

Estudio de agregación familiar en gemelos afectados por esquizofrenia en el municipio Calixto García, provincia Holguín, año 2009.

Familial aggregation study in schizophrenic twins in the Calixto García municipality, Holguín province on 2009.

Lisset Sánchez Leyva,^I Tania Cruz Mariño,^{II} Beatriz Marcheco Teruel.^{III}

Resumen

Se realizó un estudio analítico de agregación familiar a partir de 7 gemelos probandos con esquizofrenia, en el municipio Calixto García, provincia Holguín, durante el período enero-marzo de 2009. Se calculó la frecuencia con que se presenta este trastorno mental en el otro miembro del par y en otros miembros de la familia con relación de primer o segundo grado de parentesco con el caso índice. Al mismo tiempo se exploró la co-morbilidad de otros trastornos mentales en estas familias y la asociación con factores de riesgo no genéticos. La concordancia para la esquizofrenia en el hermano gemelo del caso índice resultó mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos. En todos los casos hubo presencia de agregación familiar. Se identificó co-morbilidad psiquiátrica, fundamentalmente con el alcoholismo. El antecedente de parto distócico fue el factor de riesgo no genético más frecuente. Sobre esta base se diseñó una estrategia preventiva para las familias con esquizofrenia en el municipio.

Palabras clave: Esquizofrenia, genética, gemelos, co-morbilidad psiquiátrica.

Abstract

This research study on family aggregation was carried out in the Calixto García municipality, in Holguín province, from January to March 2009 with the objective of determining the frequency with which schizophrenia affecting one member of twin siblings does affect the other twin sibling and/or other relatives with up to a second degree of consanguinity in relation to the index case. At the same time, the co-morbidity caused by other mental disorders in these families, as well as other non-genetic risk factors were explored. With this purpose, an analytical transversal study of cases was carried out through the family aggregation analysis of seven proband-twins suffering from schizophrenia and, in all cases family aggregation was a present factor. A correspondence for schizophrenia in the twin sibling of the index case was found, together with a greater incidence in monozygotic than in dizygotic twins. Psychiatric co-morbidity was identified, being alcoholism the most frequently occurring related pathology. Delivery complications were the commonest non-genetic risk factor. Based upon these results, a preventive strategy was designed for those families affected with schizophrenia in this municipality.

Keywords: Schizophrenia, genetics, twins, psychiatric co-morbidity.

Introducción

Los trastornos mentales son una realidad que enfrentan los psiquiatras y psicólogos diariamente como una gran amenaza sobre los pacientes y sus familiares. En más de una ocasión, el profesional de la salud conductual ha tenido que encarar el desenlace más grave de uno de estos pacientes: el suicidio.¹

Los llamados trastornos psiquiátricos mayores son enfermedades complejas de origen multifactorial. En ellos intervienen factores genéticos, neuroendocrinos, inmunológicos, ambientales, psicológicos y sociales. Actualmente es indudable que trastornos mentales

como la Esquizofrenia tienen una base genética importante. Esto está demostrado de manera consistente por los estudios en gemelos y de adopción.²

Dicha enfermedad, que es crónica, aparece en adultos jóvenes e incluso en adolescentes y provoca profundas consecuencias personales, familiares y socioeconómicas. Es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes, cuya prevalencia según la Organización Mundial de la Salud (OMS), está estimada entre el 1% al 1,5% de la población; aproximadamente 24 millones de personas en el mundo están afectadas por la

^I Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Municipal de Genética Médica. Municipio Calixto García, Holguín. Cuba. E-Mail: lisset@calixto.hlg.sld.cu.

^{II} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Centro Municipal de Genética Médica. Holguín. Cuba.

^{III} Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Titular. Investigador Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

enfermedad y es una de las primeras diez causas de incapacidad en el grupo de edad de 15-44 años.³ Si bien es cierto que se conoce la participación de los factores genéticos en la génesis de esta enfermedad, también lo es la necesidad de conocer el riesgo individual de padecerla, lo cual se puede lograr a través de estudios epidemiológicos que caractericen el comportamiento familiar de los trastornos psiquiátricos en nuestro país. La combinación de estudios de agregación familiar y de gemelos constituye una poderosa herramienta para este fin. Resulta entonces atrayente la idea de utilizar este binomio para conocer con qué frecuencia aparece este trastorno mental entre familiares de gemelos que concuerden o no para la enfermedad, y la aparición de otros trastornos mentales entre los familiares de primer y segundo grado de los gemelos probandos. A la vez se pueden explorar factores de riesgo no genéticos que se han descrito en asociación significativa con la Esquizofrenia, para así evaluar la replicabilidad de estos en nuestra población.

Métodos

Se realizó un estudio analítico transversal de casos a través de un análisis de agregación familiar a partir de parejas de gemelos donde al menos uno de ellos estuviese afectado por esquizofrenia, en el municipio Calixto García, provincia Holguín, durante el período enero-marzo de 2009, con el objetivo de conocer con qué frecuencia se presenta este trastorno mental en el otro miembro del par y en otros miembros de la familia con relación de parentesco de primer y segundo grado con el caso índice. Al mismo tiempo fue explorada la co-morbilidad de otros trastornos mentales en estas familias y la asociación con factores de riesgo no genéticos. Del Registro Cubano de Gemelos se extrajo el universo de estudio, el cual estuvo constituido por el total de gemelos del municipio Calixto García, independientemente de su cigocidad, donde al menos uno de sus miembros tuviera el diagnóstico psiquiátrico previo de la enfermedad.

Una vez obtenido el consentimiento informado se realizó una visita a los individuos en estudio para la aplicación de una entrevista estructurada cuyo cuestionario fue elaborado por la autora, en la cual participaron tanto el caso índice como los familiares a cargo de este.

Se realizó un estudio de concordancia con el caso índice para la pareja de gemelos a partir de los árboles genealógicos. Se realizó el estudio de la agregación familiar y una descripción de la co-morbilidad de esta enfermedad psiquiátrica con otros trastornos

mentales.

Se exploraron además factores de riesgo no genéticos y su asociación con el origen de la enfermedad en el caso índice.

Resultados

Se identificaron 7 parejas de gemelos en las que al menos uno de sus miembros tenía el diagnóstico de certeza de esquizofrenia. De estas, dos parejas resultaron concordantes para la enfermedad, una de monocigóticos (MZ) y otra de dicigóticos (DZ). (Tabla 1).

Tabla 1. Concordancia entre gemelos con Esquizofrenia, municipio Calixto García, provincia Holguín, 2009.

	Co-gemelo MZ	Co-gemelo DZ	Total
Presencia de Esquizofrenia	1	1	2
Ausencia de Esquizofrenia	2	3	5
Total	3	4	7

Odd (MZ) =0,50 Odd (DZ) =0,33

Fuente: Cuestionario de recogida de datos.

De los 37 familiares de primer grado estudiados se observó que 7 presentaban el diagnóstico de la enfermedad. De los 96 familiares de segundo grado solo 9 resultaron estar enfermos. Al analizar de forma conjunta los familiares de primer grado afectados y compararlos con los de segundo grado se observó un mayor porcentaje de enfermos en el primer grupo (18%) con respecto al segundo (9%) (Tabla 2).

Tabla 2. Presencia de Esquizofrenia en familiares de primer y segundo grado de los gemelos probandos, municipio Calixto García, provincia Holguín 2009.

Grado de parentesco	Número de familiares afectados	Total de familiares	%
Primer grado	7	37	18
Segundo grado	9	96	9

Fuente: Cuestionario de recogida de datos.

Entre los familiares de gemelos con esquizofrenia se encontró co-morbilidad con otras patologías psiquiátricas, siendo la más frecuente entre los familiares de primer grado el alcoholismo en

hombres (36,4%) que se observó con igual frecuencia que la esquizofrenia (36,4%), mientras que en las mujeres predominaron el trastorno de ansiedad y la esquizofrenia (42,9%) seguido por el trastorno bipolar (TBP) (14,3%). Entre los familiares de segundo grado se observó con mayor frecuencia también el

alcoholismo entre los varones (47,6%), seguido del déficit de atención con hiperactividad (DAH) (19%) sobre todo en la edad pediátrica. En el sexo femenino, después de la esquizofrenia (50%), fueron los más frecuentes la depresión (33,3%) y el TBP (16,7%). (Tabla 3).

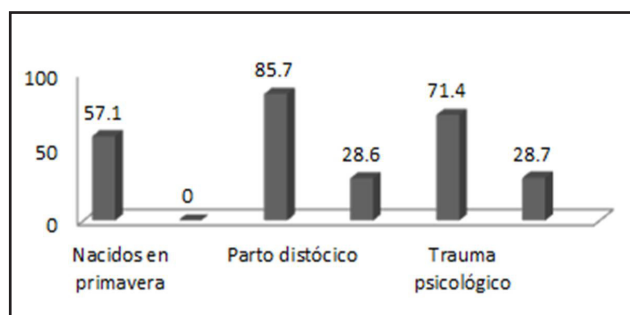
Tabla 3. Co-morbilidad de la esquizofrenia con otros trastornos mentales, municipio Calixto García, provincia Holguín, 2009.

Trastorno mental	Familiares de primer grado afectados				Familiares de segundo grado afectados			
	Hembras		Varones		Hembras		Varones	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Esquizofrenia	3	42,85	4	36,36	6	50	3	14,28
Trast. Bipolar	1	14,28	0	0	2	16,66	2	9,52
Alcoholismo	0	0	4	36,36	0	0	10	47,61
Depresión	0	0	1	9,09	4	33,33	1	4,76
Trast. Obsesivo-Compulsivo	0	0	1	9,09	0	0	0	0
Ansiedad	3	42,85	1	9,09	0	0	1	4,76
Déficit de atención con Hiperactividad	0	0	0	0	0	0	4	19,04
Total	7	100	11	100	12	100	21	100

Fuente: Cuestionario de recogida de datos.

Al explorar algunos de los factores de riesgo no genéticos que se han descrito asociados al origen de la Esquizofrenia se encontró que el 85,7% de los enfermos nacieron producto de partos distócicos. Los traumas psicológicos previos a la edad de debut de la enfermedad estuvieron presentes en el 71,4% de estos pacientes y el 57,1% nació en primavera (Figura 1).

Figura 1. Porcentaje de individuos enfermos según factores de riesgo no genéticos, municipio Calixto García, provincia Holguín 2009.



Fuente: Cuestionario de recogida de datos

Discusión

Al realizar un análisis de frecuencia entre gemelos MZ concordantes para la enfermedad y compararlos con los DZ también concordantes, esta resultó ser mayor para MZ (0,50) que para DZ (0,33). Estos resultados son otra evidencia de la contribución de los factores genéticos en esta enfermedad, a pesar de ser menor que la encontrada por otros investigadores, que han planteado que el riesgo de padecer esquizofrenia es hasta 2,8 veces mayor para el cogemelo MZ que para el DZ.^{4,5} En todas las familias estudiadas se observó agregación familiar, se encontraron afectados en mayor proporción los familiares de primer grado con respecto a los de segundo (2:1). Este resultado está en concordancia con el obtenido por otros investigadores que han reportado que los familiares de primer grado presentan un riesgo para desarrollar esquizofrenia mucho mayor (entre un 13% y un 56%) que los de segundo grado (entre un 2% y un 5%)⁶ y a la vez aporta nuevos elementos sobre la presencia de un componente genético en el origen de esta.

El hecho de que la esquizofrenia apareciera de forma tan frecuente en familiares tanto de primero como

de segundo grado era esperado, debido a la alta heredabilidad de esta patología la cual se ha estimado por encima del 80 %, llegando en algunos estudios hasta el 87 %.^{7,8}

La frecuente coexistencia de la enfermedad en estudio y el TBP en la misma familia puede estar dada por el hecho de que existen varios genes relacionados con la etiología de ambas, incluso algunos autores se refieren a ellas como dos caras de una misma moneda. Un equipo de científicos del Instituto Karolinska de Estocolmo ha llegado a esta conclusión tras analizar durante treinta años a nueve millones de personas enfermas pertenecientes a dos millones de familias.⁹ Resulta interesante notar que el alcoholismo mostró co-morbilidad con la esquizofrenia en una proporción ostensiblemente mayor en comparación con el resto de los trastornos mentales. Todos estos datos parecen indicar que el alcoholismo es frecuente en las familias con enfermedades psiquiátricas y que la historia familiar sugiere un solapamiento genético y ambiental que contribuye a la presentación de dichos trastornos. Muchos profesionales de esta materia consideran que la prevalencia de la drogodependencia en combinación con trastornos mentales en la misma familia está aumentando en los últimos años.¹⁰

Las alteraciones durante el embarazo y distocias del parto que causan algún tipo de alteración del desarrollo cerebral se relacionan con frecuencia en pacientes con esquizofrenia. Por diversas razones, el trastorno se manifestaría solamente al principio de

la edad adulta, cuando algunos sistemas neuronales concretos que maduran mucho después del nacimiento, se revelan incapaces de afrontar diferentes tipos de estrés psicosocial y vicisitudes propias de la vida. En resumen, muchos autores han planteado que complicaciones en el embarazo y el parto multiplican entre dos y tres veces el riesgo de padecer esquizofrenia, probablemente por el daño originado en el cerebro en desarrollo. La hipoxia perinatal, que ocurre en el 20 al 30 % de las personas que padecen esquizofrenia, parece ser un factor importante si se comparan estos datos con la tasa del 5-10 % en la población general.^{11,12}

Por otra parte, el riesgo de daño cerebral intrauterino aumenta si la mujer embarazada contrae una enfermedad vírica entre el tercer y sexto mes de la gestación (segundo trimestre del embarazo).¹¹

Si bien se ha demostrado que en esta enfermedad los genes juegan un papel muy importante, también es cierto que la influencia del ambiente pre, peri y postnatal es fundamental en su etiopatogenia.

Los resultados de este trabajo permitieron elaborar una estrategia preventiva para esta enfermedad en nuestro municipio, con el fin de disminuir la aparición de casos nuevos, evitar complicaciones en las personas ya enfermas, con énfasis en su rehabilitación. Aunque no exista un tratamiento curativo para la Esquizofrenia, el conocimiento de los factores genéticos y ambientales involucrados en su génesis, nos permite influir de manera positiva en la familia y la comunidad.

Referencias bibliográficas

1. Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician*. 2007;75:1821-29.
2. Jiménez Arriero M A, Ponce G, Hoenicka J, Oranges M. Trastornos psiquiátricos. *Avances Neurocientíficos y realidad clínica*. España: CYM; 2005.
3. Walters MS, Kessler RC. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:617-627.
4. Craddock N. ¿Genes de la esquizofrenia y trastorno bipolar? Implicaciones para la nosología psiquiátrica. *Schizophrenia Bulletin*. 2006;32(1):9-16.
5. Detera-Wadleigh SD, McMahon FJ. Genetic of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006;60(2):106-14.
6. Pacheco A, Raventos H. Genética de la esquizofrenia: avances en el estudio de genes candidatos. *Rev Biol Trop*. 2005;52(3):467-73.
7. Scholten A. National Institute of Mental Health. *Abnormal Psychology and Modern Life*. 11th ed. [en línea] 2005 [fecha de acceso 20 de enero de 2009] URL disponible en: <http://healthgate.partners.org>.
8. Martínez JA, Cuesta MJ, Peralta V. Etiología de la Esquizofrenia: interacción genes-ambiente. Monografía [en línea] 2006 [fecha de acceso 23 de enero de 2009] URL disponible en: <http://www.anales.cfnavarra.es>.
9. Lichtenstein J. Esquizofrenia y trastorno bipolar comparten origen. *The Lancet*. 2009;12(1):16-17.
10. Larrañaga J L. Comorbilidad de trastornos mentales y adicciones. Ponencia presentada en el VII Congreso Nacional de Especialistas en Adicciones. [en línea] 2006 [fecha de acceso 2 de febrero de 2009] URL disponible en: <http://www.liberaddictus.org/NumAnt.php>.
11. Pérez J F. Tendencias actuales en la investigación de las psicosis. *Neuroimagen y esquizofrenia*. *Rev Hosp Psiquiátrico de la Habana*. 2006;3(3).
12. Allende M P, Almendras M E. Marcadores de riesgo de la Esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental Hermilio Valdizan*. 2006;7(1):55-58.