

Caracterización de gemelos con esquizofrenia en el municipio de Santiago de Cuba

Characterization of twins with schizophrenia in the municipality of Santiago de Cuba

MsC. Antonio César Núñez Copo¹ y Dr. Juan Carlos Rodríguez Chang²

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Asesoramiento Genético. Instructor. Centro Municipal de Genética. Policlínico "28 de Septiembre", Santiago de Cuba, Cuba.

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico Universitario "Ernesto Che Guevara", Poblado Boniato, Santiago de Cuba, Cuba.

Resumen

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 24 pares de gemelos con diagnóstico de esquizofrenia, independientemente de su cigosidad, del municipio de Santiago de Cuba durante el período febrero-abril de 2007, seleccionados mediante un muestreo aleatorio simple, a fin de caracterizarlos. Entre las principales observaciones se tuvo en cuenta que la edad promedio de inicio de los síntomas fue más baja en los monocigóticos y los antecedentes prenatales aumentaron el riesgo de la enfermedad. Se constató la existencia de precedentes familiares, con superioridad de los parientes de primer grado. Hubo una mayor frecuencia de concordancia entre gemelos monocigóticos, así como un alto porcentaje en la heredabilidad.

Palabras clave: gemelos, cigosidad, esquizofrenia, monocigótico concordante, dicigótico concordante, heredabilidad

Abstract

A descriptive and cross-sectional study was conducted in 24 pairs of twins diagnosed with schizophrenia, irrespective of their zygosity, in Santiago de Cuba municipality from February to April, 2007, selected by means of a simple random sampling to characterize them. It was mainly observed that the average age of symptom onset was lower in monozygotic twins and prenatal history increased the risk of disease. The presence of family history was verified, with a predominance of first-degree relatives. There was a higher frequency of concordance between monozygotic twins, as well as a high percentage of heritability.

Key words: twins, zygosity, schizophrenia, concordant monozygotic, concordant dizygotic, heritability

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades frecuentes o comunes del adulto producen la gran mayoría de la morbilidad y mortalidad en los países desarrollados, las cuales tendrán probablemente más relevancia en el futuro debido a que la población anciana supone un creciente porcentaje.¹ Entre dichos padecimientos se encuentra la esquizofrenia, que es considerada como una afección del neurodesarrollo y la principal causa de trastorno mental grave, crónico e incapacitante. Esta perjudica aproximadamente a una de cada 100 personas en la segunda década de la vida y puede incluir diversas alteraciones de orígenes heterogéneos, síntomas clínicos variables, distintas respuestas al tratamiento y diferentes evoluciones, con una cierta prevalencia hereditaria poligénica y heterogénea, combinadas con ciertos factores socioambientales adversos en su patogenia, capaces de incrementar el riesgo para la enfermedad; todo lo cual la inserta en el grupo de los padecimientos con un patrón de herencia multifactorial.¹⁻³

De hecho, la importancia de los factores genéticos en el inicio de la enfermedad ha sido demostrada reiteradamente, de manera convincente, en estudios en familias, gemelos y de adopción, con el riesgo individual a desarrollar la esquizofrenia. En los de tipo familiar existe la dificultad para diferenciar entre el riesgo genético o el resultante de un ambiente compartido, lo cual se esclarece mediante los de adopción y gemelar, al permitir conocer la influencia relativa de ambos factores en la génesis del trastorno.³⁻⁵

Desde 1996, la esquizofrenia se encuentra incluida en la lista de las 10 causas más importantes de enfermedad y muerte en el mundo, en la que ocupa la posición 9, con una prevalencia que oscila entre 0,85 y 1 %, sin diferencias cuantitativas entre países y culturas. En Cuba, es de 1 %, con un estimado de 380 mil afectados.^{6,7}

La alta incidencia de enfermedades comunes entre gemelos y, en particular, la esquizofrenia, motivaron a que se realizara esta investigación.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 24 pares de gemelos (8 monocigóticos y 16 dicigóticos) con diagnóstico de esquizofrenia, independientemente de su cigosidad, del municipio de Santiago de Cuba durante el período febrero-abril de 2007, seleccionados mediante un muestreo aleatorio simple, a fin de caracterizarlos. Se determinaron las siguientes variables para cada uno de los pares de gemelos: Edad (años cumplidos al diagnosticarse la enfermedad, así como la edad promedio según concordancia entre ellos), antecedentes familiares de esquizofrenia (grado de parentesco, constatado mediante la elaboración del árbol genealógico). Como familiares de primer grado se consideraron a la madre, padre, hermanos e hijos; de segundo grado, los tíos, sobrinos y abuelos; y de tercero, primos y sobrinos nietos.

Entre los factores de riesgo asociados con la enfermedad, se definieron los antecedentes obstétricos (ocurridos durante el embarazo y parto y aplicados solamente a ambos pares de gemelos concordantes), los prenatales (malnutrición materna, estrés intenso y enfermedades virales durante la gestación, así como amenaza de aborto en el primer trimestre), y los perinatales (parto eutócico transpelviano, instrumentado o por cesárea, hipoxia fetal crónica y factor Rh).

Durante el procesamiento de la información, se aplicó la prueba de Chi cuadrado, con un nivel de significación de $\alpha=0,05$, para 95 % de confiabilidad.

RESULTADOS

Se determinó la proporción de concordancia para la enfermedad en el par de gemelos (PCP) y se definió la proporción de concordancia para el caso índice (PCCI) determinada por la proporción de individuos afectados entre los gemelos, tanto para la muestra de gemelos monocigóticos como dicigóticos. Se determinó la heredabilidad (h^2) a partir de la correlación de gemelos monocigóticos y dicigóticos, estimados por la relación de concordancia de un índice para ambos grupos por el método de Falconer a fin de estimar el grado de contribución del componente genético en la esquizofrenia.

Tomando en cuenta la cigocidad y concordancia, se analizó la edad promedio al comienzo de la enfermedad en ambos grupos de gemelos y se observó de que en ninguno de ellos este parámetro resultó significativo ($p > 0,05$), por ende, no tuvo ningún valor diagnóstico.

Al comparar la misma medida en ambos grupos de gemelos, según cigocidad (**tabla 1**), no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$), pues 50 % de la edad de inicio de los síntomas en los monocigóticos estuvo por debajo de los 20 años, mientras que en los dicigóticos se registró antes de los 23. Esto pone en evidencia que generalmente los síntomas se inician primero en los monocigóticos.

Tabla 1. *Edad promedio al inicio de la enfermedad en gemelos monocigóticos y dicigóticos del municipio de Santiago de Cuba*

| Indicadores | Monocigóticos | Dicigóticos |
|------------------------|---------------|-------------|
| Total | 13 | 19 |
| Media aritmética | 21,5 | 23,1 |
| Mediana | 20 | 23 |
| Desviación mediana | 2,5 | 3,7 |
| Intervalo de confianza | 18,7;21,3 | 21,3;24,7 |

$p > 0,05$

En la serie se analizó el antecedente familiar (**tabla 2**), según número de parejas y cigocidad, y se advirtió un alto porcentaje en ambos grupos, aunque debe destacarse que fue más elevado en las parejas de gemelos monocigóticos (75 %), en quienes, además, resultó estadísticamente significativa dicha asociación ($p < 0,05$).

Tabla 2. *Antecedentes familiares de esquizofrenia en gemelos del municipio de Santiago de Cuba según cigocidad*

| Antecedentes | Monocigóticos | | Dicigóticos | |
|--------------|---------------|-----|-------------|-------|
| | No. | % | No. | % |
| Sí | 6 | 75 | 9 | 56,2 |
| No | 2 | 25 | 7 | 43,8 |
| Total | 8 | 100 | 16 | 100,0 |

$p < 0,05$

Mediante la distribución según el grado de parentesco de los familiares afectados por la enfermedad (**tabla 3**), se obtuvo que el mayor número de ellos, en ambos grupos de gemelos, se encontrara dentro de la primera generación (44,8 y 40,5 %), lo cual confirma que a mayor número de genes a compartir, aumenta la posibilidad de presentar el padecimiento.

Tabla 3. *Grado de parentesco de los familiares afectados en ambos grupos de gemelos*

| Grado de parentesco | Monocigóticos | | Dicigóticos | |
|---------------------|---------------|-------|-------------|-------|
| | No. | %* | No. | %* |
| Primero | 13 | 44,8 | 17 | 40,5 |
| Segundo | 9 | 31,0 | 14 | 33,3 |
| Tercero | 7 | 24,1 | 11 | 26,2 |
| Total | 29 | 100,0 | 42 | 100,0 |

* Calculado sobre la base del total de familiares afectados en ambos grupos de gemelos.

De los 5 pares de gemelos monocigóticos, 62,5 % fueron concordantes para la esquizofrenia, mientras que 81,2 % de los 13 pares de dicigóticos resultaron discordantes.

La proporción de la afección, según concordancia por pares y del caso índice, demostró que en 62 % de los gemelos monocigóticos ambos estuvieron enfermos, mientras que 18 % de los dicigóticos tenían un hermano afectado, según pares de ellos. En el análisis del parámetro en relación con el caso índice, se encontró que los gemelos monocigóticos se afectaron con una frecuencia de 76 %, una vez que uno de los hermanos enfermara, y los dicigóticos lo hicieron en 31 %.

Al analizar a los gemelos según cigocidad, concordancia y convivencia (**figura**), se mostró que la mayor parte de los gemelos monocigóticos concordantes (4 pares), vivían juntos y la mayoría de los dicigóticos discordantes (8 pares), separados; esto explica el hecho de que este tipo de convivencia permita evaluar las manifestaciones de los factores genéticos y ambientales, e interactuar en ellos.

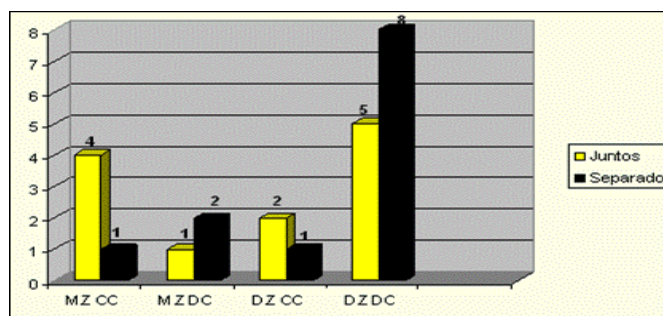


Figura. *Gemelos del municipio de Santiago de Cuba según cigocidad, concordancia y convivencia*

Leyenda: MZCC (Gemelos monocigóticos concordantes)
 MZDC (Gemelos monocigóticos discordantes)
 DZCC (Gemelos dicigóticos concordantes)
 DZDC (Gemelos dicigóticos discordantes)

Los antecedentes prenatales de malnutrición materna (**tabla 4**), estrés intenso y enfermedad viral durante el embarazo, aumentan el riesgo de la enfermedad y resultan significativos ($p < 0,01$). En cuanto a los antecedentes perinatales de parto instrumentado

o por cesárea, con conflicto Rh (-) o hipoxia fetal crónica, no se encontraron como significativos ($p > 0,01$) en la serie.

Tabla 4. *Antecedentes obstétricos prenatales según cigocidad y concordancia del municipio de Santiago de Cuba*

| Antecedentes prenatales | Monocigóticos concordantes | | Dicigóticos concordantes | |
|-------------------------|----------------------------|-------|--------------------------|-------|
| | No. | % | No. | % |
| Sí | 4 | 80,0 | 1 | 33,3 |
| No | 1 | 20,0 | 2 | 66,7 |
| Total | 5 | 100,0 | 3 | 100,0 |

$p < 0,01$

DISCUSIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad, o posiblemente un grupo de enfermedades, con una marcada expresividad variable, que sugiere la existencia de agentes predisponentes y procesos fisiopatológicos heterogéneos, donde los factores de riesgo genéticos son los únicos en los que se ha podido demostrar un efecto suficiente como para considerarlos agentes causales.⁸

En la bibliografía médica frecuentemente se hace referencia a que la edad de comienzo de la enfermedad presenta cierta diferencia en ambos sexos porque puede aparecer más tempranamente en el hombre (15-25 años) que en la mujer (25-35 años), con una forma solapada en uno y otro; también puede aparecer antes o después de los 50 y con peor pronóstico en el varón.^{1,3,6,9} Se describe que en generaciones más recientes el cuadro clínico se manifiesta de manera más temprana, aunque este hallazgo no es general y pudiera tratarse solamente de un mecanismo metodológico.²

Al respecto, en la casuística no se observaron grandes diferencias en cuanto a la edad promedio de inicio de la enfermedad en ambos grupos de gemelos, según cigocidad y concordancia. En un estudio en gemelos con síntomas paranoides se encontró que las edades de inicio fueron más tempranas en el caso de los monocigóticos concordantes que en los discordantes, y que únicamente existe relación entre la edad de comienzo precoz con respecto a la evolución posterior de los cuadros de esquizofrenia.²

Diversas investigaciones sobre prevalencia de la esquizofrenia en familias han revelado que el antecedente de esta constituye un factor de riesgo para desarrollarla o padecerla, puesto que los hijos de padres afectados representan un grupo vulnerable, que se incrementa cuando ambos progenitores la padecen o si se tienen 2 parientes esquizofrénicos.⁹⁻¹¹ (Valdés M. Esquizofrenia. Informe Final Proyecto Retraso Mental y otras discapacidades. La Habana, Cuba, 2003)

El presente estudio mostró un mayor número de gemelos que tenían familiares en primer grado de parentesco con esta afección, lo cual concuerda con la bibliografía médica donde se refiere que de algún modo el efecto de los genes, o sea, la intensidad de manifestación del material heredado, disminuye a medida que lo hace el grado de parentesco en los factores genéticos de la esquizofrenia.²

Esto evidencia la posible influencia de dichos antecedentes para el desarrollo de la enfermedad o el riesgo que representan, pero sin diferenciar los peligros derivados de factores genéticos y ambientales en la precipitación de la enfermedad.⁶

Independientemente de la cigocidad y concordancia, este antecedente también estuvo presente en el mayor número de parejas de gemelos como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en 62,04 %.

Al efectuar los primeros estudios sobre el tema en Europa, se demostró un riesgo de morbilidad desde 6,6 % hasta 8,1 % en los parientes de primer grado de los pacientes con esquizofrenia, con un incremento de la incidencia entre 9 y 47 % en gemelos monocigóticos.^{7, 11}

Moldin¹² revisó estudios de familias efectuados entre 1920 y 1987, en los que el riesgo de recurrencia era de 48 % para gemelos monocigóticos (MZ): 11 % para familiares de primer grado, 25 % para los de segundo grado y 2 % para los de tercer grado. En estos no se encontraron referencias para los dicigóticos (DZ).

Se observó también, en la distribución de los familiares afectados según grado de parentesco con el caso índice del presente estudio, que el mayor porcentaje de perjudicados se encontraba en los de primer grado y que, a su vez, este disminuía a medida que se aleja el grado de parentesco.

Cuando ambos gemelos muestran el mismo rasgo se dice que son concordantes, si solamente un gemelo lo tiene se le denomina discordante, por esto la frecuencia de concordancia en distintos tipos de gemelos resulta un modelo ideal para determinar la importancia de los factores hereditarios en relación con los ambientales.

En los estudios de gemelos se ha constatado que la concordancia entre los dicigóticos es de 14 %, mientras que en los monocigóticos alcanza 40 ó 50 %, aunque estos últimos se críen separados en diferentes medios, mantienen la concordancia.^{1, 3, 12}

La concordancia encontrada en la serie fue elevada, pero sin llegar a alcanzar 100 %, lo que coincide con la literatura médica revisada. De esta forma se pone de manifiesto la influencia de los factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad en cuestión, pues los gemelos monocigóticos no son iguales en todo y se caracterizan por tener notables diferencias en el peso al nacer, lo que indica aporte sanguíneo y ambiente intrauterino diferente.²

Con el uso de diferentes tipos de estudios en familias y el cálculo de la incidencia de la enfermedad en familiares que se han criado juntos y otros que han crecido separados, se ha deseado derivar la heredabilidad y descartar los posibles efectos de los factores ambientales comunes.

La estimación de la heredabilidad de un proceso o rasgo proporciona una indicación de la importancia relativa de los factores genéticos en su aparición, así pues cuanto mayor sea el valor de heredabilidad, mayor será la participación de dichos factores.

A diferencia de 85 % planteado por otros autores,^{1, 2} el resultado obtenido en la casuística fue de 90 %; no obstante, quedó 10 % que evidencia pudiera ser lo que pertenece a los factores ambientales.

Las complicaciones obstétricas son comúnmente significativas en mellizos esquizofrénicos monocigóticos con 50 % de concordancia, como lo demostraron Torrey y otros en 1994, al estar más expuestos por compartir el mismo ambiente intrauterino e iguales procesos que cursan con hipoxia para el feto y las infecciones virales presentes durante el período intrauterino. Estos factores podrían ejercer su influencia en el origen del trastorno *per se*, o bien tener una acción aditiva con factores de vulnerabilidad genética.^{3, 6, 13-15}

De ahí que el interés actual de las investigaciones se haya centrado en posibles factores de riesgo prenatales y perinatales que dañen al feto y puedan aumentar el peligro de padecer la enfermedad. Estos solo han mostrado un aumento moderado del riesgo relativo en estudios de seguimiento de cohortes.^{8, 9, 11}

Al respecto, en esta serie se compararon los antecedentes obstétricos prenatales y perinatales de ambos pares de gemelos concordantes que padecían la enfermedad. Los prenatales resultaron significativos, lo cual reafirma la influencia que tuvo el compartir el mismo claustro materno, mientras que los perinatales no lo fueron, lo que mostró que estos no modificaron la aparición de la enfermedad en los hermanos.

Los estudios de gemelos constituyen una buena estrategia para valorar la importancia relativa de factores genéticos y ambientales en la génesis de estos trastornos.¹⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mueller FR, Young DI. Emery's Genética médica. 10 ed. Madrid: Marban Libros, 2001: 5-6, 218-21, 130-1, 238-40, 375-81.
2. Guizar-Vázquez JJ. Genética clínica. 3 ed. México DF: El Manual Moderno, 2003:251-7.
3. Bernardo N, San Juan J, Sen C. Reconceptualización de la esquizofrenia. Acta Esp Psiquiat 2002; (31):10-17.
4. Henrriete RV. Bases genéticas de la esquizofrenia: nature VRS nature. Actualidades en Psicología 2003; 19(106):144-52.
5. Rosa A, Fañanás L, McDonnald A, Bracha HS, Arias B, Torrey EF, et al. Recent dermatoglyphic studies in twin samples: further evidences for an environmental risk factor in schizophrenia. European Psychiatry 2000; 15(2):305-6.
6. Rafael Rodríguez Ramírez, Juan Francisco Puerta Alvarez y María Cristina Infante Carbonell. Costo de la esquizofrenia y su relación con la psiquiatría comunitaria [artículo en línea] MEDISAN 1998; 2(4) <bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_2.../san18209.htm> [consulta: 16 enero 2007].
7. Beckmann H, Franzek E. La heterogeneidad genética de la esquizofrenia [artículo en línea] Alcmeon. Rev Argent Clíni Neurosiquiatri 2001; 9(4) <http://www.Recent advances> [consulta: 16 enero 2007].
8. Martínez JA, Cuesta MJ, Peralta V. Etiología de la esquizofrenia: Interacción genes-ambiente. <http://www.cfnavarro.es/salud/texto/2005.Vol20(2).html> [consulta: 10 enero 2007].

9. Farreras P, Rotzman C. Esquizofrenia. En su: Medicina Interna. 14 ed. Madrid: Harcourt, 2000; t 2:75-80.
10. Cuyell W, Zimmerman M. The heredability of schizophrenia and schizoaffective disorder. A family study. Arch Gen Psychiatry 1998; 45:323-7.
11. Myles-Wosley M, Coonh H, Tiobech J, Collier J. Genetic epidemiological study of schizophrenia in Palau, Micronesia. Prevalence of familiarity. Am J Med Genet 1999; 54(3):321-9.
12. Moldin SO. Genetics and mental disorders: Report of the NIMH Genetics Workgroup. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1998:559-73.
13. Owen MJ, O'Donovan M, Gotesman II. Psychiatric genetics and genomics. Oxford: Oxford University Press, 2003:247-66.
14. Churhoff F, Szoke A, Bellivier F, Turcas C, Villemurc M, Tignold J, et al. Anhedonia en la esquizofrenia: ¿Un subtipo familiar distinto? Schizophr Res 2003; 61(1):18-26.
15. Crump S. Esquizofrenia, relaciones ambientales, genéticas y anatómicas. Universidad Javeriana. Departamento de Genética. Bogotá. 2005.
<www.javeriana.edu.co/Genetica/PDFDOC/Esquizofrenia.pdf> [consulta: 23 enero 2007].
16. Tessore M. Curso anual: Psicoanálisis y Hospital. Programa del espacio destinado a la esquizofrenia, genética y psicoanálisis. Clase del viernes 2/08/02. RISAM.
<www.psicomundo.com/argentina/clase2.htm> [consulta: 10 enero 2007].

Recibido: 8 de mayo del 2009

Aprobado: 10 de julio del 2009

MsC. Antonio César Núñez Copo. Centro Municipal de Genética. Policlínico "28 de Septiembre", calle E, reparto Vista Hermosa, Santiago de Cuba
Dirección electrónica: copo68@medired.scu.sld.cu