

Psiquiatría y genética: un enlace para enfrentar la incertidumbre

Paula Woloski

*Médica Especialista en Psiquiatría
Instructora de Residentes de Salud Mental del GCABA
Ex residente y ex Jefa de Residentes de Salud Mental, Hospital General de Agudos P. Piñero*

Catalina Patricia Kaminker

*Médica Especialista en Genética Médica
Docente Adscripta UBA
Sección de Genética, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde*

Resumen

En un artículo previamente publicado se explicaron conceptos teóricos acerca de las categorías etiológicas y los criterios de sospecha para la derivación oportuna al genetista. En esta oportunidad abordaremos las características del asesoramiento genético (AG). Comentaremos cómo se realiza esta tarea, cuáles son sus características en general y, de manera más específica, en qué consiste el asesoramiento genético en psiquiatría (AGP).

El AGP cuenta con características particulares ya que aún no existen herramientas (testeo genético) para el diagnóstico de certeza y, por otra parte, la mayoría de las enfermedades mentales son de causa multifactorial. Este tipo de herencia es compleja, dado que resulta de la interacción de la genética con lo medioambiental. Esta característica nos enfrenta a la incertidumbre debido a la cantidad de factores involucrados en su ocurrencia y para los que, a pesar de los grandes avances, aún se debe seguir investigando. El AGP parece ser una herramienta útil, tanto para el paciente como para su familia, a fin de ofrecer una mejor adaptación a la enfermedad y enfrentar las diferentes consecuencias derivadas de ésta.

Como conclusión, consideramos la importancia de generar un espacio propicio de trabajo en colaboración entre psiquiatras y genetistas clínicos para poder brindar a los pacientes y sus familias un abordaje integral a sus problemáticas.

Palabras clave: Psiquiatría - Genética - Asesoramiento genético - Asesoramiento genético en Psiquiatría

PSYCHIATRY AND GENETICS: A BOND TO FACE UNCERTAINTY

Abstract

This article complements a previous one, in which theoretical concepts about etiologic categories, suspicion criteria and timely referral to the specialist were explained. This time we will focus on genetic counselling (GC), describing this process and its characteristics, in particular we will emphasize on psychiatry genetic counselling (PGC).

PGC has particular characteristics considering the fact that there are still no tools (genetic testing) for diagnosis and that most mental pathologies are multifactorial inheritance disorders. This is complex, since it results from the interaction of genetics and environmental circumstances. Uncertainty is a given due to the number of factors involved in its appearance and, despite great strides, these should be further investigated. PGC seems to be a useful tool for both patients and families for better adapting to the disease and to cope with consequences derived from it.

In conclusion, we consider of great importance to create an enabling collaborative workspace between psychiatrists and clinical geneticists in order to provide patients and their families a comprehensive approach to their problems.

Keywords: Clinical genetics - Psychiatry - Genetic counselling - Psychiatric genetic counselling

Introducción

¿Cuál es la *real* importancia que tiene la genética para la práctica cotidiana del psiquiatra? ¿En qué medida es útil tenerla en cuenta a la hora de atender a los pacientes?, ¿modifica la mirada clínica o sus aportes quedan en una promesa al futuro y, por ahora, son sólo caminos paralelos?

Este artículo pretende ser la continuación de un trabajo (1) publicado por las autoras con anterioridad. En aquella ocasión, a través de casos clínicos, se trabajó en forma detallada, articulando los conceptos teóricos, incluyendo las diferentes categorías etiológicas y los criterios de sospecha para la derivación. El objetivo principal fue ofrecer herramientas al psiquiatra para reconocer en qué oportunidad debe realizar la interconsulta con el genetista. El crecimiento en el campo y sus avances ameritan el sostén activo de la atención en el tema.

En esta oportunidad, partiendo de los interrogantes planteados, intentaremos dar una vuelta más de conocimiento al encuentro cotidiano del psiquiatra con la genética clínica.

Sabemos que en la mayoría de las enfermedades psiquiátricas, la etiología de los trastornos responde a la modalidad de herencia compleja o multifactorial y que típicamente resulta como consecuencia de la combinación de los efectos de la interacción de la genética con el medioambiente (2, 3). Existen casos, los denominados "sindrómicos", que son menos frecuentes, en los cuales el efecto de la genética juega un rol preponderante en la etiología del trastorno y su desarrollo. Sin embargo, el fenotipo final siempre es la resultante de la interacción entre la genética y el medioambiente. Esto se puede observar, por ejemplo, entre niños con síndrome de Down que han recibido el apoyo y el estímulo producto de la integración familiar y social (4, 5).

A pesar de los avances en el conocimiento de la genética de las patologías psiquiátricas más frecuentes, es poco el progreso que se ha logrado en la sistematización de la aplicación de este conocimiento a la clínica, para el beneficio de los pacientes y sus familias. Sin embargo es sabido (6, 7) que recibir una explicación acerca de cómo y por qué se desarrolla la enfermedad es fundamental para favorecer el proceso de adaptación a la patología y a la terapéutica. También sucede que ante la ausencia de una explicación comprensible, los pacientes y sus familias pueden desarrollar un modelo propio de explicación de la enfermedad, que generalmente no es acertado y que, a menudo, está cargado de sentimientos de culpa y vergüenza (8).

El objetivo de este trabajo es abordar especialmente la utilidad del asesoramiento genético en el campo de la psiquiatría.

Genética y los trastornos psiquiátricos frecuentes

Los trastornos psiquiátricos presentan un fuerte impacto en términos de salud pública. La incidencia de esquizofrenia, el trastorno bipolar (TBP) y sus espectros afectan alrededor del 1% al 4% de la población (2, 7).

Alrededor del 25% de las mujeres y el 10% de los varones presentarán un cuadro de depresión durante el transcurso de su ciclo vital (8).

La esquizofrenia, el TBP, la depresión mayor, los trastornos de ansiedad y los ataques de pánico responden en su mayoría a una etiología multifactorial o compleja con base genética poligénica de susceptibilidad. Las investigaciones genéticas en este campo son especialmente difíciles y hasta la fecha no se ha logrado reconocer marcadores biológicos que permitan en forma fehaciente y específica correlacionar los hallazgos a nivel molecular con la expresión de estas patologías (2).

Paralelamente está ampliamente demostrado que estos trastornos presentan importante agregación familiar, como lo demuestran los estudios basados en la comparación entre gemelos monocigóticos, arrojando luz sobre el considerable componente genético en la etiología de los trastornos psiquiátricos.

Dos conceptos cobran importancia en los estudios genéticos con grupos de gemelos: la vulnerabilidad y la heredabilidad (3). El primero se refiere a la predisposición causada por un grupo de factores de riesgo genético y ambiental, cuya interacción determina si algún trastorno mental se presenta o no, en un individuo. La heredabilidad es la proporción de varianza en la vulnerabilidad para el desarrollo de un trastorno que es debida a la influencia de los genes. Un valor de heredabilidad del 0% indica que la vulnerabilidad se debe exclusivamente a factores ambientales; un valor de heredabilidad del 100% indica que el desarrollo de un trastorno se puede explicar completamente por acción de los genes.

La evidencia basada en resultados de meta-análisis actuales estima la contribución del componente genético en esquizofrenia (heredabilidad) tan alto como el 82%-85% (2, 9), y hasta el 90% cuando se considera todo el espectro esquizofrénico (3), siendo la concordancia en gemelos monocigóticos del 50%, tres veces más alta que en el caso de los dicigóticos. La ausencia de concordancia del 100% en los gemelos monocigóticos pone de manifiesto la importancia de los factores medioambientales (2). La heredabilidad para la anorexia nerviosa se estima entre un 46 a más del 80% (10) y la adicción al alcohol en un 50 a un 60% (11).

El componente genético de las enfermedades psiquiátricas por lo general presenta una expresividad variable aun dentro de una misma familia. Por otra parte se ha demostrado que el mismo componente genético puede predisponer a tener un trastorno de ansiedad en un miembro de la familia y a tener esquizofrenia en otro, ilustrando la compleja interacción entre la predisposición genética, modificadores de su expresión e influencias medioambientales (2).

Unas pocas palabras sobre un gran tema. ¿Cómo actúa el medioambiente? Epigenética (13)

La epigenética hace referencia al estudio de los factores que juegan un papel muy importante en la interacción con la regulación de la expresión de los genes. Estos mecanismos que intervienen, ya sea activando o

Tabla 1. Componente genético estimado en la etiología de algunos trastornos psiquiátricos (2, 12).

Trastorno	Componente genético
Esquizofrenia	82%-84%
TBP	80%
Depresión endógena	60%
Trastorno de pánico	40%
Trastorno fóbico	35%
Trastorno de ansiedad generalizado	30%

silenciando la expresión de un gen, no producen cambios (mutaciones) en la secuencia de nucleótidos, sino que alteran la conformación de la cromatina, facilitando o inhibiendo, en un momento dado, su lectura.

Como se ha mencionado, la concordancia para el fenotipo, aun en gemelos monocigóticos no es del 100%. Los gemelos monocigóticos comparten el genotipo, sin embargo estos no son idénticos, como tampoco es idéntica la predisposición para desarrollar determinadas patologías o para determinadas características antropomórficas. Un estudio (14) de 160 pares de gemelos monocigóticos de 3 a 74 años comparó las diferencias epigenéticas de los genomas de los hermanos y se observó que, si bien al principio los epigenomas eran idénticos a temprana edad, a lo largo de la vida se iban diferenciando. Estas diferencias se volvían más notorias cuando los hermanos eran criados en ambientes diferentes o cuando tenían diferentes antecedentes médicos, sugiriendo en esta investigación, que la exposición al tabaco durante el embarazo, la dieta, la actividad física y los antecedentes médicos, entre otros, contribuirían a la diferenciación de sus perfiles epigenéticos.

Es importante agregar que las experiencias, fundamentalmente las tempranas en la vida, así como la interacción social, también impactan en el modelado del epigenoma, como lo demuestra el cuerpo creciente de evidencia en el campo de la epigenética de la conducta (15).

Genética y los trastornos psiquiátricos en la infancia

El psiquiatra infantil debe estar alerta a signos mayores para la derivación a la evaluación genética como lo son: Retardo Mental o Discapacidad Intelectual (DI) en cualquiera de sus formas (leve, moderado o grave), el denominado TGD (trastorno generalizado del desarrollo), trastornos del espectro autista, psicosis infantil, y en general frente a cualquier trastorno psiquiátrico de comienzo en la infancia (3, 16). El 50% de los casos de DI severa son de causa predominantemente genética (cromosómica o mendeliana). En el Autismo/Espectro autista (EA) se reconoce al menos un 10%-20% de causa sindrómica (17).

La ausencia de antecedentes familiares, así como la falta de malformaciones o fenotipos dismórficos, no descarta en absoluto la presencia de un cuadro sindrómico de etiología predominantemente genética (1). Es fundamental tener en cuenta que el fenotipo clínico observado en la práctica habitual puede responder tanto a una causa multifactorial como sindrómica (predominantemente genética).

Por un lado, la mayoría de los trastornos cromosómicos son accidentales y de ocurrencia esporádica dentro de una familia. Por otra parte, los trastornos mendelianos no siempre se ponen en evidencia en el relevamiento de la historia familiar. También puede suceder que los antecedentes no sean referidos por los pacientes, al ser desconocidos o restarles importancia. Todos estos casos traen como consecuencia un relevamiento de información negativo que no descarta la etiología genética del cuadro.

Dentro de la población infantil con trastornos psiquiátricos, se encuentran más frecuentemente fenotipos que se corresponden con cuadros sindrómicos, cuya etiología responde a anomalías por desbalance cromosómico o trastornos monogénicos con transmisión mendeliana, es decir, la que involucra a un sólo par de genes (alelos) y su producto. Un ejemplo clásico en este sentido es el síndrome de X Frágil, causa frecuente de discapacidad cognitiva severa en los varones. Otro ejemplo, pero de origen cromosómico, es el caso del síndrome de DiGeorge (22q11.2), producto de una microdelección en el cromosoma 22, alteración que da lugar a un cuadro de esquizofrenia, presente en al menos el 2% de los pacientes con este diagnóstico. El 25% de los pacientes con esta delección padecen síntomas psicóticos. Se cree que esta condición se encuentra subdiagnosticada (18).

Vale la pena comentar que estos dos cuadros descriptos responden a mecanismos de herencia clásica (monogénica o mendeliana y cromosómica), a la que se suma la modalidad de herencia multifactorial o compleja. Recientes desarrollos agregan a los ya conocidos un nuevo mecanismo que implica una variación en el número de copias de la secuencia de ADN denominadas VNC (6, 19) (variación en el número de copias o CNV, del inglés: copy number variants). Las mismas consisten en microduplicaciones o microdelecciones de un segmento grande

de ADN que se asocia con múltiples enfermedades y que en ocasiones provoca diferencias entre los genomas de gemelos monocigóticos, dando pie a bases genéticas de susceptibilidad. Estudios demuestran que del 4 al 7% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del espectro autista presentan CNVs contra el 0.9% de los controles (6).

La pregunta que se impone es cuándo sospechar la causa sindrómica, sobre todo teniendo en cuenta que

en muchos casos la forma de presentación es un cuadro psiquiátrico típico de la práctica clínica cotidiana. Es por ello que el especialista en Psiquiatría, tanto en niños como en adultos, debe estar atento especialmente a los denominados criterios de sospecha para la derivación a la consulta genética (1) (Ver Tabla 2).

Los beneficios de un diagnóstico genético acertado en la infancia permiten guiar adecuadamente el tratamiento, así como acceder a profesionales especializados

Tabla 2. Principales criterios de sospecha para la interconsulta en genética (3,17).

Anomalías morfológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Microcefalia - Macrocefalia - Facies "rara" o dismórfica - Anomalía de las proporciones corporales - Malformaciones externas y/o internas - Alteraciones en las imágenes cerebrales (TAC/RMN) - Anomalías de pigmentación cutánea
Trastornos funcionales	<ul style="list-style-type: none"> - Discapacidad intelectual - Autismo/Espectro Autista - Trastorno Generalizado del Desarrollo - Psicosis infantil - Comienzo agudo del cuadro - Escasa respuesta al tratamiento farmacológico - Autoagresión - Trastornos visuales y/o auditivos - Vómitos cíclicos - Combinación con otros signos neurológicos como convulsiones, trastornos de la marcha, pérdida de pautas madurativas, hipo o hipertoniá, disminución de la fuerza muscular - Laboratorio anormal (acidosis, hipoglucemia) - Compromiso multiorgánico
Antecedentes familiares significativos (Hermanos, padres, tíos, primos y abuelos)	<ul style="list-style-type: none"> - Agregación familiar de trastornos psiquiátricos y/o cuadros neurológicos - Antecedentes de DI o trastornos de aprendizaje - Padre o madre afectados o portadores conocidos de un trastorno genético - Antecedente de fallas reproductivas reiteradas o mortinatos sin diagnóstico claro - Consanguinidad parental
Duda acerca de la derivación	Derivar siempre

y a cuidados específicos según la patología. También permite evitar complicaciones, efectuando acciones de prevención secundaria; tal es el caso de algunos trastornos metabólicos en los cuales se podría evitar la descompensación del cuadro. Por ejemplo, en la enfermedad de Wilson (trastorno del metabolismo del cobre), la depresión podría ser evitada por el uso de quelantes.

La hiperactividad consecuencia del síndrome de X Frágil responde mejor al tratamiento con metilfenidato que la que se produce en el contexto del espectro autista (17).

Por último, cabe mencionar que el diagnóstico de certeza es la piedra angular para el desarrollo del asesoramiento genético del paciente y su familia.

Tabla 3. Recomendaciones para el psiquiatra infanto-juvenil frente a un caso que cumple con criterios de sospecha para la derivación al genetista (17).

1	Relevamiento de antecedentes familiares (genealogía de tres generaciones).
2	Medir y percentilar el perímetro cefálico, acorde a tablas de sexo y edad.
3	Inspeccionar la piel del paciente.
4	Tomar nota de posibles dismorfias y/o malformaciones.
5	Tener listado conocido de genetistas clínicos para la derivación.
6	Breve lista de fuentes de bibliografía genética: - GeneReviews®: http://www.genereviews.org/ - Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)®: http://www.omim.org/ - Genetics Home Reference: http://ghr.nlm.nih.gov/

¿Qué es el asesoramiento genético (AG)?

Según la National Society of Genetic Counsellors (8, 20), el AG es el proceso de ayudar a las personas a entender y adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares derivadas de una determinada condición genética. Este proceso incluye:

- Interpretar los antecedentes familiares y médicos para evaluar el riesgo de ocurrencia o recurrencia de una determinada enfermedad.
- Educar acerca de la herencia, las pruebas genéticas disponibles, la prevención, los recursos e investigación.
- Ofrecer asesoramiento para promover decisiones informadas y una adaptación al riesgo o condición.

Característicamente, el asesoramiento debe ser “no directivo”, promoviendo la autonomía de los pacientes. Esto quiere decir que el asesor debe facilitar y acompañar en la toma de decisiones, ayudando como soporte, pero de ninguna manera dirigiéndolas (21, 22).

El AG es un proceso dinámico, que se construye en la interacción entre el profesional y los consultantes. Uno de los puntos a dilucidar es qué motiva la consulta. Las razones por las que se pide un AG son variadas. Por lo general se estima que la consulta tiene por objetivo establecer el diagnóstico de certeza y conocer el riesgo de ocurrencia o recurrencia de una determinada patología. Sin embargo, es importante comentar que muchas personas no desean saber acerca de los riesgos y, en cambio, consultan para recibir una explicación acerca de por qué y cómo se desarrolla la enfermedad.

El riesgo de recurrencia de la enfermedad puede ser un factor generador de mucha ansiedad en las familias afectadas, dada la incertidumbre que se debe enfrentar inevitablemente. Por este motivo, antes de arrojar cifras es fundamental escuchar qué es lo que se desea saber al respecto. También es importante saber qué es lo que quienes consultan ya saben o imaginan.

A menudo el riesgo que se informa abarca un rango de posibilidades. Es importante darle tiempo suficiente

a este tema dentro de la consulta para poder percibir, y eventualmente, trabajar en este espacio el impacto que esta información pueda generar en los afectados.

También es importante conocer qué concepto tienen los consultantes acerca de la gravedad de la patología y de esta manera trabajar sobre el surgimiento de posibles sentimientos de desesperanza y fatalismo que pueden estar presentes cuando los individuos conviven con la circunstancia de poseer un riesgo aumentado para el desarrollo de una determinada enfermedad. Esta información puede orientar al asesor acerca de cómo transmitir los conocimientos de manera de no generar mayor perjuicio: principio de no maleficencia (22, 23).

La inclusión del medioambiente como factor fundamental en la etiología puede generar preguntas acerca de los eventos vitales de la historia de los pacientes que pudieron ser interpretados como causales de la enfermedad. Por ejemplo, en el caso de padres de niños afectados, es probable que aparezca la pregunta acerca de la responsabilidad de sus acciones sobre el padecimiento de su hijo (17, 23).

Es importante poder explorar las emociones y los sentimientos en torno a la enfermedad, las expectativas de poseer herramientas diagnósticas que den respuestas certeras, y la incertidumbre que este tipo de mecanismo etiológico genera. Otro punto a dilucidar está vinculado a la explicación que ha construido el paciente y su familia acerca de las causas de la enfermedad. A menudo estas explicaciones se encuentran cargadas de sentimientos de culpa y el AG ha demostrado ser una de las mejores maneras de trabajar esta situación (7-24). Es fundamental conocer e incorporar la explicación construida por el paciente y su familia y trabajar sobre ésta para lograr una nueva versión fundada en lo que se sabe desde el punto de vista científico.

Sobre la historia familiar, es fundamental obtener una genealogía lo más oportunamente posible durante la consulta, sin demorarla. Es probable que esa genealogía pueda ser mejor completada en la medida que los con-

sultantes se sientan más cómodos durante la entrevista. Esto generalmente no sucede en los primeros minutos, por lo que será necesario reconocer el *timing* adecuado para poder comenzar a realizar preguntas abiertas que incluyan temas como: antecedentes de medicaciones, internaciones, defectos congénitos, dificultades en el aprendizaje, abuso de sustancias, causas de muerte en los miembros de la familia, que son algunos de los puntos que deben abordarse. Es ideal armar una genealogía que incluya al menos tres generaciones: hermanos, padres, tíos, primos y abuelos (3).

La información recabada tiene diferentes utilidades. En principio uno puede reconocer condiciones médicas generales que deben ser tenidas en cuenta a la hora de pensar en conductas de prevención, por ejemplo en el caso de cáncer de mama o de colon, y en el caso en que sea pertinente, realizar la derivación correspondiente. Por otra parte, se puede a partir de los antecedentes, conocer la existencia de un síndrome genético o sospecharlo, y considerar si éste puede ser la causa subyacente de la patología psiquiátrica presente (ver tabla 2).

Asesoramiento genético en psiquiatría (AGP)

En el caso de realizar la consulta con un paciente afectado por una enfermedad psiquiátrica, resulta esencial que el paciente se encuentre en condiciones de estabilidad de su cuadro de base, para poder participar de manera activa y responsable. De no ser posible, deberá postergarse la entrevista.

La importancia de derivar al genetista clínico casos en los que se sospeche la posibilidad de una etiología predominantemente genética del trastorno psiquiátrico, como ya se ha dicho en el apartado sobre Psiquiatría en la infancia, es ofrecerle a los pacientes y/o a sus familias un asesoramiento completo acerca de las especificidades de esa patología, sus características, posibles intervenciones terapéuticas, e información acerca del riesgo de recurrencia, que, por el mecanismo de transmisión, se estima diferente al de las patologías cuya etiología se considera multifactorial.

Los factores que deben ser tenidos en cuenta a la hora de asesorar sobre el riesgo de herencia multifactorial o compleja son: la cantidad de familiares afectados en una familia, el parentesco con el individuo afectado y el diagnóstico psiquiátrico específico. Por este motivo, es importante tener presente que para poder asesorar es necesario no apurarse y contar con un diagnóstico psiquiátrico establecido. En los inicios de un cuadro psiquiátrico es importante esperar el desarrollo y la evolución del mismo, para no llegar a conclusiones equivocadas sobre el diagnóstico y cometer errores al estimar los riesgos (24,25).

Un punto fuerte de la consulta de AGP es la inclusión de la relevancia de la contribución de los factores genéticos y los medioambientales en el desarrollo de la patología. Abordar sólo uno de estos dos componentes, por ejemplo, sólo el específicamente genético, es desarrollar una simplificación del proceso que puede traer a

consecuencia efectos indeseables como el incremento del estigma (25).

La estigmatización lleva al aislamiento, con lo cual disminuye el sostén social y afectivo del paciente y su familia, empeorando la calidad de vida. Por otra parte, las familias estigmatizadas tienen más dificultades para reconocer los signos de la recaída o la descompensación y rechazan con mayor frecuencia la posibilidad de buscar o aceptar una propuesta de tratamiento (24).

El asesor debe utilizar un lenguaje acorde, fácil de comprender, apoyándose en recursos como los gráficos y debe hablar de las investigaciones en marcha, de lo que se espera para el futuro acerca de la posibilidad de conocer cada vez más en profundidad los mecanismos etiológicos. Es fundamental para poder llevar a cabo esta entrevista que el especialista que se ocupa de asesorar esté actualizado respecto de las posibilidades concretas presentes en el mercado y su potencialidad desde el punto de vista clínico. El testeo genético en Psiquiatría para las patologías de causa multifactorial aún no es una herramienta disponible para ofrecer información que se pueda traducir en intervenciones clínicas. Esto debe ser transmitido y explicado, ya que el desconocimiento y la ansiedad producto de los temores y la incertidumbre, pueden llevar a los pacientes y a sus familias a invertir expectativas en supuestas soluciones que seguramente llegarán, pero que por lo pronto son tan sólo un recurso con potencial en el futuro. Sin embargo, es esencial que el profesional se mantenga actualizado ya que los avances, incluso en el campo de los tratamientos farmacológicos, se aceleran de manera tal que la responsabilidad de asistir y asesorar adecuadamente le exigen mantenerse informado permanentemente (8, 9).

En general, los investigadores acuerdan que la predisposición para desarrollar una psicosis está dada por la acumulación de factores de vulnerabilidad genética. Esto significa que existe un gran grupo de variantes génicas de vulnerabilidad, dentro de los cuales hay pequeños subgrupos que interactúan entre sí y con el medio ambiente, favoreciendo la predisposición. A mayor presencia de estas variantes de vulnerabilidad, mayor riesgo de enfermar (efecto aditivo). Por ejemplo, la presencia de una variante génica de vulnerabilidad aumenta la predisposición del individuo a 2% en el caso de la esquizofrenia, comparado con el 1% de riesgo de la población general (24, 25). Cada una de las variantes de los genes identificados por sí solos aportan sólo una modesta parte a la vulnerabilidad del paciente. Por ahora se han descrito un pequeño grupo de variantes que parecieran conferir un riesgo aumentado para desarrollar esquizofrenia, pero se cree que existen muchas más variantes que tienen esta capacidad y que aún no se han identificado (16). Por otra parte, estas variantes generan que diferentes individuos afectados por la misma patología, tengan diferentes combinaciones de factores de predisposición, dependiendo de la combinación de genes y medioambiente que los haya afectado. Estas diferentes combinaciones, genes y medioambiente, explicarían la variabilidad clínica del diagnóstico dimensional, dando lugar al espectro de expresión fenotípica.

¿A quién derivar para AGP?

Un grupo importante de pacientes podría beneficiarse de una consulta de asesoramiento. Hay algunos estudios (9, 26, 27) de pacientes y familiares con patologías como trastorno bipolar o esquizofrenia, que fueron encuestados y los resultados informaron que alrededor del 70% hubiese deseado recibir un asesoramiento.

Las parejas que planifican un embarazo y en las que uno de los padres está afectado son los candidatos más firmes para el AGP; incluso es una indicación del protocolo de tratamiento de los pacientes bipolares en las guías de la American Psychiatric Association (APA). Las preguntas de las parejas en estas condiciones por lo general están dirigidas a saber cuál es la chance de tener un hijo afectado y qué probabilidades existen de saber cuáles serán las consecuencias para el feto del uso de fármacos durante la gestación, en el caso en que sea inevitable. El asesor debe agregar temas a la consulta y discutir, por ejemplo, los efectos que puede tener el embarazo en la salud mental de la madre, en caso de que la madre sea la afectada, y los riesgos para el feto en dicho caso. Otro tema a abordar es la importancia de planificar un embarazo y de tener una red social que pueda acompañar y responder en el caso de necesidad (28). Esta tarea probablemente ofrezca a quienes consultan la posibilidad de tomar las decisiones en un ámbito de contención y acompañamiento que puede ser de gran valor para el paciente afectado y para su pareja, que probablemente tenga una concepción muy diferente a la de quien padece la enfermedad.

El AGP puede ofrecerse a pacientes que tienen conductas de riesgo, como por ejemplo aquellos que no adhieren de manera adecuada al tratamiento farmacológico o los que consumen sustancias de manera abusiva (29). A menudo estas conductas están asociadas a una falsa creencia, producto de atribuir la causa de la patología a un factor genético. Se asocia esta condición a la gravedad, a la cronicidad y sobre todo a la idea de que "como es genético, no se puede hacer nada" (determinismo/reduccionismo genético) y entonces se subestiman los efectos de las conductas, ya sean negativas o positivas, sobre los resultados en términos de calidad de vida. Sin dudas, este tipo de ideas, sin mediar una explicación, pueden llevar a los pacientes a exponerse a conductas de riesgo. A la inversa, la educación y la información adecuadas sobre el tema pueden revertirlas, y por ende promover conductas que tiendan a mejorar la calidad de vida de los afectados y sus familias (9).

La explicación sobre la causa de la enfermedad es fundamental para poder desarrollar estrategias que favorezcan la adaptación y la toma de decisiones en el marco de un asesoramiento que le provea a los afectados la posibilidad de sentir que pueden ejercer cierto control sobre la misma, promoviendo conductas que mejoren la salud y de esa manera *empoderarlos*. Es una forma de otorgar una responsabilidad que puede ser utilizada en el beneficio de quienes padecen directa o indirectamente la patología (6,7,9).

Un ejemplo sobre cómo actuar sobre las conductas a partir de la información es explicar cómo puede inte-

ractuar el consumo de alcohol, tabaco o marihuana con la predisposición, en aquellas poblaciones de pacientes que tienen mayor susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades psiquiátricas. Este tipo de trabajo con los pacientes puede ofrecer una perspectiva diferente a la idea de "como es genético, no hay nada que yo pueda hacer", mejorando las expectativas, la sensación de control y la autoestima (9, 28).

Un capítulo aparte merecen los hermanos de los afectados (24, 28, 30). La investigación en el tema es reducida. Sin embargo, los hermanos generalmente comparten genes, cultura y lazos sociales. Se sabe que los hermanos suelen ser los que menos soporte reciben cuando existe un afectado en la familia. A menudo los hermanos padecen sentimientos de culpa, asociados al hecho de no haber sido ellos también los afectados o por no haber hecho algo para prevenir que su hermano enfermara. En general, este sentimiento es complejo y está compuesto por una combinación de vergüenza, enojo, lástima, envidia, estigma y temor a desarrollar la enfermedad o a transmitirla a sus hijos. De hecho es frecuente que, como consecuencia, los hermanos de pacientes afectados decidan tener pocos hijos, o no tenerlos. Algunos estudios demostraron que los hermanos de los pacientes afectados suelen sobreestimar el riesgo de recurrencia (28, 30).

Por último, otro grupo que debe ser referido para AGP es el de los padres (28, 30) de los individuos afectados. El sentimiento de culpa que aparece en estos casos está sustentado en la falta de conocimiento acerca de los mecanismos de desarrollo de la patología, y esta situación, cargada de sentimientos negativos, puede llevar incluso a la disolución de la pareja con la consecuente desintegración familiar. También es importante trabajar sobre la idea de haber transmitido "genes dañados o alterados", que refuerza la idea de la culpa.

El AGP ofrece un espacio donde poder abordar todas estas cuestiones.

Discusión

El asesoramiento genético ha devenido una especialidad en sí misma. Desde su nacimiento hasta hoy ha ido madurando en el trabajo conjunto con otras disciplinas, como la pediatría, la obstetricia, la oncología, la neurología, etc. En el transcurso del tiempo se fue ampliando desde el trabajo con pacientes y familias afectados por patologías de causa predominantemente genética (cromosómicas y mendelianas) y más recientemente incorporando el asesoramiento para los trastornos complejos para los que ya existe el testeo genético.

A pesar de ello, en el campo de la Psiquiatría los pacientes y las familias que podrían beneficiarse de estas prácticas, no son derivados de manera rutinaria al AG (9, 31). Esto puede deberse a la falta de diálogo entre ambas especialidades, lo que trae como consecuencia la falta de información y de capacitación entre los especialistas para poder capitalizar los conocimientos de ambas disciplinas en pos de mejorar la calidad de tratamiento ofrecido a los pacientes. Esto denota la necesidad de trabajar

de manera colaborativa en equipos multidisciplinarios para que los profesionales puedan ofrecer el abordaje desde sus conocimientos y experiencia.

El núcleo de atención de la genética clínica es el paciente y su familia, lo que lo hace compatible y complementario al abordaje que realiza el psiquiatra en los casos complejos. La evidencia ha demostrado la eficacia de la psicoeducación familiar como intervención terapéutica, sin embargo, el abordaje de las explicaciones acerca de los factores que contribuyen al desarrollo de estas patologías no es el objetivo primario de este tipo de intervención. Por ese motivo, el AGP debería complementar este modelo de trabajo (31).

Si bien es probable que sean muchos los individuos que potencialmente podrían beneficiarse a través del AGP, son pocos los que acceden. Un motivo podría asociarse a ciertos prejuicios tales como que el AG sólo es útil frente al diagnóstico prenatal de causa sindrómica, o el falso mito acerca del determinismo y reduccionismo genético. Otro motivo podría ser que aún al día de hoy, en el campo de la Salud Mental, no se reconoce la importancia de la influencia de lo genético en el desarrollo de las enfermedades mentales (32). También se agrega el hecho de que no está bien definido quién está mejor posicionado para ofrecer este servicio o cómo se trabajará colaborativamente entre ambas disciplinas, Genética y Psiquiatría, para poder ofrecerlo de manera más extendida (33).

Conclusiones

Si bien no existen aún en la actualidad estudios genéticos específicamente dirigidos al diagnóstico de la herencia compleja en general, y en psiquiatría en particular, es probable que en el transcurso de los próximos años los mismos puedan ofrecer un mayor acceso al diagnóstico y tratamiento de estos problemas. Por otra parte, los avances derivados de las investigaciones genómicas, ya han comenzado a impactar en la esfera de la terapéutica a través de la farmacogenética y la farmacogenómica (34, 35).

Vale la pena agregar, como ya ha sido comentado, la importancia que puede tener el hecho de intervenir sobre el medioambiente, sabiendo que ejerce su influencia a través de mecanismos epigenéticos. Ésta es realmente una alternativa disponible, eficaz, eco-

nómica y factible como *target* terapéutico en términos biológicos.

Aún existe una brecha entre los avances en el desarrollo de la genómica y su aplicación práctica en la clínica psiquiátrica cotidiana. Mientras estos avances echan luz sobre el camino de la comprensión de los mecanismos, el AGP puede ser el puente que comienza a estrechar esta brecha.

El psiquiatra debe estar alerta sobre estos avances para adoptar sus beneficios. Resulta imperativo reforzar su formación en el campo de la genética en relación a la Psiquiatría.

Por otra parte la evidencia demuestra que el asesoramiento genético en Psiquiatría puede ser de gran utilidad en las familias afectadas. Los objetivos del AGP en estos casos son la orientación hacia una mejor adaptación a la enfermedad o al riesgo de padecerla, comprendiendo las causas y los mecanismos de producción, promoviendo conductas de cuidado de la salud y ofreciendo información para una adecuada percepción de riesgos. Se espera que estas intervenciones traigan como consecuencia una disminución de los temores, el estigma y la culpa asociada al diagnóstico, la mejora de la autoestima y la adherencia a los tratamientos, la disminución de conductas de riesgo y la corrección de concepciones erróneas sobre la enfermedad y sus causas.

El psiquiatra debe proponerlo de acuerdo a cada situación teniendo en cuenta estos potenciales beneficios.

La consulta tradicional en psiquiatría suele estar dirigida específicamente a los síntomas de la patología por la que se consulta y a su tratamiento, dejando de lado todas las cuestiones mencionadas que, de ser abordadas, tendrán un indiscutible impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus allegados.

También es rol esencial del psiquiatra no pasar inadvertida una derivación oportuna al genetista, conociendo las principales categorías etiológicas, considerando los criterios de sospecha frente a un paciente con posible cuadro sindrómico, para un manejo adecuado y evaluación correcta de riesgos familiares, que en estos casos pueden ser elevados.

Debemos reflexionar acerca de la necesidad de generar el espacio propicio de trabajo en colaboración entre psiquiatras y genetistas clínicos para poder ofrecer a los pacientes y sus familias un abordaje integral a sus problemáticas ■

Referencias bibliográficas

- Kaminker P, Woloski PM. De tal palo... ¿tal astilla? Enfoques de la genética clínica en la práctica de la consulta psiquiátrica. *Vertex - Revista Argentina de Psiquiatría*. 2012 Nov-Dic; 23(106):446-57.
- Schaff, P; Zschocke, J; Potocki, I. Human Genetics: From Molecules to Medicine. Lippincott-Williams and Wilkins, 2012.
- Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 6th Edition. Elsevier, 2013.
- Kaminker CP et al. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. *Arch. Argent. Pediatr.* v. 106 n. 3. Mayo/Junio 2008.
- Kaminker CP, et al. Síndrome de Down. Segunda parte: estudios genéticos y función del pediatra. *Arch. Argent. Pediatr.* v. 106 n. 4. Julio/Agosto 2008.
- Gershon ES, Alliey-Rodriguez N. New ethical issues for genetic counseling in common mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2013 Sep. 170(9):968-76.
- Hippman C, et al. A pilot randomized clinical trial evaluating the impact of genetic counselling for serious mental illnesses. *J Clin Psychiatry* 2016 February; 77(2).
- Inglis A, et al. Evaluating a unique, specialist psychiatric genetic counselling clinic: uptake and impact. *Clin Genet* 2015 Mar;87(3):218-24.
- Jenkins S, Arribas-Ayllon M. Genetic Counselling for Psychiatric Disorders: Accounts of Psychiatric Health Professionals in the United Kingdom. *J Genet Couns* 2016 Jul 24. [Epub]
- Scherag S, et al. Eating disorders: the current status of molecular genetic research. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010 Mar; 19(3):211-26.
- Stacey D, et al. The genetics of alcoholism. *Curr Psychiatry Rep* 2009 Oct;11(5):364-9.
- Schumacher J et al. Genetics of bipolar affective disorders. Current status of research for identification of susceptibility genes. *Nervenarzt* 2002 Jul; 73(7):581-92; quiz 593-4.
- Mahgoub M, Monteggia LM. Epigenetics and psychiatry. *Neurotherapeutics*. 2013 Oct;10(4):734-41.
- Fraga MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 Jul 26;102(30):10604-9. [Epub].
- Szyf M, et al. The dynamic epigenome and its implications for behavioral interventions: a role for epigenetics to inform disorder prevention and health promotion. *Transl Behav Med* 2016 Mar; 6(1): 55-62.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). [Internet]. Disponible en: <http://omim.org/>.
- Press KR, et al. Overview: referrals for genetic evaluation from child psychiatrists. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2016. 10:7.
- Morris E, et al. Discussing the psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: an exploration of clinical practice among medical geneticists. *Genet Med* 2013 Sep; 15(9):713-20.
- Gaugler T, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet* 2014 Aug; 46(8):881-5.
- Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006; 15:77-83.
- World Health Organization. Review of ethical issues in medical genetics: report of a WHO consultation. 2001. Geneva, World Health Organization, Human Genetics Programme (WHO/HGN/ETH/00.4).
- Penchaszadeh VB: Aspectos éticos del asesoramiento genético. *Perspectivas Bioéticas en las Américas* 1:78-91, 1996.
- Ethical issues associated with genetic counselling in the context of adolescent psychiatry. Ryan J, et al. *Appl Transl Genom* 2015.
- Costain G, et al. Evaluating genetic counselling for family members of individuals with schizophrenia in the molecular age. *Schizophr Bull* 2014 Jan; 40(1):88-99.
- Costain G, et al. Evaluating genetic counselling for individuals with schizophrenia in the molecular age. *Schizophr Bull* 2014 Jan; 40(1):78-87.
- DeLisi LE, Bertisch H. A preliminary comparison of the hopes of researchers, clinicians, and families for the future ethical use of genetic findings on schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006 Jan 5; 141B(1):110-5.
- Quaid KA, et al. Perceived genetic risk for bipolar disorder in a patient population: an exploratory study. *Journal of Genetic Counselling* 2001. 10:41-51.
- Peay HL et al. Family risk and related education and counselling needs: perceptions of adults with bipolar disorder and siblings of adults with bipolar disorder. *Am J Med Genet A* 2009 Mar; 149A(3):364-71.
- Phelan JC et al. Effects of attributing serious mental illnesses to genetic causes on orientations to treatment. *Psychiatr Serv* 2006 Mar; 57(3):382-7.
- Stalberg G et al. At issue: siblings of patients with schizophrenia: sibling bond, coping patterns, and fear of possible schizophrenia heredity. *Schizophr Bull* 2004; 30(2):445-58.
- Leach E, et al. How do Physicians Decide to Refer Their Patients for Psychiatric Genetic Counselling? A Qualitative Study of Physicians' Practice. *J Genet Couns* 2016 May 17.
- Caqueo-Urizar A et al. The relationships between patients' and caregivers' beliefs about the causes of schizophrenia and clinical outcomes in Latin American countries. *Psychiatry Res* 2015 Sep 30; 229(1-2):440-6.
- Austin J, et al. Genetic counselling for common psychiatric disorders: an opportunity for interdisciplinary collaboration. *Am J Psychiatry* 2014; 171(5):584-5.
- Zhang JP et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016 May 23.
- El-Mallakh RS, Roberts RJ, El-Mallakh PL, Findlay LJ, Reynolds KK. Pharmacogenomics in Psychiatric Practice. *Clin Lab Med* 2016 Sep; 36(3):507-23.