

Estudio de agregación familiar en gemelos afectados por adicción al alcohol en Holguín.

Familial aggregation study in twins affected by alcohol addiction in Holguín.

Beatriz Suárez Besil,^I Beatriz Marcheco Teruel,^{II} Tania Cruz Mariño,^{III} Lisset Evelyn Fuentes Smith.^{IV}

Resumen

La adicción al alcohol es una enfermedad reconocida por la OMS y ha sido la drogodependencia más estudiada desde el punto de vista genético. Conocer la contribución de los factores genéticos y ambientales en la adicción al alcohol. Se realizó un estudio epidemiológico analítico transversal, mediante un análisis de agregación familiar a partir de gemelos probando, para ello se escogió el total de parejas de gemelos (21) contenidas en el Registro Cubano de Gemelos pertenecientes al municipio Holguín (independientemente de su cigocidad), donde al menos uno de sus miembros presentara adicción al alcohol, en el período de enero a marzo del 2009. Se efectuó un estudio clásico de concordancia con el caso índice, se comparó la agregación familiar en monocigóticos versus dicigóticos y se exploraron factores de riesgo ambientales asociados con la enfermedad. La proporción de co gemelos afectados para parejas monocigóticas fue 5/7 y para dicigóticas 1/14. La concordancia para el caso índice monocigóticos fue del 83 % y en dicigóticos 13%. El 33 % de los familiares de primer grado de un gemelo monocigótico presenta adicción al alcohol, en los dicigóticos fue el 19,5%. En el caso de los familiares de segundo grado de gemelos monocigóticos se observó la presencia de la enfermedad en el 18% y para los dicigóticos el 8,5%. Los factores de riesgos no genéticos más frecuentes fueron: hábito de fumar materno durante el embarazo, traumas psicológicos y complicaciones perinatales. Una mayor proporción de concordancia en parejas de gemelos monocigóticos, seguida de una historia familiar de la enfermedad, aporta evidencias de la posible participación de factores genéticos en la adicción al alcohol.

Palabras clave: Adicción al alcohol, agregación familiar, gemelos, estudio de concordancia.

Abstract

Alcoholism is a disease recognized by the WHO and has been the drug addiction most studied from a genetic perspective. To explore the role of genetic and environmental factors in this disease. A cross-sectional analytical case was performed through the analysis of familial aggregation testing on twins from Holguin town, during the January-March 2009 period. From the Cuban registry twins, those pairs with at least one alcohol addict (regardless of zygosity) were chosen. A concordance study was developed from the index case in first and second degree relatives, by comparing monozygotic versus dizygotic families. Non-genetic risk factors related with the disease were explored. The proportion of pair of monozygotic to dizygotic affected twins was 5:1. The 33.3 % of first-degree relatives of identical twins had alcoholism, while this rate was 19.5 % in dizygotic twins. The 18 % and 8.5 % second-degree relatives of affected monozygotic and dizygotic twins, respectively, were affected. Within the non-genetic risk factors the, most frequent ones were: psychological trauma, maternal smoking and perinatal complications. A greater concordance in monozygotic than in dizygotic twins and the presence of familial aggregation in first and second degree relatives, provide evidence for a genetic component of the disease.

Keywords: Alcoholism, familial aggregation, twin concordance study.

^I Doctora en Medicina. Especialista de primer grado en MGI. Máster en Asesoramiento genético. Profesora Asistente. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. E-mail: beatrizs@cngen.sld.cu

^{II} Doctora en Ciencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Titular e Investigadora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^{III} Doctora en Ciencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora auxiliar. Servicio Municipal de Genética Holguín. Provincia Holguín. Cuba.

^{IV} Licenciada en Matemática. Máster en Genética Médica. Investigadora Agregada. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

Introducción

El alcoholismo es una enfermedad reconocida por la OMS desde hace más de medio siglo y que afecta a millones de personas. Es una adicción en la que se combinan dos elementos: una necesidad física del alcohol y una obsesión mental por el mismo. Ambas confluyen en una compulsión que neutraliza el control e infravalora las consecuencias.¹ Esta ha sido la drogodependencia más estudiada desde el punto de vista genético. Numerosos estudios avalan la implicación de, al menos, cinco genes en la predisposición a esta conducta adictiva:

- 1) Alteración en el locus DRD2 del receptor D2 de dopamina.
- 2) Alteraciones en los genes que codifican las enzimas encargadas del metabolismo del alcohol.
- 3) Mutaciones genéticas en el gen OPRM1 que codifica para el receptor opioide m.
- 4) Variaciones en alelos que afectan la funcionalidad del NPR-1, el receptor para el neuropéptido.
- 5) Alteración en el gen CHRM2, localizado en una región del cromosoma 7, estrechamente vinculado con el alcoholismo y la depresión.^{2,3}

En la actualidad la ingestión de bebidas alcohólicas se ha incrementado.⁴⁻⁶ Entonces cabría preguntarse: ¿Existe una predisposición genética, una personalidad propensa y vulnerable al alcoholismo, o es este sólo un problema social?

Existen diferencias étnicas y culturales con respecto a la susceptibilidad al alcohol y sus efectos, que hacen sospechar la presencia de un factor genético. Además el riesgo para dependencia al alcohol es de tres a cuatro veces mayor para los familiares de primer orden del paciente con adicción al alcohol. En un estudio de adopción con 600 hijos de padres biológicos con adicción al alcohol, adoptados en hogares sin presencia de la adicción, las tasas de alcoholismo fueron de 23 % en los varones vs. 15 % de los controles (hijos de padres biológicos sin adicción al alcohol en hogares sin alcoholismo) y de 5 % en las mujeres vs. 3 % en los controles.³ Los estudios en gemelos muestran más concordancia para los Monocigóticos que para los Dicigóticos.^{2,7}

La trasmisión del alcoholismo es un fenómeno complejo, ya que resulta de la acción de varios factores de riesgo, genéticos y ambientales. Los estudios de agregación familiar nos permiten conocer la existencia de una concentración de la enfermedad en varias generaciones, sin embargo los estudios en gemelos permiten sugerir el alcance de los factores genéticos en dichas enfermedades. Ambos estudios

aportan elementos de considerable valor para el asesoramiento genético. Con el propósito de evaluar la validez de estos hallazgos decidimos realizar un estudio de agregación familiar y de concordancia, en gemelos para determinar la posible contribución de los factores genéticos versus ambientales en el origen del alcoholismo.

Método

Se realizó un estudio epidemiológico analítico transversal, para ello se escogió el total de parejas de gemelos (21) contenidas en el Registro Cubano de Gemelos pertenecientes al municipio Holguín, donde al menos uno de sus miembros presentara adicción al alcohol, con el objetivo de realizar un estudio de concordancia para el probando, método que calcula la frecuencia con que el segundo gemelo miembro del par estará afectado por la enfermedad, una vez que su hermano gemelo también lo está. Se realizó el cálculo de manera independiente en monocigóticos (Mz) y dicigóticos (Dz), utilizando la fórmula $PC=2C/(2C+D)$, donde C es el número de parejas con ambos gemelos afectados y D es el número de pares con un miembro afectado.

Se calculó el porcentaje de familiares afectados por la enfermedad según proporción de genes en común compartidos con el caso índice, comparando este resultado en familias de gemelos monocigóticos (Mz) versus familias de gemelos dicigóticos (Dz). Se elaboró una tabla de contingencia 2x2 y mediante la utilización del paquete estadístico Epidat versión 3.1, se calculó el estadígrafo Ji Cuadrado (χ^2) para buscar asociación entre las variables. Cuando las frecuencias esperadas fueron menores que 5 se calculó el test exacto de Fisher.

Posteriormente se realizó un análisis de frecuencia entre ambos grupos ($Odd(Mz) = a/c$, $Odd(Dz) = b/d$). Se calculó la razón de productos cruzados (OR) para conocer la magnitud de asociación, con un intervalo de confianza del 95 %.

A través de la aplicación de un instrumento de recogida de datos en los individuos afectados, se exploraron factores de riesgos no genéticos y su asociación con el origen de la enfermedad en el caso índice, para lo cual se tuvieron en cuenta los principios éticos y en todos los casos se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada persona encuestada.

Resultados:

Se estudiaron 21 pares de gemelos de ellos: 7 monocigóticos (Mz) y 14 dicigóticos (Dz) (Tabla 1).

Tabla 1. Concordancia para la adicción al alcohol en co-gemelos Mz y Dz. Holguín. Enero-marzo 2009.

| | Co-gemelo Mz | Co-gemelo Dz | Total |
|-------------------------|--------------|--------------|-----------|
| Presencia de enfermedad | 5 | 1 | 6 |
| Ausencia de enfermedad | 2 | 13 | 15 |
| Total | 7 | 14 | 21 |

Fuente: Instrumento Test exacto de Fisher p=0,0055 Odd Mz =2,3 Odd Dz =0,07 Odd Ratio=32,5 IC95% (2,4; 443,1)

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de co-gemelos afectados, siendo mayor en los co-gemelos Mz (5/7) que en la de los Dz (1/14). Mediante el test exacto de Fisher se obtuvo un valor significativo (p = 0,0055) y en el análisis de frecuencias se observó que la de los Mz fue mayor (2,5). A través del OR se determinó un valor de 32,5.

La proporción de concordancia para el caso índice reveló que para los gemelos monocigóticos en el 83 % de los casos, cuando uno de ellos esté afectado

de adicción al alcohol su pareja tendrá mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, mientras que si se trata de gemelos dicigóticos su pareja tendrá la probabilidad de afectarse solo en un 13%. Estos resultados muestran que en la medida que se comparte mayor proporción de genes la probabilidad de aparición de la enfermedad aumenta.

Las tablas 2 y 3 representan los familiares de primer y segundo grados afectados o no con adicción al alcohol.

Tabla 2. Distribución de los familiares de 1er grado de gemelos afectados por Adicción al Alcohol. Holguín Enero-Marzo 2009.

| | Nº. de familiares de 1 ^{er} grado afectados | Nº. de familiares de 1 ^{er} grado no afectados | Total |
|--------------------|--|---|------------|
| Gemelo Mz afectado | 13 | 26 | 39 |
| Gemelo Dz afectado | 16 | 66 | 82 |
| Total | 29 | 92 | 121 |

Fuente: Instrumento $\chi^2 = 2,75$, p=0,096 OR=2,06 IC95%(0,87; 4,88)

Tabla 3. Distribución de los familiares de 2^{do} grado de gemelos afectados por Adicción al Alcohol. Holguín. Enero-Marzo 2009.

| | Nº. de familiares de 2 ^{do} grado afectados | Nº. de familiares de 2 ^{do} grado no afectados | Total |
|--------------------|--|---|------------|
| Gemelo Mz afectado | 20 | 90 | 110 |
| Gemelo Dz afectado | 23 | 245 | 268 |
| Total | 43 | 335 | 378 |

Fuente: Instrumento $\chi^2 = 7,11$, p=0,0077 Odd Ratio=2,36 IC95 % (1,24; 4,49)

De un total de 39 familiares de primer grado para los gemelos Mz, se encontraron afectados 13, lo que representó el 33,3 % (Tabla 2). En los Dz se observó un 19,5 % de afectados, pues de 82 pacientes 16 resultaron enfermos. Mediante el test de Ji cuadrado ($\chi^2=2,75$) (p=0,096) no se pudo evidenciar asociación entre la cigocidad y la proporción de familiares afectados de primer grado.

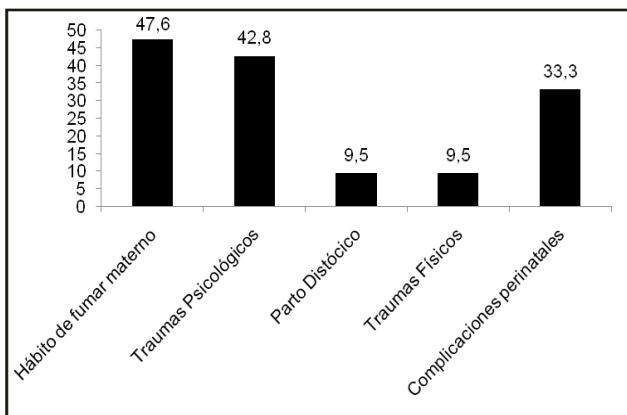
En los familiares de 2^{do} grado (Tabla 3) se evidenció una mayor proporción de afectados entre los familiares de los gemelos Mz. En este caso de 110 familiares de

los gemelos Mz, 20 tienen adicción al alcohol para un 18 % y en los Dz de 268 familiares, 23 padecen la enfermedad para un 8,5%, resultando un $\chi^2=7,11$, una p=0,0077, existiendo por el resultado del Odd Ratio 2,36 veces más probabilidad de que enferme un familiar de 2^{do} grado de un gemelo Mz afectado que de un gemelo Dz.

En la exploración de los factores de riesgo no genéticos (Figura 1), se pudo observar que incidieron mayormente el hábito de fumar materno durante el embarazo con un 47,6 %, seguido de los traumas

psicológicos y complicaciones perinatales con una frecuencia de 42,8 % y 33,3 % respectivamente.

Figura 1. Distribución de los factores de riesgo no genéticos en Adicción al Alcohol. Holguín enero-marzo 2009.



Discusión

Si se estudia una serie de gemelos y se encuentra que las parejas de gemelos Mz son concordantes con mayor frecuencia (ambos tienen la enfermedad) que los Dz, puede concluirse que los factores genéticos están por lo menos parcialmente involucrados en el origen de dicha enfermedad, partiendo del hecho que los gemelos monocigóticos comparten el 100 % de los genes y los dicigóticos el 50 %.

En nuestro estudio la proporción de co-gemelos Mz afectados fue mayor que la de los Dz. Este resultado sugiere que los factores genéticos resultan de mayor influencia. Del mismo modo a través del Odd Ratio se determinó que existe 32 veces más probabilidad de que enferme el co-gemelo de un gemelo Mz afectado que el co-gemelo de un Dz afectado.

Aproximadamente del 40 al 60 % de las variaciones en el riesgo del abuso y la dependencia al alcohol han sido identificadas en la literatura debida a influencia genética.² Se reportan estudios en gemelos que confirman la contribución de los factores genéticos al demostrar una mayor concordancia para el desarrollo de la adicción al alcohol en gemelos Mz (30 %) que en gemelos Dz (16 %).⁸ Otras investigaciones avalan una concordancia del 40% para los Mz y del 22 % para los Dz.⁷

Numerosos estudios de epidemiología genética en diversas regiones del mundo, aportan evidencias de la agregación familiar en esta enfermedad. En este caso los familiares de primer grado tanto de los gemelos Mz como de los Dz se afectaron en mayor frecuencia que los de segundo grado. Esto

demuestra que en la medida en que se comparte un número mayor de genes, se incrementa el riesgo de padecer la enfermedad. Por el análisis estadístico, se evidenció en el caso de los familiares de segundo grado ($p=0,0077$) asociación entre la cigocidad y la proporción de familiares afectados, no así para el caso de los parientes de primer grado donde el valor de “ p ” no resultó significativo, existiendo 2,36 veces más probabilidad de que enferme un familiar de segundo grado de un gemelo Mz afectado que de un Dz.

La adicción al alcohol evidencia una heredabilidad notoria pero algo más baja que otros trastornos mentales y queda refrendada por la tendencia a sufrirlo con mayor asiduidad en personas con antecedente familiar de 1er grado para dicha afección. Dicha propensión es de tres a cuatro veces mayor que en la población general.⁹ En la literatura revisada se explica que en la mayoría de los casos, los detonantes del consumo de alcohol suelen ser culturales, ambientales y sociales.⁷ Independientemente de los estudios biológicos y genéticos el interés de la mayoría de los autores se centra en la actualidad en la llamada “herencia psicológica” para hijos de padres alcohólicos al producir imitación o rechazo de los patrones paternos favoreciendo así su propio alcoholismo, el casamiento con una pareja alcohólica o por formación reactiva hacia una conducta de total abstinencia.¹⁰

En la exploración de factores de riesgos no genéticos la literatura describe que las madres fumadoras tienen una nueva modalidad de daño al futuro niño que se denomina “Teratogenia conductual”, ésta se expresa no precisamente por deformidades en los órganos internos, cráneo y cara, sino por trastornos del comportamiento que los hacen niños nerviosos, irritables o impulsivos, y a veces con dificultades en la inteligencia, que los hacen más susceptibles al consumo de alcohol en su etapa de adulto.^{11,12} La exposición del feto a la nicotina ha sido asociada con numerosas complicaciones y efectos adversos. Son varios los estudios que se han realizado en adolescentes y adultos jóvenes hijos de madres que mantuvieron el hábito tabáquico durante sus gestaciones. La mayoría de los resultados apuntan a un aumento en la incidencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), abuso de sustancias y criminalidad. Fergusson y su equipo obtuvieron resultados semejantes en un estudio epidemiológico longitudinal en el que siguieron a 1265 niños durante 18 años en Nueva Zelanda. Los hijos de madres fumadoras de más de 20 cigarros al día durante su embarazo, tenían más probabilidades

de presentar síntomas psiquiátricos compatibles con los diagnósticos de abuso de alcohol, abuso de sustancias, comportamientos criminales y depresión.^{13,14,15} Por otra parte en esta entidad los aspectos relacionados con traumas psicológicos o conflictos de cualquier índole pueden ejercer gran influencia en la aparición de la adicción, además es conocida la idea de que algunos individuos sometidos a estrés son más propensos a consumir alcohol para aliviar sus síntomas.² Las expectativas y creencias sobre el alcohol pueden influir en su consumo. Algunos estudios muestran que independientemente de los antecedentes familiares de adicción al alcohol, la falta de control de los padres, conflictos familiares graves y recurrentes, y las malas relaciones entre padres e hijos puede contribuir al abuso de alcohol en adolescentes. Los niños con trastornos de conducta, socialización deficiente e ineficaces habilidades de

afrontamiento, así como los que tienen poca conexión con los padres, otros miembros de la familia o la escuela pueden tener un mayor riesgo de abuso de alcohol y/o dependencia. Se ha sugerido además que las complicaciones obstétricas originarían daños neurológicos que actuarían como factores facilitadores de futuros trastornos de conducta, demostrando que las complicaciones obstétricas se encontraban significativamente asociadas con la presentación de conductas perturbadoras con agresividad y conductas antisociales.^{13,16} Las complicaciones obstétricas encontradas fueron: los trastornos emocionales de la madre durante el embarazo y la asfixia neonatal. Podemos concluir que una mayor proporción de concordancia en parejas de gemelos monocigóticos, seguida de una historia familiar de la enfermedad, aporta evidencias de la posible participación de factores genéticos en la adicción al alcohol.

Referencias bibliográficas

1. Martínez Hurtado AM. Alcoholismo femenino: fenómeno y realidad de la sociedad contemporánea. Interpsiquis. 2001; (2):26-29.
2. Liu I-Chao, Blacker D L, Xu R, Tsuang Ming T, Fitzmaurice G, Lyons M J. Genetic and Environmental Contributions to the Development of Alcohol Dependence in Male Twins. Arch Gen Psychiatry. 2004; 61:897-903
3. Pérez Cruz N, Antón Lolo M. Impacto de la genética en el alcoholismo. Un enfoque desde la lógica difusa. Rev Haban Cienc Méd La Habana [en línea] 2009 [fecha de acceso 16 de agosto 2012]; 8 (1). URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issues&pid=1729-519X20090001&lng=es&nrm=iso
4. Bolet Astoviza M, Socarrás Suárez MM. El alcoholismo, consecuencias y prevención. Rev Cubana Invest Biomédicas. [en línea] 2003 [fecha de acceso 10 de septiembre 2012];22(1). URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issues&pid=0864-030020030001&lng=es&nrm=iso
5. García Gutiérrez E, Aldana Vilas L, Casanova Carrillo P, Lima Mompó G, Feliciano Álvarez V. Alcoholismo y sociedad, tendencias actuales. Rev Cubana Med Militar. 2004; 33(3).
6. Subbarao A, Hyun Rhee S, Young S E, Ehringer M A, Corley R P, Hewitt J K. Common Genetic and Environmental influences on Major Depressive disorder and Conduct Disorder. J. Abnormal Child Psychol. April 2008; 36(3): 433-444-
7. Jacob T, Waterman B, Heath A, True W, Bucholz K K, Haber Randy et al. Genetic and Environmental Effects on Offspring Alcoholism. New Insights Using an Offspring-of-Twins Design. Arch Gen Psychiatry. 2006;60:1265-1272.
8. Jimenez Arriero MA., Ponce G., Hoenicka J., Aragues M. Alcoholismo y Taql-A. Sistema Dopaminérgico y Trastornos Psiquiátricos. Avances neurocientíficos y realidad científica. España. Editorial CYM; 2005.
9. Quiroga de Michelena M.I. Genética de las enfermedades mentales. Rev de Neuropsiquiatría del Perú. Septiembre 2001;(3):2-3.
10. Subbarao A, Hyun Rhee S, Young S E, Ehringer M A, Corley R P, Hewitt J K. Common Genetic and Environmental influences on Major Depressive disorder and Conduct Disorder. J. Abnormal Child Psychol. April 2008; 36(3): 433-444.
11. Cedeño M, Rodríguez M, Peraza D, Peraza R. Hábitos tóxicos y embarazo. Resultados perinatales. Archivo Médico de Camagüey. 2006; 10 (5).
12. Lugones Botell M., Ramírez Bermúdez M., Pichs García L. A., Miyar Pieiga E. Las consecuencias del tabaquismo. Rev. Cubana Hig. y Epid. 2006; 44(3).
13. Torres Jimenez L, Román Mazuecos E. Consecuencias del hábito tabáquico materno durante el embarazo. Rev. Aperturas Psicoanalíticas. 2009; 33.
14. Fergusson, DM, LJ Woodward and LJ Horwood. "Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence." Arch Gen Psychiatry. 1998; 55:721-727.
15. Gaysina D, Fergusson DM, Leve LD, Horwood J, Reiss D, et al. Maternal Smoking During Pregnancy and Offspring Conduct Problems Evidence From 3 Independent Genetically Sensitive Research Designs. JAMA Psychiatry. doi:10.1001/

- jamapsychiatry.2013.127 Published online July 24, 2013. URL disponible en: <http://www.pitt.edu/pcpl/Publications/Gaysina et al 2013 JAMA.pdf>.
16. Joaquín Díaz Atienza. Etiología (2): Factores obstétricos perinatales. [en línea] 2003 [fecha de acceso 19 de mayo de 2012]. URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issues&pid=1561-300320060003&lng=es&nrm=iso.