

Estudio de agregación familiar en gemelos afectados por trastornos mentales en el municipio Pinar del Río, provincia Pinar del Río, año 2009.

Familial aggregation study of mental disorders affected twins in the Pinar del Rio municipality, Pinar del Rio province, 2009.

Antonio Eduardo Cruz Miranda,^I Reinaldo Menéndez García,^{II} Deysi Licourt Otero,^{III} Yusnelys Falcón Fonte,^{IV} Niurka Cabrera Rodríguez.^V

Resumen

Se realizó un estudio analítico de agregación familiar a partir de 73 gemelos probandos con trastornos mentales en el municipio Pinar del Río, provincia Pinar del Río, durante el período enero- febrero de 2009. Se calculó la frecuencia con que se presentan los trastorno mentales 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. La proporción de co-gemelos afectados fue diferente entre monocigóticos y dicigóticos con una mayor probabilidad de enfermar en los monocigótico. Se evidenció agregación familiar y predominio de factores genéticos sobre los ambientales en la depresión y trastorno bipolar, no así en la esquizofrenia. Los factores de riesgo no genéticos más frecuentes, tanto en gemelos monocigóticos como dicigóticos, fueron el hábito de fumar durante el embarazo, sufrimiento de algún trauma y alteraciones perinatales. Se elaboró una estrategia preventiva como parte del Asesoramiento Genético para familias con trastornos mentales basada en las evidencias obtenidas en el estudio familiar.

Palabras clave: Trastornos mentales, estudio en gemelos, factores genéticos, factores ambientales.

Abstract

An analytical familial aggregation study was carried out on 73 twins with mental disorders in the Pinar del Río municipality, Pinar del Río province on January-February 2009. The frequency of mental disorders in the other pair member and also in other family members with first or second degree kinships with the index case was calculated. The proportion of affected co-twins was different between monozygotic and dizygotic ones, monozygotic ones showing a greater probability to sicken. The influence of familial aggregation and preponderance of genetic factors over environmental ones in depression and bipolar disorders was evidenced, not so in schizophrenia. The most frequent non-genetic risk factors in monozygotic as well as in dizygotic twins were: smoking during pregnancy, suffering from some trauma and perinatal alterations. A precautionary strategy as part of genetic counseling to families with mental disorders was prepared based on the evidences obtained from the familial study.

Keywords: Mental disorders, study in twins, genetic factors, environmental.

^I Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciado en Enfermería. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. E-mail: tonycm@princesa.pri.sld.cu.

^{II} Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba.

^{III} Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba.

^{IV, V} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciada en Enfermería. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba.

Introducción

Los trastornos psiquiátricos tienen una base hereditaria, la cual fue reconocida por primera vez a finales del siglo XIX luego de haberse demostrado la presencia de una susceptibilidad genética y estimado la heredabilidad para trastornos como el autismo, la esquizofrenia y los trastornos bipolares, siendo estas dos últimas las de mayor heredabilidad, por encima de otras como la enfermedad de Parkinson y el cáncer de mama.¹

La depresión, el más frecuente de todos los trastornos mentales, se caracteriza por sentimientos de inutilidad, culpa, tristeza, afecta a hombres y mujeres de cualquier edad y clase social, representa un problema de salud pública. Se calcula que el 5 % de la población mundial sufre de algún trastorno depresivo.²

El trastorno bipolar es una enfermedad mental grave, difícil de controlar y con una probable evolución hacia la cronicidad, que se caracteriza por atravesar fases de depresión y de manía, siendo destacable el riesgo de suicidio, que puede llegar a ser del 10 al 15 %.³

La esquizofrenia es uno de los trastornos mentales de mayor complejidad e interés en psiquiatría con gran impacto en la salud pública mundial, pues el 1 % de toda la población padece de esta afección.⁴

Los estudios de agregación familiar son el primer paso en la búsqueda de los factores genéticos asociados a la etiología de una enfermedad, mientras que los estudios en gemelos constituyen un eslabón clave en la determinación del papel de los factores genéticos y ambientales en el origen de las mismas. La combinación de ambos estudios se convierte en una poderosa y rigurosa estrategia de la epidemiología genética poblacional y aporta elementos de valor para el asesoramiento genético.^{5,6}

Esta investigación tuvo como objetivo conocer la frecuencia con que aparece un trastorno mental dado en gemelos monocigóticos y dicigóticos, y entre familiares de 1er y 2do grado de consanguinidad, así como explorar factores de riesgo no genéticos en su aparición.

Métodos

Se realizó un estudio analítico transversal de casos a través de un análisis de agregación familiar a partir de gemelos probandos, en el municipio Pinar del Río, provincia del mismo nombre, durante el período enero-febrero de 2009.

El universo, integrado por 117 pares de gemelos, fue tomado del Registro Nacional de Gemelos e incluyó a todos los gemelos del municipio Pinar del Río inde-

pendientemente de su edad, género y color de la piel, que tenían al menos un integrante del par con un trastorno mental de los seleccionados para este estudio.

La muestra estuvo constituida por 73 pares de gemelos, correspondientes a las cuatro áreas de salud del municipio Pinar del Río.

Para la recolección de la información se confeccionó un cuestionario que permitió definir los aspectos clínicos, epidemiológicos y genealógicos de los trastornos mentales estudiados en nuestro medio. Se construyeron los árboles genealógicos correspondientes a las familias más representativas.

En la totalidad de las entrevistas se tuvo en cuenta el principio bioético de autonomía e independencia. La mismas se realizaron previo consentimiento informado de los pacientes.

Se realizó un estudio de concordancia con el caso índice para la pareja de gemelos, separados por trastornos mentales y según gemelos monocigóticos y dicigóticos.

Para el cálculo de la concordancia se tuvo en cuenta.

a) Concordancia para el caso índice: Permite calcular la frecuencia con que el segundo gemelo miembro del par estará afectado una vez que su hermano también lo está y puede interpretarse como medida de riesgo de recurrencia para el co-gemelo de un gemelo afectado y asumida como correlación intraclase utilizando la fórmula matemática: $PCI = 2C / (2C + D)$, donde: C: pares de gemelos concordantes para la enfermedad.

D: Pares de gemelos discordantes para la enfermedad.

Se realizó un estudio de agregación familiar para cada trastorno mental a partir del caso índice mediante estudios de concordancia con el caso índice elaborando tablas de contingencia (2X2), donde Ho: la proporción de co-gemelos afectados es igual para gemelos monocigóticos (Mz) que para gemelos dicigóticos (Dz) y Ha: la proporción de co-gemelos afectados es diferentes en gemelos Mz y Dz.

Se aplicó el test Ji-Cuadrado con un nivel de significación del 95, salvo en las ocasiones en que alguna de las frecuencias esperadas fue menor de 5, en cuyo caso se aplicó el Test Exacto de Fisher con el mismo nivel de significación.

Se realizó un análisis de frecuencia entre ambos grupos:

$$1- Odd (Mz) = a/N1/c/N1 = a/c$$

$$2- Odd (Dz) = b/N2/d/N2 = b/d$$

Se consideró el siguiente análisis:

Si a/c es mayor que b/d, significa que en la agregaci-

ón familiar debe haber una mayor contribución de los factores genéticos, de lo contrario se considera como de mayor peso la influencia de los factores ambientales.

Se calculó el OR para conocer la magnitud de asociación, de tal manera que si:

$Odd (Mz) > Odd (Dz)$ entonces $OR = Odd (Mz) / Odd (Dz)$ axd/bxc

Lo que indica el número de veces que es más probable que se enferme el co-gemelo de un gemelo Mz afectado que el co-gemelo de un gemelo DZ afectado. Lo cual aporta evidencias a favor de que la agregación familiar se deba mayormente a la influencia de factores genéticos.

Para el análisis de la agregación familiar de la enfermedad en familiares de primer grado y segundo grado del gemelo probando se utilizaron la prueba de hipótesis (H_0 : los familiares de primer grado (o de segundo) de gemelos Mz y Dz están afectados en la misma proporción).

Se calculó el *Odd ratio* (OR) para determinar la magnitud de asociación, utilizando la fórmula axd/bxc

Los resultados de los factores de riesgo no genético se analizó mediante el cálculo de frecuencia, valores absolutos y porcentajes. Todos los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

A partir de las evidencias encontradas se elaboró una estrategia preventiva para el asesoramiento genético a familias con las enfermedades objeto de estudio.

Resultados

En el estudio realizado fueron visitados un total de 73 pares de gemelos de ellos 50 dicigóticos y 23 monocigóticos. En 26 parejas se comprobó depresión, en 14 trastorno bipolar y en 8 esquizofrenia.

Como se refleja en la tabla 1, de 26 parejas de gemelos con al menos uno de los miembros afectados por

depresión, 17 son parejas de gemelos dicigóticos y 9 parejas de monocigóticos. En 6 parejas de gemelos monocigóticos y en un solo caso de gemelos dicigóticos, existió concordancia. En el resto solo existió un individuo del par afectado, por lo que el número de individuos con depresión en la muestra investigada fue de 33 gemelos afectados.

La proporción de concordancia para el caso índice en gemelos monocigóticos fue de 0,8; mientras que para los gemelos dicigóticos fue de 0,1. Al ser la muestra tan pequeña se aplicó el test exacto de Fisher resultando significativa ($p < 0,05$). El odd ratio (OR) tuvo un valor de 32.

Tabla 1. Concordancia con el caso índice para la depresión a través de gemelos probados. Municipio Pinar del Río, 2009.

	Co-gemelo MZ	Co-gemelo DZ	Total
Presencia de la enfermedad	6	1	7
Ausencia de la enfermedad	3	16	19
Total	9	17	26

Fuente: Cuestionario de recogida de datos y Registro Nacional de Gemelos de Cuba.

$p < 0,05$

Test exacto de Fisher $p = 0,0022$.

OR=32

Los resultados del estudio de agregación familiar y los factores de riesgo no genéticos relacionados con la enfermedad en la muestra se reflejan en la tabla 2 y la figura 1 respectivamente.

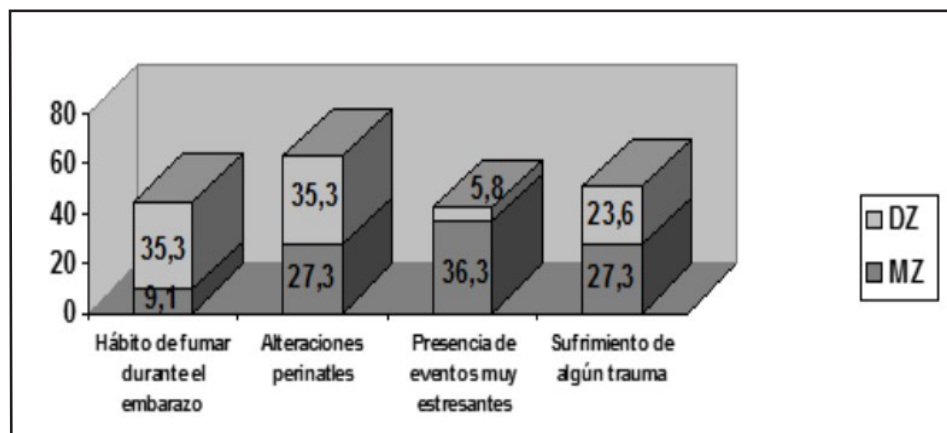
La muestra resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Se rechaza H_0 y se acepta H_a , que expresa que la proporción de co-gemelos afectados es diferente en gemelos monocigóticos y dicigóticos y por tanto existe agregación familiar para ambos grupos de familiares.

Tabla 2. Concordancia y agregación familiar para la depresión a través de gemelos probados. Municipio Pinar del Río, 2009.

	Familiares de 1er grado afectados	Total de familiares de 1er grado	Familiares de 2do grado afectados	Total de familiares de 2do grado
MZ	42	113	39	104
DZ	57	214	77	301
P: Test Ji cuadrado	(3,88)	$p = 0,0487$	(5, 37)	$p = 0,0205$
OR		1,63		1,75

Fuente: Cuestionario de recogida de datos.

Figura 1. Factores de riesgo no genéticos asociados a la depresión a través de gemelos probados. Municipio Pinar del Río, 2009.



Fuente: Cuestionario de recogida de datos.

Los resultados en relación con el trastorno bipolar se muestran en la tabla 3. De 14 parejas de gemelos con al menos uno de los miembros afectado con trastorno bipolar, 8 son dicigóticos y 6 monocigóticos. En los primeros, de 6 parejas en 4 casos existió concordancia, siendo así en un solo caso en los gemelos dicigóticos. En el resto solo existió un individuo del par afectado, por lo que el número de individuos con trastorno bipolar en la muestra investigada fue de 19.

La proporción de concordancia para el caso índice en gemelos monocigóticos fue de 0,8, mientras que para los gemelos dicigóticos fue de 0,2. Al ser la muestra tan pequeña, no se aplicó Ji cuadrado y se utilizó el test exacto de Fisher. La muestra resultó no significativa ($p > 0,05$) por lo que para esta variable no se calculó *Odd ratio* para determinar la magnitud de la asociación.

Tabla 3. Estudio de concordancia con el caso índice del trastorno bipolar a través de gemelos probados. Municipio Pinar del Río, 2009.

	Co-gemelo MZ	Co-gemelo DZ	Total
Presencia de la enfermedad	4	1	5
Ausencia de la enfermedad	2	7	9
Total	6	8	14

Fuente: Cuestionario de recogida de datos y Registro Nacional de Gemelos de Cuba.

($p > 0,05$) Test Exacto de Fisher $p = 0,0629$

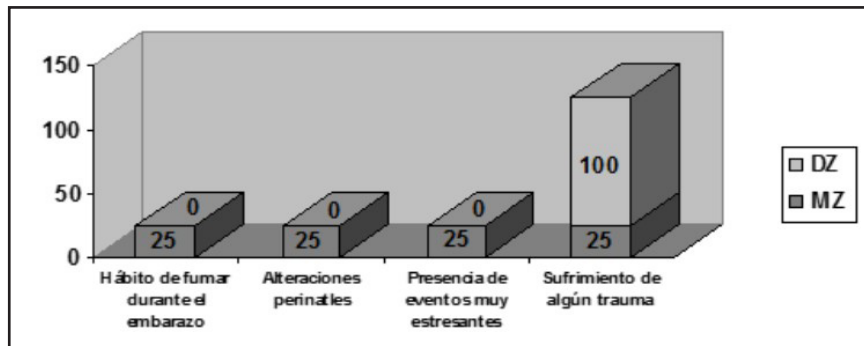
Los resultados del estudio de agregación familiar y los factores de riesgo no genéticos relacionados con el trastorno bipolar se reflejan en la tabla 4 y la figura 2 respectivamente.

Tabla 4. Concordancia y agregación familiar del trastorno bipolar a través de gemelos probados. Municipio Pinar del Río, 2009.

	Familiares de 1er grado afectados	Total de familiares de 1er grado	Familiares de 2do grado afectados	Total de familiares de 2do grado
MZ	27	83	32	101
DZ	12	75	17	90
P: Test Chi cuadrado	(5,79)	$p = 0,02$	(4,8)	$p = 0,04$
OR	2,53		1,99	

Fuente: Cuestionario de recogida de datos.

Figura 2. Factores de riesgo no genéticos asociados a los trastornos bipolares a través de gemelos probados. Municipio Pinar del Río, 2009.



Fuente: Cuestionario de recogida de datos.

En la esquizofrenia la muestra estuvo constituida por 8 pares de gemelos DZ con una concordancia del 0 %. No se encontró ninguna pareja de gemelos monocigóticos donde se transmita esta enfermedad. La muestra no resultó útil para los análisis estadísticos. De 66 familiares de 1er grado, solo 3 (4,5 %) pre-

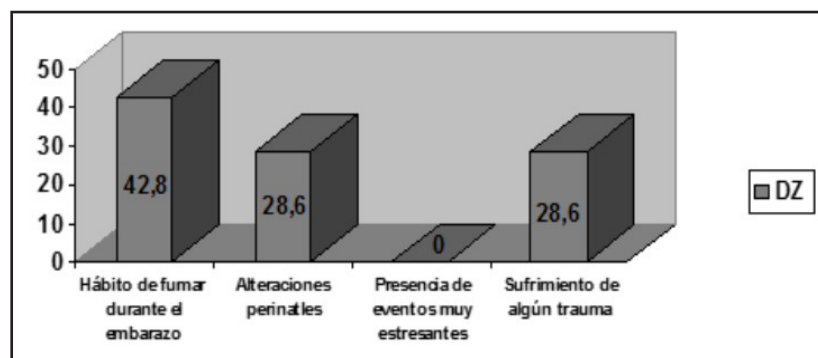
sentaron esquizofrenia, mientras que en los familiares de 2do grado de 90 sólo 5 (5,5 %) presentaron dicha enfermedad (Tabla 5). Los factores de riesgo no genéticos asociados a la enfermedad aparecen en la figura 3.

Tabla 5. Concordancia y agregación familiar para la esquizofrenia a través de gemelos probandos. Municipio Pinar del Río, 2009.

	Familiares de 1er grado afectados	Total de familiares de 1er grado	Familiares de 2do grado afectados	Total de familiares de 2do grado
DZ	3	66	5	90

Fuente: Cuestionario de recogida de datos.

Figura 3. Factores de riesgo no genéticos asociados a la esquizofrenia a través de gemelos probandos. Municipio Pinar del Río, 2009.



Fuente: Cuestionario de recogida de datos.

Discusión

Desde los estudios de Bertelsen, hace más de 20 años, se ha observado una alta concordancia para la depresión entre gemelos monocigóticos, entre el 40 y el 67 %. Entre gemelos dicigóticos la concordancia varía entre 11 % y 24 %. Esta diferencia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos sugiere que existe una alta influencia de los factores genéticos en la presentación de esta enfermedad, lo que también se evidencia en este estudio, en el cual resultó 32 veces más probable que se enferme de depresión el co-gemelo de un gemelo Mz afectado, que el co-gemelo de un gemelo DZ afectado. Este elemento aporta evidencias a favor de que la agregación familiar se debe mayormente a la influencia de factores genéticos.^{7,9}

La magnitud de la asociación (OR) calculada permitió determinar que es 1,63 veces más probable que se enferme el familiar de 1er grado de un gemelo monocigótico afectado que el familiar de 1er grado de un gemelo dicigótico afectado y 1,75 veces para familiares de segundo grado. Estos valores aportan otra evidencias de que la agregación familiar se deba mayormente a la influencia de factores genéticos para ambos grupos de individuos.^{10,11}

Al analizar los factores de riesgo no genéticos en la depresión, los mismos se pudieron comprobar en 28 individuos del total de 33 gemelos con depresión (84,8 %). En los gemelos monocigóticos predominó la presencia de algún evento estresante en 4 casos (14,28 %), seguido de las alteraciones perinatales y el sufrimiento de algún trauma con 3 casos cada uno (10,7 %), mientras que en gemelos dicigóticos el hábito de fumar durante el embarazo y las alteraciones perinatales predominan con 6 casos cada uno (21,4 %).

En los últimos años, la investigación científica ha demostrado que algunas enfermedades físicas pueden acarrear problemas mentales. Enfermedades tales como los accidentes cerebro-vasculares, los ataques del corazón, el cáncer, la enfermedad de Parkinson y los trastornos hormonales, pueden llevar a una enfermedad depresiva. La persona enferma y deprimida se siente apática y sin deseos de atender a sus propias necesidades físicas, lo cual prolonga el periodo de recuperación. La pérdida de un ser querido, los problemas en una relación personal, los problemas económicos, o cualquier situación estresante en la vida (situaciones deseadas o no deseadas) también pueden precipitar un episodio depresivo. Las causas de los trastornos depresivos generalmente incluyen una combinación de factores genéticos, psicológicos y ambientales. Después del episodio inicial, otros

episodios depresivos casi siempre son desencadenados por un estrés leve, e incluso pueden ocurrir sin que haya una situación de estrés.¹²⁻¹⁴

Al realizar el análisis de frecuencia para determinar la contribución de factores genéticos o ambientales al trastorno bipolar en la muestra estudiada, se encontró que la proporción de co-gemelos afectados es mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos. Se calculó que es 2,53 veces más probable que se enferme el familiar de 1er grado de un gemelo monocigótico afectado que el familiar de 1er grado de un gemelo dicigótico afectado y 1,99 veces para familiares de segundo grado.

El análisis de la agregación familiar tanto en los familiares de 1er grado como en los de 2do grado, mediante análisis de Ji cuadrado y cálculo de *Odd ratio* (OR), evidenció agregación familiar para ambos grupos. Estos resultados aportan evidencia del predominio de los factores genéticos sobre los ambientales en la agregación familiar de la enfermedad. Este hallazgo coincide con otros reportes de la literatura.^{13,14}

En los gemelos monocigóticos se identificaron factores de riesgo no genéticos como: sufrimiento de algún trauma, hábito de fumar durante el embarazo, trastornos perinatales y presencia de eventos estresantes, mientras que en gemelos dicigóticos solo se identificó el sufrimiento de algún trauma en dos casos.

El estudio no aportó resultados en relación con la esquizofrenia por las características de la muestra. En este trastorno para realizar un estudio de agregación familiar es necesario ampliar la investigación a otras regiones de similares condiciones socioculturales y geográficas para obtener conclusiones más significativas y comparar con análisis más abarcadores como los de Buckley Miller B, Lehrer D y Castle D al estudiar la comorbilidad psiquiátrica y la esquizofrenia.¹⁵ Para esta enfermedad se ha reportado una alta heredabilidad, estimada por encima del 80 %, llegando en algunos estudios hasta el 87 %.¹⁶

Un estudio similar realizado en nuestro país, en la provincia Holguín, 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).¹⁷ 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.¹⁷

De manera general los resultados de esta investigación permitieron diseñar una estrategia preventiva como

parte del asesoramiento genético a familias con trastornos mentales en el municipio Pinar del Río. Las acciones de prevención primaria, dirigidas a disminuir la prevalencia, retrasar la edad de inicio y reducir los daños asociados o colaterales son las siguientes:

- Capacitar al médico de la familia y a la enfermera y resto del personal de salud sobre los trastornos mentales, su incidencia, repercusión social y modificación de modos y estilos de vida relacionados con estas afecciones.
- Dispensarizar los individuos afectados así como identificar otros en riesgo.
- Información e intervenciones de educación sanitaria, a través de acciones de educación que promuevan una cultura laboral sana y estilos de vida sin estrés o traumas excesivos, sobre todo en familias con riesgo genético para desarrollar un trastorno mental con base genética subyacente.
- Realizar labores educativas utilizando la creatividad publicitaria.
- Establecer programas de educación para jóvenes conducidos por ellos mismos.

Las acciones de prevención secundaria (diagnóstico y tratamiento precoz de los y trastornos mentales):

- Coordinar una valoración conjunta de las condiciones económicas, costumbres, medios recreativos de que disponen las familias en riesgo.
- Brindar asesoramiento genético a los familiares de los individuos afectados ante la inquietud de padecer la enfermedad y el riesgo de transmitirla a su descendencia.
- Establecer una interrelación entre la consulta de psiquiatría en el área de salud y el Centro Municipal de

Desarrollo de la Genética Comunitaria destinada a la atención de pacientes con trastornos mentales, captando todos los casos nuevos y con riesgo incrementado para padecerlos.

Para la prevención terciaria, encaminada a minimizar el impacto biológico, psicológico y social de la enfermedad en este grupo de pacientes:

- Lograr la incorporación del mayor número posible de individuos afectados a las consultas de psiquiatría para garantizar al paciente un tratamiento efectivo.
- Apoyar en todo momento el cambio de conducta hacia la curación y elevar la autoestima del individuo garantizando desarrollen adecuadamente su tratamiento para evitar recaídas.
- Potencializar la participación de enfermos y familiares en grupos de apoyo.
- Establecer un intercambio entre los profesionales de salud de nivel primario y secundario
- Ofrecerle opciones de tratamiento médico multidisciplinario a un paciente en que se arribe al diagnóstico de forma tardía y no ha sido bien conducido hasta este momento.
- Estimular la planificación de actividades que permitan ocupar el tiempo libre
- Evaluar posibilidades de reinserción social acorde a su estado físico, psicológico y adecuado a las condiciones de su municipio de residencia.
- Realizar un intercambio de experiencias entre las familias afectadas y el profesional de salud que los entrevista, lo que permitirá conocer las posibles fallas que pudo tener la asistencia médica así como las necesidades de las familias afectadas, estableciéndose la confección de un plan de acción específico en cada consejo popular para solucionar estos problemas.

Referencias bibliográficas

1. González Ramírez A, Díaz Martínez A, Díaz-Anzaldúa A. La epigenética y los estudios en gemelos en el campo de la psiquiatría. *Salud Mental*. 2008;31:229-237.
2. Marcheco Terruel, B. La genética en salud Pública: el desafío del acceso a todos los beneficios. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2007;1(1):5-6.
3. Bertelsen. Controversies and consistences in psychiatric genetics. *Acta Psych Scand*. 1985;71:61- 75.
4. Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician*. 2007;75:1821-1829.
5. Brommelhoff J, Gatz M, McArdle J. Depression as a Risk Factor or Prodromal Feature for Dementia? Findings in a Population-Based Sample of Swedish Twins. *Psychol Aging*. 2009;24(2):373-384.
6. Ragnhild E, Kenneth S, Kendler M.D. Relación entre el trastorno depresivo de la personalidad y el trastorno depresivo mayor: estudio poblacional con gemelos. *Am J Psychiatry (Ed Esp)*. 2008;11:177-183.
7. Kendler K, Gardner G, Lichtenstein P. A developmental twin study of symptoms of anxiety and depression: evidence for genetic innovation and attenuation. *Psychol Med*. 2008;38(11):1567-1575.
8. Marcheco Terruel, B. Mapeo e identificación de genes asociados al trastorno afectivo bipolar en familias cubanas. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2007;1(2):63-68.

9. McCoy, Krisha, MS. Trastorno bipolar (Enfermedad maniaco depresiva; Depresión maniaca; Trastorno maniaco; Trastorno afectivo maniaco). Salud en Español. [en línea] 2012 [fecha de acceso 11 de enero de 2012] URL disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=h3h&AN=HL103798&lang=es&site=chc-spa>.
10. Scholten A, MPH. Depresión: Trastorno afectivo depresivo mayor, trastorno unipolar, trastorno unipolar del estado de ánimo. Salud en Español. [en línea] 2012 [fecha de acceso 11 de enero de 2012] URL disponible e en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=h3h&AN=HL103728&lang=es&site=chc-spa>.
11. Wildes J, Marsha D, Fagiolini M. Prevalence and correlates of eating disorder co-morbidity in patients with bipolar disorder. Psychiatry Res. 2008;161(1): 51–58.
12. Benjamin I. Goldstein MD, Anthony J. Levitt MD. Prevalence and Correlates of Bipolar I Disorder among Adults with Primary Youth-onset Anxiety Disorders. J Affect Disord. 2007;103(1-3):187–195.
13. Buckley P Miller B, Lehrer D, Castle D. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2009;35(2):383–402.
14. Meyer D. Glantz Ph, James C, Berglund P. Mental disorders as risk factors for later substance dependence: Estimates of optimal prevention and treatment benefits. Psychol Med. 2009 August;39(8):1365–1377.
15. Battaglia M, Pesenti-Gritti P, Chiara A. A twin study of the common vulnerability between heightened sensitivity to hypercapnia and panic disorder. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2008; 147B(5):586–593.
16. Martínez J A, Cuesta M J, Peralta V. Etiología de la Esquizofrenia: interacción genes-ambiente. Monografía [en línea] 2006 [fecha de acceso 11 de enero de 2012] URL disponible en: <http://www.anales.cfnavarra.es>.
17. Lisset Sánchez Leyva, Tania Cruz Mariño, Beatriz Marcheco Teruel. Estudio de agregación familiar en gemelos afectados por esquizofrenia en el municipio Calixto García, provincia Holguín, año 2009. Rev Cubana Genet Comunit. 2012;6(1):40-43.