

LO QUE LOS PROFESIONALES DE SALUD MENTAL INFANTIL DEBEN SABER SOBRE GENÉTICA

Robert R. Althoff

Edición: Matías Irrázaval & Andres Martin

Traductores: Fernanda Prieto-Tagle & Julia Portillo



Jérôme Lejeune (1926–1994), pediatra y genetista francés, descubrió que la presencia total o parcial de un cromosoma 21 extra era la causa del Síndrome de Down.

Robert R. Althoff MD, PhD

Profesor Asociado de Psiquiatría, Psicología y Pediatría & Director, División de Genética del Comportamiento, Centro Vermont para Niños, Jóvenes y Familias, Facultad de Medicina de la Universidad de Vermont, Burlington, EEUU

Conflictos de interés: no se declaran

Esta publicación está dirigida a profesionales en formación o con práctica en salud mental y no para el público general. Las opiniones vertidas son de responsabilidad de sus autores y no representan necesariamente el punto de vista del Editor o de IACAPAP. Esta publicación busca describir los mejores tratamientos y las prácticas basadas en la evidencia científica disponible en el tiempo en que se escribió, tal como fueron evaluadas por los autores, y éstas pueden cambiar como resultado de nueva investigación. Los lectores deberán aplicar este conocimiento a los pacientes de acuerdo con las directrices y leyes de cada país en el que ejercen profesionalmente. Algunos medicamentos pueden que no estén disponibles en algunos países, por lo que los lectores deberán consultar la información específica del fármaco debido a que ni se mencionan todas las dosis, ni todos los efectos no deseados. Las citas de organizaciones, publicaciones y enlaces de sitios de Internet tienen la finalidad de ilustrar situaciones, o se enlazan como una fuente adicional de información; lo que no significa que los autores, el Editor o IACAPAP avalen su contenido o recomendaciones, que deberán ser analizadas de manera crítica por el lector. Los sitios de Internet, a su vez, también pueden cambiar o dejar de existir.

©IACAPAP 2018. Esta es una publicación de acceso libre bajo criterios de [Licencia Creative Commons Atribución No Comercial](#). El uso, distribución y reproducción a través de cualquier medio están permitidos sin previa autorización siempre que la obra original esté debidamente citada y su uso no sea comercial. Envíe sus comentarios acerca de este libro digital o algún capítulo a jmrey@bigpond.net.au.

Cita sugerida: Althoff RR. Lo que los profesionales de salud mental infantil deben saber sobre genética. (Irrázaval M, Martin A, Prieto-Tagle F, Portillo J. trad.). En Rey JM (ed), *Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP*. Ginebra: Asociación Internacional de Psiquiatría del Niño y el Adolescente y Profesiones Afines 2018.

En los últimos 20 años, el campo de la psiquiatría infantil y adolescente se ha beneficiado de los avances en genética conductual y molecular. Mientras que antes se suponía que los trastornos psiquiátricos infantiles eran *causados* por mecanismos tales como la “fijación” en una fase particular de desarrollo, o por la presencia de “madres nevera”, el descubrimiento de la familiaridad y la heredabilidad de estos trastornos ha hecho menos popular argumentar contra los fundamentos biológicos de la psicopatología del desarrollo. Por otro lado, a la mayoría de los profesionales se les enseña principalmente genética basada en un solo gen, la herencia mendeliana. Debido a que este tipo de herencia, *un-gen-un-trastorno*, es relativamente rara en la psicopatología infantil, ha habido una percepción de que la genética psiquiátrica no se mueve lo suficientemente rápida para encontrar las causas de los trastornos psiquiátricos infantiles. De hecho, si el TDAH, el trastorno del espectro del autismo o el trastorno bipolar en los niños fueran causados por un solo gen, ya se habría encontrado. En lugar de esto, los trastornos psiquiátricos infantiles son excelentes ejemplos de rasgos complejos. Un *rasgo complejo* es aquel que no sigue la herencia mendeliana simple, sino que está asociado con múltiples genes (y, probablemente, entornos múltiples) que operan juntos.

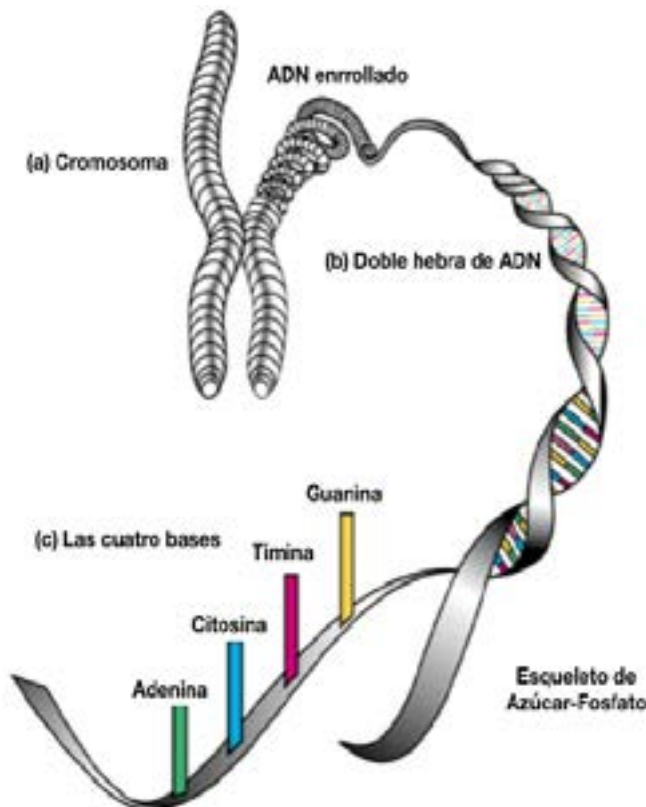
Para ayudar a dar sentido a la genética psiquiátrica infantil, introduciremos primero los conceptos básicos de la genética. Esto servirá como un breve resumen sobre la forma en que los problemas de salud mental se transmiten de padres a hijos. A continuación, analizaremos la importancia de evaluar a las familias de una manera empírica, de forma que se pueda determinar la información sobre la genética y el ambiente de la familia. Después de esto, describiremos los diferentes tipos de estudios de investigación en genética y cómo interpretarlos. Esto conduce naturalmente al análisis de las diferencias entre los trastornos de *un gen único*



James Watson y Francis Crick, junto con Maurice Wilkins, fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina en 1962, por su descubrimiento de la estructura del ADN. Haga clic en la imagen para ver a James Watson relatar la sincera y divertida historia de cómo él y Francis Crick, descubrieron la estructura del ADN (20:54).



¿Existe algún término que usted no conoce? Haga clic en la imagen para acceder a una descripción e imágenes de términos genéticos frecuentes



Cada célula del cuerpo humano (excepto los glóbulos rojos) contiene 23 pares de cromosomas. Los cromosomas se heredan: cada progenitor contribuye un cromosoma a sus hijos. (a) Cada cromosoma está constituido por una hebra estrechamente enrollada de ADN. Cuando está desenrollada, se revela (b) la familiar forma de doble hélice. Si nos imaginamos el ADN como una escalera torcida, los extremos, constituidos por moléculas de azúcar-fosfato, están conectadas por (c) peldaños hechos de productos químicos llamados *bases*—adenina (A), timina (T), guanina (G), y citosina (C)—que forman pares entrelazados. El orden de estas bases a lo largo de la escalera se denomina la secuencia del ADN.

E Branscomb.

(mendeliano) y *poligénicos* (complejos). Por último, se discutirán qué pruebas genéticas pueden ser adecuadas para evaluar estos trastornos en la práctica clínica y cuándo es adecuado el asesoramiento genético.

CONCEPTOS GENÉTICOS BÁSICOS

Un aspecto central de la genética psiquiátrica es la noción fundamental de que en el núcleo de la célula, el ácido desoxirribonucleico (ADN) se transcribe en un ácido ribonucleico mensajero (ARNm), que luego se traduce en una proteína en el ribosoma, por medio del ARN de transferencia (ARNt). Las proteínas hacen el trabajo de la célula — siendo transportadas dentro y fuera de la membrana celular para servir como receptores de neurotransmisores, cambiando la forma en que la célula se dispara, sirviendo como mensajeros para otros sistemas biológicos, etc. Este *dogma central* de la biología, ADN → ARN → proteína, proporciona la base de todas las demás asociaciones que analizaremos. Debido a que las proteínas de las neuronas surgen primero como un código básico en el ADN, la forma en la que funcionan las neuronas puede verse afectada por una variación en el código del ADN. Además, debido a que en cada célula el ADN es, al menos en estructura, esencialmente el mismo patrón de pares de bases de nucleótidos, no es necesario mirar directamente las neuronas para establecer estas asociaciones. El ADN extraído de cualquier célula del cuerpo (aunque más frecuentemente a partir de linfocitos sanguíneos o de tejido epidérmico de la mejilla o saliva), puede proporcionar una visión de la secuencia de ADN de todo el resto del cuerpo. Si pudieramos asociar diferencialmente un cambio del código del ADN a un trastorno psiquiátrico, estaríamos un paso más cerca de comprender el sistema biológico que sustenta ese trastorno.

Otro concepto clave que es necesario dejar claro es por qué examinamos el ADN en psiquiatría infantil. El ADN se transmite de padres a hijos. El ADN es una molécula bicatenaria, que contiene una hebra de un progenitor, y una segunda hebra del otro progenitor. En cada una de estas hebras, o *cromátidas*, hay cadenas de nucleótidos, algunos de los cuales se agrupan en unidades funcionales, o genes, que codifican para una proteína. Otras partes de la cromátida son las regiones extragénicas o *intergénicas*. Estas regiones también pueden ser importantes para la función de las proteínas, posiblemente de forma indirecta. Tanto los genes como las regiones intergénicas se transmiten de padres a hijos. Los genes vienen a menudo en dos formas, llamados *alelos*. Por lo tanto, un niño recibe un alelo de su padre y otro alelo de su madre. Entonces, si se pudiera determinar qué alelos

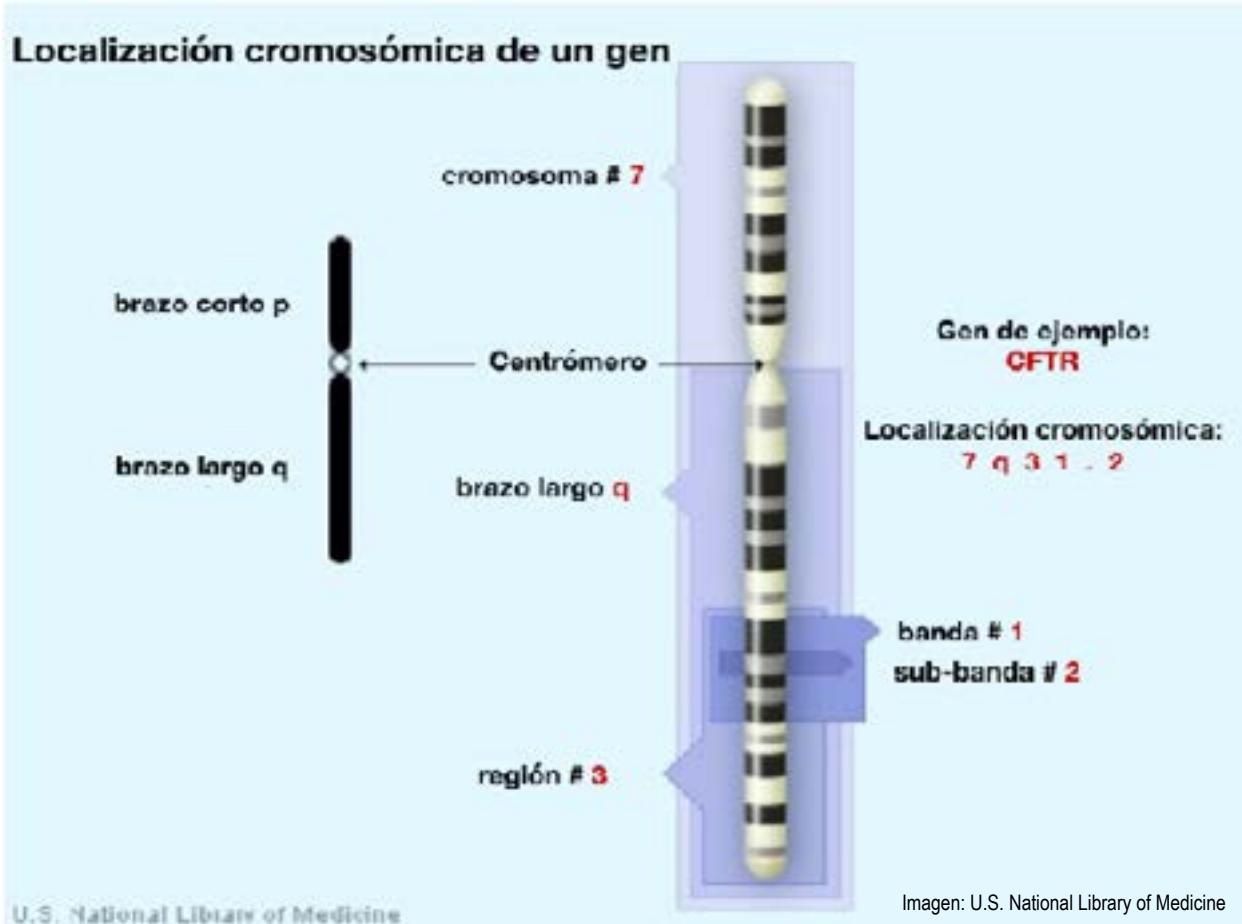
ALELO

Un alelo es una forma alternativa de un gen (uno de los miembros de un par) que se localiza en una posición específica del cromosoma. Estos códigos del ADN determinan rasgos distintos que pueden ser transmitidos de los padres a su descendencia. Cada individuo hereda dos alelos para cada gen, uno de cada uno de los padres. Si los dos alelos son iguales, el individuo es homocigoto para ese gen. Si los alelos son diferentes, el individuo es heterocigoto para ese gen. En la genética mendeliana tradicional, los alelos pueden ser dominantes o recesivos. Bajo este modelo, si un rasgo es influenciado solamente por un gen, un organismo que es heterocigoto en un locus específico—y en consecuencia, porta un alelo dominante y un alelo recesivo—expresará el fenotipo dominante. Los alelos contribuyen al fenotipo del organismo, que es la apariencia externa del organismo. Los alelos se dividen en el alelo “mayor” y “menor”, en base al alelo del gen que se presenta con más frecuencia en la población. Los alelos son considerados “frecuentes” si se presentan en más de un 1% de la población. Sino, son considerados “raros”.

CARIOTIPO



El cariotipo es el número y apariencia de los cromosomas en el núcleo de una célula. Este término también es utilizado para denotar el conjunto completo de cromosomas en un organismo. Los cariotipos describen la cantidad de cromosomas de un organismo, y cómo se ven esos cromosomas bajo un microscopio de luz: su longitud, la posición de los centrómeros, las diferencias entre los cromosomas sexuales, y cualquier otra característica física. La figura de la izquierda muestra el cariotipo de un humano varón normal, mientras que la de la derecha muestra el cariotipo de una persona con síndrome de Down.



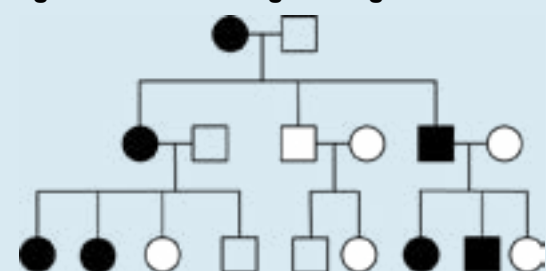
DESCRIBIENDO LA LOCALIZACIÓN DE UN GEN

Cuando se describen los *loci* de un cromosoma, se realiza utilizando la nomenclatura del número del cromosoma, seguido por el brazo del cromosoma. Los cromosomas están formados por dos cromátidas, y tienen un brazo largo y un brazo corto a cada lado del centrómero, que mantiene unidas las dos cromátidas. El brazo p es el brazo corto – que fue denominado así por ser el brazo *petit* (pequeño en francés). El brazo q es el brazo largo – que fue denominado así porque es la letra que sigue a la “p”. En esta nomenclatura, el brazo es seguido por una serie de números que corresponden a la posición por región, banda, y sub-banda. En este caso, 4p16.3 designa el brazo corto del cromosoma 4, región 1, banda 6, sub-banda 3. En la figura, el gen CFTR (regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística) se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 en la posición 7q31.2.

NOMBRANDO LOS GENES

Los genes son nombrados por quienes los descubren, y a menudo se les da nombres pintorescos, como por ejemplo, el gen que se asocia a la corea de Huntington, se denomina *gen de la huntingtina*. Generalmente los genes se escriben en letra minúscula cursiva.

Figura A.13.1. Árbol genealógico* de una familia que muestra un rasgo hereditario.



*En los árboles genealógicos, los círculos representan a las mujeres, y los cuadrados representan a los hombres. Los círculos y cuadrados se colorean si ese individuo presenta el rasgo que se está diagramando. Las líneas horizontales que conectan los individuos representan las parejas. Las líneas verticales representan la descendencia de esa pareja.

específicos de un gen se dan en un trastorno particular dentro de una familia, se podrían establecer asociaciones entre genes específicos y trastornos específicos.

Ya que la mitad del ADN de una persona proviene de la madre y la otra mitad del padre, esto ha permitido determinar los patrones de herencia específicos de determinados trastornos de un solo gen. Por ejemplo, la corea de Huntington se hereda debido a una expansión de repeticiones de un trinucleótido específico en un área particular del genoma (4p16.3). Esta región del cromosoma se hereda de padres a hijos, y los síntomas empeoran en cada generación debido a la acumulación de más repeticiones. Debido a este patrón de herencia, la familiaridad se estableció primero examinando y trazando la historia de las familias con la enfermedad de Huntington (ver Figura A.13.1). Esto fue seguido por el descubrimiento del cromosoma pertinente, tras lo que se identificó un gen particular en esa región. Fiel al *dogma central* anterior, este gen — *gen de la huntingtina* — codifica para la proteína *huntingtina*, que juega un papel en la patogénesis de la corea de Huntington.

GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS INFANTILES

Sin embargo el patrón mendeliano no se cumple en la mayoría de los trastornos psiquiátricos infantiles. En su lugar, los trastornos están relacionados con la genética en uno de los siguientes tres escenarios, que no son mutuamente excluyentes:

- La hipótesis *enfermedad común-variante común*
- La hipótesis *enfermedad común-variante rara*; y
- La hipótesis de la *interacción genes-ambiente*.

Debido a que cada una de estas hipótesis ha surgido de, y ha llevado a, enfoques ligeramente diferentes en la literatura, revisaremos brevemente cada una de ellas.

La Hipótesis Enfermedad Común-Variante Común

De acuerdo con esta hipótesis los trastornos psiquiátricos infantiles son debidos a la acumulación de *múltiples genes comunes*, cada uno de los cuales tiene un efecto aditivo menor en la presentación de la enfermedad. En esta hipótesis, los genes, que de otro modo podrían haber sido seleccionados negativamente mediante selección natural, se mantienen en la población porque son ventajosos en otros ambientes y en combinación con otros genes. Sin embargo, cuando se combinan suficientes alelos de riesgo, el efecto combinado empuja al niño hacia un trastorno particular. El apoyo a esta hipótesis, proviene de hallazgos como los de Constantino et al (2010), quienes mostraron mediante técnicas cuantitativas que los hermanos de niños con un trastornos del espectro del autismo presentan rasgos autistas subsindrómicos. Se han planteado argumentos similares para el TDAH. Esto sugiere que existe una agregación familiar de genes que afecta al individuo, pero un individuo concreto tiene una *dosis* global más alta. Otro respaldo a esta hipótesis proviene de los hallazgos de la genética aditiva combinada de los trastornos (como veremos a continuación en las secciones de “estudios con gemelos” y “análisis de rasgos complejos del genoma completo”). Congruente



Si usted quiere expandir su conocimiento sobre la genética conductual, puede interesarle inscribirse en el curso MOOC “Introducción a la Genética Conductual Humana”, por Matt McGue de la Universidad de Minnesota. Este curso implica una disponibilidad de 3 a 5 horas semanales durante 8 semanas. Haga clic en la imagen para acceder a este curso (requiere registrarse pero es gratuito).

con esto ha sido el hallazgo relativamente mínimo de genes de mayor efecto para los trastornos psiquiátricos infantiles cuando se realizan *estudios de asociación del genoma completo* (GWAS).

La Hipótesis Enfermedad Común-Variante Rara

Esta hipótesis sostiene que los trastornos psiquiátricos más frecuentes se deben a una *acumulación de mutaciones raras* en una población. Los que defienden esta hipótesis postulan que una o varias de estas mutaciones raras (menos de un 1% de frecuencia del alelo) ubicadas a lo largo de la misma vía crítica de desarrollo, pueden empujar al organismo hacia un trastorno psiquiátrico infantil (Hoffman & State, 2010). Este modelo se ha utilizado para explicar los trastornos en los cuales hay una aparición de un nuevo cuadro clínico en una familia que hasta el momento estaba sana. Esto podría ocurrir porque, a veces, el proceso de replicación y posterior herencia del ADN no es perfecto, lo que lleva a cambios en la secuencia de genes, que son transmitidos de padres a hijos. Este proceso de mutación *de novo* permite que mutaciones nuevas sean transmitidas al niño. Según la hipótesis de enfermedad común-variante rara, estas mutaciones *de novo* se vuelven problemáticas cuando se acumulan. Por ejemplo, estas variantes raras están sobrerrepresentadas en las familias autistas, donde hay solamente una persona que presenta el trastorno del espectro del autismo (las llamadas familias “simplex”) (Sebat et al, 2007). Debido a que estas son mutaciones nuevas, que pueden entonces ser transmitidas, pueden tener efectos profundos en cada generación posterior, haciendo que su concentración en la reserva genética sea más fuerte. En su extremo, las mutaciones de las variantes raras pueden actuar más bien como rasgos mendelianos, que entonces pueden ser heredables si el individuo se reproduce.

La Hipótesis de la Interacción Genes-Ambiente

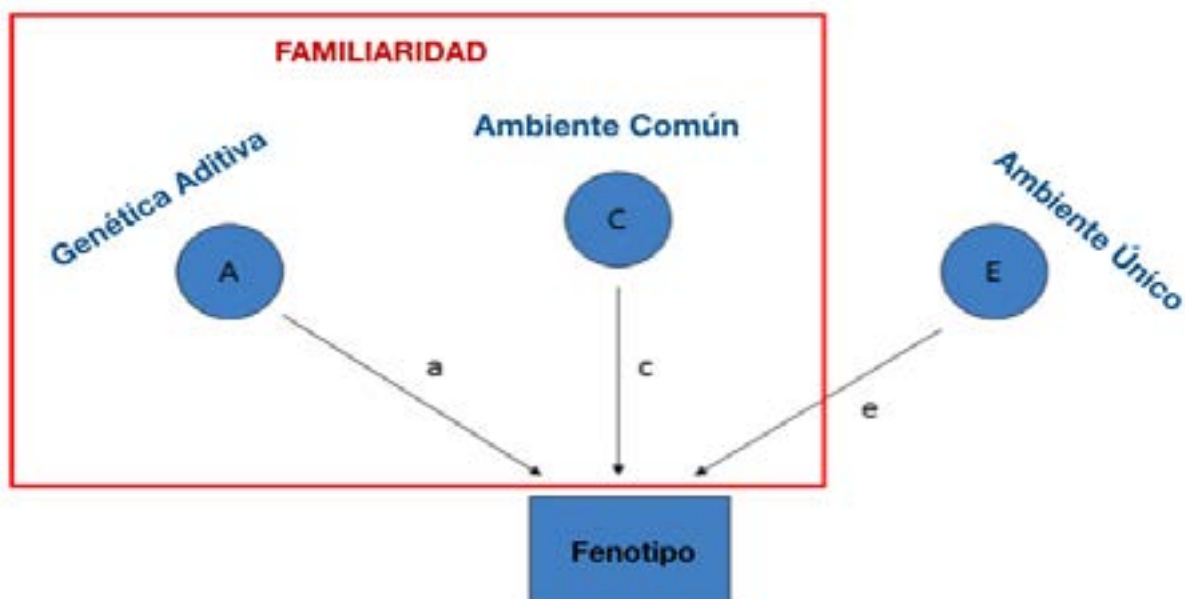
En esta hipótesis, se asume que las variantes comunes o las variantes raras (la mayoría de las veces las primeras) sólo tienen un efecto sobre la expresión de un trastorno psiquiátrico infantil si se presentan en un entorno en el que esos genes particulares se expresan y, por tanto, pueden ser perjudiciales. Como se señala a continuación, esta hipótesis ha sido bastante central en la genética vegetal durante algún tiempo, pero realmente fue incorporada a la literatura genética conductual humana tras los hallazgos de Caspi y Moffitt a principios del 2000 en una serie de artículos influyentes (Caspi et al, 2002; Caspi et al, 2003), proponiendo que el tipo de ambiente en el que se cría un niño aumenta el riesgo de una enfermedad posterior dependiendo de su genotipo. Si bien estos hallazgos han tenido un éxito desigual cuando se trató de replicarlos, han proporcionado la base para el floreciente campo de la epigenética y la expresión génica en la psiquiatría infantil y adolescente.

En la siguiente sección describimos los tipos de estudios genéticos que se pueden encontrar en la literatura psiquiátrica infantil y adolescente y los analizaremos en base a estas tres hipótesis.

EFFECTOS DEL AMBIENTE

En los estudios de genética conductual, el efecto de un ambiente particular sobre un individuo (término E) también engloba todo el error de los modelos, y no solamente la varianza única del ambiente. Con el fin de obtener una mejor medida de un ambiente único, específicamente, uno debe recurrir a diseños muy complicados, tales como los hijos de gemelos, los que se describen correctamente en Boomsma et al (2002).

Figura A.13.2 La familiaridad de un rasgo incluye tanto componentes genéticos como ambientales compartidos.



TIPOS DE ESTUDIOS GENÉTICOS Y CÓMO INTERPRETARLOS

En este apartado, describimos los tipos de estudios genéticos que típicamente aparecen en la literatura, y proporcionamos detalles en relación con las preguntas que pueden responder. Bajo la sección “cuando son apropiadas las pruebas genéticas” informamos sobre las pruebas genéticas clínicas específicas.

Estudios de Familias

El principal tipo de estudios genéticos es el estudio de familias. Como se ha indicado anteriormente, el ADN se transmite de padres a hijos. Por lo tanto, los trastornos en los que están involucrados los genes deberían ser hereditarios. Los estudios de familias han sido de gran utilidad para establecer la heredabilidad de casi todos los trastornos psiquiátricos infantiles. Los estudios de familias requieren información de al menos dos, pero a menudo tres o más miembros de la familia, y su análisis para determinar si es más probable que un rasgo se presente en algunas familias que en otras. Por supuesto, hay transmisión de padres a hijos más allá de la transmisión por vía del ADN. Por ejemplo, la riqueza, si bien es hereditaria, no se transmite genéticamente. Tanto las influencias ambientales de los padres como sus genes, son responsables de la familiaridad. En la genética de la conducta se asume que un rasgo está influenciado por lo menos por tres factores:

- efectos de los genes (A)
- efectos del ambiente particular del individuo (E), y
- el ambiente común (C) – que es una medida de cómo se parecen dos niños de una misma familia, independientemente de su similitud genética.

En los estudios de familias no se puede separar la genética aditiva (A) del



Haga clic en la imagen para acceder a un video breve sobre ser un gemelo idéntico (7:02)

CUANTIFICANDO LA HEREDABILIDAD

Heredabilidad se puede definir como la proporción de varianza fenotípica atribuible a la varianza genética. “La heredabilidad es un parámetro estadístico que se aplica a la varianza de una población y no a los individuos o a los rasgos como una característica fija. Una alta heredabilidad significa que los factores genéticos explican gran parte de la variabilidad en la propensión a presentar un rasgo particular, en una población particular y en un momento determinado. No significa que los factores genéticos jueguen un papel importante en la causalidad de ese rasgo en cualquier individuo” (Rutter et al, 2006).

Se considera que una heredabilidad menor a 0,30 es baja, entre 0,30 y 0,60 es moderada, y sobre 0,60 es alta. Por ejemplo, la heredabilidad de la inteligencia es de 0,45 a 0,75 (dependiendo de la edad, es mayor a medida que aumenta la edad) y es casi de un 0,85 para el trastorno bipolar.

La heredabilidad se puede estimar duplicando la diferencia numérica de las correlaciones monocigóticas (MC) y dicigóticas (DC). Por ejemplo, en un estudio de síntomas obsesivo-compulsivos en niños, la correlación entre gemelos varones MC fue de 0,51, mientras que la correlación entre gemelos varones DC fue de 0,34, lo que lleva a una heredabilidad estimada de 0,34 [$2(tMC-tDC)=2(.51-.34)$] (Hudziak et al, 2004). A menudo, como en este ejemplo, la tasa de concordancia de gemelos MC está entre la tasa de concordancia de gemelos DC y el doble de la tasa de concordancia de gemelos DC. En estas situaciones, tanto la genética aditiva como el ambiente común están involucrados. Para estimar la contribución de cada uno, los investigadores que estudian gemelos utilizan modelos de ecuaciones estructurales, que asumen que la genética aditiva y el ambiente común son variables no medidas o latentes, y atribuyen las relaciones entre ellos basándose en los datos (para una revisión ver Rijsdijk & Sham, 2002)

La estimación de la heredabilidad de los trastornos psiquiátricos infantiles más frecuentes se analizan a continuación, y se presentan en la Tabla A.13.1.

ambiente común (C), dado que ambos contribuyen a los trastornos hereditarios. Por lo tanto, una limitación de los estudios de familias es que, si bien pueden establecer familiaridad, no pueden establecer heredabilidad, a no ser que se evalúen marcadores genéticos específicos, o los ambientes se mantengan constantes (ver Figura A.13.2). Para separar los efectos ambientales compartidos de la asociación genética dentro de las familias necesitamos realizar estudios de gemelos y de adopción.

Estudios de Gemelos y de Adopción

Los estudios de gemelos y de adopción mantienen constantes los factores ambientales, genéticos, o ambos (en el caso de estudios de adopción de gemelos). Los estudios de adopción todavía son relativamente raros pero han proporcionado importante información sobre factores ambientales que influyen en los rasgos. En los estudios de adopción, los niños son evaluados para ver si son más similares a sus padres biológicos o a sus padres adoptivos. Si los niños se asemejan a sus padres adoptivos más de lo esperado por el azar, esto indica una influencia ambiental compartida. Los estudios de adopción, aunque menos frecuentes que los estudios de gemelos o de familias, han demostrado la existencia de asociaciones ambientales compartidas en la conducta antisocial y la personalidad, entre otros. Sin embargo, la escasez de estudios de adopción probablemente refleja la dificultad de controlar las variables de los padres biológicos cuando los investigadores no pueden obtener información sobre uno o ambos padres biológicos (Alsobrook et al, 2002).

SNPs

Un *polimorfismo de nucleótido único*, o SNP (pronunciado “snip”), es una diferencia en un nucleótido en una secuencia de ADN. Debido a que los SNPs varían entre las personas, pueden ser utilizados como una fuente de variación a través del genoma. Hasta el momento, parece ser que existen alrededor de 10 millones de SNPs ubicados a lo largo del genoma humano. Los investigadores utilizan estos SNPs para “etiquetar” porciones del genoma. Cuando existe un SNP dentro de un gen, la variabilidad de ese SNP puede asociar ese gen con una enfermedad. Cuando están fuera del gen, a menudo se correlacionan con las funciones de los genes a través de un *desequilibrio del ligamiento*, que es un término que se refiere a la probabilidad de que dos marcadores se hereden juntos. A veces se dice que los SNPs están en un *alto desequilibrio de ligamiento* (alto DL), lo que significa que, en su mayor parte, pueden ser sustituidos uno por el otro porque su correlación es muy alta.

En contraste con los estudios de adopción, en los que el ambiente varía, los estudios de gemelos permiten una separación sistemática del ambiente compartido y la genética aditiva, basados en la varianza biológica del tipo de gemelo. Los gemelos pueden compartir la totalidad de sus genes (gemelos idénticos o monocigóticos), o la mitad de ellos (gemelos fraternos o dicigóticos), lo que permite comparar la tasa de concordancia de un trastorno entre gemelos monocigóticos (MC) y dicigóticos (DC), como primera prueba de una contribución genética. Si un trastorno está casi totalmente relacionado con los genes, la tasa de concordancia entre los gemelos MC será el doble de la de los gemelos DC, debido a que los gemelos MC comparten el 100% de su material genético, mientras que los gemelos DC comparten, en promedio, el 50%—esto asume que la herencia es aditiva, si no hay evidencia de dominancia genética, sesgo del calificador, u otra interacción. Por otro lado, si los genes no están involucrados, la tasa de concordancia entre los gemelos MC y DC serán similares.

Estimación de los efectos de la herencia aditiva utilizando estudios de gemelos se ajusta al modelo de *variante común-enfermedad común* descrito anteriormente, donde todos los efectos genéticos a través de la población de gemelos se modelan juntos. Los estudios de gemelos tienen la ventaja adicional de controlar los efectos genéticos, mientras que evalúan efectos ambientales específicos, comparando los gemelos MC concordantes y discordantes en un rasgo particular. En esta situación, las mutaciones *de novo* pueden jugar un papel más importante ya que es posible que un gemelo MC porte una mutación, mientras que el otro no (Ehli et al, 2012), respaldando la hipótesis de *variante rara-enfermedad común*. Sin embargo, esto es raro en los trastornos altamente hereditarios. Los estudios con gemelos también pueden utilizarse para evaluar cuestiones más complicadas como el efecto del género (utilizando gemelos de género opuesto) y del sesgo del informante. Para otras ventajas de los diseños de estudios de gemelos, ver Boomsma et al (2002).

Estudios de Genes Candidatos

Una vez que se ha determinado la familiaridad por medio de los estudios de familias y la heredabilidad a través de estudios de gemelos o de adopción, los investigadores pueden estudiar exactamente qué genes están involucrados. Descubrir los genes involucrados debería permitirnos diseñar y probar tratamientos específicos para vías fisiológicas concretas en fenotipos precisos. A menudo los estudios se realizan en *genes candidatos* – esto es, genes que se hipotetiza que están involucrados por alguna razón en un fenotipo. Un ejemplo clásico es el gen del *receptor D4 de dopamina* (DRD4) que, como implica su nombre, codifica para el subtipo D4 del receptor de dopamina. El gen DRD4 tiene múltiples *polimorfismos de nucleótido único* (SNPs) asociados a él, y también posee un sitio que contiene un *número variable de repeticiones en tándem* (VNTR). Este VNTR, la secuencia de 7 repeticiones del gen DRD4, se ha utilizado con frecuencia como un marcador del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Los investigadores comenzaron a examinar los genes de la dopamina debido a la hipótesis dopaminérgica del TDAH. Esta hipótesis surgió esencialmente de hallazgos clínicos relacionados con los fármacos, donde se observó que uno de los mecanismos de acción de los fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH (los psicoestimulantes) es la inhibición de la recaptación de la dopamina. Por lo

GENÉTICA MOLECULAR

La rama de la genética que se ocupa de la estructura y actividad del material genético a nivel molecular.

NÚMERO VARIABLE DE REPETICIONES EN TÁNDEM (VNTRs)

Los VNTRs son partes del genoma donde hay segmentos del ADN que están repetidos. Estos segmentos varían entre individuos, convirtiéndose en marcadores de variabilidad genética.

CO-SEGREGACIÓN

La tendencia a heredar juntos genes y marcadores genéticos vinculados estrechamente.

tanto, se exploraron como candidatos los genes de los receptores de dopamina, y se encontró que estaban asociados al TDAH.

Otra forma de desarrollar genes candidatos es utilizar árboles genealógicos con cambios genéticos conocidos para identificar regiones de los genes que podrían estar involucradas. Una última vía para descubrir un gen candidato es examinar los resultados tanto de los estudios de ligamiento como de *estudios de asociación del genoma completo* (GWAS, descritos a continuación) y seleccionar “éxitos” probables.

Desafortunadamente, los estudios de genes candidatos han sufrido una serie de dificultades. La primera es una falta de replicación entre los estudios. Muchos hallazgos altamente significativos en una población no han podido ser replicados en otras. Parte de esto puede deberse a la distribución relativa de los alelos de riesgo en poblaciones particulares, es decir, la frecuencia de los alelos varía según la raza y la región geográfica. Esta característica de los SNPs puede llevar a una estratificación de la población – que la asociación de un alelo con un trastorno se deba solamente a que tanto el alelo como el trastorno sean más frecuentes en una subpoblación. Además, debido a que normalmente sólo se evalúa un SNP a la vez, existe una mayor probabilidad de que se identifique que si se estuviera estudiando todo el genoma. Muchas pruebas de genes candidatos no sobreviven a la corrección para realizar comparaciones en todo el genoma. En consecuencia, muchos investigadores prefieren evaluar solamente los SNPs candidatos derivados de un estudio de todo el genoma, como estudios de ligamiento o estudios GWAS.

Estudios de Ligamiento

Los estudios de ligamiento fueron el primer tipo de estudios de genética molecular capaces de buscar a través de todo el genoma e identificar dónde podía estar el locus de la enfermedad en el cromosoma. En los estudios de ligamiento se evalúan al menos 2 miembros del árbol genealógico, preferiblemente tres o más, para ver qué porciones del genoma cosegregan con un trastorno. En el ligamiento, la idea de la *identidad por descendencia* es crítica – es decir, la coincidencia de porciones específicas del ADN que se heredan juntas en conjunto con un trastorno. Por medio de la evaluación de la distancia entre estas porciones del ADN, la probabilidad de recombinación dada una distancia particular entre los marcadores, y las relaciones genéticas propuestas entre miembros de una familia, se puede llevar a cabo una exploración del genoma completo en muestras relativamente pequeñas y con un menor número de marcadores de los que se necesitan para los estudios de asociación del genoma completo. Una desventaja de los estudios de ligamiento es que la resolución espacial del cromosoma no es muy alta, por lo que el punto de ligamiento máximo, que podría denotar una asociación importante con un fenotipo, puede tener muchos genes por debajo de él. Aún así, el ligamiento ha sido una herramienta vital para detectar genes candidatos para estudios adicionales.

Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS)

Los estudios de ligamiento han quedado un poco atrás con el resurgimiento de tecnologías basadas en *chips*, que son relativamente económicas y muestrean transversalmente miles o millones de SNPs frecuentes a la vez. Los GWAS

EPIGENÉTICA

Este término se refiere a los cambios heredables en la expresión genética, que no involucran cambios en la secuencia subyacente del ADN; un cambio en el fenotipo sin un cambio en el genotipo. En otras palabras, se refiere a las variaciones en los rasgos fenotípicos celulares y fisiológicos que son causados por factores externos o ambientales, que activan o inactivan genes e influyen en cómo las células leen los genes, en vez de las variaciones causadas por cambios en la secuencia del ADN.

pueden etiquetar estos SNPs frecuentes a lo largo del genoma y pueden realizar simultáneamente millones de pruebas de asociación con el trastorno en estudio. Debido a que los controles estadísticos tienen en cuenta múltiples comparaciones a través del genoma, se necesitan grandes muestras para obtener suficiente poder estadístico para detectar las asociaciones. Ha sido difícil replicar los éxitos de los GWAS, incluso con grandes muestras y un estricto control estadístico. Por ejemplo, se ha observado que el TDAH en la infancia tiene factores genéticos aditivos que explican hasta el 70% de la varianza en estudios de gemelos, pero un metanálisis reciente de 1.2 millones de SNPs y casi 10.000 personas, no lo pudo confirmar (Neale et al, 2010). Dicho esto, otros rasgos altamente heredables, como la altura, el peso y la diabetes, a pesar de tener fenotipos más fácilmente definidos, han requerido muestras aún mayores para encontrar genes asociados en los GWAS. El fracaso en la búsqueda de genes de mayor efecto utilizando los GWAS es congruente con la hipótesis *variante común-enfermedad común*, pero como las variantes raras son excluidas de los GWAS, estos resultados no contradicen necesariamente la hipótesis de variante rara. Por ejemplo, cuando se han incluido *variaciones en el número de copias* (que son una colección de variantes catalogadas como raras, que pueden ser incluidas en chips de microarray) en los estudios del genoma completo, han encontrado resultados de variantes raras para el TDAH, el trastorno del espectro del autismo y otros trastornos.



Haga clic en la imagen para escuchar una presentación muy interesante sobre “¿Qué es la Epigenética?”, realizada por Nessa Carey, autora de “Junk DNA” (ADN basura, en inglés)” (29:25).

Análisis de Rasgos Complejos del Genoma Completo (GCTA)

Una forma alternativa de utilizar los datos de genoma completo ha sido examinar directamente los efectos aditivos de los genes. El análisis de rasgos complejos del genoma completo, un método relativamente nuevo, esencialmente toma grandes muestras y crea una matriz de correlaciones de similitud genética entre los alelos de todos los SNP evaluados entre todos los individuos. Usando el grado de similitud genética medida entre los individuos y comparándolo con la probabilidad de expresión de rasgos, los investigadores pueden examinar directamente la heredabilidad de un determinado trastorno psiquiátrico infantil. Los estudios de GCTA requieren tamaños de muestra más grandes que los métodos tradicionales de estudios de gemelos (~3000), y una reciente comparación de las estimaciones de heredabilidad en estudios de GCTA versus las estimaciones de heredabilidad en estudios de gemelos para trastornos psiquiátricos infantiles, mostró menores estimaciones en los estudios de GCTA que en los modelos tradicionales con gemelos (Trzaskowski et al, 2013). Sin embargo, la capacidad de examinar la heredabilidad directamente a través de GCTA (u otros métodos que se están desarrollando), sin la necesidad de muestreo de gemelos es un desarrollo emocionante. Los estudios de GCTA están contruidos en base a, y respaldan sólidamente, la hipótesis de variante común-enfermedad común.

Epigenética

La epigenética proporciona un enfoque adicional a la genética psiquiátrica. Significa literalmente “fuera de la genética”. En un comienzo, la epigenética fue utilizada para describir cambios heredables en el genoma, que no se relacionaban con cambios en la secuencia del ADN. Estos cambios podían incluir cambios en la metilación del ADN (en la cual un grupo metilo [CH₃] se ubica en un par de bases citosina-guanina, cambiando la función del gen) o en la desacetilación de

las histonas (en la cual un grupo acetilo [COCH₃] se elimina de las histonas), modificando la expresión del ADN. Sin embargo, la epigenética ha llegado a significar cualquier cambio en el genoma que no altera la estructura del ADN pero que modifica la expresión génica. Como se indicó anteriormente, el examen de las secuencias del ADN permite descubrir la varianza de los alelos que pueden tener un efecto en las proteínas. Las proteínas realizan el trabajo de la célula; por lo tanto, es probable que cambios en la expresión génica se asocien a una alteración en la función neuronal, independientemente del alelo ubicado en el cromosoma. Sin embargo, un desafío para la epigenética es que, a diferencia de la estructura genética, que es la misma independientemente de la célula que se examine, la expresión génica cambia según el tipo de célula. Por lo tanto, la expresión de un gen particular en la mucosa bucal o en un linfocito periférico puede no representar la expresión de ese gen en el área cerebral de interés para un fenotipo psiquiátrico infantil. Sin embargo, hay evidencia de que puede ser suficiente una señal en el tejido periférico para permitir que la epigenética fuera del cerebro sea útil para los trastornos psiquiátricos infantiles. Esta es un área de investigación activa; a pesar de sus limitaciones, la epigenética es un campo floreciente, ya que la idea de alterar la expresión génica en lugar de la estructura del ADN ofrece una tentadora explicación de cómo pueden interactuar los genes y los ambientes. Para más información sobre esto, vea la excelente y divertida charla sobre *¿Qué es la Epigenética?* de Nessa Carey.

Interacción Gen x Ambiente (GxA)

Utilizo el término *interacción gen x ambiente*, debido a que los efectos genéticos no son solamente moderados por el ambiente, sino que también correlacionan directamente con el. Por ejemplo, puede haber correlaciones GxA en las que la expresión de un rasgo genético particular hace más probable que una persona entre en un ambiente particular, lo que, en consecuencia, hace más probable la expresión del fenotipo. Estas correlaciones GxA son probablemente más frecuentes en las familias de lo que pensamos.

Desde hace tiempo se sabe que los genes y el ambiente interactúan. De alguna manera, las interacciones GxA son la base de la selección natural. Los organismos cuya expresión genotípica les permite sobrevivir en el medio en el que fueron colocados podrán reproducirse, transmitiendo sus genes a la siguiente generación. Elmer Heyne, el gran genetista botánico, lo sabía bien mientras trataba de desarrollar cepas de trigo. Identificó que lo que se hereda es la manera de reaccionar a un ambiente dado – con ciertas cepas capaces de adaptarse a ambientes húmedos y otras a ambientes áridos. Este es el concepto que sienta las bases para los estudios de GxA: que un alelo particular no es *bueno* ni *malo* ni *ventajoso* ni *de alto riesgo*, sino más bien que un alelo puede ser cualquiera de estos dependiendo del medio ambiente.

El campo de la genética psiquiátrica se enamoró de la idea de encontrar alelos causales específicos. Cuando no fue posible descubrirlos fácilmente, algunos investigadores se volcaron en el estudio del medio ambiente como moderador de los efectos de los alelos de riesgo particulares. A modo de ejemplo, un estudio realizado por Caspi, Moffitt, y colaboradores, observó que un alelo de la enzima metabolizadora del neurotransmisor monoamino oxidasa A (MAOA),

incrementaba el riesgo de conducta antisocial en la vida adulta en personas que habían experimentado adversidad en la infancia (Caspi et al, 2002). De manera similar, observaron que un alelo del gen transportador de serotonina (5HTTLPR) aumentaba el riesgo de depresión en la edad adulta en personas que habían sido maltratados en la infancia (Caspi et al, 2003). Aunque los metanálisis han puesto en duda el tamaño de este efecto, el concepto de interacción GxA se ha estado a la vanguardia de la genética psiquiátrica en los últimos 10 años. De hecho, se ha podido responder al antiguo dilema de naturaleza *versus* ambiente: casi siempre, en la salud mental infantil, naturaleza y ambiente trabajan en conjunto hacia la expresión de fenotipos.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS HEREDITARIOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Casi todos los trastornos psiquiátricos más frecuentes en niños y adolescentes o conceptos asociados tienen componentes genéticos. Si bien puede parecer extraña una afirmación tan absoluta, no hay ningún trastorno de la sección de trastornos en la infancia del DSM-5 en el que se haya probado la heredabilidad que no tenga un componente genético demostrable. La relevancia de los conceptos relacionados es ilustrada en la nueva categoría del trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo del DSM-5 que no ha sido probado en un estudio de gemelos o en un estudio de GCTA, pero los conceptos de irritabilidad y de desregulación, ambos relacionados con el concepto de desregulación disruptiva del estado de ánimo, han demostrado ser heredables. La Tabla A.13.1 enumera la heredabilidad estimada para las psicopatologías infantiles más frecuentes.

Las estimaciones de la Tabla A.13.1 provienen de estudios de gemelos y familias. Sin embargo, debido a los avances en el análisis de rasgos complejos del genoma y a otros métodos de medición directa de la heredabilidad, será necesario actualizarlas pronto. En general, cuando se aplica el análisis de rasgos complejos genómicos a muestras con gemelos, la heredabilidad tiende a ser más baja en los estudios de GCTA que cuando se usa la metodología de estudios de gemelos. Si el análisis de rasgos complejos del genoma completo subestima la heredabilidad, o si los modelos de estudio de gemelos la sobreestima, es un área de investigación activa.

Trastornos Genéticos Conocidos de Importancia para los Profesionales de Salud Mental

Teniendo en cuenta que muchos de los trastornos psiquiátricos frecuentes en niños y adolescentes implican rasgos complejos con herencia poligénica, se sabe que algunas afecciones genéticas presentan síntomas psiquiátricos como parte de su presentación (Siegel & Smith, 2011). Los profesionales de salud mental pueden ser consultados respecto a estos trastornos, para su manejo conductual o para la evaluación de retrasos en el desarrollo asociados. En estos casos también es importante conocer se presentan los niños con estos trastornos. A continuación damos algunos ejemplos. Se pueden encontrar más detalles en la [Página Web de Referencia del Instituto Nacional de Salud de EEUU](#).

TRANSLOCACIÓN ROBERTSONIANA

Una translocación Robertsoniana es cuando una porción de un cromosoma acrocéntrico (un cromosoma con un brazo muy corto y el otro largo) se reorganiza con porciones de otro cromosoma acrocéntrico. Dado que el cromosoma 21 es acrocéntrico, su brazo largo rara vez, pero ocasionalmente, se reorganiza con los cromosomas 14 o 15, creando una cantidad desequilibrada de material del cromosoma 21 en la descendencia, que conduce al Síndrome de Down.

HIBRIDIZACIÓN FLUORESCENTE IN SITU (FISH)

Es una técnica mediante la cual se etiquetan ciertas partes del genoma con un marcador fluorescente, que permite identificar cambios en la estructura del ADN.

Tabla A.13.1 Heredabilidad de los trastornos psiquiátricos más frecuentes en base a estudios realizados con gemelos, familias y adopciones

TRASTORNO	HEREDABILIDAD	REFERENCIA
Trastorno del espectro del autismo	60-90%	Posthuma & Polderman (2013)
TDAH	~70%	Posthuma & Polderman (2013)
Ansiedad	20-40%	Smoller et al (2009)
Trastorno de la conducta	39-63%	Bornovalova et al (2010)
Depresión en la infancia	16-43%	Rice et al (2002)
TDDEA/irritabilidad/desregulación	63-75%	Boomsma et al (2006)
Trastornos del aprendizaje	58-65%	Willcutt et al (2010)
Trastorno negativista desafiante	21-57%	Hudziak et al (2005)
Trastorno obsesivo-compulsivo	39-41%	Taylor et al (2011)
Síndrome de Tourette	~77%	Mataix-Cols et al (2015)

Síndrome de Down

Este síndrome describe una constelación de síntomas asociados a tres copias (trisomía) del cromosoma 21. La trisomía del par 21 a menudo se detecta durante el cribado prenatal y está asociada a la edad avanzada de la madre o del padre. La trisomía del par 21 ocurre en aproximadamente 1 de cada 1000 nacidos vivos. La mayoría de las veces los padres tienen cariotipos normales, y la trisomía se considera un cambio *de novo*. También puede presentarse como una trisomía parcial, en la que sólo una parte del cromosoma 21 se transmite – más frecuentemente debido a una translocación robertsoniana. El material genético adicional procedente del cromosoma adicional da lugar a la sobreexpresión de una serie de genes, lo que probablemente conduce al fenotipo cognitivo (ver también el [Capítulo C.1](#)).

Características clínicas no psiquiátricas: El síndrome de Down tiene características faciales distintivas (fisuras palpebrales oblicuas, pliegues epicánticos, puente nasal ancho, boca pequeña, lengua relativamente grande), orejas rotadas hacia atrás, baja estatura y pliegue palmar único. También pueden existir problemas cardíacos (p.ej., defecto septal ventricular), gastrointestinales (como la Enfermedad de Hirschsprung, atresia duodenal, o enfermedad celíaca) y otros problemas médicos no psiquiátricos.

Características clínicas psiquiátricas: La mayoría de las personas con una trisomía del par 21 tienen alguna forma de discapacidad intelectual. Es frecuente el retraso en el lenguaje. Aunque la habilidad social no está necesariamente

PCR

La PCR, o *reacción de la polimerasa en cadena*, es una técnica de genética molecular utilizada para amplificar una región del ADN, que luego puede ser utilizada en la evaluación.

afectada, hasta un 10% de las personas con una trisomía del par 21 cumplen los criterios para un trastorno del espectro del autismo. Los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir una variedad de trastornos psiquiátricos infantiles y problemas neurológicos, incluyendo TDAH, ansiedad, depresión, convulsiones y, más tarde, demencia.

Cómo se diagnostica: Cariotipo.

Síndrome X Frágil

En contraste con la trisomía del par 21, que normalmente se presenta como una mutación *de novo* en las células de la línea germinal de un progenitor, el síndrome X frágil se hereda de padres a hijos. Esto hace que sea el cuadro clínico hereditario que conduce más frecuentemente a una discapacidad intelectual, con una tasa de aproximadamente 1 de cada 4000 varones nacidos vivos y 1 de cada 8000 mujeres nacidas vivas. Como se indicó anteriormente, la patogénesis del síndrome X frágil involucra números crecientes de repeticiones de trinucleótidos – específicamente, repeticiones de citosina-guanina-guanina (o CGG) en el gen FMR1 del cromosoma X. Se acumulan cada vez más repeticiones en sucesivas generaciones; cuando se acumulan más de 200 repeticiones, emerge el síndrome clínico. Debido a que uno de los cromosomas X está inactivo en las células de las hembras, éstas tienden a estar afectadas menos a menudo que los hombres. Este proceso de inactivación del cromosoma X permite que la dosificación de genes en el cromosoma X entre hombres y mujeres sea esencialmente la misma. A través de un proceso epigenético, en las mujeres las células expresan sólo uno de sus dos cromosomas X. En el caso de los trastornos ligados al cromosoma X, el cromosoma afectado suele estar inactivado. Sin embargo, todavía puede transmitirse a la descendencia a través de la línea materna. Por el contrario, los varones que reciben un cromosoma X afectado tienen el gen FMR1 afectado sin la contraparte de otro cromosoma X no afectado (ver también el [Capítulo C.1](#)).

Características clínicas no psiquiátricas: Las características típicas pueden no manifestarse hasta la pubertad pero consisten en macrocefalia, orejas prominentes, un rostro alargado y angosto, y macroorquidismo (en los hombres). Hay hiperlaxitud frecuente de las articulaciones, como por ejemplo en los dedos.

Características clínicas psiquiátricas: Los varones muestran con más frecuencia algún retraso en el desarrollo – a menudo con una discapacidad intelectual que se correlaciona de manera aproximada con el número de repeticiones CGG. Son frecuentes los problemas de atención, comunicación y manejo social – incluso en las mujeres levemente afectadas. Las características de tipo autista son frecuentes, y aproximadamente 1/3 cumple los criterios para un trastorno del espectro del autismo. También pueden presentar problemas emocionales y conductuales.

Cómo se diagnostica: Pruebas de *Hibridación fluorescente In Situ* (FISH) para X frágil.

Síndrome de Williams

Ocurre en alrededor de 1 por cada 10000 nacidos vivos. El síndrome de Williams está asociado a una deleción en una región del cromosoma 7 que afecta a unos 30 genes involucrados en el desarrollo, las enfermedades cardiovasculares y el desarrollo del tejido conectivo.



Haga clic en la imagen para escuchar a Robert Plomin, del Instituto de Psiquiatría del King's College de Londres, analizar algunos de los aspectos sociales de la genética conductual (45:15)

Características clínicas no psiquiátricas: Los niños con un síndrome de Williams tienen características faciales distintivas: una frente ancha, una boca ancha con labios voluminosos, mejillas voluminosas, y un estrechamiento de la distancia entre las sienas. Pueden tener problemas en las articulaciones y una mayor elasticidad de la piel y las articulaciones. Dependiendo del tamaño de la deleción, puede haber una estenosis aórtica supraavicular.

Características clínicas psiquiátricas: Generalmente presentan discapacidad intelectual leve o moderada, especialmente dificultades visuoespaciales. Pueden presentar alteraciones en la memorización auditiva y el lenguaje, tener una aparente personalidad hipersocial, pero pueden pasar por alto señales sociales sutiles. Presentan con frecuencia síntomas de TDAH, trastornos de ansiedad y trastornos del sueño.

Cómo se diagnostica: Prueba FISH o microarray.

Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi es uno de los dos cuadros clínicos asociados a la deleción del cromosoma 15q11-q13. La mayoría de las veces este síndrome ocurre cuando la copia paterna de este gen se suprime, y la copia materna se inactiva. Alternativamente, el niño puede haber recibido dos copias del cromosoma 15 materno (la llamada *disomía uniparental*) o puede haber habido otra mutación *de novo* que inactivó los genes. En todos estos casos, el síndrome de Prader-Willi ocurre en alrededor de 1 por cada 15000 nacidos vivos.

Características clínicas no psiquiátricas: Las manifestaciones tempranas aparecen en la primera infancia, entre ellas, dificultades en la alimentación, crecimiento enlentecido, retraso del desarrollo e hipotonia. En la niñez, la hiperfagia es frecuente, con la consecuente obesidad y, posteriormente, diabetes. Estos niños tienen características faciales distintivas, como una frente estrecha, boca triangular, y ojos almendrados. También es frecuente observar un retraso en el desarrollo, particularmente con manos y pies pequeños y estrechos. A menudo hay un retraso en el desarrollo puberal y presentan genitales subdesarrollados.

Características clínicas psiquiátricas: Es frecuente observar discapacidad intelectual leve o moderada, pero esto no es universal. La mayoría de las manifestaciones del síndrome de Prader-Willi se relacionan con conductas compulsivas. La más prominente es la hiperfagia o el comer compulsivo, pero no es infrecuente que se rasquen la piel, se hurguen la nariz y se arranquen el pelo. Las obsesiones no suelen ocurrir con compulsiones. El acaparamiento y los atracones de comida ocurren con frecuencia, al igual que una baja tolerancia a la frustración cuando se limita la ingesta de comida. Las dificultades en la regulación emocional pueden continuar hasta la adolescencia y la edad adulta.

Cómo se diagnostica: Metilación por PCR.

Síndrome de Angelman

La contraparte del síndrome de Prader-Willi es el síndrome de Angelman, que afecta a 1 de cada 15000 nacidos vivos. En este caso, existe una pérdida de la copia materna del gen UBE3A en el cromosoma 15, debido a una deleción

En general las pruebas genéticas no juegan ningún papel en la mayoría de los trastornos psiquiátricos infantiles.

de la copia materna del gen, a dos copias del alelo paterno, o a otras mutaciones heredadas.

Características clínicas no psiquiátricas: No es infrecuente que se presenten convulsiones durante los primeros 2 años de vida. Puede verse hipopigmentación de la piel y el pelo, así como características faciales toscas a medida que las personas envejecen.

Características clínicas psiquiátricas: Las manifestaciones más tempranas son un retraso en el desarrollo y la discapacidad intelectual. Los niños con síndrome de Angelman parecen estar siempre contentos y a reír fácilmente y con frecuencia, en ocasiones asociado a un aleteo de manos. Presentan desinhibición social y alteraciones del sueño.

Cómo se diagnostica: Metilación por PCR y/o análisis de mutación específica de UBE3A.

Síndrome de Rett

Como resultado de una mutación en el gen MECP2, el síndrome de Rett se produce casi exclusivamente en las niñas, con una tasa de alrededor de 1 por cada 8500 mujeres nacidas vivas. El gen MECP2 se encuentra en el locus Xq28 y es dominante ligado al cromosoma X. La mayoría de los hombres con esta mutación mueren durante el embarazo o la infancia.

Características clínicas no psiquiátricas: Tradicionalmente, este síndrome se caracteriza por un desarrollo levemente retrasado o normal durante los primeros 6 a 18 meses, seguido por un profundo retraso en el desarrollo, rasgos autistas, y una pérdida característica del movimiento voluntario y funcional de las manos. Esto es reemplazado por movimientos de frotarse las manos o aplaudir. Eventualmente hay una pérdida de las funciones motoras. Las convulsiones son muy frecuentes.

Características clínicas psiquiátricas: Las manifestaciones más tempranas son un retraso en el desarrollo que comienza alrededor de los 6 a 18 meses de edad que frecuentemente resulta en una falta o escasez de lenguaje. Además de los movimientos de las manos puede haber alteraciones del sueño, así como irritabilidad y conductas de tipo autista.

Cómo se diagnostica: Secuenciación del gen MECP2.

Síndrome de delección 22q11.2

La delección del 22q11.2 es relativamente frecuente—con tasas de 1 por cada 4000 personas—que pueden estar subestimadas debido a la variabilidad en la presentación de este síndrome. La pérdida del gen TBX1 en esta región puede ser responsable de muchos de los síntomas no psiquiátricos, mientras que la pérdida del gen COMT, que codifica una proteína involucrada en el metabolismo de las catecolaminas, puede ser responsable de los síntomas psiquiátricos.

Características clínicas no psiquiátricas: altamente variables, incluyendo una fisura en el paladar y labio leporino, otras alteraciones estructurales de la línea media, defecto ventricular septal, ausencia o tamaño pequeño del timo, bajos niveles de calcio, y el *síndrome de anomalía facial conotruncal*, que consiste en

CARTOGRAFÍA DEL EXOMA

Este proceso permite mapear la parte del ADN que contiene las secuencias que permanecen en el ARN maduro después de un proceso llamado *empalme (splicing)*, que remueve partes del ARN llamados *intrones*. Se cree que los exomas son regiones que probablemente están relacionadas con regiones que codifican proteínas.

Debido a su creciente importancia, los profesionales de salud mental infantil y del adolescente deben tener cada vez más en cuenta los aspectos genéticos para comprender la relevancia de los hallazgos de investigación, ser capaces de explicar estos conceptos a los pacientes y a sus familias y, ocasionalmente, para ofrecer un asesoramiento genético. Cambios en la tecnología genética, la ciencia, y las recomendaciones, ocurren a un ritmo rápido, que puede acelerarse aún más a medida que las nuevas tecnologías se hacen más económicas y accesibles.

hipertelorismo, pequeñas fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, párpados prominentes, puente nasal bajo y boca pequeña.

Características clínicas psiquiátricas: Son altamente variables. Puede presentarse discapacidad intelectual leve o en el rango límite. También puede haber problemas de atención, ansiedad o retraimiento social en edades tempranas. Muchos niños cumplen los criterios para un trastorno del espectro del autismo. Los trastornos psicóticos están sobrerrepresentados en estos niños.

Cómo se diagnostica: Prueba FISH para la deleción 22q11.

Otros

También deben tenerse en cuenta otros síndromes. Entre ellos el *síndrome de Turner* – un cromosoma X único no apareado a un cromosoma X o Y, responsable de baja estatura y posible discapacidad intelectual; *síndrome de Smith-Magenis* – asociado a la pérdida del gen RAI1 en el cromosoma 17, que se asocia a alteraciones del sueño, baja estatura, rabieta, conductas de abrazarse a sí mismo y chuparse los dedos, y autolesiones; la *deleción o duplicación de 16p11* puede predisponer al trastorno del espectro del autismo, epilepsia, esquizofrenia y discapacidad intelectual.

¿CUÁNDO ES APROPIADO REALIZAR UNA PRUEBA GENÉTICA?

Una pregunta frecuente es: “sabiendo lo que sabemos actualmente sobre la genética psiquiátrica, ¿están justificadas las pruebas genéticas de los trastornos frecuentes?” En general, para la mayoría de los trastornos psiquiátricos infantiles frecuentes, no tiene sentido realizar pruebas genéticas. A pesar de la proliferación de empresas con fines de lucro que ofrecen pruebas con muestras de tejido de las mejillas o muestras salivales y proporcionan resultados de genotipificación, la ciencia de la predicción de marcadores genéticos comunes todavía no ayuda a los profesionales de la salud mental. En efecto, es absurdo pagar mucho dinero por información sobre marcadores genéticos no específicos, que pueden aumentar o disminuir el riesgo en un 1%. Es especialmente absurdo pagar esos honorarios cuando se puede obtener información mucho mejor con la evaluación clínica de los pacientes y la documentación de sus antecedentes familiares. Sin embargo, las pruebas genéticas se recomiendan cuando existen dos o más de las siguientes condiciones:

- Afectación sistémica múltiple congénita (p.ej., cardíaca, pulmonar, gastrointestinal)
- Presencia de discapacidad intelectual
- Presencia de facies anormal o inusual
- Múltiples miembros afectados en la familia.

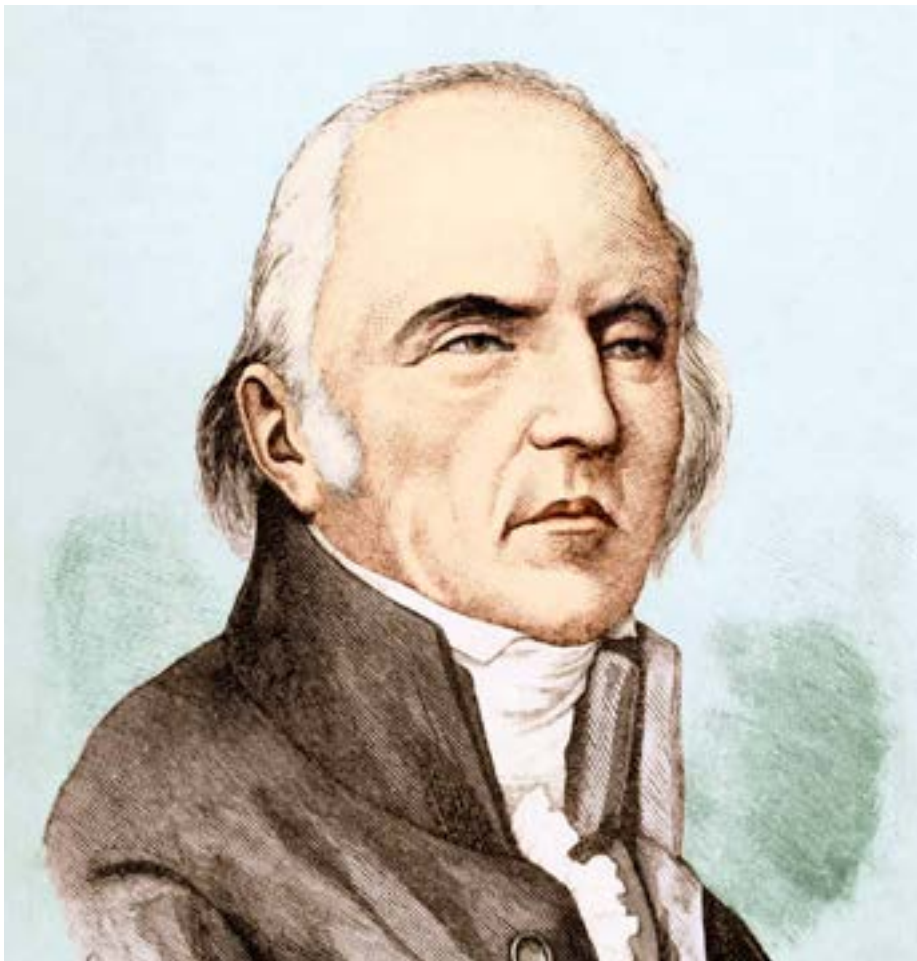
En general, en la mayoría de los trastornos psiquiátricos infantiles, actualmente las pruebas genéticas no juegan ningún papel.

Previamente, en estas situaciones se recomendaba realizar un cariotipo, y en algunos casos pruebas FISH (Tsuang et al, 2000). Sin embargo, después de

que se hicieran estas recomendaciones y se publicaran muchas otras directrices, ha habido avances significativos en las tecnologías genéticas. En este momento, para la discapacidad intelectual, los trastornos del espectro del autismo o la alteración congénita múltiple, la recomendación es comenzar con un análisis de microarray cromosómico, en lugar de un cariotipo estándar o de alta resolución (Miller et al, 2010). Si se detecta una anomalía, debe confirmarse, y debe evaluarse a los padres. Si no se observan anomalías cromosómicas en el microarray, pero los hallazgos clínicos sugieren un trastorno genético, pueden realizarse pruebas más específicas (p.ej., pruebas de gen único, FISH para X frágil, o estudios de metilación). Sin embargo, incluso las tecnologías de microarray serán reemplazadas pronto por las tecnologías de *secuenciación del ADN de nueva generación*, que literalmente hacen un mapa de cada par de bases en el genoma (o el exoma) de una persona.

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LOS SERVICIOS DE SALUD MENTAL

Tener en cuenta las influencias genéticas en los síntomas psiquiátricos puede tener importantes implicaciones en el diagnóstico y la atención al paciente (Finn & Smoller, 2006). Cuando un asesoramiento genético es relevante, se deben considerar los siguientes puntos: en primer lugar, el asesoramiento comienza con un diagnóstico preciso. Una historia cuidadosa y el examen físico



Jean-Baptiste Lamarck (1774-1829), biólogo francés, desarrolló una teoría de la evolución, que planteaba que los rasgos podían ser adquiridos y transmitidos a la descendencia. Durante su vida, las ideas de Lamarck no recibieron mucho respaldo y atención, pero recientemente han atraído interés. Se ha sugerido que las formas de herencia “suave” o epigenética son de naturaleza neolamarckiana.

“Lamarck está lejos de estar muerto... La herencia de características adquiridas es una de esas ideas que alimentan nuestra fascinación eternamente. Parece tan correcta. Si la herencia fuese sólo lamarckiana, la evolución habría sido ordenada y eficaz”

(Hull DL (1984). Lamarck among the Anglos. Introduction to Lamarck's Zoological Philosophy. University of Chicago Press).

de las características de los cuadros clínicos conocidos pueden apuntar hacia un diagnóstico particular, que luego se puede utilizar para formar a las familias, antes del consejo genético. La psicoeducación de los pacientes y las familias, ya sea de forma general, respecto a los conceptos genéticos, o específica, sobre la sospecha de un síndrome genético, comienza con el profesional de salud mental o el médico de atención primaria. El médico de atención primaria debe ser consultado para que pueda coordinar todas las pruebas y el asesoramiento. A continuación, se puede ofrecer derivación a un especialista en genética antes de realizar las pruebas. El profesional que realiza la derivación debe informar a la familia que el rendimiento de este tipo de evaluaciones es bajo, especialmente en casos de los trastornos del espectro del autismo y retrasos del desarrollo. Después de esto, la evaluación debe ser escalonada, considerando primero las pruebas con un rendimiento mayor.

El consejo genético debe llevarse a cabo como parte de la consulta clínica genética y debe incluir la confirmación del diagnóstico, recopilación de los antecedentes familiares, evaluación de la capacidad intelectual y emocional de los miembros de la familia, evaluación de las limitaciones y los beneficios de las pruebas genéticas, y el diseño de un plan escalonado (Schaefer & Mendelsohn, 2013; Finn & Smoller, 2006). También deben analizarse los riesgos de herencia (p.ej., la probabilidad de que otro miembro de la descendencia sufra el mismo trastorno). Se debe proporcionar un asesoramiento no directivo, para facilitar la toma de decisiones acerca de las alternativas para lidiar con la recurrencia. El consejo genético puede ser útil para aquellos que lo solicitan, pero hay muy poca evidencia empírica sobre quién debe recibir tal consejo, cuándo deben recibirlo y quién debe proporcionarlo. Existe una clara necesidad de una investigación sistemática en esta área, con hallazgos que respalden el requisito de una mayor base de conocimientos sobre las pruebas genéticas (Finn & Smoller, 2006).

CONCLUSIÓN

Hemos descrito los últimos avances de la genética psiquiátrica para profesionales de la salud mental infantil y adolescente. El concepto central es que los rasgos hereditarios transmitidos de padres a hijos interactúan con el ambiente del niño para formar la psicopatología del desarrollo. Mientras que los trastornos de salud mental más frecuentes en niños y adolescentes son probablemente poligenéticos y están *causados* por los efectos aditivos de múltiples genes que incrementan el riesgo, las variantes raras y los efectos de un gen único están asociadas a ciertos trastornos. Muchos de estos trastornos de un solo gen (o de una región cromosómica única) se enumeraron anteriormente, junto con sus características clínicas psiquiátricas y no psiquiátricas. El ambiente puede operar sobre los genes, apagándolos y encendiéndolos a través de procesos epigenéticos. Es posible que los profesionales de la salud mental de niños y adolescentes tengan que explicar estos conceptos a los pacientes y sus familias y, ocasionalmente, puedan necesitar derivarlos a un asesoramiento genético. Los cambios en la tecnología genética, la ciencia y las recomendaciones están ocurriendo a un ritmo rápido, que puede acelerarse aún más a medida que las tecnologías de *secuenciación de nueva generación* sean más económicas y accesibles.

- ¿Tiene preguntas o dudas?
- ¿Quiere hacer algún comentario?

Haga clic en este ícono para ir a la página de Facebook del Manual y compartir su visión respecto al capítulo con otros lectores, hacer preguntas a los autores o editor, o realizar comentarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alsobrook JP, Grigorenko E, Pauls DL (2002). Genetic influences on child psychiatric conditions. In: Lewis M (ed) *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook 3rd ed.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins
- Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 3:872-882
- Boomsma DI, Rebollo I, Derks EM et al (2006). Longitudinal stability of the CBCL-juvenile bipolar disorder phenotype: A study in Dutch twins. *Biological Psychiatry*, 60:912-920
- Bornovalova MA, Hicks BM, Iacono WG et al (2010). Familial transmission and heritability of childhood disruptive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167:1066-1074
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE et al (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297:851-854
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301:386-389
- Constantino JN, Zhang Y, Frazier T et al (2010). Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *American Journal of Psychiatry*, 167:1349-1356
- Ehli EA, Abdellaoui A, Hu YS et al (2012). De novo and inherited CNVs in MZ twin pairs selected for discordance and concordance on attention problems. *European Journal of Human Genetics*, 20:1037-1043
- Finn CT, Smoller JW (2006). Genetic counseling in psychiatry. *Harvard Review of Psychiatry*, 14:109-121
- Hoffman EJ, State MW (2010). Progress in cytogenetics: implications for child psychopathology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49:736-751
- Hudziak JJ, Derks EM, Althoff RR et al (2005). The genetic and environmental contributions to oppositional defiant behavior: A multi-informant twin study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44:907-914.
- Hudziak JJ, Van Beijsterveldt CE, Althoff RR et al (2004). Genetic and environmental contributions to the Child Behavior Checklist Obsessive-Compulsive Scale: a cross-cultural twin study. *Archives of General Psychiatry*, 61:608-616
- Mataix-Cols D, Isomura K, Perez-Vigil A et al (2015). Familial risks of Tourette syndrome and chronic tic disorders. A population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*, 72:787-793
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S et al (2010). Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American Journal of Human Genetics*, 86:749-764
- Neale BM, Medland SE, Ripke S et al (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49:884-897
- Posthuma D, Polderman TJ (2013). What have we learned from recent twin studies about the etiology of neurodevelopmental disorders? *Current Opinion in Neurology*, 26:111-121
- Rice F, Harold G, Thapar A (2002). The genetic aetiology of childhood depression: A review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43:65-79
- Rijsdijk FV, Sham PC (2002). Analytic approaches to twin data using structural equation models. *Brief Bioinformatics*, 3:119-133
- Rutter M, Moffitt TE, Caspi A (2006). Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47:226-261.
- Schaefer GB, Mendelsohn NJ (2013). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genetic Medicine*, 15:399-407
- Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D et al (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 316:445-449
- Siegel MS, Smith W E (2011). Psychiatric features in children with genetic syndromes: Toward functional phenotypes. *Pediatric Clinics of North America*, 58:833-864
- Smoller JW, Block SR, Young MM (2009). Genetics of anxiety disorders: The complex road from DSM to DNA. *Depression and Anxiety*, 26:965-975
- Taylor S, Asmundson GJ, Jang KL (2011). Etiology of obsessive-compulsive symptoms and obsessive-compulsive personality traits: Common genes, mostly different environments. *Depression and Anxiety*, 28:863-869
- Trzaskowski M, Dale PS, Plomin R (2013). No genetic influence for childhood behavior problems from DNA analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52:1048-1056.
- Tsuang D, Faraone SV, Tsuang MT (2000). Psychiatric genetic counseling In: Bloom FE, Kupfer DJE (eds) *Psychopharmacology-4th Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press
- Willcutt EG, Pennington BF, Duncan L et al (2010). Understanding the complex etiologies of developmental disorders: Behavioral and molecular genetic approaches. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 31:533-544

Apéndice A.13.1

EJERCICIOS AUTODIRIGIDOS DE APRENDIZAJE Y AUTOEVALUACIÓN

PSM A.13.1 *La mayoría de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes son:*

- A. No hereditarios
- B. Hereditarios siguiendo un modelo mendeliano
- C. Trastornos hereditarios de gen único
- D. Hereditarios, pero involucran múltiples genes
- E. Debido a mutaciones de novo

PSM A.13.2 *Una hebra de ADN en un cromosoma se denomina:*

- A. Cromátida
- B. Alelo
- C. Centrómero
- D. Nucleótido
- E. Base

PSM A.13.3 *Un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 7, región 3, banda 1, sub-banda 2, sería denominado como:*

- A. 7q31.2
- B. 3p71.2
- C. 2p31.7
- D. 7p31.2
- E. 1q2.3.7

PSM A.13.4 *El número y la apariencia de los cromosomas en el núcleo de una célula se denomina:*

- A. Fenotipo
- B. Alelos
- C. Genoma
- D. Exoma
- E. Cariotipo

PSM A.13.5 *La heredabilidad se establece mediante:*

- A. Estudios de familia
- B. Estudios de gemelos y adopción
- C. Estudios de genes candidatos
- D. Estudios de ligamiento
- E. Estudios de asociación de genoma completo

PSM A.13.6 *La co-segregación es:*

- A. El efecto aditivo de los genes dañados
- B. Cuando los segmentos del ADN se repiten
- C. EL efecto de las influencias ambientales en la expresión genética
- D. La tendencia a que los genes ligados estrechamente se hereden juntos
- E. La tendencia a que un polimorfismo de nucleótido único (SNP) encuentre una coincidencia

PSM A.13.7 *El Síndrome de X Frágil está causado por una:*

- A. Trisomía del cromosoma X
- B. Deleción del cromosoma 15
- C. Deleción en una región del cromosoma 7
- D. Un cromosoma X único no apareado a uno X o Y
- E. Número anormal de repeticiones de trinucleótidos en el cromosoma X

PSM A.13.8 Las pruebas genéticas:

- A. Son recomendables en el caso de los niños con TDAH
- B. Ayudan a elegir el tratamiento correcto para un niño específico
- C. No se recomiendan para la mayoría de los trastornos psiquiátricos infantiles
- D. En la mayoría de los casos aliviarán la ansiedad de los padres
- E. Actualmente están fácilmente disponibles en la mayoría de los países

PSM A.13.9 El Síndrome de Prader-Willi y el Síndrome de Angelman tienen en común que ambos:

- A. Afectan preferentemente a las mujeres
- B. Involucran la delección de secciones del cromosoma 15
- C. Involucran atracones de comida
- D. Involucran cambios en el cromosoma X
- E. Son detectados fácilmente mediante un análisis de cariotipo

PSM A.13.10 La Hipótesis Variante Rara-Enfermedad Común sugiere que:

- A. Los trastornos psiquiátricos frecuentes se asocian a una acumulación de mutaciones raras
- B. Los trastornos psiquiátricos frecuentes son debido a la adición de múltiples alelos de riesgo frecuentes
- C. Es raro que las enfermedades frecuentes tengan una etiología genética
- D. Los genes y los ambientes interactúan por medio de mecanismos epigenéticos
- E. Los estudios de asociación de genoma completo son necesarios para determinar la etiología genética

PSM A.13.11 El dogma central de la biología establece que:

- A. Todos los seres vivos están formados por células
- B. El ADN sólo está contenido en el núcleo de las células
- C. ARN -> ADN -> proteína
- D. ADN -> ARN -> proteína
- E. El ADN es una doble hélice

PSM A.13.12 La epigenética se refiere a:

- A. Los cambios en el organismo que están fuera de las células
- B. La evolución es debida a una selección natural
- C. Cambios en la unión de ARN-proteínas
- D. Cambios heredables que no involucran cambios en la secuencia del ADN
- E. El campo de estudio que abarca la genética

RESPUESTAS

PSM A.13.1 Respuesta: D

MCQ A.13.2 Respuesta: A

MCQ A.13.3 Respuesta: D

MCQ A.13.4 Respuesta: E

MCQ A.13.5 Respuesta: B

MCQ A.13.6 Respuesta: D

PSM A.13.7 Respuesta: E

PSM A.13.8 Respuesta: C

PSM A.13.9 Respuesta: B

PSM A.13.10 Respuesta: A

PSM A.13.11 Respuesta: D

PSM A.13.12 Respuesta: D