

Trillizos y adicciones

Triplets and adictions.

Martín Nizama-Valladolid ¹, Luis Matos-Retamozo ², Antonio Lozano-Vargas ³

RESUMEN

En diversos estudios científicos se ha verificado que la adicción, así como otros trastornos psiquiátricos, está influenciada por la carga genética heredada. Así mismo, se postula la presencia de brotes psicóticos en relación al consumo de marihuana y se describe una elevada tasa de comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos en pacientes adictos. Presentamos a tres hermanos trillizos que desarrollaron adicción a marihuana, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, dismorfofobia y conducta disocial. El factor genético y el ambiental contribuirían a la activación de genes adictivos heredados, a la transición del uso al abuso, a la adicción a sustancias psicoactivas y a la activación de genes relacionados a otros trastornos psiquiátricos comórbidos.

PALABRAS CLAVE: adicción, trillizos, psicosis inducida por sustancias.

SUMMARY

In scientific studies it has been verified that the addiction, as well as other psychiatric disorders, is influenced by the inherited genetic burden. It is also postulated the presence of psychotic outbreaks in relation to the use of marijuana and a high rate of comorbidity of other psychiatric disorders in addicted patients was described. We present three triplets who developed addiction to marijuana, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, depression, dysmorphophobia and antisocial behavior. Environmental and genetic factors would contribute to the activation of genes inherited addictive, to the transition from use to abuse and addiction to psychoactive substances, and to the activation of genes related to other comorbid psychiatric disorders.

KEY WORDS: addiction, triplets, substance-induced psychosis.

INTRODUCCIÓN

Las adicciones son un grupo complejo de trastornos psiquiátricos cuya etiología la constituyen factores genéticos y ambientales que interactúan, influyéndose mutuamente. Su evolución es crónica y recurrente y se caracterizan por el uso compulsivo e irrefrenable de sustancias psicoactivas con resultados desadaptativos, autodestructivos y heterodestructivos en el individuo

y en el entorno familiar. Ambos componentes, el genético y el ambiental, contribuirían a la activación de genes heredados y a la transición del uso al abuso de una droga hasta llegar a la adicción (1). Así mismo, existe una elevada tasa de comorbilidad entre las adicciones y otros trastornos mentales; y en tal sentido existiría una interfase neurobiológica entre el abuso de sustancias y la depresión, el trastorno por estrés postraumático, el trastorno por déficit de atención

¹ Médico Psiquiatra. Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado-Hideyo Noguchi”. Profesor Principal de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia y de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Médico Psiquiatra. Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado-Hideyo Noguchi”. Profesor de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Médico Psiquiatra. Servicio de Neuro-Psiquiatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

e hiperactividad o la esquizofrenia (2). Además, la adicción a marihuana puede dar lugar a episodios agudos de psicosis transitoria y puede producir la exacerbación o la recurrencia de síntomas psicóticos pre-existentes. Sin embargo, existe aún controversia en relación a si el consumo de marihuana puede causar realmente el trastorno esquizofrénico u otras enfermedades psicóticas funcionales a largo plazo (3). El objetivo del presente trabajo es revisar la literatura sobre la genética, el desarrollo de cuadros psicóticos en relación al consumo de marihuana y la comorbilidad psiquiátrica en adicciones a propósito de tres casos clínicos de hermanos trillizos, y que hasta donde conocemos, este sería el primer reporte de casos publicado de trillizos y adicciones.

Caso clínico

La presente casuística clínica corresponde a tres pacientes varones trillizos (T1, T2 y T3), de 22 años de edad, naturales y procedentes de Lima, solteros, con secundaria completa, sin ocupación y con un tiempo de enfermedad aproximado de 7 años. Entre los antecedentes, nacieron de un parto por cesárea a los siete meses de gestación al presentar la madre disnea, edema de miembros inferiores, hipertensión arterial y cefalea, así como ruptura prematura de membranas; dando a luz a tres varones vivos, prematuros y con un peso aproximado de 1500 gr cada uno; permaneciendo uno de ellos (T2) en incubadora por un lapso de dos semanas. Los tres recibieron lactancia materna hasta cumplir el año de edad y presentaron desarrollo psicomotriz aparentemente normal. En su educación escolar parecían aprender con mayor velocidad en comparación con los niños de su misma edad, demostraban ser competitivos y lograban obtener reconocimientos por su destacado rendimiento académico. Asimismo, sobresalían en la expresión del arte, participando en actividades como declamación, canto y actuación.

Empero, al cumplir los 15 años de edad, decayeron en su rendimiento académico. Para entonces habían comenzado a frecuentar amigos indeseables y a consumir alcohol, marihuana y cocaína. Es así que empiezan a consumir sustancias psicoactivas, en especial marihuana, de manera social y recreativa, necesitando con el tiempo una mayor cantidad y frecuencia de consumo. Concomitantemente, empiezan a ausentarse de los escenarios académicos y un año más tarde abandonan los estudios. A partir de entonces, uno de ellos (T1) presenta pensamientos obsesivos, refiriendo estar contaminado, se lavaba

las manos en forma repetitiva hasta lesionárselas y obligaba a su familia a lavarse las manos antes que le alcanzaran diversos objetos de uso diario, incluso su propia vestimenta. Además, los familiares observaron que empezó a aislarse, no salía de su habitación, incluso comía y lavaba los platos dentro de ella, los juntaba con otros utensilios y los colocaba en una esquina. Posteriormente, empezó a descuidar su aliño personal; estaba más irritable, con tendencia a la agresividad, mostrando conductas extravagantes y alucinatorias, motivo por el cual sus familiares lo conducen a un hospital donde es internado por un lapso de 20 días con el diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y esquizofrenia. Recibió como tratamiento trifluoperazina 10 mg/día, biperideno 2 mg/día, clomipramina 150 mg/día y levomepromazina 25 mg/día. Sin embargo, al salir de alta, T1 recae en el consumo de marihuana junto a sus hermanos y meses más tarde abandona su tratamiento psiquiátrico, motivo por el cual la familia decide internarlo en un “centro” terapéutico por el lapso de 6 meses. Así mismo, en el transcurso de los meses los familiares observan que T2, el más callado y sensible, empieza a “depilarse el vello de sus piernas” y a “pintarse los ojos”, cursa con ánimo triste, anhedonia e insomnio, por lo cual recibe atención médica; se le diagnostica depresión mayor y recibe fluoxetina 20-60 mg/día y sulpirida 100 mg/día.

Posteriormente, T3, el más violento y manipulador, amenaza a sus padres con quitarse la vida con el objeto de obtener dinero y comprar sustancias psicoactivas para su consumo. En una oportunidad se inyectó “kerosene” por vía endovenosa con propósitos manipulatorios, presentando una herida infectada por la cual recibió atención médica.

Por su lado, T1 presenta agresividad hacia sus familiares, suspicacia, irritabilidad, rompe las puertas y las ventanas de su vivienda; por lo cual es internado en una institución de salud mental. Meses más tarde, T1, T2 y T3, recaen nuevamente en el consumo de sustancias psicoactivas; se tornan agresivos, amenazan a sus familiares, rompen las cosas de la casa y agreden a su padre. Por este motivo, la familia decide internarlos en un “centro” terapéutico donde permanecieron aislados por un año y cuatro meses. De otro lado, T2 en el curso de su enfermedad presenta preocupación desmedida por su rostro, molestias características de una dismorfofobia; por lo cual presiona a su madre para que solicite un préstamo de dinero con el cual se realiza una cirugía facial en una clínica particular. Actualmente, T1 y T3 se muestran hostiles contra

sus progenitores, en especial con el padre a quien le increpan el maltrato que sufrieron cuando eran niños, época en la que los castigaba físicamente. Además, le recuerdan con insultos cuando retornaba a casa en estado de ebriedad y golpeaba a su madre a quien también culpan por la enfermedad que presentan. Por lo cual, la persiguen por la calle amenazándola, le dicen con prepotencia “arrodíllate y besa mis pies”, la empujan y la denigran en la vía pública y le exigen dinero para comprar drogas. Por otro lado, en una oportunidad la secuestraron junto a otro familiar, con la intención de que el padre les diera dinero. Por tal motivo, la situación se hace insostenible e inmanejable, por lo que deciden hospitalizarlos en una institución de salud mental.

Antecedentes familiares: el padre de 64 años presenta hipertensión arterial y abusaba de alcohol hasta hace 10 años. La madre de 55 años presenta hipertensión arterial, depresión mayor y sufrió maltrato físico y verbal por parte de su cónyuge. Un primo por línea materna de 22 años sufre adicción a marihuana y alcohol.

DISCUSIÓN

En el presente estudio casuístico se observa el desarrollo de adicción a marihuana en tres hermanos trillizos, lo que refuerza la evidencia publicada en diversos estudios en el sentido de que la adicción y otros trastornos psiquiátricos, se deben al menos en parte a la influencia de la carga genética heredada. En base a las características particulares de tres pacientes, se discute la influencia de la carga genética en el desarrollo de la adicción a sustancias, el desarrollo de cuadros psicóticos relacionado con la adicción a marihuana y la importancia de la comorbilidad psiquiátrica en adicciones.

Primero, los estudios en gemelos revelan que el riesgo de un individuo de presentar una adicción, tiende a ser proporcional al grado de relación genética con un familiar adicto. El rango de heredabilidad de los trastornos adictivos fluctúa entre el 39% para los alucinógenos y el 72% para la cocaína. Al igual que otras enfermedades complejas, como la obesidad, la diabetes, el cáncer, la enfermedad coronaria y el SIDA, la adicción estaría fuertemente influenciada por los antecedentes genéticos y además por los estilos de vida del paciente adicto y de su entorno familiar (1); factores que invitan a asumir la responsabilidad humana y ética de anticiparse a la enfermedad adictiva mediante el blindaje de los factores de riesgo

identificables, desarrollando factores protectores en el seno familiar (2). Este enfoque biológico y genético ha permitido la identificación de genes que influyen en la adicción a sustancias como el alcohol, la cocaína y la nicotina, entre otras. En este sentido, se postula la existencia de *loci* genéticos que contribuirían a la susceptibilidad del individuo al desarrollo de adicción a sustancias psicoactivas. Por otra parte, las contribuciones desde el campo de la farmacogenética consideran también que el trastorno adictivo tendría una base genética (3).

De esta manera, el descubrimiento de los genes implicados en el desarrollo de adicción podría revelar los mecanismos subyacentes por los que la exposición crónica a drogas promueve cambios en la expresión génica, en la estructura y función del cerebro, y en última instancia, en el trastorno del comportamiento (1). Estas pruebas se podrían derivar de una amplia gama de diseños de investigación genética en familias como la adopción y el estudio en gemelos univitelinos (4). Así, los estudios en gemelos han demostrado que los trastornos por consumo de cannabis son heredables y los genes estarían alojados en las regiones de los cromosomas 1, 3, 4, 9, 14, 17 y 18, los cuales proveen candidatos de relevancia biológica como la lipasa de monoglicéridos (MGLL) ubicada en el cromosoma 3; así como nuevos genes como el ELTD1 (factor de crecimiento epidérmico, latrofilina y siete dominios transmembrana) ubicado en el cromosoma 1.

Los estudios de asociación genética muestran que los genes con influencias específicas en relación al trastorno por consumo de cannabis serían: CNR1, CB2, FAAH, MGLL, TRPV1 y GPR55 (5). Por otro lado, estudios de familias con consumo de cannabis han demostrado que los padres correlacionan con el hijo entre 30-59%, así como los hermanos correlacionan entre hermanos entre 39-59% (6). En un estudio, se encontraron riesgos elevados de trastorno por consumo de cannabis entre los hermanos (OR = 3,6), los hijos (OR = 6,9) y cónyuges (OR = 4,4). Sin embargo, los estudios de familias no pueden determinar si la semejanza familiar se debe a factores genéticos o a factores ambientales compartidos entre los miembros de la familia (6). Los estudios de adopción pueden distinguir los factores ambientales y genéticos compartidos mediante la comparación de la similitud de hijos adoptados con la de sus padres adoptivos y sus padres biológicos. Por ejemplo, los estudios de adopción en relación al consumo de alcohol han hallado que la dependencia de los hijos adoptados está relacionada con la dependencia de

sus padres biológicos más que con la de sus padres adoptivos, lo cual indica que el factor genético juega un rol importante en el desarrollo de las adicciones (6). Sin embargo, aunque la naturaleza hereditaria familiar de la adicción ha sido largamente reconocida y ha sido aceptada con facilidad, la proporción atribuible a la genética se ha mantenido controversial. En este sentido, múltiples genes interactuarían con factores ambientales en etapas diferentes durante el desarrollo del síndrome adictivo (7).

Los estudios futuros en genética prometen incrementar el conocimiento de la función del genoma en la neuroadaptación a las drogas y las formas en que las variaciones genéticas y las exposiciones ambientales interactúan para dar lugar a cambios moleculares a nivel neuronal que modulan la vulnerabilidad a padecer una adicción, así como en el proceso de recuperación (1). Los estudios en genética muestran que al menos el 10% de los genes de la población humana pueden tener un número distinto de copias de secuencias de ADN. Estas diferencias en el número de copias pueden influir en la actividad génica y, en última instancia, en la función de un organismo; marcando así la diferencia incluso en gemelos monocigóticos. En un estudio epidemiológico se encontró que más del 30% de los portadores del cromosoma 22qDS desarrollan psicosis, y alrededor del 80% la manifiestan como un trastorno esquizofrénico, lo cual representa el mayor factor de riesgo conocido para la persona, además de tener un gemelo idéntico con esquizofrenia (8). Esta variación en el número de copias podría explicar por qué nuestros pacientes, hermanos trillizos, no desarrollaron los mismos trastornos psiquiátricos en la evolución de la enfermedad, aún compartiendo el mayor número de genes y la misma exposición a estresores ambientales.

Segundo, algunos estudios postulan que el consumo de cannabis puede conducir al desarrollo de una psicosis transitoria y que el uso, sobre todo en la adolescencia temprana, puede conducir a trastornos psicóticos en la edad adulta, como el trastorno esquizofrénico (9). Así, cada vez hay más datos que señalan que el consumo de cannabis puede desencadenar un primer episodio de esquizofrenia. En tal sentido un factor importante para que el cannabis tenga influencia causal es la vulnerabilidad genética de la persona, retornando a la necesidad de una predisposición en el sujeto y explicando su acción por un mecanismo de interacción gen-ambiente.

La coexistencia de consumo de cannabis y

esquizofrenia aumenta la gravedad del cuadro clínico y da lugar a la presencia de una patología dual (10), tal como ocurrió en uno de los trillizos estudiados. Se postula como consecuencia del consumo de cannabis, su rol de desencadenante al inducir un trastorno psiquiátrico preexistente (manía o esquizofrenia), en el cual el inicio de los síntomas en estos casos se relaciona con el consumo reciente de la droga, en el cual estos persisten a pesar de que la droga es eliminada del organismo (11). De esta forma, no parecen existir dudas sobre la capacidad del cannabis para desencadenar un nuevo episodio psicótico en pacientes con diagnóstico de trastorno esquizofrénico. Además, en algunas series se ha documentado que el consumo de cannabis y la interrupción de la medicación neuroléptica, son el principal determinante de reingreso hospitalario de los pacientes esquizofrénicos, comprobándose a la vez, que una causa del escaso cumplimiento terapéutico en estos pacientes es el consumo de cannabis (10).

Tercero, algunos estudios han demostrado que hasta un 50% de los pacientes adictos tienen un trastorno psiquiátrico comórbido. Así, dos grandes estudios epidemiológicos han demostrado que incluso entre las muestras representativas de la población, los que cumplen los criterios de abuso de alcohol u otras drogas y la dependencia (con exclusión de la dependencia del tabaco) tienen mayores probabilidades de cumplir criterios para otros trastornos psiquiátricos (12).

Los dos grandes estudios epidemiológicos que han ejercido una influencia particular en lo que respecta a las tasas de comorbilidad en adicciones son los de Regier y colaboradores (1990), que examinaron datos del Estudio Epidemiológico Nacional de Áreas de Influencia (ECA), y el de Kessler y colaboradores (1994) que analizaron los resultados del informe de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (NCS). En ambos, las tasas de dependencia a sustancias fueron muy similares (13). Así, la prevalencia de vida para el trastorno por consumo de alcohol fue de 16,5% y de 14,1% para el ECA y NCS, respectivamente; y la prevalencia de vida para el trastorno de consumo de otras drogas fue de 6,1% y de 7,5% para la ECA y NCS, respectivamente (13). Entre los individuos con trastorno de consumo de drogas (que no sea alcohol), la tasa de comorbilidad con trastornos del ánimo fue 26%; con trastornos de ansiedad, 28%; con trastorno psicótico (por ejemplo, esquizofrenia), 7%; y con el trastorno disocial de personalidad, 18% (13).

En general, Regier y colaboradores (1990) informaron que más de la mitad de los identificados

con un trastorno de consumo de drogas tenía uno o más trastornos mentales, pero no se hizo distinción de los trastornos inducidos por sustancias. Recientemente Grant y colaboradores (2004) utilizaron la Encuesta Nacional de Epidemiología sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas (NESARC), donde se diferencian los trastornos inducidos por sustancias para examinar la prevalencia de comorbilidad psiquiátrica existentes con trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad (13). Otra investigación utilizó datos del NESARC, centrada sólo en el diagnóstico principal o independiente de trastornos de personalidad, del estado de ánimo y de ansiedad en tres grupos – sólo alcohol, solamente una droga (que no sea alcohol), y tanto alcohol como el consumo de otras drogas-. Los resultados de este estudio indican que en el grupo de sólo una droga que no sea alcohol había aproximadamente 44% de trastornos de personalidad, 28% de trastornos del estado de ánimo y 24% de trastornos de ansiedad. El grupo de consumo de drogas y alcohol mostró una tasa de 51%, 35% y 27% de trastornos de personalidad, del estado de ánimo y de ansiedad, respectivamente; mientras que el grupo sólo de alcohol reveló una tasa de 25%, 16% y 16% para trastornos de personalidad, del estado de ánimo y de ansiedad, respectivamente (13).

Así, los trastornos de consumo de sustancias suelen presentarse en forma simultánea con otros trastornos psiquiátricos, y dicha relación es compleja y bidireccional. Esta coexistencia de trastornos psiquiátricos y de adicción es clínicamente importante, ya que tiene un impacto negativo sobre la evolución, el resultado terapéutico y el pronóstico de ambos trastornos (14). Tal como lo demuestra la comorbilidad de los pacientes trillizos al desarrollar adicción a marihuana junto a la presencia de TOC, esquizofrenia, dismorfofobia, depresión mayor y rasgos disociales de personalidad. Así, la heredabilidad de las enfermedades psiquiátricas de importancia médica es elevada, con estimaciones de un 64% para la esquizofrenia, de un 59% para el trastorno bipolar y de un 42% para los principales trastornos depresivos. La comorbilidad de la dependencia de sustancias con enfermedades psiquiátricas indica que los genes específicos pueden ser pleiotrópicos (es decir, contribuir a la dependencia de sustancias y otras enfermedades psiquiátricas) y debido a la complejidad fenotípica de las enfermedades psiquiátricas, la búsqueda futura de genes pleiotrópicos podría ayudar a aclarar los diagnósticos psiquiátricos y a comprender las causas biológicas de las enfermedades mentales (15).

Finalmente, el proceso terapéutico de las adicciones se da a largo plazo y se fundamenta no sólo en el abordaje biológico o psicoterapéutico individual sino en el compromiso social, político y en mayor medida el compromiso familiar, el mismo que conduce a la asunción del poder, factor clave para el éxito terapéutico definitivo integral que los pacientes trillizos estudiados han empezado a recorrer (16).

Los autores indican que el presente trabajo fue realizado sin financiación externa y que no presentan ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Martín Nizama Valladolid
 Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado-Hideyo Noguchi”
 Av. Eloy Espinoza Saldaña 709-Urb. Palao. S.M.P.
 Lima 31. Lima, Perú.
 Teléfono: 511-6149200 (anexo 1026)
 Correo electrónico: maniva@terra.com.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bevilacqua L, Goldman D. Genes and Addictions. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85(4): 359–361.
2. Nizama M. Tratamiento familiar holístico de las adicciones. Lima: Fondo Editorial Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009.
3. Alexis C. Genetic influences on addiction. *Prim Psychiatry.* 2009; 16 (8): 40-46.
4. Arpana A. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies? *Addiction.* 2008; 103: 1069-1081.
5. Arpana A. Candidate genes for cannabis use disorders: findings, challenges and directions. *Addiction.* 2009; 104: 518–532.
6. Karin J. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction.* 2010; 105: 417–430.
7. Ball D. Addiction science and its genetics. *Addiction.* 2007; 103: 360-367.
8. Gejman P, Sanders A, Duan J. The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin of North Am.* 2010; 33: 35–66.
9. Noël W. Comorbid cannabis misuse in psychotic disorders: Treatment strategies clinical focus. *Prim Psychiatry.* 2009; 16 (4): 29-34.
10. Lorenzo P, Ladero J, Leza J, Lizasoain I. Drogodependencias: Farmacología, patología, psicología y legislación. 3ra edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.

11. Escobar I, Berrouet M, González D. Mecanismos moleculares de la adicción a la Marihuana. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2009; 38(1):126-142.
12. Sadock B, Sadock V. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences and Clinical Psychiatry. 10th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
13. Patrick F, Barry B. Co-occurring disorder in substance abuse treatment: Issues and prospects. *J Subst Abuse*. 2008; 34 (1): 36-47.
14. Hales R, Yudofsky S, Gabbard G. *Tratado de Psiquiatría Clínica*. Quinta edición. Barcelona: Elsevier España; 2009.
15. Hartz S. Genetics of addictions. *Psychiatr Clin North Am*. 2010; 33: 107–124.
16. Nizama M. *Guía para el manejo familiar de las adicciones*. Lima: Fondo Editorial Universidad Alas Peruanas; 2003.