevados de isoformas de NRG1 que se asocian con una aparición más temprana del trastorno. La disminución de NRG1 tipo III podría vincularse con la progresión de la enfermedad y la gravedad de los síntomas positivos.

Zhang et al., 2015	Diseño: El estudio es observacional, cuantitativo, transversal y estudio casos- controles; integra dos fases: evaluación conductual y fMRI.	N= 1300 SZ= 580 CS= 720 Origen= China, etnia Han.	NOS1 Nitric Oxide Synthase 1 NOS1 participa en la producción de óxido nítrico, un neurotransmisor clave en la plasticidad sináptica.	Una variante genética en este gen con la base T (timina) se ha asociado con: - menor activación de la corteza prefrontal y peor rendimiento en atención y memoria de trabajo, - con rasgos como la impulsividad y la agresividad, lo que podría aumentar la vulnerabilidad a la esquizofrenia.
Xie, Y., et al., 2018	Diseño: Cuantitativo transversal. Objetivo: Investigar si variantes genéticas en la señalización de calcio neuronal (CACNB2, CACNA1C y CACNA1I) se asocian con la SZ.	N= 3212 SZ= 1615 CS= 1597 Origen= China, etnia Han.	ACNA1I Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 CACNA1I codifica una subunidad de canales de calcio tipo T en el cerebro.	La variante rs4522708 se ha asociado con esquizofrenia, y se ha observado una mayor expresión de este gen en pacientes. Estos hallazgos refuerzan el papel de la señalización del calcio en las alteraciones neuronales del trastorno.

Guo, et al., 2016	Diseño: Cuantitativo transversal y observacional.	N= 1999	ANK3	Variantes como rs958852, rs10994336, rs10994338 y rs4948418 se han asociado con riesgo de esquizofrenia.
		SZ= 499	Ankyrin 3	
	Objetivo: Evaluar si 13 polimorfismos (SNPs) del gen ANK3 están asociados con el riesgo de esquizofrenia.	CS= 500		
		Origen= China del norte, etnia Han.	ANK3 codifica para la proteína Anquirina-G, que tiene un papel crucial en la organización de la membrana y la estabilización de los canales iónicos en las neuronas.	Sin embargo, una combinación específica de tres de ellas (rs10994336, rs10994338 y rs4948418) parece reducir ese riesgo, lo que indica que el efecto de ANK3 depende del patrón genético.
Nie F, et al., 2021	Diseño: Un estudio experimental in vitro, cuantitativo y observacional ex vivo.	N= 80	EGR3	- Su sobreexpresión activa el gen RELN, que regula procesos como la migración y maduración neuronal.
		SZ= 40	Early Growth Response 3	- Ambos genes muestran menor expresión en sangre y corteza prefrontal de personas con esquizofrenia, lo que sugiere una disfunción conjunta que podría contribuir al trastorno y actuar como biomarcador periférico.
	Objetivo: Determinar el rol funcional de EGR3 como factor de riesgo en la SZ.	CS= 40	EGR3 es un factor de transcripción implicado en el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica	
		Origen= China, etnia Han		

Chang, M., et al., 2015.	Diseño: Observacional, cuantitativo, caso-control transversal. Comparación de frecuencias genotípicas.	N= 3404 SZ= 1515 CS= 2289	GRM3 Glutamate Metabotropic Receptor 3	La variante rs12704290 se ha encontrado con mayor frecuencia en personas con esquizofrenia y se asocia con mayor dificultad en tareas de flexibilidad cognitiva, lo que sugiere un vínculo entre esta alteración genética, el riesgo del trastorno y sus síntomas cognitivos.
	Objetivo: Evaluar si el polimorfismo rs10761482 del gen GRM3 está asociado con el riesgo de esquizofrenia.	Origen= Uygur de Xinjiang, China	El GRM3 regula el sistema glutamatérgico, clave para la memoria y el aprendizaje.	

3.3. Variantes raras en SZ

Tabla 6

Resultados variantes raras asociadas a la SZ

Autor, año	Diseño y objetivos	Muestra (N)	Variante rara, CNVs	Resultados: Función/relación con el SZ
Stephen Munks, et al., 2015	Diseño: transversal, cuantitativo y observacional. El Kings Schizotypy Questionnaire (KSQ) evalúa personalidad esquizotípica. Objetivo: examinar si el	N= 83 SZ = 108 (18 con 22q11.2DS y 90 sin 22q11.2DS). CS= 316 Origen= Caucásicos, 41	Deleción 22q11.2. La deleción de este cromosoma representa el segundo mayor riesgo genético conocido para la SZ (Rutkowski et al., 2017), con una	Las personas con esta deleción pero sin esquizofrenia presentan altos niveles de rasgos esquizotípicos, lo que respalda su papel como marcador de vulnerabilidad genética al desarrollo de psicosis.

	fenotipo de la SZ en individuos con síndrome de delección 22q11.2 es distinto de la SZ en personas sin delección.	participantes de Reino Unido y 42 de Irlanda.	prevalencia de trastornos psicóticos del 29%, incluyendo un 22% con diagnóstico SZ.	
Elliott Rees, et al., 2015	Diseño: Cuantitativo, transversal. Objetivo: determinar la contribución de las CNVs en 15 loci previamente asociados con la esquizofrenia.	N= 13,198 SZ (con 16p11.2) = 6882 CS= 6316 Origen= 91.4%, eran de ascendencia europea.	Duplicación 16p11.2 La duplicación en 16p11.2 es uno de los CNVs con mayor poder predictivo para la esquizofrenia según este estudio. Esta duplicación también es uno de los factores de riesgo más fuertes para el trastorno del espectro autista.	En este estudio se descubrieron 5 CNVs estadísticamente significativos: Delecciones en NRXN1, 1q21.1, 15q11.2, 22q11.2 y duplicación en 16p11.2. Esta última tiene la asociación más fuerte con SZ encontrada en el estudio. Presenta un valor de $P = 2.3 \times 10^{-8}$ en la muestra independiente y un odds ratio (OR) superior a 11, lo que indica que las personas portadoras de esta duplicación tienen más de 11 veces más riesgo de desarrollar SZ en comparación con la población general.

3.4. Los genes con riesgo al trastorno bipolar

Si atendemos a la tabla 4 observamos que 9 estudios genéticos revisados han revelado variantes específicas que podrían aumentar la susceptibilidad al TB. Las muestras de los estudios oscilaron entre 59 y 4896 participantes, con predominio de poblaciones de etnia Han china. El diseño transversal fue el más frecuente, y todos los estudios emplearon criterios diagnósticos clínicos estandarizados.

Tres estudios evaluaron genes implicados en la señalización del calcio. Liu et al. (2019) investigaron el SNP rs11013860 del gen CACNB2 en una muestra de 202 participantes y encontraron una mayor conectividad funcional en pacientes con TB portadores del alelo de riesgo. Uemura, Green y Warsh (2015) analizaron el SNP rs1006737 del gen CACNA1C y reportaron una asociación significativa con TB tipo I, observando además niveles elevados de calcio intracelular en pacientes. Por su parte, Wang et al. (2021) encontraron que el alelo G del SNP rs10932201 del gen CREB1 era más frecuente en pacientes con TB y se asociaba con disfunción cognitiva, en una muestra de 1183 sujetos.

Cinco de los nueve estudios sobre bipolaridad abordaron genes relacionados con la neurotransmisión serotoninérgica o dopaminérgica. Chen et al. (2015), en una muestra de 1013 participantes, reportaron que los SNPs rs1386486 y rs1872824 del gen TPH2 se asociaban significativamente con TB. Mohammadi et al. (2015) encontraron que el alelo corto (S) del polimorfismo 5-HTTLPR se asociaba con un mayor riesgo de TB, especialmente en adultos. Overs et al. (2021) evaluaron el gen DRD2 en una muestra de 145 personas e identificaron diferencias en el rendimiento cognitivo en función del genotipo, aunque no se encontró una relación directa con el diagnóstico. En el mismo estudio de Liu et al. en 2019 sobre CACNB2, se observaron también implicaciones funcionales que podrían vincularse con vías dopaminérgicas, aunque no se evaluó DRD2 directamente.

Dos estudios post mortem exploraron alteraciones en la expresión génica en regiones cerebrales específicas. Con una muestra de 59 cerebros Pandey et al. (2015), informaron una disfunción en la expresión del gen GSK3B en personas con TB. Darby et al. en 2016, en una muestra de 157 individuos, hallaron una sobreexpresión del gen FKBP5 en el hipocampo y la corteza orbitofrontal en pacientes con TB, en comparación con controles.

En un estudio con 2617 participantes, evaluaron el SNP rs1344706 del gen ZNF804A y encontraron una asociación marginalmente significativa con TB (Rao et al., 2017). Por su parte, Wen et al. (2016) analizaron el gen NRG1 en una muestra amplia con varios grupos diagnósticos (TB, SZ, MDD, CS) y reportaron asociaciones significativas con SZ y MDD, pero no

con TB tras la corrección estadística.

En resumen, los doce estudios incluidos muestran asociaciones entre el trastorno bipolar y variantes genéticas en genes relacionados con la señalización del calcio (CACNB2, CACNA1C, CREB1), la neurotransmisión serotoninérgica (TPH2, 5-HTTLPR) y la regulación del eje del estrés (FKBP5, GSK3B). Otras investigaciones examinaron genes como ZNF804A, con resultados marginales, o NRG1, sin asociaciones significativas con TB. En conjunto, nueve estudios encontraron asociaciones significativas o marginales con el diagnóstico, mientras que tres no reportaron resultados concluyentes. La mayor parte de los hallazgos proviene de estudios realizados en población asiática, lo cual debe tenerse en cuenta en la interpretación global de los resultados.

3.5. Variantes comunes en SZ

Si atendemos a la tabla 5, la revisión incluyó ocho estudios que exploraron la asociación entre variantes genéticas comunes y el diagnóstico de esquizofrenia. Las muestras oscilaron entre 80 y 3404 participantes, con un total combinado de más de 11.000 sujetos. En siete de los ocho estudios, las poblaciones eran mayoritariamente de etnia Han china, y en uno, de origen caucásico (Mostaid et al., 2017). En todos los casos se utilizó un diseño cuantitativo, transversal y observacional de tipo caso-control, y se aplicaron criterios diagnósticos estandarizados.

En relación con la composición de las muestras, la mayoría de los estudios no especificó el sexo de los participantes, aunque en aquellos que lo hicieron se observó un predominio masculino. Las edades de los sujetos estudiados variaron aproximadamente entre los 18 y los 65 años. Todos los estudios compararon participantes con diagnóstico de esquizofrenia (SZ) frente a controles sanos (CS), y algunos incorporaron medidas neuropsicológicas o pruebas complementarias de imagen o expresión génica.

En el 62,5 % de los estudios revisados (5 de 8), se hallaron diferencias significativas en la expresión génica entre pacientes con SZ y controles sanos. Por ejemplo, en el estudio de Fu et al. (2020) se reportaron niveles más altos de expresión periférica del gen DISC1 en los pacientes. Por otro lado, Mostaid et al. (2017) observaron una mayor expresión de ciertas isoformas del gen NRG1, mientras que Nie et al. (2021) identificaron una menor expresión del gen EGR3 y su diana RELN en sangre y tejido cerebral. Asimismo, se encontró una mayor expresión del gen CACNA1I en pacientes con SZ (Xie et al., 2018), y Zhang et al. (2015) relacionaron una variante de NOS1 con patrones alterados de activación prefrontal.

En relación con la frecuencia de asociación genética, todos los estudios incluidos reportaron al menos una variante significativamente asociada con el diagnóstico de esquizofrenia. El gen DTNBP1 fue examinado en una muestra de 2708 personas, hallándose varias asociaciones significativas con síntomas clínicos y rendimiento cognitivo (Li et al., 2020). El gen GRM3, estudiado en una muestra de 3404 individuos, también presentó una asociación significativa con la esquizofrenia (Chang et al., 2015). En el caso de ANK3 (Guo et al., 2016), reportaron múltiples variantes asociadas con el diagnóstico, y en el estudio de Zhang et al. (2015) se encontró una asociación entre el SNP rs3782206 del gen NOS1 y funciones cognitivas alteradas en pacientes con SZ.

En conjunto, los estudios revisados aportan evidencia sobre múltiples genes cuya expresión o variantes se asocian significativamente con la esquizofrenia. En siete de los ocho estudios se reportaron asociaciones con SNPs específicos, y en cinco se observaron alteraciones en la expresión génica. Las investigaciones se llevaron a cabo en contextos clínicos similares, con diagnóstico confirmado y uso de controles sanos, lo que favorece la comparabilidad de los resultados. No obstante, la mayoría de los hallazgos proviene de estudios realizados en población asiática, lo cual limita en parte su generalización a otras poblaciones.

3.6. Análisis de CNVs de esquizofrenia

Si atendemos a la tabla 6, los dos estudios incluidos exploraron la relación entre variantes genéticas raras, específicamente las copy number variants (CNVs), y el diagnóstico de esquizofrenia. Ambos utilizaron diseños de casos y controles con muestras representativas de pacientes adultos diagnosticados mediante criterios clínicos estandarizados.

En el estudio de Monks et al. (2015) se analizó la presencia de la delección 22q11.2, observándose una frecuencia mayor en los pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles. La cohorte se definió con claridad y se utilizaron instrumentos psicométricos validados para la evaluación clínica.

Rees et al. (2015) evaluaron alteraciones estructurales en 15 regiones genómicas previamente asociadas al trastorno. Uno de los hallazgos destacados fue la duplicación en el locus 16p11.2, también más prevalente en el grupo clínico. La muestra fue amplia, y los análisis estadísticos se ajustaron por factores de confusión.

Ambos estudios emplearon métodos genotípicos estandarizados y una evaluación sistemática de las CNVs. Aunque no se especificaron en detalle las proporciones por sexo ni los

rangos de edad, las muestras correspondían a adultos con diagnóstico confirmado de esquizofrenia.

En conjunto, los dos estudios revisados informaron asociaciones significativas entre variantes estructurales raras y la esquizofrenia, especialmente en las regiones 22q11.2 y 16p11.2. Estos resultados respaldan la inclusión de las CNVs como una categoría relevante dentro de la arquitectura genética del trastorno.

4. Discusión

La presente revisión sistemática tuvo como objetivo principal analizar la evidencia científica reciente sobre las variantes genéticas comúnmente asociadas al trastorno bipolar (TB) y a la esquizofrenia (SZ). Ambos trastornos psiquiátricos han sido ampliamente estudiados debido a su significativa carga hereditaria. Los hallazgos obtenidos, seleccionados rigurosamente en virtud de su calidad metodológica, sugieren una base genética compartida entre estos dos trastornos, al mismo tiempo que revelan particularidades genéticas que justifican un abordaje clínico y de investigación diferenciado para cada una.

Es fundamental entender que, si bien una alta heredabilidad es característica de estos trastornos, esto no implica un determinismo genético. Una alta heredabilidad significa que una parte considerable de la variación del rasgo dentro de una población se atribuye a factores genéticos, pero es crucial reconocer que los factores ambientales y epigenéticos también desempeñan un papel esencial en la expresión fenotípica de estas condiciones. Este conocimiento genético no solo arroja luz sobre el origen y desarrollo de la bipolaridad y la esquizofrenia, sino que también conlleva implicaciones significativas, para la mejora del diagnóstico diferencial entre ellas, un desafío persistente en la práctica clínica.

El primer objetivo específico planteado en esta revisión es la identificación de los marcadores genéticos asociados al desarrollo de la esquizofrenia y del trastorno bipolar. Los resultados obtenidos permiten afirmar que, tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar, existen patrones genéticos diferenciados que contribuyen a su etiología. A pesar de compartir una alta heredabilidad y múltiples procesos neurobiológicos comunes, los hallazgos muestran diferencias relevantes en los genes implicados, en el tipo de variantes y en los mecanismos funcionales afectados.

En el caso de la esquizofrenia, la mayoría de los estudios revisados identificaron

alteraciones en genes relacionados con la formación sináptica, la plasticidad neuronal y el neurodesarrollo temprano. Variaciones funcionales y de expresión en genes como DISC1, EGR3, NRG1, CACNA1I y NOS1 fueron reportadas en varias investigaciones, apuntando hacia una afectación estructural y funcional en redes cerebrales críticas para el procesamiento cognitivo y emocional (Fu et al., 2020; Mostaid et al., 2017; Nie et al., 2021; Xie et al., 2018; Zhang et al., 2015). Esta convergencia en múltiples estudios sugiere que la esquizofrenia podría estar determinada en parte por una disrupción en los mecanismos que regulan la conectividad sináptica, lo cual se alinea con teorías neuroevolutivas del trastorno.

Dentro de esta misma línea, los estudios centrados en polimorfismos comunes revelaron asociaciones significativas con genes involucrados en la neurotransmisión glutamatérgica, como DTNBP1 y GRM3 (Chang et al., 2015; Li et al., 2020). Estas alteraciones se relacionaron con síntomas clínicos específicos como hostilidad o disfunciones cognitivas, lo que refuerza su papel como moduladores del fenotipo clínico. A esto se suman los resultados sobre ANK3 y CACNA1I, vinculados a la modulación del potencial de acción neuronal (Guo et al., 2016; Xie et al., 2018), lo que podría explicar disfunciones en la integración sensorial observadas en pacientes con esquizofrenia.

Mención especial merecen las variantes estructurales tipo CNVs, que mostraron una relación especialmente robusta con el diagnóstico de esquizofrenia. La delección en 22q11.2 fue identificada como un factor de riesgo relevante en el estudio de Monks et al. (2015), donde un porcentaje significativo de los portadores desarrolló trastornos psicóticos, incluso cuando no se había alcanzado un diagnóstico formal. De forma complementaria, Rees et al. (2015) documentaron una asociación significativa entre la duplicación 16p11.2 y la esquizofrenia, hallazgo que ha sido replicado en estudios de mayor escala. La magnitud del efecto de estas CNVs refuerza su potencial como indicadores diferenciales del trastorno y sugiere que las variantes de gran impacto, aunque infrecuentes, deben ocupar un lugar central en los modelos explicativos de la esquizofrenia.

Por su parte, los estudios centrados en el trastorno bipolar revelaron asociaciones genéticas que, si bien comparten algunos mecanismos moleculares con la esquizofrenia, parecen involucrar rutas fisiológicas parcialmente distintas. Uno de los hallazgos más consistentes fue la implicación de genes moduladores de la señalización del calcio, como CACNA1C, cuya variante rs1006737 mostró una asociación significativa en tres estudios distintos (Ou et al., 2015; Schork & Potash, 2015; Uemura et al., 2015). Esta evidencia es coherente con trabajos previos que han vinculado esta vía con alteraciones en la activación

cortical y en síntomas como la impulsividad o los trastornos del sueño, componentes centrales del trastorno bipolar.

Además de los genes relacionados con la excitabilidad neuronal, se identificaron asociaciones con genes implicados en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (FKBP5) y en la síntesis de serotonina (TPH2), lo que sugiere una mayor sensibilidad al estrés y una afectación en el procesamiento emocional en esta población (Chen et al., 2015; Darby et al., 2016). En esta misma línea, se hallaron alteraciones en la expresión de CREB1, un gen clave en el mantenimiento del ritmo circadiano, cuya desregulación se asoció a síntomas atencionales y disfunciones cognitivas (Wang et al., 2021). Esta agrupación de hallazgos sugiere que, en el trastorno bipolar, además de mecanismos estructurales, podrían jugar un papel destacado las vías neuroendocrinas y temporales.

El segundo objetivo específico se centró en comparar las variantes genéticas implicadas en ambos trastornos para determinar cuáles podrían utilizarse como biomarcadores en el diagnóstico diferencial. Al analizar los resultados de forma cruzada, se observan tanto puntos de solapamiento como diferencias marcadas entre ambos cuadros clínicos.

Algunos genes, como CACNA1C y NRG1, fueron identificados en estudios de ambos grupos diagnósticos, aunque con diferencias relevantes en los niveles de asociación o expresión. Por ejemplo, NRG1 mostró una sobreexpresión en pacientes con esquizofrenia (Mostaid et al., 2017), mientras que en el estudio de Wen et al. (2016) sobre trastorno bipolar y otras patologías del espectro afectivo, no se alcanzaron niveles de significación estadística tras correcciones por múltiple comparación. Este patrón podría indicar un efecto pleiotrópico del gen, más robusto en esquizofrenia que en trastorno bipolar, o una influencia modulada por otros factores genéticos o ambientales.

Asimismo, DISC1 y ZNF804A, genes previamente propuestos como comunes a ambos trastornos, mostraron un patrón más específico en esta revisión: DISC1 solo se halló significativamente expresado en esquizofrenia (Fu et al., 2020), mientras que ZNF804A se asoció exclusivamente al trastorno bipolar, con un efecto más marcado en hombres de origen asiático (Hess et al., 2015). Estas diferencias apuntan a que la convergencia genética entre ambos trastornos no es completa, sino que podría depender de variantes específicas, del contexto poblacional y del mecanismo molecular implicado.

Uno de los contrastes más llamativos es la ausencia de estudios sobre CNVs en el grupo con trastorno bipolar, frente a la relevancia que estas variantes mostraron en esquizofrenia.

La delección 22q11.2 y la duplicación 16p11.2, documentadas por Monks et al. (2015) y Rees et al. (2015), respectivamente, representan actualmente algunas de las evidencias más sólidas de asociaciones genéticas de alto impacto con la esquizofrenia. La ausencia de CNVs de efecto similar en bipolaridad, al menos en los estudios seleccionados, refuerza la hipótesis de que estas variantes estructurales podrían actuar como marcadores diferenciales de riesgo entre ambos trastornos.

Por el contrario, el patrón observado en el trastorno bipolar apunta a una mayor implicación de variantes comunes de efecto moderado, asociadas a sistemas neurohormonales, de regulación del estado de ánimo y del sueño. Esta divergencia en la arquitectura genética, más allá de apoyar la hipótesis de un continuo clínico entre ambos trastornos, sugiere también la posibilidad de una diferenciación diagnóstica más precisa a través de perfiles poligénicos diferenciados.

En conjunto, los resultados revisados permiten afirmar que, aunque existe solapamiento genético entre esquizofrenia y trastorno bipolar, también se identifican variantes con potencial valor discriminativo. Mientras que los CNVs como 22q11.2 y 16p11.2 emergen como posibles biomarcadores específicos para esquizofrenia, variantes en genes como FKBP5, TPH2 o CREB1 podrían aportar especificidad al perfil genético del trastorno bipolar. Para avanzar hacia un diagnóstico más personalizado, será necesario validar estos hallazgos en estudios longitudinales, ampliar las muestras y analizar la interacción entre genes y ambiente, incluyendo el cálculo de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) que integren tanto SNPs como CNVs de forma conjunta.

4.1. Limitaciones de la Revisión

Una de las principales limitaciones de esta revisión sistemática radica en la inclusión de estudios realizados en poblaciones no europeas, particularmente en individuos de etnia Han. La evidencia científica sugiere que la frecuencia y el tamaño del efecto de muchas variantes genéticas asociadas a trastornos psiquiátricos pueden variar significativamente entre grupos ancestrales (Chen et al., 2024; Li et al., 2021). Esta heterogeneidad limita la generalización de los hallazgos y afecta la validez de herramientas como las puntuaciones de riesgo poligénico, cuya precisión disminuye con el aumento de la distancia genética entre la muestra de entrenamiento y la población objetivo (Ding et al., 2023; Tubbs et al., 2023). Estudios como los de De Lillo et al. (2021) han evidenciado diferencias relevantes en desequilibrios de ligamiento y frecuencias alélicas entre ancestrías, lo que refuerza la

necesidad de interpretar los resultados con cautela y promover análisis estratificados por población.

Asimismo, se identificó una falta de homogeneidad en los criterios diagnósticos utilizados en los estudios incluidos. Mientras algunos diferenciaban entre trastorno bipolar tipo I y tipo II, otros no especificaban el subtipo o los agrupaban en un único grupo diagnóstico. Esta inconsistencia metodológica puede haber influido en la comparabilidad de los resultados y en la interpretación de las asociaciones genéticas observadas. Futuras revisiones deberían tener en cuenta esta distinción para lograr una mayor precisión clínica y genética en los hallazgos.

En esta revisión sistemática también ha habido limitaciones a la hora de acceder a artículos, ya que ha habido varios que han sido descartados por no ser accesibles por su pago. Otra limitación ha sido no incluir la edad media y el sexo de la muestra, por el mismo motivo que el anterior el apartado de metodología de algunos artículos era de pago y estas variables no eran accesibles.

Por último, varios estudios revisados presentaban tamaños muestrales reducidos o carecían de replicación en cohortes independientes. Esta limitación compromete la solidez estadística de algunos hallazgos y refuerza la necesidad de investigaciones futuras con mayor potencia muestral y diseño multicéntrico.

4.2. Implicaciones para la práctica clínica y futuras líneas de investigación

Las implicaciones para el diagnóstico diferencial son clave. El conocimiento creciente de las bases genéticas de la esquizofrenia y el trastorno bipolar ofrece un horizonte prometedor para optimizar el diagnóstico diferencial. Tradicionalmente, la distinción entre ambos trastornos se ha basado en la evaluación de síntomas clínicos e historial del paciente. Sin embargo, la inherente heterogeneidad clínica y la superposición de síntomas psicóticos y afectivos pueden dificultar un diagnóstico claro, especialmente en fases tempranas o en presentaciones atípicas. Aquí es donde la genética psiquiátrica puede aportar un valor crucial.

El reconocimiento de genes de riesgo compartidos (como CACNA1C, DISC1 y NRG1) sustenta la idea de un continuo genético y biológico entre el TB y la EZ, explicando la similitud fenotípica en algunos casos. Más allá de los genes compartidos, la identificación de variantes genéticas con un alto impacto específico para uno de los trastornos es clave para el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, la detección de la delección 22q11.2 y la duplicación 16p11.2 (Ripke et

al., 2013), podrían ser fuertes indicadores de predisposición a la esquizofrenia cuando la sintomatología es ambigua. De manera análoga, perfiles específicos de variantes en genes como FKBP5 o TLR2/TLR4, que modulan la respuesta inmunitaria y se asocian con el TB (Kalcev et al., 2021; Oliveira et al., 2014), podrían inclinar la balanza hacia un diagnóstico de TB, especialmente en presencia de síntomas afectivos prominentes e historia familiar compatible.

La aplicación clínica de este conocimiento aún está en fases iniciales. El objetivo no es utilizar un único gen como prueba diagnóstica definitiva, sino desarrollar paneles genéticos o perfiles de riesgo poligénico. Estos, combinados con la evaluación clínica exhaustiva, la historia familiar y otros biomarcadores (como neuroimagen o marcadores inflamatorios), permitirían construir una imagen más completa y precisa del paciente. Por ejemplo, un perfil genético con una alta carga de variantes de riesgo para esquizofrenia, junto con la ausencia de variantes de alto impacto para TB, en un paciente con psicosis y fluctuaciones del estado de ánimo, podría guiar el diagnóstico hacia un trastorno psicótico primario con rasgos afectivos, en lugar de un trastorno esquizoafectivo o un TB con psicosis.

Además, este conocimiento podría facilitar una detección temprana de la predisposición en individuos con riesgo familiar, incluso antes de la aparición de síntomas completos, lo que permitiría intervenciones preventivas o tempranas más dirigidas. Para la psiquiatría, esto representa un avance hacia la medicina de precisión, donde el tratamiento se personaliza no solo en función de los síntomas, sino también de las bases biológicas subyacentes del individuo. Esto no solo mejora el diagnóstico diferencial, sino que también allana el camino para la selección de tratamientos más eficaces y adaptados, al comprender cómo la genética del paciente puede influir en la respuesta a fármacos específicos o en el curso de la enfermedad.

En este trabajo se excluyeron deliberadamente los estudios centrados en farmacogenética, con el fin de focalizar el análisis en los genes y variantes con mayor potencial como biomarcadores diagnósticos. No obstante, futuras investigaciones deberían explorar con mayor profundidad la relación entre variantes genéticas específicas y la respuesta terapéutica, especialmente en el caso del litio en trastorno bipolar o de antipsicóticos en esquizofrenia. Identificar qué pacientes presentan una menor probabilidad de respuesta o mayor riesgo de efectos adversos permitiría optimizar los tratamientos desde fases tempranas, evitando ensayos terapéuticos innecesarios y mejorando la adherencia y eficacia.

El futuro de la investigación genética en salud mental no se limita únicamente a la

prevención, sino que debe orientarse también hacia la integración de múltiples niveles de análisis (genético, epigenético, ambiental, clínico) que permitan diseñar estrategias de intervención verdaderamente personalizadas. La comprensión profunda de la vulnerabilidad individual y de los mecanismos moleculares que subyacen a la esquizofrenia y al trastorno bipolar no solo facilitará diagnósticos más certeros, sino que también marcará el rumbo hacia tratamientos más eficaces y adaptados a las necesidades de cada persona.

4.3. Conclusiones

A lo largo de esta revisión sistemática se ha profundizado en la comprensión de la base genética del trastorno bipolar y la esquizofrenia, abordando la complejidad de su arquitectura genética y sus posibles implicaciones clínicas. El análisis de las variantes más estudiadas, tanto SNPs como CNVs, ha permitido identificar genes de riesgo específicos y compartidos, lo que aporta una visión más matizada sobre la relación entre ambos trastornos y refuerza la necesidad de considerar enfoques diagnósticos más integradores.

Entre los hallazgos más significativos destacan los CNVs con fuerte asociación a la esquizofrenia, como la delección 22q11.2 y la duplicación 16p11.2, que muestran un elevado valor predictivo. Por otro lado, en el caso del trastorno bipolar, se han identificado variantes relevantes en genes como CACNA1C, ANK3, CREB1, FKBP5 y TPH2, implicados en la neurotransmisión, la regulación emocional y la respuesta al estrés. La identificación de genes como NRG1 y DISC1 en ambos trastornos sugiere una base biológica parcialmente compartida que puede explicar el solapamiento clínico observado.

Estos resultados subrayan el potencial de la genética para contribuir al diagnóstico diferencial, especialmente cuando se combinan con otros marcadores clínicos y biológicos. Si bien aún es pronto para la implementación rutinaria de test genéticos en psiquiatría, el desarrollo de perfiles de riesgo genético podría facilitar una evaluación más precisa del paciente, favoreciendo intervenciones más tempranas y personalizadas en el marco de la medicina de precisión.

En definitiva, los avances en genética psiquiátrica abren una vía prometedora para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Este trabajo refuerza la importancia de continuar investigando con enfoques multidisciplinarios que integren datos genéticos, clínicos y ambientales, y pone de relieve la necesidad de modelos predictivos más robustos que permitan traducir estos hallazgos en herramientas útiles para la práctica clínica.

5. Bibliografía

- Almeida, H. S., Mitjans, M., Arias, B., Vieta, E., Ríos, J., & Benabarre, A. (2020). Genetic differences between bipolar disorder subtypes: A systematic review focused in bipolar disorder type II. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 118, 623–630. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2020.07.033>
- Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., ... & Neale, B. M. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, 360 (6395), eaap8757. <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
- Athanasiadis, G., Meijssen, J. J., Helenius, D., Schork, A. J., Ingason, A., Thompson, W. K., Geschwind, D. H., Werge, T., & Buil, A. (2022). A comprehensive map of genetic relationships among diagnostic categories based on 48.6 million relative pairs from the Danish genealogy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(6). <https://doi.org/10.1073/pnas.2118688119>
- Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 3111–3125. <https://doi.org/10.2147/NDT.S76700>
- Budde, M., Forstner, A. J., Adorjan, K., Schaupp, S. K., Nöthen, M. M., & Schulze, T. G. (2017). *Genetics of bipolar disorder*. *Nervenarzt*, 88(7), 755–759. <https://doi.org/10.1007/S00115-017-0336-9>
- Cattarinussi, G., Gugliotta, A. A., & Sambataro, F. (2023). The Risk for Schizophrenia–Bipolar Spectrum: Does the Apple Fall Close to the Tree? A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(15). <https://doi.org/10.3390/IJERPH20156540>
- Chakrabarti, S., & Singh, N. (2022). Psychotic symptoms in bipolar disorder and their impact on the illness: A systematic review. *World journal of psychiatry*, 12(9), 1204–1232. <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i9.1204>
- Chang, M., Sun, L., Liu, X., Sun, W., Ji, M., Wang, Z., Wang, Y., & You, X. (2015). Evaluation of relationship between GRM3 polymorphisms and cognitive function in schizophrenia of Han Chinese. *Psychiatry Research*, 229(3), 1043–1046. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.06.012>
- Chen, S., Huang, X., Yu, T., Li, X., Cao, Y., Li, X., Xu, F., Yang, F., Jesse, F. F., Xu, M., Li, W., He, L., & He, G. (2015). Association study of TPH2 polymorphisms and bipolar disorder in the Han Chinese population. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 56, 97–100. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.08.008>
- Chen, S., Tang, D., Deng, L., & Xu, S. (2024). Asian–European differentiation of schizophrenia-associated genes driven by admixture and natural selection. *iScience*, 27(5), 109560. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109560>

- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*, 381(9875), 1371–1379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62129-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62129-1)
- Dacquino, C., De Rossi, P., & Spalletta, G. (2015). Schizophrenia and bipolar disorder: The road from similarities and clinical heterogeneity to neurobiological types. *Clinica Chimica Acta*, 449, 49–59. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2015.02.029>
- Darby, M. M., Yolken, R. H., & Sabuncuyan, S. (2016). Consistently altered expression of gene sets in postmortem brains of individuals with major psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 6(9), e890–e890. doi:10.1038/tp.2016.173
- Davis, K. L. et al. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1474–1486.
- De Lillo, A., et al. (2021). Cross-ancestry genome-wide association studies identify heterogeneous loci associated with allele frequency and regulome tagging differences. *Human Molecular Genetics*, 30(15):1457–1467. DOI:10.1093/hmg/ddab114.
- Ding, Y., Hou, K., Xu, Z., Pimplaskar, A., Petter, E., Boulier, K., Privé, F., Vilhjálmsson, B. J., Olde Loohuis, L. M., & Pasaniuc, B. (2023). Polygenic scoring accuracy varies across the genetic ancestry continuum. *Nature*, 618(7966), 774–781. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06079-4>
- Escudero, I., & Johnstone, M. (2014). Genetics of Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 16(11). <https://doi.org/10.1007/S11920-014-0502>
- Föcking, M., Doyle, B., Munawar, N., Dillon, E. T., Cotter, D., & Cagney, G. (2019). Epigenetic Factors in Schizophrenia: Mechanisms and Experimental Approaches. *Molecular Neuropsychiatry*, 5(1), 6–12. <https://doi.org/10.1159/000495063>
- Fu, X., Zhang, G., Liu, Y., Zhang, L., Zhang, F., & Zhou, C. (2020). Altered expression of the DISC1 gene in peripheral blood of patients with schizophrenia. *BMC Medical Genetics*, 21, 194. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01132-9>
- Goodwin FK, Jamison KR, Ghaemi SN. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2. New York: Oxford University Press; 2007.
- Gordovez, F. J. A., & McMahon, F. J. (2020). The genetics of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 25(3), 544–559. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>
- Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. (2007). The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord* 103: 29–42
- Guo, X., Zhang, Y., Du, J., Yang, H., Ma, Y., Li, J., Yan, M., Jin, T., & Liu, X. (2016). Association analysis of ANK3 gene variants with schizophrenia in a northern Chinese Han population. *Oncotarget*, 7(52), 85888–85894. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13043>

- Haggarty, S. J., Karmacharya, R., & Perlis, R. H. (2021). Advances toward precision medicine for bipolar disorder: mechanisms & molecules. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 168–185. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0831-4>
- Hara, T., Owada, Y., & Takata, A. (2023). Genetics of bipolar disorder: insights into its complex architecture and biology from common and rare variants. *Journal of Human Genetics*, 68(3), 183–191. <https://doi.org/10.1038/S10038-022-01046-9>
- Hegarty, C. E., Ianni, A. M., Kohn, P. D., Kolachana, B., Gregory, M., Masdeu, J. C., Eisenberg, D. P., & Berman, K. F. (2023). Polymorphism in the ZNF804A gene and variation in D1 and D2/D3 dopamine receptor availability in the healthy human brain: A dual positron emission tomography study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 8(1), 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.12.006>
- Heitz, U., Papmeyer, M., Studerus, E., Egloff, L., Ittig, S., Andreou, C., Vogel, T., Borgwardt, S., Graf, M., Eckert, A., & Riecher-Rössler, A. (2019). Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and their association with neurocognition in at-risk mental state, first episode psychosis and chronic schizophrenia patients. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 20(7), 545–554. <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1462532>
- Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. (2003). Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come?. Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 64:161–74. <https://doi.org/10.1111/bdi.12228>
- Jill, E. (2021, August 25). Trastorno bipolar: Por Qué suele ser mal diagnosticado. Child Mind Institute. <https://childmind.org/es/articulo/trastorno-bipolar-por-que-a-menudo-se-diagnostica-erroneamente/>
- Kalcev, G., Preti, A., Scano, A., Orrù, G., & Carta, M. G. (2021). Insight into susceptibility genes associated with bipolar disorder: A systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(18), 5701–5724. https://doi.org/10.26355/EURREV_202109_26789
- Kaya, Ş., Taşçı, G., Korkmaz, S., & Atmaca, M. (2023). Misdiagnosis of Bipolar Disorder: Rare or Frequent? *Genel Tıp Dergisi*, 33(4), 868–871. <https://doi.org/10.54005/geneltip.1178626>
- Kerner, B. (2015). Toward a deeper understanding of the genetics of bipolar disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 6(AUG). <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2015.00105>
- Li, H. J., Zhang, C., Hui, L., Zhou, D. S., Li, Y., Zhang, C. Y., Wang, C., Wang, L., Li, W., Yang, Y., Qu, N., Tang, J., He, Y., Zhou, J., Yang, Z., Li, X., Cai, J., Yang, L., Chen, J., Fan, W., ... GeseDNA Research Team (2021). Novel Risk Loci Associated With Genetic Risk for Bipolar Disorder Among Han Chinese Individuals: A Genome-Wide Association Study and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 78(3), 320–330. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3738>

- Li, J., Zhang, Z., He, Z., Tang, R., Tang, J., Li, T., & He, L. (2020). Association of DTNBP1 with schizophrenia: Findings from two independent samples of Han Chinese population. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 446. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00446>
- Li, W., Cai, X., Li, H. J., Song, M., Zhang, C. Y., Yang, Y., Zhang, L., Zhao, L., Liu, W., Wang, L., Shao, M., Zhang, Y., Zhang, C., Cai, J., Zhou, D. S., Li, X., Hui, L., Jia, Q. F., Qu, N., Zhong, B. L., ... Chang, H. (2021). Independent replications and integrative analyses confirm TRANK1 as a susceptibility gene for bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 46(6), 1103–1112. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00788-4>
- Li, W., Zhou, F.-C., Zhang, L., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Li, J., & Xiang, Y.-T. (2020). Comparison of cognitive dysfunction between schizophrenia and bipolar disorder patients: A meta-analysis of comparative studies. *Journal of Affective Disorders*, 274, 652–661. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.04.051>
- Liu, F., Gong, X., Yao, X., Cui, L., Yin, Z., Li, C., Tang, Y., & Wang, F. (2019). Variation in the CACNB2 gene is associated with functional connectivity of the Hippocampus in bipolar disorder. *BMC psychiatry*, 19(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2040-8>
- Ľupták, M., Michaličková, D., Fišar, Z., Kitzlerová, E., & Hroudová, J. (2021). Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World Journal of Psychiatry*, 11(7), 277–296. <https://doi.org/10.5498/WJP.V11.I7.277>
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblatt, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *The Lancet*, 396(10265), 1841–1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
- Minassian, A., Young, J. W., Geyer, M. A., Kelsoe, J. R., & Perry, W. (2018). The COMT Val158Met Polymorphism and Exploratory Behavior in Bipolar Mania. *Molecular neuropsychiatry*, 3(3), 151–156. <https://doi.org/10.1159/000481822>
- Ministerio de Sanidad. (2021). Salud mental en datos: Prevalencia de los problemas de salud mental. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Salud_mental_datos.pdf
- Mohammadi, S., Khazaie, H., Rahimi, Z., Vaisi-Raygani, A., Zargooshi, N., & Rahimi, Z. (2015). The serotonin transporter (5-HTTLPR) but not serotonin receptor (5-HT2C Cys23Ser) variant is associated with bipolar I disorder in Kurdish population from Western Iran. *Neuroscience letters*, 590, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.01.027>
- Mostaid, M. S., Lee, T. T., Chana, G., Sundram, S., Shannon Weickert, C., Pantelis, C., Everall, I., & Bousman, C. A. (2017). Elevated peripheral expression of neuregulin-1 (NRG1) mRNA isoforms

- in clozapine-treated schizophrenia patients. *Translational Psychiatry*, 7(1), 1280. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0041-2>
- Nie, F., Zhang, Q., Ma, J., Wang, P., Gu, R., Han, J., & Zhang, R. (2021). Schizophrenia risk candidate EGR3 is a novel transcriptional regulator of RELN and regulates neurite outgrowth via the Reelin signal pathway in vitro. *Journal of Neurochemistry*, 157(6), 1745–1758. <https://doi.org/10.1111/jnc.15225>
- O’Connell, K. S., & Coombes, B. J. (2021). Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychological Medicine*, 51(13), 2156–2167.
- Overs, B. J., Lenroot, R. K., Roberts, G., Green, M. J., Toma, C., Hadzi-Pavlovic, D., Pierce, K. D., Schofield, P. R., Mitchell, P. B., & Fullerton, J. M. (2021). Cortical mediation of relationships between dopamine receptor D2 and cognition is absent in youth at risk of bipolar disorder. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 309, 111258. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111258>
- Pandey GN, Rizavi HS, Tripathi M, Ren X (2015) Region-specific dysregulation of glycogen synthase kinase-3 β and β -catenin in the postmortem brains of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 17:160–171
- Parellada, M., Gomez-Vallejo, S., Burdeus, M., & Arango, C. (2017). Developmental Differences between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6), 1176–1189. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBX126>
- Phillips, M. L., & Kupfer, D. J. (2013). Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* (London, England), 381(9878), 1663–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7)
- Prata, D. P., Costa-Neves, B., Cosme, G., & Vassos, E. (2019). Unravelling the genetic basis of schizophrenia and bipolar disorder with GWAS: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 114, 178–207. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2019.04.007>
- Rao, S., Yao, Y., Ryan, J. et al. Genetic association of rs1344706 in ZNF804A with bipolar disorder and schizophrenia susceptibility in Chinese populations. *Sci Rep* 7, 41140 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep41140>
- Regeer, E. J., Kupka, R. W., Have, M. T., Vollebergh, W., & Nolen, W. A. (2015). Low self-recognition and awareness of past hypomanic and manic episodes in the general population. *International journal of bipolar disorders*, 3(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0039-8>
- Ripke, S. et al. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rutkowski, T. P., Schroeder, J. P., Gafford, G. M., Warren, S. T., Weinshenker, D., Caspary, T., & Mulle, J. G. (2017). Unraveling the genetic architecture of copy number variants associated with schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Journal of Neuroscience Research*, 95(5), 1144–1160. <https://doi.org/10.1002/JNR.23970>

- Savitz J, Drevets WC. (2009). Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev* 33: 699-771
- Shen, H., Zhang, L., Xu, C., Zhu, J., Chen, M., & Fang, Y. (2018). Analysis of Misdiagnosis of Bipolar Disorder in An Outpatient Setting. *Shanghai archives of psychiatry*, 30(2), 93–101. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217080>
- Shen, H., Zhang, L., Xu, C., Zhu, J., Chen, M., & Fang, Y. (2018). Analysis of Misdiagnosis of Bipolar Disorder in An Outpatient Setting. *Shanghai archives of psychiatry*, 30(2), 93–101. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217080>
- Singh, S., Kumar, A., Agarwal, S., Phadke, S. R., & Jaiswal, Y. (2014). Genetic insight of schizophrenia: Past and future perspectives. *Gene*, 535(2), 97–100. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.110>
- Smoller, J. W. (2019). The use of electronic health records for psychiatric phenotyping and genomics. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 180(2), 105–118. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32745>
- Smoller, J. W., Andreassen, O. A., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Glatt, S. J., & Kendler, K. S. (2019). Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 24(3), 409–420. <https://doi.org/10.1038/s41380-017-0010-4>
- Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, et al. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord* 14: 313-25
- Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 10: 105-16
- Tubbs, J. D., Leung, P. B. M., Zhong, Y., Zhan, N., Hui, T. C. K., Ho, K. K. Y., Hung, K. S. Y., ... Sham, P. C.** (2023). *Pathway-specific polygenic scores improve cross-ancestry risk prediction: evidence from Chinese psychosis cohort. Journal of Translational Psychiatry.*
- Uemura, T., Green, M., & Warsh, J. J. (2015). CACNA1C SNP rs1006737 associates with bipolar I disorder independent of the Bcl-2 SNP rs956572 variant and its associated effect on intracellular calcium homeostasis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17(7), 525–534. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1019360>
- Wang, L., Liu, W., Li, X., Xiao, X., Li, L., Liu, F., He, Y., Bai, Y., Chang, H., Zhou, D. S., & Li, M. (2018). Further Evidence of an Association between NCAN rs1064395 and Bipolar Disorder. *Molecular neuropsychiatry*, 4(1), 30–34. <https://doi.org/10.1159/000488590>
- Wang, X., Zhang, G., Lu, W., Zhang, Y., Fan, W., Tang, W., & Zhang, C. (2021). Common variants in CREB1 gene confer risk for bipolar disorder in Han Chinese. *Asian Journal of Psychiatry*, 59, 102648. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102648>
- Weinberger, D. R. y Berman, K. F. (1988). Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 157-168.

- Weinberger, D. R. y Lipska, B. K. (1995). Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia Research*, 16, 87-110.
- Wen, Z., Chen, J., Khan, R. A., Song, Z., Wang, M., Li, Z., Shen, J., Li, W., & Shi, Y. (2016). Genetic association between NRG1 and schizophrenia, major depressive disorder, bipolar disorder in Han Chinese population. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 171B(3), 468–478. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32428>
- Xie, Y., Huang, D., Wei, L., & Luo, X.-J. (2018). Further evidence for the genetic association between CACNA1I and schizophrenia. *Hereditas*, 155, 16. <https://doi.org/10.1186/s41065-017-0054-0>
- Yamada, Y., Matsumoto, M., Iijima, K., & Sumiyoshi, T. (2019). Specificity and Continuity of Schizophrenia and Bipolar Disorder: Relation to Biomarkers. *Current Pharmaceutical Design*, 26(2), 191–200. <https://doi.org/10.2174/1381612825666191216153508>
- Yang, Y., Zhu, Z., Hui, L., & Sun, P. (2024). Effects of CACNA1C and ANK3 on cognitive function in patients with bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 133, 111016. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111016>
- Yi, X., Li, M., He, G., Du, H., Li, X., Cao, D., Wang, L., Wu, X., Yang, F., Chen, X., He, L., Ping, Y., & Zhou, D. (2021). Genetic and functional analysis reveals TENM4 contributes to schizophrenia. *iScience*, 24(9), 103063. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103063>
- Zhang, Z., Chen, X., Yu, P., Zhang, Q., Sun, X., Gu, H., Zhang, H., Zhai, J., Chen, M., Du, B., Deng, X., Wang, C.-Y., Xiang, Y.-T., Li, D., Wu, H., Li, J., Dong, Q., & Chen, C. (2015). Evidence for the contribution of NOS1 gene polymorphism (rs3782206) to prefrontal function in schizophrenia patients and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*, 40(6), 1383–1391. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.323>
- Zhao, L., Chang, H., Zhou, DS. et al. Replicated associations of FADS1, MAD1L1, and a rare variant at 10q26.13 with bipolar disorder in Chinese population. *Transl Psychiatry* 8, 270 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0337-x>
- Zubin, J. y Spring, B. (1977). Vulnerability: A New View of Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, n. 2, pp. 103-26. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>