



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA HUMANA Y PSICOBIOLOGÍA**

Registros de Gemelos: Utilidades, Organización y  
Supuestos Clave. Registro de Gemelos de Murcia.

**D. Juan Francisco Sánchez Romera**

2013



## **AUTORIZACIÓN DE DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL**

Dr. **Juan Ramón Ordoñana Martín**, Profesor Titular de Universidad del Área de Psicobiología en el Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “**Registros de Gemelos: Utilidades, Organización y Supuestos Clave. Registro de Gemelos de Murcia**”, realizada por D. **Juan Francisco Sánchez Romera**, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 13 de junio de 2013

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'J' and 'R' followed by 'O' and 'M', with a horizontal line extending to the left.

FDO. Dr. Juan Ramón Ordoñana Martín

Este trabajo ha sido realizado, en parte, gracias a la financiación del Registro de Gemelos de Murcia, proporcionada por la Fundación Séneca, Agencia Regional de Ciencia y Tecnología, Murcia, España (08633/PHCS/08) y el Ministerio de Ciencia e Innovación, España (PSI11560-2009).

# ÍNDICE

---

## PRESENTACIÓN

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>A. GENÉTICA DE LA CONDUCTA: CONCEPTO</b>	<b>7</b>
I. EL PAPEL DE LOS GENES EN LA CONDUCTA	9
II. EL PAPEL DEL AMBIENTE EN LA CONDUCTA	10
III. INTERACCIÓN GEN Y AMBIENTE	11
IV. EPIGENÉTICA	13
V. IMPORTANCIA Y PROYECCIÓN DE LA GENÉTICA DE LA CONDUCTA	14
VI. GENÉTICA DE LA CONDUCTA: DISCIPLINAS RELACIONADAS	15
<b>B. GENÉTICA DE LA CONDUCTA: INTRODUCCIÓN AL MÉTODO</b>	<b>19</b>
I. ESTUDIOS DE GEMELOS	20
II. ESTUDIOS DE ADOPCIÓN	21
III. OTROS ESTUDIOS CUANTITATIVOS	22
V. IDENTIFICACIÓN DE GENES	24
<b>C. ESTUDIOS DE GEMELOS</b>	<b>27</b>
I. ESTUDIO DE GEMELOS CLÁSICO	28
II. BASES DE DATOS PARA ESTUDIOS GENÉTICAMENTE INFORMATIVOS: LOS REGISTROS DE GEMELOS	38
III. EL REGISTRO DE GEMELOS DE MURCIA_RGM	49

<b>CUESTIONES CLAVE</b>	<b>57</b>
A. DETERMINACIÓN DE LA CIGOSIDAD	57
I. TIPOS DE GEMELOS	58
II. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE LA CIGOSIDAD	65
B. SUPUESTO DE AMBIENTES IDÉNTICOS_SAI	74
I. TIPOS DE MEDIDA	75
II. CRÍTICAS AL CONCEPTO	84
III. OTROS ASPECTOS	86
C. REPRESENTATIVIDAD DE UN REGISTROS DE GEMELOS	88
I. EVALUACIÓN A TRAVÉS DE LA COMPARACIÓN CON POBLACIÓN DE REFERENCIA	91
II. OTROS TIPOS DE EVALUACIÓN DE LA REPRESENTATIVIDAD	102
D. ESTADO DE LA CUESTIÓN: CONCLUSIONES	104
<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>107</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>111</b>
A. DISEÑO	111
B. SUJETOS	112
C. INSTRUMENTOS DE MEDIDA	115
D. PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS	121
E. ASPECTOS ÉTICOS	133

<b>RESULTADOS</b>	<b>135</b>
A. RESULTADOS ESTUDIO 1: VALIDACIÓN CUESTIONARIO DE CIGOSIDAD	135
B. RESULTADOS ESTUDIO 2: SUPUESTO DE AMBIENTES IDÉNTICOS	144
C. RESULTADOS ESTUDIO 3: REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA	147
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b>	<b>157</b>
A. DISCUSIÓN	157
B. CONCLUSIONES	167
<b>REFERENCIAS</b>	<b>169</b>
<b>ANEXO I:</b> Presentaciones de Registros de Suecia y Holanda	<b>187</b>
<b>ANEXO II:</b> Cuadro-Resumen “Registros de Gemelos en el Mundo”	<b>189</b>
<b>ANEXO III:</b> Material de recogida de datos	<b>199</b>
<b>ANEXO IV:</b> Tablas: Análisis de Representatividad	<b>209</b>
<b>ANEXO V:</b> Publicaciones en medios de comunicación	<b>217</b>



# PRESENTACIÓN

El presente trabajo gira alrededor de los registros de gemelos, y del “Registro de Gemelos de Murcia” (RGM) en particular, como recurso fundamental de investigación, a la hora de profundizar en el conocimiento de la contribución relativa de factores genéticos y ambientales al comportamiento. Por este motivo, este trabajo comienza con una breve introducción teórica a la Genética de la Conducta, su metodología y conceptos más importantes; para pasar a describir uno de los principales métodos utilizados en esta disciplina, los estudios de gemelos, profundizando en las características y posibilidades de trabajo que ofrecen. Para terminar, la presente tesis pretende analizar tres conceptos básicos y claves para el buen funcionamiento de este tipo de registros: la *cigosidad* de los participantes, el *supuesto de ambientes idénticos* y el concepto de *representatividad*. Este análisis permitirá legitimar la utilización de los datos del RGM para la realización de estudios de gemelos, evaluar supuestos fundamentales en los que se apoyan, y extrapolar sus conclusiones como muestra representativa de la población general en trabajos de distinta índole.

En el último siglo se han creado, en todo el mundo, numerosos registros gemelares. En España, sin embargo, no ha existido hasta ahora este tipo de recurso y el RGM es el primer registro de gemelos que aparece en nuestro país, y el único del que hasta la fecha existe referencia como registro de tipo poblacional. El RGM surge gracias a la colaboración entre la Universidad de Murcia y la Consejería de Sanidad y Consumo, gracias a fondos procedentes, inicialmente, de la Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia. Se inicia con una población determinada, mujeres nacidas entre 1940 y 1966, con el ánimo de conseguir extender la población registrada al resto de las edades, parejas masculinas y mixtas, en fases sucesivas.

Además en el presente trabajo se describe la trayectoria del RGM, sus objetivos y métodos, así como las principales líneas de investigación desarrolladas y las perspectivas de futuro.



# INTRODUCCIÓN

---

## A. GENÉTICA DE LA CONDUCTA: CONCEPTO

La posible contribución de factores genéticos y ambientales al desarrollo de la conducta humana ha sido objeto de larga controversia dentro las disciplinas científicas relacionadas con el estudio del ser humano y, en particular, en Psicología.

Si bien a principios del siglo XX ya existían corrientes de pensamiento planteando una base teórica y experimental para la investigación de la influencia genética sobre el comportamiento, por distintos motivos, durante la mayor parte de este siglo, la Psicología se centró en la posibilidad de analizar y modificar conductas en base a la experiencia y el aprendizaje, reflejando la influencia del ambiente y excluyendo la del genotipo. Esta línea se apoyó en la escuela conductista y en las corrientes ambientalistas que trataron de resolver la controversia naturaleza-ambiente eliminando uno de sus componentes de la posible génesis del comportamiento (es decir, excluyendo prácticamente a la genética de tal explicación). Sin embargo, a partir de la década de los 60, comenzaron a intensificarse las investigaciones acerca de los componentes

genéticos de la conducta, creciendo la idea de la importancia de la genética en la explicación del comportamiento (Klug & Cummings, 1999).

Los motivos por los que el análisis de la conducta, durante gran parte del siglo XX, excluye el tema de la herencia genética están en buena medida relacionados con las importantes implicaciones de índole socio-política, que se derivaron de los primeros intentos de introducir la genética en el estudio del comportamiento humano. En particular, estas implicaciones pueden observarse en el impacto social del concepto de eugenesia, su interpretación y desarrollo en el ser humano en la primera mitad del siglo pasado. El término eugenesia (Galton, 1883) ha sido definido como *“la ciencia de la mejora de la raza humana mediante una mejor reproducción”* (Shasha, 2011), como *“los estudios prospectivos y propuestas para mejorar y crear una raza exenta de diversas discapacidades y enfermedades”* (Guvercin & Arda, 2008), o como *“la ciencia de la mejora de la estirpe social”* (Aubert-Marson, 2009), entre otras. Los movimientos eugenésicos de Europa y EEUU ganaron público a finales de la época victoriana, impulsando leyes de inmigración y de esterilización (Wittmann, 2004). Finalmente, llevadas al extremo, estas ideas encontraron acomodo en los movimientos socio-políticos surgidos en Centroeuropa durante las primeras décadas del siglo XX, con consecuencias sobradamente conocidas. Estas circunstancias provocaron una sensibilización de la sociedad y una lógica reacción en contra de estas ideas, durante la segunda mitad del siglo. De esta forma, la herencia quedó eliminada del estudio científico del comportamiento, dando lugar a lo que Pinker llamó posteriormente el “modelo estándar de las ciencias sociales”, basado en un reduccionismo ambiental (Pinker, 2003).

Los avances producidos desde la década de los 60 en la investigación genómica, junto con el reconocimiento cada vez más extendido de la importancia de los factores genéticos en el ámbito tradicional del comportamiento, han llevado a un importante desarrollo de la Genética de la Conducta como disciplina puente entre las ciencias sociales y las biológicas. Como tal, la Genética del Comportamiento ha sido definida por Plomin como *“...el estudio de la determinación tanto genética como ambiental de las*

*diferencias individuales en características con un componente conductual*" (Plomin, Defries, McClearn, & McGuffin, 2002), reconociendo la contribución de ambos factores sobre la génesis y el desarrollo del comportamiento. Así, esta disciplina surge con dos mensajes principales: el primero hace referencia a que los genes pueden jugar un papel sorprendentemente importante en la psicología; y el segundo, a que las diferencias individuales en los caracteres psicológicos complejos se deben a las influencias ambientales al menos en igual medida que a las influencias genéticas (Plomin et al., 2002).

Actualmente la Genética de la Conducta es una especialidad que aplica estrategias de investigación de la Genética Cuantitativa y Genética Molecular al estudio del comportamiento; e incluye disciplinas tales como la Psiquiatría Genética (la genética de las enfermedades mentales) y la Psicofarmacogenética (la genética de las respuestas comportamentales a las drogas y medicamentos). Como tal, es una ciencia a la que se le debe reconocer una complejidad derivada de un campo de trabajo multidisciplinar que combina conceptos, técnicas y métodos tanto de la Genética como de las Ciencias del Comportamiento (Plomin, Defries, McClearn, & McGuffin, 2008).

## **A.I. EL PAPEL DE LOS GENES EN LA CONDUCTA**

La comprensión del rol de los genes en el desarrollo de la conducta no es sencilla. Desde una perspectiva no especializada, o incluso desde algunos ámbitos científicos, se atribuye con demasiada frecuencia a los genes un poder casi absoluto para guiar al individuo hacia una conducta determinada. Así, por ejemplo, en los medios de comunicación se pueden encontrar interpretaciones erróneas y muy diferentes a las conclusiones alcanzadas en las investigaciones científicas, y que intentan divulgar. Este planteamiento reduccionista asume, equivocadamente, que la influencia de los genes sobre el comportamiento, si existe, debería ser directa, unidireccional, inevitable e inmodificable.

Sin embargo, la influencia que los genes ejercen sobre el comportamiento, aún siendo importante, no es absoluta. Las influencias del ambiente, y de la interacción de éste con los genes, en el desarrollo físico y psicológico de las personas, tienen también un papel de elevado valor.

Se heredan los genes, pero no las conductas en el sentido más estricto. El efecto del genoma sobre éstas es enteramente dependiente del contexto en el que se desarrolla la vida de una persona. Se puede decir que los genes influyen en la conducta, están implicados en el comportamiento, o incluso que promueven la actividad celular a través de la cual la conducta es ejecutada. Sin embargo; ninguno de estos verbos es totalmente acertado para explicar esta relación. El camino que relaciona gen-conducta es complejo, indirecto, y debe ser cuidadosamente matizado (Baker, 2004).

## **A.II. EL PAPEL DEL AMBIENTE EN LA CONDUCTA**

Las investigaciones en el campo de la Genética de la Conducta, en realidad, estudian cómo los genes afectan a la varianza conductual; de qué forma y en qué magnitud provocan diferencias en el comportamiento de los individuos. Pero al mismo tiempo, también estudian cómo el ambiente influye sobre estas variaciones en la conducta y sobre la propia acción de los genes. De hecho, la estrategia más efectiva para analizar el efecto de la manipulación ambiental sobre el comportamiento, pasa por controlar los posibles efectos génicos sobre el mismo.

Desde esta perspectiva el término ambiente engloba todo aquello que no es un factor genético. Se considera ambiente, por tanto, a la familia y el trabajo, al hogar, a las experiencias diarias; y también a los nutrientes, el funcionamiento hormonal, o a los virus, bacterias, toxinas y otros muchos elementos que intervienen en el desarrollo. Genes y ambiente deben ser pues considerados factores esenciales e interdependientes en su influencia sobre la conducta. Así, el mismo genotipo en diferentes ambientes puede desembocar

en fenotipos similares o diferentes; y el mismo ambiente operando sobre distintos genotipos puede también desembocar en fenotipos similares o diferentes (Baker, 2004).

### **A.III. INTERACCIÓN GEN Y AMBIENTE**

Antes de continuar con la definición de este concepto se va a proceder a la introducción de otros dos modelos de explicación de la varianza de la conducta.

En un modelo aditivo, la varianza de un carácter determinado viene dada por la suma de la contribución relativa de los factores genéticos y ambientales. Según este modelo el efecto del ambiente es el mismo independientemente del genotipo. De este modo, la probabilidad de desarrollar una enfermedad es mayor conforme aumente el grado de parentesco, ya que aumenta el material genético compartido (D. Boomsma & Martin, 2002).

Un segundo modelo es el de “correlación genotipo-ambiente”, que en un principio se ha descrito como el control genético de la exposición al ambiente (Kendler & Eaves, 1986). De esta afirmación se puede deducir que lo que parece ser un efecto ambiental puede reflejar una influencia genética. La correlación genotipo-ambiente se suma a la varianza fenotípica para el carácter, pero es difícil detectar en qué medida la varianza fenotípica se debe a la correlación entre los efectos genético y ambiental (Plomin, DeFries, & Loehlin, 1977). Existen tres tipos o modelos de correlación genotipo-ambiente. La de tipo pasivo, en la que existen efectos aditivos de genotipo y ambiente (un niño con determinada habilidad y cuyos padres también la poseen dotarán al niño con el genotipo y el ambiente apropiados para el desarrollo de tal capacidad); la de tipo evocativo o reactivo, en la que existe un control genético de la sensibilidad al entorno (la habilidad del niño provoca una predisposición al fomento de ésta por parte del ambiente); y por último, la de tipo activo, en la que existe un control genético de la exposición al entorno (el niño selecciona

experiencias que le permiten mejorar su habilidad) (Kendler & Eaves, 1986; Plomin et al., 1977). Esto no nos debe llevar a la conclusión de que todas las experiencias estén totalmente dirigidas por los genes, ya que, aunque algunas medidas ambientales muestran una significativa influencia genética, la mayor parte de la varianza de estas medidas no es genética. Estos descubrimientos han producido un cambio en la forma de pensar sobre la manera en que el ambiente afecta a los individuos, cambiando hacia aquellos que reconocen un papel más activo de nuestro genotipo a la hora de seleccionar, modificar y crear nuestro propio ambiente (Plomin et al., 2002, 2008).

Ahora sí, llegamos a definir el modelo cuyo epígrafe nos ocupa. La correlación genotipo-ambiente describe el papel de la genética en la exposición al ambiente, mientras que la “interacción genotipo-ambiente” tiene que ver con la sensibilidad, o susceptibilidad, a los ambientes (D. Boomsma & Martin, 2002). Para la mejor comprensión de este concepto se expondrán varios ejemplos:

Cuando existe interacción entre genotipo y ambiente, los genes determinan el grado en el que un sujeto es sensible al ambiente.

Para un individuo con un genotipo “sensible” y sometido a un ambiente con factores predisponentes, el incremento de la probabilidad de padecer una enfermedad será el máximo; al igual que existirá un descenso máximo en ambientes de protección.

El efecto de un factor de riesgo ambiental depende del genotipo del individuo, así como la expresión del genotipo depende del ambiente del sujeto.

*Cuadro 1. (D. Boomsma & Martin, 2002)*

Existen enfermedades monogénicas donde es relativamente sencillo estimar la interacción genotipo-ambiente, sin embargo es difícil identificar dicha interacción para caracteres complejos influenciados por muchos genes, a lo que se le suma el hecho de que ni ambiente ni genotipo pueden ser

manipulados en humanos. Estudios de adopción y de gemelos han sido de gran utilidad para realizar aproximaciones en este ámbito.

#### **A.IV: EPIGENÉTICA**

El término de Epigenética, acuñado por Waddington en 1942 (Waddington, 1942), ha ido evolucionando a lo largo de los años, al igual que las disciplinas que estudian sobre este concepto. En un principio, describía los cambios fenotípicos resultantes de la interacción entre ambiente y genética. Sin embargo, actualmente hay una definición más específica que define a la Epigenética como las modificaciones celulares que pueden ser heredables, pero que no están relacionadas con cambios en la secuencia de ADN, y que pueden ser modificadas por estímulos ambientales (Holliday, 1994). Otra definición expone que consiste en la regulación de la transcripción del ADN sin alteración de la secuencia original, y controlada por la metilación del ADN, la modificación de las histonas, o ARNs no codificantes (Jaenisch & Bird, 2003; Ptak & Petronis, 2010). Actualmente, los mecanismos epigenéticos más típicamente estudiados tienen como objeto de estudio la metilación del ADN y las modificaciones en las histonas de los nucleosomas; sin embargo, los científicos están descubriendo otros objetivos en este campo de estudio, que puedan ayudar a explicar este tipo de influencias entre genotipo y ambiente. Los mecanismos epigenéticos juegan un papel importante en organismos complejos como reguladores de la transcripción. La forma de regulación principal en Epigenética es la modulación de la estructura de cromatina, por lo que la mayoría de los procesos epigenéticos tienen su impacto a través de la organización de la cromatina y su mantenimiento. Los próximos avances tecnológicos permitirán un mayor y más completo entendimiento de estos procesos. (Bell & Spector, 2011).

Los estudios de gemelos han sido cruciales para desentrañar la contribución de los factores genéticos a numerosos rasgos complejos. Los estudios de gemelos en Epigenética tienen un importante potencial para dirigir

dos señaladas cuestiones. La primera versa sobre hasta qué punto son los cambios epigenéticos heredables y cuánta variación hay en la heredabilidad epigenética en todo el genoma. Las comparaciones intra pares de gemelos pueden ayudar a determinar el grado de heredabilidad epigenética y su estabilidad. El segundo de los papeles responde a la siguiente cuestión, ¿Contribuyen los factores epigenéticos a los fenotipos complejos? Los gemelos monocigóticos (MZ) son considerados genéticamente iguales, por lo que cualquier variación fenotípica siempre se atribuye a la variación ambiental. Sin embargo, y tras exponer este último concepto, algunas variaciones fenotípicas de los gemelos MZ podrían deberse a factores no ambientales, abriéndose un campo de investigación en este sentido. Los estudios de gemelos MZ discordantes en determinada enfermedad deberían considerarse como una técnica de gran poder explicativo para enfermedades relacionadas con factores epigenéticos (Bell & Spector, 2011). Estas ideas nos pueden llevar a la conclusión de que los estudios con gemelos pueden estimar si determinadas regiones del genoma tienen una mayor heredabilidad epigenética, ya que, por ejemplo, los patrones de metilación del ADN pueden estar afectados tanto por variación genética, cambios ambientales, y/o cambios heredables y no heredables en los otros procesos epigenéticos. Esto hace que, al igual que la heredabilidad general de un rasgo, la heredabilidad epigenética sea única para distintos tiempos, lugares y poblaciones específicas. Este último concepto plantea nuevas preguntas: ¿La heredabilidad epigenética refleja estabilidad? ¿Contribuye la variación epigenética a la heredabilidad fenotípica? (Bell & Spector, 2011). Estas son cuestiones a las que se les intentará dar respuesta en los próximos años.

## **A.V. IMPORTANCIA Y PROYECCIÓN DE LA GENÉTICA DE LA CONDUCTA**

El avance del conocimiento en el área de la Genética del Comportamiento durante la última década ha sido vertiginoso. El desarrollo de nuevas estrategias de investigación, el esfuerzo científico invertido en el conocimiento del genoma humano y la incorporación de grupos de

investigación multidisciplinares, ha conllevado a que la Genética de la Conducta sea una de las áreas de investigación más prometedoras y de mayor potencial de crecimiento dentro de las disciplinas que pretenden explicar el comportamiento humano. Estos avances, en palabras de la APA, “...*tienen importantes implicaciones para el estudio y la práctica de la Psicología, incluyendo el diagnóstico, tratamiento y nuestra comprensión científica de la conducta*” (Kersting, 2004). De hecho, el reconocimiento de este potencial llevó a la APA incluso a generar una iniciativa en este ámbito y una página web sobre “*Genetics in Psychology*”.

Más adelante se expondrán algunas posibilidades futuras de estudio en este campo tan prometedor. El gran futuro de la Genética de la Conducta y, por ende de los registros de gemelos es para muchos indiscutible.

## **A.VI. GENÉTICA DE LA CONDUCTA: DISCIPLINAS RELACIONADAS**

Como se ha mencionado anteriormente, la Genética de la Conducta recoge aportaciones de muy diversas disciplinas. Dichas aportaciones incluyen tanto aspectos teóricos y conceptuales como técnicos y metodológicos, aunándose para tratar de ofrecer una explicación integradora de la conducta, tratar de predecirla y, en su caso, de modificarla.

Entre las principales disciplinas que nutren el cuerpo de conocimientos de la Genética de la Conducta encontramos las que se recogen en el siguiente esquema:



La **Genética Cuantitativa** “... trata de explicar las influencias de múltiples genes que, junto con la variación ambiental, producen distribuciones continuas de los fenotipos. Los métodos cuantitativos (como los estudios de gemelos y de adopción en humanos y los métodos de selección de líneas consanguíneas en animales) estiman las contribuciones genética y ambiental a la varianza fenotípica de la población” (Plomin et al., 2002).

Como se desprende de la cita anterior, la Genética Cuantitativa estudia la conducta humana utilizando la varianza genética y ambiental que se produce de forma natural; y aplica procedimientos estadísticos para tratar de analizar la contribución relativa de cada uno de estos factores a la variabilidad fenotípica inter-individual.

La **Genética Molecular** es otra de las disciplinas que aporta conocimientos a la Genética de la Conducta. Esta disciplina trata, en un primer nivel, de identificar genes específicos con una determinada influencia sobre comportamientos concretos; y en un segundo nivel analizar el efecto conjunto de grupos de genes, con diferentes contribuciones, y efectos ambientales diversos sobre comportamientos complejos (Plomin et al., 2002).

Esta disciplina tiene sus inicios en el análisis de mutaciones de genes individuales, con frecuencia inducidos por compuestos químicos o rayos X. A finales del siglo XX su objetivo comienza a centrarse en la identificación de genes que determinan caracteres cuantitativos complejos. A este tipo de genes, que componen un sistema poligénico, se les denomina locus de un carácter cuantitativo o QTL (*quantitative trait locus*).<sup>1</sup> Estos actúan de forma intercambiable y aditiva, como factores probabilísticos de riesgo, su herencia es mendeliana, y como hay varios genes que afectan a un carácter cada uno de ellos probablemente tendrá un efecto relativamente pequeño (Plomin et al., 2002).

---

<sup>1</sup> Según los miembros del “Complex Trait Consortium” un QTL es una ubicación genética polimórfica (variación genética) que influye en un rasgo cuantitativo fenotípico. Esta región normalmente estará compuesta por varios genes polimórficos cuya separación por medios recombinatorios es muy difícil (Abiola et al., 2003).

La **Epidemiología** es otra de las ciencias que alimenta el cuerpo de conocimiento de la Genética de la Conducta. La Epidemiología Básica tiene como objeto de estudio los factores que influyen en la salud y la enfermedad de las poblaciones, y tiene también como objetivo la realización de intervenciones que promueven la Salud Pública y la Medicina Preventiva. Está considerada como una piedra angular metodológica en la investigación en Salud Pública, y se apoya en la medicina basada en la evidencia, para así llegar a la identificación de factores de riesgo de enfermedades, y determinar tratamientos óptimos para la práctica clínica. Dentro de esta disciplina, la Epidemiología Genética se encarga específicamente del estudio de los factores genéticos en la determinación de la salud y la enfermedad, en familias y poblaciones; así como de la interacción de factores genéticos con factores ambientales. (Morton, 1982; Wyszynski, 1998). Su origen surge de la observación de que ciertos individuos son más resistentes que otros a las enfermedades infecciosas. Este enfoque ha sido posteriormente aplicado a los trastornos conductuales, planteando que los agentes patógenos externos, (como por ejemplo el desapego, el maltrato, el estrés, o el consumo de sustancias), actuarían como desencadenantes de alteraciones psicopatológicas en función de la susceptibilidad del individuo, dependiente ésta de su genoma particular (Caspi & Moffitt, 2006).

Tradicionalmente, la Epidemiología Genética ha estudiado el rol de la genética en el progreso de la enfermedad tratando de responder a una serie de preguntas a través de los siguientes diseños de estudio:

**ESTUDIOS FAMILIARES DE AGREGACIÓN:** ¿Hay un componente genético en la enfermedad? y ¿Cuál es la contribución relativa de genes y ambiente a la misma?

**ESTUDIOS DE SEGREGACIÓN:** ¿Cuál es el tipo de herencia de la enfermedad (ejemplo: dominante o recesivo)?

**ESTUDIOS DE LIGAMIENTO:** ¿En qué parte de qué cromosoma está localizado el gen responsable de la enfermedad?

**ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN:** ¿Qué alelo de qué gen está asociado con la presencia de la enfermedad?

**Cuadro 2.**

Este enfoque tradicional ha demostrado gran éxito en la identificación de trastornos monogénicos y localización de los genes responsables de los mismos.

Entre las *ciencias* que tienen como objetivo el estudio *de la conducta* humana, la Psicología realiza aportaciones decisivas a la Genética del Comportamiento. La Genética de la Conducta debe nutrirse de la Psicología, y viceversa, y ésta es una idea que se desprende tanto de los nombres de las disciplinas como de sus objetos de estudio. Y es que ambas tratan, entre otros objetivos, de analizar y estudiar el comportamiento, así como los factores que influyen en el mismo; para lograr predecir y/o modificar las posibles conductas de interés en cada caso. En esta misma línea pueden incluirse otras disciplinas como la Genética Psiquiátrica cuyo objetivo comprende el estudio de los factores hereditarios que predisponen a padecer determinados trastornos mentales (González-Ramírez, Díaz- Martínez, & Díaz-Anzaldúa, 2008).

De una forma más concreta, la relación existente entre todos estos campos de investigación es puesta en evidencia mediante la observación del eje central de investigación en Genética de la Conducta. Este eje gira en torno a una de las preguntas que ha sido motor de la investigación psicológica: “¿Qué es heredado y qué es aprendido?”, y se centra en la dialéctica herencia/ambiente a la hora de explicar y predecir el comportamiento. Ambas dicotomías no representan exactamente el mismo problema, aunque en muchas ocasiones se confunden, pero se hallan presentes en la base de muchas de las preguntas de investigación que los psicólogos se han hecho desde el nacimiento de la Psicología. Es por todo esto que el campo de investigación que se abre, desde una perspectiva conjunta entre la Genética de la Conducta y la Psicología, permitirá avanzar en muchas ramas de ésta última, aportando conocimiento a su cuerpo teórico y métodos de gran interés y valor para llegar a comprender cada vez más su objeto de estudio, la conducta humana.

## B. GENÉTICA DE LA CONDUCTA: INTRODUCCIÓN AL MÉTODO

Los primeros avances importantes en investigación sobre Genética del Comportamiento tuvieron lugar en el laboratorio y estudiando la conducta animal. Al igual que en otras disciplinas científicas los conocimientos obtenidos en este tipo de trabajos se han ido adaptando y modificando para su aplicación en la investigación con humanos. Tradicionalmente, el ámbito de estudio de la Genética Conductual se ha dividido, por tanto, en estudios con animales y estudios con humanos. Esta división implica no sólo un cambio en el sujeto de estudio y los procedimientos de experimentación, sino enfoques que se orientan de forma diferenciada. Así, Plomin y colaboradores diferencian entre un enfoque que va del gen al comportamiento (Genómica funcional) y otro en sentido contrario desde la conducta hasta sus determinantes génicos (Genómica conductual). El primero partiría de la manipulación o alteración del genotipo para observar los efectos conductuales, y tendría como sujetos de estudio animales de laboratorio; mientras que el segundo trataría de identificar genes asociados a determinados rasgos de comportamiento, y el sujeto de estudio sería principalmente humano (Plomin et al., 2002)..

Centrados en la Genética de la Conducta en humanos, los métodos utilizados pueden ser clasificados en dos grandes grupos: estudios clásicos e identificación de genes. Los estudios clásicos tratan de analizar la influencia relativa de factores genéticos y ambientales al comportamiento, analizando la mayor o menor similitud fenotípica en función del grado de similitud genética o parentesco. Los métodos de identificación de genes, sin embargo, tratan de determinar específicamente qué gen o genes muestran influencia sobre un comportamiento.

Entre los llamados estudios clásicos, tradicionalmente, ha destacado por su importancia, su utilidad, su difusión y su potencial de aplicación científica, el de los estudios de gemelos. En el siguiente apartado se exponen las características principales de este modelo de investigación en Genética de la Conducta, que resulta imprescindible cuando, dado que la investigación se

centra en humanos, no se pueden utilizar poblaciones genéticamente homogéneas ni manipular experimentalmente los genes o el ambiente de forma radical. La investigación, en este caso, debe limitarse a estudiar la variación genética y ambiental que se produce de modo natural, y la existencia de pares gemelares, por sus características, nos proporciona un perfecto laboratorio para analizar estos procesos.

Para llevar a cabo la descomposición de la varianza fenotípica se puede utilizar un acercamiento sencillo a través de las fórmulas clásicas de Falconer (Falconer, 1960). Para una mayor precisión en las estimaciones y complejidad de análisis se han utilizado los Modelos de Ecuaciones Estructurales. Estos modelos permiten realizar este propósito, mediante paquetes estadísticos especializados. Estos análisis obtienen, como resultados, varios modelos o soluciones posibles para la descomposición de la varianza, que deben compararse para finalmente elegir y aplicar el que mejor se ajuste (Gallardo, García-Forero, Kramp, Maydeu-Olivares, & Andrés-Pueyo, 2007).

En las siguientes páginas se expondrán también los principales estudios, tanto los denominados clásicos como los de identificación de genes.

## **B.I. ESTUDIOS DE GEMELOS**

Uno de los objetivos principales de los estudios con gemelos es el de separar las causas genéticas de las ambientales en el origen y desarrollo de la conducta. Ya que los gemelos monocigóticos son genéticamente iguales, si los factores genéticos son importantes en un determinado carácter, estas parejas de individuos deben ser más similares entre sí que los gemelos dicigóticos (DZ), cuya relación genética es la misma que la de unos hermanos cualesquiera (genéticamente iguales de media en un 50%). En estos estudios, por tanto, se comparan gemelos MZ con gemelos DZ con el objetivo de analizar el grado de similitud entre ellos (Plomin et al., 2008).

Este tipo de estudios se basa en la presunción de ambientes iguales donde se asume que el parecido debido a causas ambientales es aproximadamente el mismo para ambos tipos de gemelos, al ser criados en la misma familia y periodo temporal. La suposición de ambientes iguales se ha estudiado con diferentes métodos y parece razonable asumir su validez en la mayoría de los caracteres (Bouchard & Propping, 1993; Flint, Greenspan, & Kendler, 2010).

En apartados posteriores, al hacer referencia a los registros de gemelos, se profundizará en este tipo de estudios, en su importancia y los diferentes diseños existentes. En particular, se hará un especial hincapié en aspectos de gran relevancia en este tipo de diseños, como la determinación de la *cigosidad*, la evaluación del *supuesto de ambientes idénticos* (SAI) y la *representatividad* de las muestras utilizadas en este tipo de estudios, convirtiéndolos de hecho en el objetivo principal de este trabajo.

## **B.II. ESTUDIOS DE ADOPCIÓN**

La adopción origina individuos genéticamente emparentados que no comparten un entorno familiar común y, viceversa, individuos sin relación genética que comparte un mismo ambiente. Es considerada una forma bastante directa de separar las causas genéticas de las ambientales. De la semejanza entre personas relacionadas biológicamente pero criadas en ambientes distintos, se infiere la contribución genética al parecido familiar. Cuando la adopción da lugar a personas que no están genéticamente emparentadas pero que comparten el mismo ambiente, su semejanza refleja la contribución del ambiente al parecido familiar. Sin embargo, este método puede ser criticado debido a una serie de limitaciones (Flint et al., 2010). En este tipo de estudios es crítico separar los efectos de los genes y el ambiente para que no haya correlación entre las características de los padres biológicos y la de los adoptivos, pero esto no parece ser siempre así. Es conocido que las agencias de adopción, a veces, pueden favorecer el hecho de que estas características

se asemejen. Por ejemplo, esto suele ocurrir con características tan dispares como la religión, el color de ojos, peso, habilidad atlética, etc. Otra limitación puede aparecer en aquellas adopciones tardías en las que los niños han pasado junto a sus padres biológicos los primeros años de vida. Y, por otro lado, nos encontramos con la posibilidad de que los padres adoptivos y biológicos no sean representativos de la población general. Esta última limitación se debe a dos factores complementarios. Por un lado, las personas que entregan a sus hijos para adopción pueden no ser representativas de la población general (p.e., es muy probable que, en promedio, disfruten de un nivel socio-económico más bajo o de escaso apoyo social). Por otro lado, las agencias de adopción intentan encontrar hogares estables para los niños. Este tipo de hogares se va a caracterizar por unos padres de adopción que van a disfrutar de un nivel socioeconómico alto y/o un bajo ratio de consumo de drogas, alcohol, o problemas psiquiátricos, dejando de ser esta muestra representativa de la población general. De todos modos, es necesario advertir, que la naturaleza del sesgo varía con las circunstancias sociales y períodos históricos.

### **B.III. OTROS ESTUDIOS CUANTITATIVOS**

Una ampliación de los métodos clásicos se consigue incorporando diferentes tipos de estudio en el mismo diseño, **estudios combinados**. Por ejemplo, añadiendo a un estudio de gemelos familiares de éstos en distinto grado (hermanos no gemelos, padres, hijos...).

También se pueden estudiar gemelos adoptados por separado, los cuales se comparan con gemelos criados en el mismo hogar. Este tipo de estudios presentan gran interés por sus características pero son difíciles de realizar porque la separación de gemelos se produce muy raramente.

Otro tipo consistiría en el estudio de las familias creadas por cada miembro de una pareja de gemelos MZ. En estos casos, por ejemplo, los

sobrinos están genéticamente tan relacionados con su tío como con su padre, y los primos están tan relacionados genéticamente entre sí como con un medio hermano.

Una clase de estudio combinado, donde se entrecruza la metodología de los estudios de adopción y la de gemelos, se produce con la utilización de los llamados “gemelos virtuales” (hermanos no relacionados genéticamente de similar edad criados juntos desde temprana infancia) (Holden, 2000). Estas relaciones han sido estudiadas en la “*California State University*” (CSU) desde 1991. Estas parejas representan una clase especial de hermanos adoptivos. Los gemelos virtuales pueden ser de dos tipos: adoptado-adoptado y biológico-adoptado y replican las situaciones sociales y de crianza de gemelos MZ y DZ aunque sin relación biológica entre ellos.

Los **estudios de familias** analizan también la similitud fenotípica en función del grado de parentesco. Dado que la proporción de genes compartidos varía en las diferentes relaciones familiares (padres-hijos, hermanos, primos,...), este hecho se puede utilizar para comparar hasta qué punto presentan conjuntamente un determinado rasgo conductual, dependiendo de la similitud genética.

**Diseños “Stepfamilies”.** Tradicionalmente, una stepfamily es la familia que se constituye cuando el padre o madre de una familia monoparental vuelve a convivir con otra pareja. Un posible ejemplo consiste en la nueva familia que se forma cuando el cónyuge que enviuda se casa de nuevo, y una o ambas partes de esta unión llevan a sus hijos a convivir en este nuevo núcleo familiar. Sin embargo, la definición para este tipo de familias cambia continuamente, sobre todo debido a los grandes cambios que están sufriendo las familias en la sociedad moderna.

## **B.IV. IDENTIFICACIÓN DE GENES**

Las técnicas que persiguen la identificación de genes se encuentran enmarcadas en el campo de la biología computacional y buscan la identificación algorítmica de tramos de secuencia, normalmente de ADN genómico, que son biológicamente funcionales. La búsqueda de genes es uno de los primeros y más importantes pasos en la comprensión del genoma de una especie, una vez que ha sido secuenciado. En sus primeros días, la búsqueda de genes se basó en la experimentación minuciosa con células vivas y organismos. El análisis estadístico de las tasas de recombinación homóloga<sup>2</sup> de varios genes podría determinar el orden de estos en un determinado cromosoma; y la información de muchos de estos experimentos podría combinarse para crear un mapa genético que especificase la ubicación aproximada de los genes conocidos en relación con los demás. Hoy en día, con la secuencia completa del genoma y poderosos recursos computacionales a disposición de la comunidad de investigación, la búsqueda de genes se ha redefinido como un gran problema computacional. Al comprobar que una secuencia es funcional podrá determinarse la función del gen o su producto. Esto último demanda experimentación in vivo a través de diseños “knock-out”<sup>3</sup> y de otros ensayos, aunque las fronteras de la investigación bioinformática están haciendo cada vez más posible predecir la función de un gen sobre la base de su secuencia por sí sola (Plomin et al., 2008).

Como anteriormente se ha resaltado, en nuestra especie, lógicamente, no está permitido manipular ni controlar genotipos. Esta limitación complica la identificación de genes relacionados con el comportamiento, y nos obliga a estudiar únicamente la variabilidad genética y ambiental que se produce de forma natural. Para conseguir estos objetivos se aplican las técnicas de **asociación alélica y ligamiento (*linkage*)**, siendo ambas técnicas utilizadas con diferentes objetivos de investigación.

---

<sup>2</sup> Entrecruzamiento, mediante rotura y unión, de ADN de los cromosomas homólogos durante la meiosis (Klug & Cummings, 1999)

<sup>3</sup> Desactivación de un gen, normalmente en embriones de ratón, para crear una línea familiar donde poder estudiar las consecuencias de este bloqueo (Baker, 2004).

Aunque los análisis de ligamiento en familias grandes han resultado muy eficaces para localizar genes que ocasionan trastornos monogénicos, estos análisis no han sido tan poderosos cuando se hallan implicados varios genes. En los trastornos monogénicos, se puede identificar un ligamiento utilizando genealogías de familias numerosas en las que se puede rastrear la cotransmisión de un alelo marcador y de un determinado trastorno. Por ejemplo, por esta vía se encontró, en 1983, el primer marcador de ADN ligado a la enfermedad de Huntington. Existe otra estrategia en el análisis de ligamiento menos restrictiva que el diseño tradicional de grandes genealogías y que puede ser aplicada a caracteres cuantitativos. Este método examina los alelos compartidos por parejas de familiares afectados, por lo general hermanos, en un número considerable de familias. El análisis de ligamiento basado en los alelos compartidos puede aplicarse a estudios de caracteres cuantitativos correlacionando el alelo de un marcador que comparten ambos hermanos con las diferencias que muestran en un determinado carácter cuantitativo. Es decir, en hermanos que son más semejantes en un determinado carácter cuantitativo, un marcador ligado a dicho carácter mostrará un mayor número de alelos compartidos entre esos hermanos que el esperado. (Plomin et al., 2002).

Gracias a la técnica de “Asociación alélica” los QTL (*Quantitative Trait Loci*) relacionados con el comportamiento humano pueden ser identificados, comparando las frecuencias alélicas de individuos que presentan valores altos en un determinado carácter (o pacientes que presentan los criterios diagnósticos) con los individuos que tiene valores bajos para ese mismo carácter (o individuos control que no presentan los criterios diagnósticos). La asociación alélica tiene el suficiente poder estadístico como para detectar QTL que tienen un efecto relativamente pequeño en un determinado carácter (Griffiths, Miller, Suzuki, Lewontin, & Gelbart, 1993). La principal cualidad del ligamiento es que es sistemático en el sentido de que unos cientos de marcadores de ADN pueden ser utilizados para explorar el genoma; por el contrario, puesto que la asociación alélica a un carácter cuantitativo sólo puede ser detectada si el marcador de ADN es en sí mismo el QTL o está muy

próximo a él, se necesitarían decenas de miles de estos marcadores para explorar por completo el genoma. Por esta razón, se ha utilizado la asociación alélica principalmente para investigar asociaciones con genes candidato. El problema de este método de abordaje experimental de genes candidatos es que a menudo no disponemos de hipótesis lo suficientemente sólidas para averiguar cuáles son estos genes (Flint et al., 2010; Plomin et al., 2002).

**Genome Wide Association (GWA).** Este tipo de estudio también es conocido como “**Genome Association Study**” y consiste en un examen de la variación genética en el genoma humano, diseñado con el objetivo de identificar las asociaciones genéticas relacionadas con fenotipos observables (Flint et al., 2010). Estos estudios utilizan una tecnología de genotipado altamente efectiva, que analiza cientos de miles de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), y los relaciona con condiciones clínicas y rasgos medibles (Pearson & Manolio, 2008).

La finalización del Proyecto Genoma Humano en 2003, junto con la utilización de estos análisis, hizo posible encontrar las contribuciones de la genética a enfermedades comunes, encontrando relaciones entre enfermedades y genes en cromosomas que antes ni se sospechaba que pudiesen tener relación (Flint et al., 2010; Pearson & Manolio, 2008). Estos estudios requieren dos grupos de participantes: personas con la enfermedad y personas similares sin enfermedad. Después de la obtención de muestras de cada uno de los participantes, el conjunto de marcadores es escaneado en ordenadores. Si determinadas variaciones genéticas son más frecuentes en las personas con la enfermedad, las variaciones se dice que están "asociadas" con la enfermedad.

Sin embargo, este tipo de estudios cuentan con una serie de limitaciones como su potencial para clasificar falsos positivos y falsos negativos, sesgar la selección de los participantes del estudio y cometer errores de secuenciación y genotipado (Pearson & Manolio, 2008).

## C. ESTUDIOS DE GEMELOS

Los diseños genéticamente informativos y, en particular los estudios de gemelos, constituyen un importante recurso para llegar al conocimiento de las causas de variación fenotípica en humanos. Estos diseños constituyen la metodología más utilizada para separar las causas genéticas de las ambientales en el parecido familiar (Neale & Cardon, 1992; Plomin et al., 2008).

Por tanto, uno de los objetivos principales de los estudios con gemelos es analizar la contribución relativa de las causas genéticas y las ambientales en el origen y desarrollo de la conducta. Ya que los gemelos monocigóticos son genéticamente iguales, estas parejas de individuos deben ser más similares entre sí, si los factores genéticos son importantes en un determinado carácter, que los gemelos dicigóticos cuya relación genética es la misma que la de unos hermanos cualesquiera (genéticamente iguales en un 50%, de promedio) (Plomin et al., 2008).

Estos estudios, por tanto, consisten básicamente en hacer la comparación de la mayor o menor similitud, con respecto a un carácter seleccionado, entre gemelos MZ, es decir gemelos que provienen de un único cigoto escindido, y gemelos DZ que provienen de dos cigotos diferentes. De esta forma es posible analizar la importancia relativa de factores hereditarios y ambientales en el desarrollo de caracteres complejos, como enfermedades, desórdenes de todo tipo, y comportamientos, constituyendo un elemento básico para la investigación en el ámbito de la Salud y la Psicología.

Como ya se ha apuntado anteriormente, este tipo de estudios también se basa en la presunción de ambientes iguales. Este supuesto asume que la similitud entre gemelos (hermanos nacido en el mismo parto) causada por el ambiente, tiene el mismo grado en el caso de los MZ y de los DZ, ya que comparten similar ambiente desde la fecundación. Como también se advirtió en párrafos anteriores, la validez de este supuesto parece razonable en gran

cantidad de rasgos, tras la realización de las comprobaciones pertinentes (Bouchard & Propping, 1993).

### **C.I. ESTUDIO DE GEMELOS CLÁSICO**

Este tipo de estudio compara las semejanzas fenotípicas de los gemelos MZ y DZ. Los gemelos MZ proceden de un único huevo fertilizado, por tanto heredan idéntico material genético. La comparación de la semejanza de los MZ en un rasgo o enfermedad con el parecido de los DZ ofrece la primera estimación de la medida en que la variación genotípica determina la variación fenotípica.

La teoría de la Genética de la Conducta promulga que todo fenotipo está influenciado por aspectos genéticos y ambientales (Plomin et al., 2002):

$$P = G + E,$$

donde el primer valor hace referencia a una desviación del individuo en un carácter respecto de la media poblacional. Y es que la Genética del Comportamiento no está interesada en los valores concretos de los individuos, sino en el conjunto de las diferencias y variaciones fenotípicas de una población.

En una muestra de individuos, que mantienen una relación genética, se pueden estimar las varianzas de P, G y E; mediante el “*método de los componentes de la varianza*”, que se basa en cómo se calcula la varianza de una suma:

$$\sigma^2(X+Y) = \sigma^2(X) + \sigma^2(Y) + 2\sigma(XY).$$

Si asumimos que no existe Epistasia (interacción entre genes) en el carácter especificado, podemos descomponer la varianza genotípica en dos tipos *Aditiva* y *Dominante*. Así resultaría la siguiente fórmula:

$$P = G + E = A + D + E,$$

donde “A” hace referencia a la influencia genética aditiva, que representa hasta qué punto los genotipos se transmiten de padres a hijos, es decir, un alelo heredado conduciría, individualmente, a un aumento del parecido fenotípico entre dos generaciones, sin importar los otros alelos presentes en el locus pertinente. La “D” representa la varianza producida por las relaciones de dominancia/recesividad entre pares de alelos. La combinación de unos alelos no se transmite padre-hijo. El componente “E” refleja la varianza ambiental.

Tras lo expuesto anteriormente nos encontramos con las siguientes relaciones:

$$\sigma^2P = \sigma^2A + \sigma^2D + \sigma^2E + 2\sigma AD + 2\sigma AE + 2\sigma DE,$$

pero ya que las influencias genéticas aditivas y las dominantes son independientes por definición ( $2\sigma AD = 0$ ) y también podemos suponer (aunque no es necesariamente cierto) que no hay interacción entre genética y ambiente ( $2\sigma AE = 0$  y  $2\sigma DE = 0$ ), por tanto,

$$\sigma^2P = \sigma^2A + \sigma^2D + \sigma^2E.$$

Estas ecuaciones se utilizan para estimar la contribución relativa de los factores genéticos y ambientales a la varianza fenotípica. Estos análisis cuantitativos tratan de determinar la magnitud de los factores que hacen parecidos a los parientes: ambiente compartido o herencia compartida.

La cantidad de varianza genética aditiva y dominante, compartida entre los distintos parentescos, permitirá el inicio del desarrollo de este tipo de estudio clásico. Los hermanos comparten de media la mitad de la varianza genética aditiva que puede contribuir a la varianza fenotípica, y puesto que la probabilidad de que ambos hermanos compartan ambos alelos de un locus es de 0,25 compartirán de media  $\frac{1}{4}$  de la varianza genética dominante.

En el siguiente cuadro se presenta la proporción de varianza compartida para A y D para distintas relaciones de parentesco:

PARENTESCO	% $\sigma^2_A$ COMPARTIDA	$\sigma^2_D$ COMPARTIDA
Padre-hijo	$\frac{1}{2}$	0
Medio hermanos	$\frac{1}{4}$	0
Hermanos	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
DZ	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
MZ	1	1

**Tabla1. Coeficientes de parentesco. (Plomin et al., 2002)**

Respecto al ambiente nos encontramos con dos tipos de influencia sobre la conducta a definir. De un lado está aquella que hace a los parientes más parecidos, el ambiente compartido (C); de otro, la que influye sobre los parientes de forma individual y, por tanto, tiende a hacerlos diferentes, el ambiente no compartido (E). Y así se termina de definir los cuatro principales componentes de la varianza fenotípica para un carácter determinado.

A continuación es necesario introducir el término de *heredabilidad*. Ésta hace referencia a la proporción de varianza fenotípica explicada por la varianza genética. En otros términos, qué parte de las diferencias encontradas entre los sujetos en un determinado carácter es producto de diferencias genéticas entre ellos. Se puede hablar de dos tipos de heredabilidad. La heredabilidad en sentido amplio ( $H^2$ ) es la suma de los componentes aditivo y dominante ( $H^2 = \sigma^2_A + \sigma^2_D$ ), mientras que la heredabilidad en sentido estricto únicamente se debe al componente aditivo ( $h^2 = \sigma^2_A$ ). La estimación de la heredabilidad se podría conseguir comparando las correlaciones entre ciertos tipos de

familiares, por ejemplo con datos de hermanos. De acuerdo con esto, su parecido (correlación) tiene que deberse a su similitud genética ( $1/2 h^2$ ) más su similitud ambiental ( $c^2$ ):

$$r_{\text{hermanos}} = 1/2h^2 + c^2,$$

Sin embargo, aunque se conozca el valor de la correlación, en este caso, no es posible despejar ningún valor ya que los hermanos comparten tanto la herencia como el ambiente. Algo idéntico sucedería con las correlaciones del resto de parentescos. Pero si comparamos conjuntos de correlaciones entre diferentes tipos de parientes, sí es posible estimar los valores de las contribuciones relativas de los factores genéticos y ambientales a un carácter específico. Esto puede observarse en el caso de los gemelos MZ y DZ donde:

$$\left. \begin{array}{l} r_{\text{MZ}} = h^2 + c^2 \\ r_{\text{DZ}} = 1/2h^2 + c^2 \end{array} \right\} \boxed{r_{\text{MZ}} - r_{\text{DZ}} = h^2 - 1/2h^2 + c^2 - c^2 = 1/2h^2}$$

$$h^2 = 2 (r_{\text{MZ}} - r_{\text{DZ}})$$

Es decir, la heredabilidad en sentido estricto resulta del doble de la diferencia entre las correlaciones observadas de las parejas de gemelos MZ y DZ. Es necesario ahora desarrollar la forma de estimar la influencia del ambiente compartido y del ambiente no compartido. Esto no resulta muy complicado al disponer de las fórmulas ya vistas:

$$c^2 = r_{\text{MZ}} - h^2,$$

y ya que estas estimaciones son proporciones de la varianza y

$$h^2 + c^2 + e^2 = 1,$$

se puede deducir que:

$$2(r_{MZ} - r_{DZ}) + (r_{MZ} - h^2) + e^2 = 1$$

$$2(r_{MZ} - r_{DZ}) + (r_{MZ} - 2(r_{MZ} - r_{DZ})) + e^2 = 1$$

$$r_{MZ} + e^2 = 1 \qquad e^2 = 1 - r_{MZ}$$

Evidentemente, toda variación entre gemelos MZ tiene que deberse a fuentes de variación ambiental no compartida ya que, por definición, comparten el 100% de su genoma y de las influencias ambientales compartidas.

Este tipo de modelos comportan una serie de supuestos, como la baja importancia de los efectos dominantes, la ausencia de epistasia, y el *supuesto de ambientes idénticos* que asume que el ambiente compartido para gemelos MZ es idéntico que para los DZ. Asimismo, asumen que el genoma es exactamente igual entre gemelos MZ y que los efectos epigenéticos no introducirán grandes variaciones entre ellos. Por último, se basan en que las parejas se forman al azar y tampoco tienen en cuenta los posibles efectos de relación entre genotipo y ambiente. Es decir, están sujetos a fuentes de error conocidas que son muy difíciles de controlar, pero que se esperan de escasa magnitud (Plomin et al., 2002; Verweij, Mosing, Zietsch, & Medland, 2012).

Para finalizar hay que advertir que los investigadores han demostrado que podemos determinar la magnitud de los efectos genéticos (aditivos y dominantes) y ambientales (compartidos y no compartidos), con la información procedente de gemelos MZ y DZ. Pero, con esta información, solamente podemos estimar tres de estos parámetros, por lo que es necesario buscar el mejor ajuste del modelo. El modelo genético más sencillo incluye la varianza genética aditiva y la ambiental compartida (modelo ACE), así como el componente no compartido de varianza ambiental, que debe estar siempre presente ya que incluye el error. En el caso de que se sospeche afectación de un carácter por factores genéticos dominantes habría que desestimar la influencia ambiental compartida (modelo ADE). Esto sucede cuando la  $r_{MZ}$  es más del doble de la  $r_{DZ}$ , lo que implicaría que los efectos genéticos dominantes

juegan un papel importante en dicho rasgo. A continuación se exponen las fórmulas a utilizar en cada uno de los casos:

**Si  $r_{DZ} > \frac{1}{2} r_{MZ}$**

$$\sigma^2 = 1 = h^2 + c^2 + e^2$$

$$r_{MZ} = h^2 + c^2$$

$$r_{DZ} = \frac{1}{2} h^2 + c^2$$

$$h^2 = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$$

$$c^2 = r_{MZ} - h^2 = 2r_{DZ} - r_{MZ}$$

$$e^2 = 1 - r_{MZ}$$

**Si  $r_{DZ} < \frac{1}{2} r_{MZ}$**

$$\sigma^2 = 1 = a^2 + d^2 + e^2$$

$$r_{MZ} = a^2 + d^2$$

$$r_{DZ} = \frac{1}{2} a^2 + \frac{1}{4} d^2$$

$$a^2 = 4r_{DZ} - r_{MZ}$$

$$d^2 = 2r_{MZ} - 4r_{DZ}$$

$$e^2 = 1 - r_{MZ}$$

La aplicación de este tipo de análisis ha dado lugar a cambios sustanciales en la manera de reflexionar sobre los factores determinantes de la salud y la enfermedad, y las causas de las diferencias individuales en condiciones normales. Los rasgos cuantitativos que se han evaluado tradicionalmente en gemelos MZ y DZ han sido analizados mediante análisis de varianza y correlaciones intraclase. Sin embargo este enfoque no puede acomodar el efecto de las diferencias de género, por ejemplo (D. Boomsma, Busjahn, & Peltonen, 2002).

Más allá de los estudios clásicos, la extensión de los diseños de MZ y DZ para incluir las pruebas y datos de padres, hermanos, cónyuges y descendientes de los gemelos ofrece la oportunidad de evaluar la presencia de transmisión cultural, interacción genotipo-ambiente, emparejamiento selectivo, así como las interacciones sociales entre generaciones. Es de este modo como aparecen nuevos diseños de estudio de gemelos.

**Diseños multivariados:** Estos diseños se llevan a cabo mediante la generalización de estudios de gemelos univariados a diseños multivariados, en los que son analizados más de un fenotipo por persona. En ellos las causas de asociación y comorbilidad entre rasgos pueden ser estudiadas (D. Boomsma et al., 2002).

**Estudios de caso control:** Los gemelos también son útiles en el caso de los estudios de caso control. Los gemelos MZ ofrecen la posibilidad de obtener y representar el caso ideal de control de un estudio, ya que comparten carga genética y también familiar. En otra versión de este diseño, los gemelos MZ de los que sólo uno de ellos tiene una enfermedad, se utilizan en los estudios de expresión de genes, para distinguir entre los genes que están relacionados con las causas de la enfermedad y los genes que están expresados como una consecuencia de la enfermedad (D. Boomsma et al., 2002).

**Estudios genético-moleculares:** La concordancia entre gemelos MZ establece el límite superior en las predicciones de riesgo individual que se podrá realizar en la base de la secuencia del genoma humano. La concordancia entre gemelos MZ proporcionará importante información acerca de la penetrancia de la enfermedad y, si gemelos MZ son genotipados en loci candidatos, podrán proporcionar información sobre penetrancia de locus específicos. Para rasgos cuantitativos, una asociación entre un genotipo particular y las diferencias de gemelos MZ podría no solo revelar la relación entre el gen y el rasgo, sino también indicar que el gen o su producto podrían tener una variabilidad.

Los gemelos también ofrecen ventajas concretas en la secuenciación del genoma, mediante estudios de asociación. Los gemelos DZ son hermanos de la misma edad, este hecho hace que disminuya la varianza, y por tanto aumenta el poder de los estudios de asociación (vinculación). Los grandes registros de gemelos contienen los fenotipos de miles de personas, a veces de decenas de miles, de los gemelos y los miembros de sus familias, y son una adecuada fuente para la información necesaria en los estudios de asociación (D. Boomsma et al., 2002).

TIPOS DE ESTUDIOS DE GEMELOS Y SUS APLICACIONES	
TIPOS DE ESTUDIO	APLICACIONES
Clásica comparación MZ-DZ	Estos estudios estiman las contribuciones de los efectos genéticos y ambientales a la varianza fenotípica, y prueban por ejemplo, las diferencias para edad, cohorte y sexo en la expresión génica.
Análisis multivariados: análisis simultáneos de rasgos correlacionados	Este tipo de análisis involucra: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dirección de causalidad fenotípica</li> <li>▪ Causas de comorbilidad de dos o más rasgos: modelado multivariado de correlaciones genética-ambiente entre rasgos</li> <li>▪ Modelado multivariado para obtener valores genotípicos (o ambientales) para individuos</li> <li>▪ Análisis de datos longitudinales para estudiar causas de estabilidad fenotípica y seguimiento en el tiempo</li> <li>▪ Pruebas de G × E medido mediante índices ambientales</li> </ul>
Estudios control de gemelos	Estudios de caso control donde gemelos MZ están perfectamente igualados en el plano genético y ambiental; tales estudios pueden también ser usados para estudiar la expresión genética en gemelos discordantes
Estudios de gemelos extendidos: estudios de gemelos y sus familias	Utilidades: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los padres de gemelos pueden ser incluidos para estudiar la transmisión cultural y la covarianza GxE</li> <li>▪ Los padres pueden ser estudiados en un diseño casi- longitudinal para determinar la estabilidad genética y ambiental</li> <li>▪ El emparejamiento selectivo puede ser estudiado si los esposos de los gemelos están incluidos; interacciones sociales y efectos especiales de gemelos, tales como transición de hormona prenatal, el “lenguaje privado” de los gemelos y el ambiente prenatal compartido, pueden ser estudiados si los hermanos de los gemelos están incluidos</li> <li>▪ Efectos maternos, correlación GxE e impronta pueden ser estudiados si los hijos de los gemelos MZ están incluidos</li> </ul>
Genotipado de loci candidatos	Estos estudios incluyen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotipado de gemelos MZ para detectar variabilidad en genes y penetrancia</li> <li>▪ Genotipado de gemelos DZ para estimar asociaciones dentro de las familia y entre familias</li> </ul>
Genotipado de loci marcadores	Estos estudios incluyen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotipado de gemelos DZ (y padres) para detectar linkage con QTL</li> <li>▪ Selección de familias informativas desde grandes registros de gemelos para encontrar QTL de efecto pequeño</li> </ul>

Tabla 2. (D. Boomsma et al., 2002)

**Importancia de los estudios con gemelos.** Desde hace más de 30 años los estudios con gemelos son utilizados como método de elección, desde distintas disciplinas, con objeto de profundizar en el origen de las diferencias individuales en diferentes fenotipos. Sin lugar a dudas, en las últimas décadas existe un creciente reconocimiento de la utilidad de esta estrategia para comprender los rasgos humanos complejos. Para separar y cuantificar las contribuciones de genes, ambiente compartido y no compartido, y sus posibles relaciones e interacciones sobre un rasgo complejo, se necesitan datos de familiares que están genéticamente relacionados, o familiares que crecen en entornos similares pero son de diferente relación genotípica. Si la exposición a factores de riesgo ambientales puede ser evaluada, estos diseños también hacen posible cuantificar el efecto que la interacción genotipo-ambiente tiene en la configuración de un particular rasgo. Avances recientes en la elaboración de modelos estadísticos permiten el análisis simultáneo de muchas variables para dar lugar a nuevos tipos de investigación: análisis multivariado de las causas de comorbilidad entre trastornos, análisis del desarrollo de la psicopatología en la infancia a través del tiempo, la inclusión de covariables en análisis de asociación, estimación de heredabilidad y asociación condicionados a la exposición a factores de riesgo ambientales, etc.

Los estudios de gemelos son una valiosa fuente de información para ayudar a la consecución de esta tarea, y por todo esto, en los registros de gemelos se halla un recurso de enorme potencial para la investigación sobre la genética de los rasgos complejos. Algunos de estos registros llevan funcionando décadas, recogiendo datos longitudinales sobre rasgos de comportamiento, enfermedades y factores de riesgo ambientales, tanto de los gemelos como de sus familias. Son un excelente recurso para evaluar la variación en la susceptibilidad de enfermedades, así como para estudiar la importancia de la interacción del genotipo con el sexo, la edad y el estilo de vida (interacción genotipo-ambiente - GxE). Asimismo tienen una gran utilidad para el estudio de las causas de comorbilidad entre los rasgos y las enfermedades; igual que para precisar la contribución específica de polimorfismos a la varianza fenotípica total. Debido a su diseño, estos registros

ofrecen oportunidades únicas para conseguir las muestras necesarias para este tipo de investigación.

---

### CUADRO 3. BREVE HISTORIA DE LOS ESTUDIOS CON GEMELOS

Galton (1822-1911) comprende tras leer a Charles Darwin que la evolución depende de la herencia, planteándose así si la herencia influye también en el comportamiento humano. De hecho Galton publica, un año antes del artículo de las Leyes de la Herencia de Mendel, dos artículos que más tarde formarían parte de su libro: *Hereditary Genius: An Inquiry Into Its Laws and Consequences* (Galton, 1869). Galton estudia cómo va evolucionando el parecido entre gemelos durante el desarrollo, y propone los estudios de familias, estudios de gemelos y de adopción; dirige los primeros estudios sistemáticos de familias, idea la correlación (estadístico que concibe con el fin de cuantificar los grados de parecido entre los miembros de la familia; pero también desencadena una innecesaria batalla al oponer herencia y ambiente (nature versus nurture) exponiendo que "no se puede eludir la conclusión de que la naturaleza prevalece enormemente sobre la crianza" (Galton, 1883).

No obstante, el trabajo de Galton fue fundamental al documentar el rango de variación del comportamiento humano y sugirió que la herencia constituye la base de la variación del comportamiento. Por este motivo, Galton puede ser considerado el padre de la Genética del Comportamiento (Plomin et al., 2002).

A partir de las ideas de Galton, el primer estudio de gemelos adecuadamente realizado fue publicado en 1924 por Merriman. Los sujetos/participantes fueron 105 pares de gemelos de entre 5 y 18 años, quienes contestaron a la escala de inteligencia de Stanford-Binet (Plomin, 1986). Merriman se dio cuenta de que el parecido (correlaciones) era mayor entre gemelos del mismo sexo que entre gemelos de distinto sexo. En subsiguientes análisis observó que, entre los del mismo sexo, aquellos que se parecían físicamente también mostraban correlaciones mayores en las puntuaciones de inteligencia. Obviamente, los más parecidos eran gemelos MZ, mientras que los poco parecidos y los de distinto sexo eran DZ. En 1966, Cyril Burt resumió décadas de investigación sobre gemelos monocigóticos criados separadamente, la cual añadió evidencia espectacular de que los MZ criados por separado eran casi tan similares entre sí como los gemelos MZ criados juntos (Burt, 1966). Tras su muerte en 1973, el trabajo de Burt fue atacado con acusaciones tan graves como que algunos de sus datos eran fraudulentos (Cronbach, 1979). Desde entonces, sin embargo, se ha acumulado una abrumadora cantidad de evidencias que apuntan en la misma dirección que las conclusiones de Burt.

El interés por este tipo de estudios y metodología desapareció prácticamente durante la primera mitad del siglo XX. Durante los setenta existió controversia acerca de la investigación en Genética del Comportamiento, sin embargo esta controversia ha caído en gran medida. En la celebración del centenario de la APA la Genética del Comportamiento es reconocida como uno de los dos temas que mejor representan el futuro de investigación psicológica (Plomin et al., 2002).

*Actualmente la Genética de la Conducta cuenta con grandes investigadores que la respaldan y trabajan en este prolífico campo de investigación, documentan cada día el cuerpo teórico de esta disciplina y avanzan en nuevos métodos y técnicas, gracias a un gran número de trabajos que se publican en revistas periódicas de gran interés y reconocimiento científico.*

## **C.II. BASES DE DATOS PARA ESTUDIOS GENÉTICAMENTE INFORMATIVOS:**

### **LOS REGISTROS DE GEMELOS**

*Introducción.* Los registros de gemelos que existen actualmente y que se distribuyen por todo el mundo, surgen como una respuesta metodológica a los diferentes estudios específicos con gemelos que inicia la comunidad científica. Cuando los investigadores comienzan a tener un mayor manejo sobre los estudios con gemelos, y la especialización en este campo se incrementa, llegan a tomar conciencia del enorme potencial de este tipo de investigación. Así, se comienza a alimentar estas fuentes de datos, que en primera instancia únicamente contaban con las variables que interesaban para un determinado estudio. Posteriormente se iniciarán recolecciones de datos más ambiciosas y que no solo respondan a la necesidad de un estudio específico, para terminar convirtiéndose en un registro de gemelos con un vasto paquete de datos para utilizar. De este modo, es a partir de una colección de datos de gemelos como se permite el desarrollo de un registro de gemelos.

Pero algo que define bien un registro es la necesidad de mantener y extender la muestra original y la colección y sofisticación de datos, así como el tamaño de su muestra y rango (D. Boomsma et al., 2002). La creación y mantenimiento de un registro de gemelos conlleva un gran trabajo, así como una amplia infraestructura y muchos recursos. Tras lo expuesto anteriormente es obvio pensar que el trabajo y esfuerzo que supone la experiencia de un registro de gemelos no decrece tras su creación sino que, el proceso de mantenimiento y constante adquisición de datos y renovación de metodología e instrumentos conlleva también una ardua labor.

Los registros de gemelos son un recurso imprescindible para la Ciencia. Se trata de bases de datos en las que se incluye información proporcionada de forma voluntaria por parejas de gemelos que desean participar en protocolos de investigación. Estos registros aportan el material básico necesario para ciertos tipos de estudios, proporcionando una muestra con unas características

peculiares, a investigadores de disciplinas y especialidades distintas (N. Martin, Boomsma, & Machin, 1997).

La investigación en gemelos reúne la colaboración de diversas disciplinas (Medicina, Psicología, Biología, Estadística,...) y métodos de investigación. Es un diseño muy utilizado y de gran valor informativo debido a las evidentes ventajas que presenta, entre otras cosas por el tipo de muestra, como son la eliminación de variables de confusión, la facilidad de emparejamiento o el control de factores ambientales compartidos.

Así, los registros de gemelos han sido utilizados por la comunidad científica para llevar a cabo distintos tipos de estudios como ya se ha mencionado anteriormente, permitiendo tanto diseños transversales como longitudinales. Adicionalmente, en los últimos años, los avances teóricos e instrumentales han llevado a que los modernos análisis de gemelos vayan más allá de la clásica estimación de la heredabilidad de un rasgo, para participar en aspectos como la caracterización funcional de genes, el análisis de las interacciones genotipo-ambiente, o como recurso para estudios de Epidemiología Genética (D. Boomsma et al., 2002; Busjahn, 2002).

**Colección de datos.** Los administradores de los datos de la mayoría de los registros mantienen el contacto con los gemelos y los miembros de su familia a través de páginas web, mediante el envío de boletines informativos o mediante encuestas por correo. Aunque el tamaño de la muestra es claramente importante en estudios epidemiológicos, a veces existe una compensación debido a la gran cantidad de datos que pueden ser recolectados a través de cuestionarios y encuestas en estudios a gran escala, en contraposición a los fenotipos recogidos en el laboratorio. Para estudiar la base genética de la enfermedad, a menudo se necesitan fenotipos intermedios para determinar estudios más amplios. La selección de submuestras puede ser la base de la selección aleatoria y también por la clasificación fenotípica ya existente en los grandes registros (por ejemplo deportistas). También pueden resultar muy eficientes las bases de datos centralizadas de salud que pueden facilitar en gran medida la recopilación de datos (D. Boomsma et al., 2002).

***Manteniendo un registro de gemelos.*** El contacto con los gemelos es solo el primer paso en la gestión de un registro de gemelos. Un registro tiene que ser un instrumento vivo para alcanzar su pleno potencial investigador y, para ello, es necesario realizar un seguimiento de los gemelos y mantener un contacto con ellos. Hay muchos procesos involucrados en el mantenimiento de un registro, que incluyen la recopilación periódica de datos, la actualización constante de direcciones para localización, o la continua tarea de contacto y motivación con los gemelos. En muchos registros éste es un proceso muy tedioso y exigente que requiere la plena dedicación de un equipo investigador y de administración del registro.

Los registros de gemelos se enfrentan a los mismos problemas que otras grandes colecciones epidemiológicas, salvo que las posibilidades de volver a establecer contacto se duplican debido a la estrecha relación que los gemelos mantienen entre ellos. Por otra parte, presentan la desventaja de que la utilidad es máxima solamente cuando se cuenta con datos de los dos miembros de la pareja. Todos los registros incluidos en este panorama general están abiertos a la colaboración, siempre que la propuesta de investigación no implique preocupaciones éticas y se disponga de financiación. Las fuentes básicas de financiación suelen ser a nivel nacional a través de los Institutos Nacionales de Salud o de fuentes de la Comunidad Europea. Estudios específicos de gemelos se encuentran financiados por subvenciones médicas y psicológicas (D. Boomsma et al., 2002). Por otro lado, es conveniente que los registros cuenten con normas establecidas para mantener un contacto con los gemelos, con el fin de garantizar una buena planificación, financiación suficiente y el permiso ético necesario para los mismos (Ohm & Derom, 2006).

Si bien la mayoría de los gemelos están interesados en la participación en proyectos de investigación, con tasas de respuesta entre un 70% y 80%, muchos registros de gemelos intentan mantener la motivación de sus componentes de diversas formas, como la difusión de conocimiento interesante para los gemelos a través de páginas web, boletines informativos o reuniones.

Un *registro de base poblacional* puede definirse como una colección representativa de la población de referencia. Este tipo de registros son los de mayor utilidad y tienen como objetivo recoger el total de casos que cumplen una serie de criterios de inclusión, en un ámbito geográfico determinado. Si el proceso de localización y muestreo están bien contruidos, un registro poblacional debe proporcionar datos representativos de la población de la que está extraído.

Los registros españoles de base poblacional que cuentan en España con mayor tradición son los registros de cáncer. Los registros de cáncer están distribuidos a lo largo de la geografía española, en provincias como Navarra, Zaragoza, Tarragona, Granada, Mallorca, Murcia, Canarias, Albacete, Asturias o Cuenca. Según publicaciones con apoyo de la Organización Mundial de la Salud y de la *“International Agency for Research on Cancer”*, existirían dos formas principales de formar estos recursos de investigación: los registros de cáncer con base hospitalaria y los registros de cáncer de base poblacional (dos Santos, 1999).

En los registros de cáncer de base hospitalaria, los casos de cáncer proceden de aquellas personas que son atendidas en un hospital determinado. Pero aunque estos registros pueden usarse para ciertos propósitos epidemiológicos, no pueden proporcionar medidas de incidencia y prevalencia de cáncer en una población definida, ya que no es posible definir la población de captación. En cambio, los registros de base poblacional tratan de recopilar datos de todos los nuevos casos que aparecen en una población bien definida. Por lo general, la población es aquella que reside en una región geográfica determinada y particular.

La definición de los miembros de un registro viene dada por una serie de requisitos de inclusión y exclusión. El registro de cáncer de Murcia, por ejemplo, tiene como requisito de inclusión residir en Murcia en el momento de aparición de un tumor maligno primario, sin límite de edad y que haya sido diagnosticado al menos de forma clínica por un médico, entre otros más complejos. En el caso de un registro de gemelos el principal criterio de

inclusión es obvio, pero además pueden existir otros como la edad, ausencia de discapacidad psíquica, supervivencia de todos los miembros del grupo gemelar, etc.

Como se apunta anteriormente, una de las características más importantes de un registro de base poblacional es su representatividad, así como la de los diferentes proyectos, estudios, investigaciones y resultados que se deriven de los datos obtenidos en este tipo de registros. Es obvio que las conclusiones que aparecen con una muestra que no tiene base poblacional no pueden extrapolarse a la población general, siendo esta falta de representatividad una crítica que puede invalidar las conclusiones de una investigación. Es por todo esto que los grandes registros de gemelos existentes en la actualidad persiguen la meta de poder considerarse un registro de base poblacional.

**Biobanco.** Tras la secuenciación del genoma humano, áreas de estudio, como la expresión génica, la epigenética o la proteómica, emergen ante la necesidad de explicar esos pasos intermedios entre la variación en la secuencia de ADN y la expresión fenotípica final. Como hemos mencionado, los registros de gemelos proporcionan importantes fuentes de datos fenotípicos y epidemiológicos. Estos registros se complementan y ofrecen una información más completa cuando están ligados a biobancos con muestras biológicas de los sujetos participantes. Estos biobancos se han creado, en ocasiones, bajo la dirección del propio registro de gemelos (Willemsen et al., 2010), o bien como instituciones independientes (Ollier, Sprosen, & Peakman, 2005) y son utilizados para la realización de un gran número de investigaciones de diversas disciplinas (Nilsen, Brandt, Magnus, & Harris, 2012).

Muchos son los objetivos de estos centros. Entre ellos encontramos la identificación de regiones genómicas que confieran riesgo o protección ante enfermedades (Hoekstra et al., 2004); para lo cual, además de una importante colección de fenotipos, es necesario material biológico que permita analizar la expresión de genes, estudios transcriptómicos, proteómicos y metabólicos (D. I. Boomsma et al., 2008). Por otro lado, la utilización de los datos de grandes

biobancos de ADN para realizar estudios genéticos de asociación, mejoraría considerablemente por ejemplo, las perspectivas de encontrar factores epigenéticos de riesgo para enfermedades complejas (Talens et al., 2010). Igualmente, la mejor comprensión de procesos tan básicos como el envejecimiento aumentaría con la realización de estudios metabólicos (Yu et al., 2012).

Un ejemplo de creación de estos recursos de investigación lo encontramos en el Biobanco del Registro de Gemelos de Holanda (NTR) (Willemsen et al., 2010). Éste comienza a recoger muestras biológicas en 2004, con el objetivo de realizar estudios genéticos sobre salud, estilos de vida y personalidad. Las muestras permitirían aislar ADN para la realización de estudios de expresión genética, creación de líneas celulares y evaluación de biomarcadores. Estos datos combinados con la extensa información fenotípica disponible del NTR, proporcionaría un recurso importantísimo para el estudio de los determinantes biológicos de las diferencias individuales en salud física y mental.

Otro ejemplo digno de mención es el “*GenomEUtwin*” (Peltonen, 2003). Este proyecto consiste en la colaboración internacional entre ocho registros individuales, que permita la centralización y disposición de grandes cantidades de datos genotípicos y fenotípicos de diferentes fuentes y países. Son 7 los países europeos que participan junto al registro de Australia: Holanda, Dinamarca, Noruega, Suecia, Finlandia, Italia y Gran Bretaña. Este compendio de biobancos cuenta con información fenotípica y epidemiológica de alrededor de 600.000 pares de gemelos (Muilu, Peltonen, & Litton, 2007).

**Otros aspectos de relevancia.** Las técnicas de recogida de datos en un registro de gemelos no tienen limitaciones *a priori* y son tan variadas como las investigaciones que se pueden llevar a cabo. Las medidas comportamentales coleccionadas por los registros de gemelos pueden provenir de cuestionarios de personalidad, de entrevistas psiquiátricas y/o de respuestas comportamentales ante situaciones experimentales. La forma de recolección puede incluir, pruebas escritas, entrevistas personales, grabaciones en video, o

cualquier otra forma utilizada habitualmente en los procesos de investigación conductual. Los registros de jóvenes y adolescentes son recursos importantes en el estudio del desarrollo de psicopatología, uso y dependencia de sustancias. Mediciones clínicas pueden recoger e incluir diagnósticos de enfermedades, o medidas como densidad ósea, o exploraciones de la función cardíaca y morfología.

El valor de un registro de gemelos no recae tanto en la base de datos existente como en la capacidad de volver a contactar con los gemelos para añadir información sobre los fenotipos, impulsado esto por nuevas hipótesis y preguntas. Se pueden incluir muestras de ADN para estudios genéticos moleculares. De este modo, la información recogida durante toda la vida de los gemelos ofrecerá oportunidades únicas, ya que siempre se pueden desarrollar nuevas estrategias que aprovechen todos estos datos (D. Boomsma et al., 2002).

Muchos registros se centran inicialmente en enfermedades o fenotipos concretos, como por ejemplo, trastornos psiquiátricos, conducta antisocial, enfermedades cardiovasculares o síndrome metabólico. Buena parte de los actuales registros de gemelos son el producto de la evolución de este tipo de proyectos específicos de investigación, por lo general de Psicología o Medicina. Una vez los científicos han adquirido experiencia con este tipo de estudios, se embarcan más allá de su pregunta inicial y reconocen la necesidad de esta fuente de datos.

En algunos países, la búsqueda de los pares se realiza a través de registros de población computarizados, ya sea mediante el uso de información directa sobre nacimientos múltiples o mediante la aplicación de filtros que tienen en cuenta la fecha de nacimiento, nombre de la familia en el momento del nacimiento, lugar de nacimiento o compartir los números de identificación. Otras formas dependen más de la motivación de los gemelos o de sus padres, de la publicidad, de los medios de comunicación, o de los artículos sobre investigación.

Muchos registros han empezado a darse cuenta, además, del gran valor científico de la ampliación de estas colecciones y se ha comenzado a incluir a los hermanos, padres e hijos de los gemelos en sus bases de datos, para poder ser utilizados en determinados diseños de investigación (D. Boomsma et al., 2002).

**Registros de gemelos en el siglo XXI.** En octubre de 2002 se publica un número especial de *"Twin Research"* (Vol. 5, Nº 5). *"Twin Registers as a Global Resource for Genetic Research"*, es el título a través del que Andreas Busjahn (editor invitado) insiste en que esta publicación se realiza con el objetivo de superar la limitada accesibilidad a los registros de gemelos, así como para el aumento de la aceptación de éstos; proporcionando información básica de la mayoría de los registros de gemelos que existen en ese momento en el mundo. Este mismo autor también expone que los estudios con gemelos ofrecen un potentísimo análisis de los rasgos multifactoriales y de trastornos de todo tipo, incluso pudiendo ser el más potente. Explica que los modernos análisis se extienden más allá de la clásica estimación de la heredabilidad de un rasgo. Alude a la idea de que el proyecto del genoma humano solo podrá cumplir sus promesas cuando se haya conseguido la caracterización funcional de los genes simples en el contexto de un fondo genético y ambiental; y que los estudios con gemelos pueden hacer una gran contribución a este respecto (Busjahn, 2002).

Es en diciembre de 2006, en *"Twin Research and Human Genetics"* (Vol. 9, Nº 6), cuando aparece un nuevo número especial con el mismo propósito que en 2002. *"Twin Registries: An Ongoing Success Story"*, es el título de la presentación de los editores invitados, (Busjahn & Hur, 2006). En este texto afirman que a mitad de los 90 una consolidada agencia alemana rechazó conceder financiación a los estudios de heredabilidad y *"linkage"* alegando que *"los estudios con gemelos utilizaban una metodología anticuada y sin mérito científico, publicándose solo en revistas de bajo nivel"*. Estos autores defienden que ni la revista *"Twin Research and Human Genetics"* ni ninguna de las citadas por aquellos autores, pueden considerarse irrelevantes. Y afirman que en lugar de encontrarse estancado, el estudio con gemelos ha demostrado su creciente valor para el estudio de la compleja interacción entre genes y

ambiente en humanos. En apoyo de esta afirmación apuntan que “*PubMed*” registró 713 entradas para “*twins*” en 1990, aumentando este número hasta 979 y 1126 en 2000 y 2005 respectivamente (Busjahn & Hur, 2006). A finales de 2012, el número acumulado de estas entradas es de alrededor de 36000.

Estos autores señalan que uno de los requisitos más importantes para el estudio con gemelos es el acceso a estos, y que los registros de gemelos son los lugares adecuados para acceder a este tipo de datos. Desde 2002, devinieron grandes progresos en este tema. Emergieron nuevos registros de gemelos en países como Chile, Israel, España, y Taiwán (el número de registros aumentó de 36 en 2002 a 52 en 2006), reflejándose la aceptación mundial de la validez de los registros de gemelos como un recurso para la investigación científica. Además, los registros de gemelos se empezaron a involucrar en varios campos de la ciencia, resultando en la creación de innovadores proyectos de investigación.

Recientemente ha visto la luz un nuevo número especial en “*Twin Research and Human Genetics*” (Vol. 13, Nº 3) cuyo tema central es el estado actual de los registros de gemelos en el mundo (Hur & Craig, 2013). En este volumen Hur y Craig introducen la actualidad de los registros de gemelos con el título “*Twin Registries Worldwide: An important Resource for Scientific Research*”. Han sido 28 los países que han participado en la construcción de esta publicación, y más de 70 las colecciones de gemelos que han descrito cómo se ha conseguido su establecimiento y mantenimiento, la evaluación de la cigosidad, la colección de muestras biológicas, los métodos de reclutamiento, así como el seguimiento y realización de estudios de carácter longitudinal. Los datos estiman en 1,5 millones las personas que participan en estudios de gemelos en todo el mundo.

Han transcurrido diez años desde la primera de las publicaciones de este tipo en “*Twin Research and Human Genetics*”, y se puede observar cómo se ha doblado el número de artículos publicados en el especial de 2013 respecto al de 2002. Los distintos registros y colecciones existentes son invitados a comunicar sus avances y estado actual, por lo que una revisión del

número de artículos de los distintos especiales sobre registros de gemelos puede dar una visión de la evolución en la creación y mantenimiento de los mismos. Las publicaciones mencionadas contaban con 36, 53 y 71 artículos de 16, 20 y 28 países, en 2002, 2006 y 2013 respectivamente.

Los nuevos registros han nacido a lo largo de los cinco continentes. Algunos de éstos son el de Hungría, Portugal y Turquía en Europa; el de Nigeria y Guinea-Bissau en África; el de Malasia, Mongolia y Tailandia en Asia; y el de Arizona, Texas y Boston (Massachusetts) en América. También algunos de carácter más específico, como el “*Carolina African American Twin Study of Aging (CAATSA)*” cuyo interés está focalizado en gemelos afroamericanos. Por último resaltar la inclusión de dos registros de adopción: “*Colorado Adoption Project*” y “*Early Growth and Development Study*”, con el objetivo de reconocer a este tipo de estudios la valía en el estudio de los efectos genéticos y ambientales, y su interacción, sobre la conducta humana.



*Localización de estudios de gemelos, representados por una doble cruz. (Hur & Craig, 2013)*

La Genética, y todos los campos y disciplinas relacionados con ella, son un campo de investigación en auge. Pero no sólo en el ámbito científico y académico se ha producido este aumento de interés. La secuenciación

completa del genoma humano ha permitido agilizar de manera espectacular el desarrollo de este campo, y por tanto también han aparecido nuevos métodos y técnicas en Genética de la Conducta. De esta forma, los datos recogidos por los registros de todo el mundo alcanzan un nuevo valor. Desde entonces, las ideas y resultados que pueden obtenerse de los estudios de gemelos van mucho más allá de la clásica estimación de la heredabilidad. Las tradicionales comparaciones de la semejanza fenotípica de los gemelos se han aunado a los estudios de variación molecular, a través de muestras biológicas, proporcionando conocimientos funcionales sobre la biología de los rasgos hereditarios. Un novedoso ejemplo lo encontramos en el estudio de los gemelos MZ discordantes, que es un poderoso método para identificar variaciones en la secuencia de ADN, la variación epigenética y los metabolitos que están asociados con determinado fenotipo (van Dongen, Slagboom, Draisma, Martin, & Boomsma, 2012).

A pesar de todo el trabajo realizado, son muchos los aspectos de la condición humana que aún no han sido estudiados con gemelos, pero nuevos aspectos aparecen cada día. Podemos predecir que, en años venideros, la información fenotípica longitudinal, junto a las colecciones de muestras biológicas recogidas por los registros de gemelos alrededor del mundo, será un importante recurso para los estudios moleculares a gran escala. Nuevos métodos de análisis de asociación basados en familias están siendo explorados para hacer un uso óptimo de los datos recogidos por estos registros (van Dongen et al., 2012). Además, con el incremento del interés en variaciones genéticas raras también se ha renovado el interés en los estudios de linkage, en donde los gemelos DZ tienen un importante rol.

Los datos e ideas aportadas anteriormente ponen de manifiesto la necesidad de continuar con la recolección de datos y muestras típicas de los registros de gemelos, ya que jugarán un papel muy importante en presentes y futuros estudios relacionados con la genética humana y todos los campos que de ella se nutren.

### **C.III. EL REGISTRO DE GEMELOS DE MURCIA**

El Registro de Gemelos de Murcia (RGM) es una iniciativa pionera en España, el único registro de base poblacional establecido en nuestro entorno. Éste tiene como objetivo primordial ser un recurso básico de investigación de las causas de variación fenotípica en humanos. El RGM cuenta con la colaboración de la Consejería de Sanidad y Política Social de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, y su gestión y coordinación se lleva a cabo desde el Área de Psicobiología (Facultad de Psicología) de la Universidad de Murcia. Su puesta en marcha fue financiada por la Fundación Séneca y el Ministerio de Ciencia e Innovación.

El RGM fue creado en 2006 y comenzó a recopilar datos en el año 2007 con la primera fase de recogida, obteniendo una muestra de 874 mujeres residentes en la Región de Murcia y nacidas en partos múltiples entre 1940 y 1966. El RGM contempla la recogida periódica de información de sus participantes, por lo que durante los años 2009 y 2010 se llevó a cabo la segunda fase de recogida de datos, donde se recogió información muy similar a la primera fase con el objetivo de poder disponer de información válida para estudios longitudinales. Además se añadió la recopilación de otro tipo de datos, como los relativos al componente afectivo de la depresión o la calidad subjetiva de sueño de las gemelas; sin olvidar la obtención de muestras biológicas. En esta ocasión se realizaron 827 contactos y se recogió material biológico de 743 mujeres. Coincidiendo con el final de esta segunda fase, se llevó a cabo la primera recogida de datos de la población de varones (tercera fase) con idénticos criterios de inclusión que en el caso de las mujeres, y que concluyó a principios de 2011, tras recopilar datos de 651 participantes a través de llamada telefónica. Seguidamente se llevó a cabo la cuarta fase, cuyo objetivo era recoger datos de las parejas mixtas de gemelos, con iguales criterios de inclusión que los demás grupos, logrando obtener información de 679 sujetos. Actualmente el registro cuenta con un total de 2331 participantes (1354

mujeres y 977 varones), aunque este número muestra constantes fluctuaciones (Ordoñana et al., 2013).

FASE	MUESTRA	PERÍODO RECOGIDA	TIPO DE CONTACTO	CONTACTOS	CONTACTOS NUEVOS	MUESTRAS BIOLÓGICAS
1 <sup>a</sup>	Parejas sexo femenino (1 <sup>a</sup> recogida de datos)	Dic-2006 Dic-2007	Telefónico	874	874	
2 <sup>a</sup>	Parejas sexo femenino (2 <sup>a</sup> recogida de datos)	Mar-09 Oct-2010	Personal y telefónico*	827	127	743
3 <sup>a</sup>	Parejas sexo masculino (1 <sup>a</sup> recogida de datos)	Oct-2010 Feb-2011	Telefónico	651	651	
4 <sup>a</sup>	Parejas mixtas (1 <sup>a</sup> recogida de datos)	May-2011 Oct-2011-	Telefónico	679	679	
<b>TOTAL</b>					<b>2331</b>	<b>743</b>

*Tabla 3. Basado en (Ordoñana et al., 2013).*

TIPO DE CONTACTO 2 <sup>a</sup> FASE	N
Entrevista personal 2 <sup>a</sup> citación	605
Entrevista telefónica 2 <sup>a</sup> citación	95
Entrevista personal 1 <sup>a</sup> citación	98
Entrevista telefónica 1 <sup>a</sup> citación	29

*Tabla 4.*

Durante la primera fase, que se llevó a cabo telefónicamente, se trató de localizar a las gemelas que cumplieran los criterios de inclusión. En ésta se recogió información relativa a la similitud durante la niñez y al grado de

confusión de determinados grupos de personas respecto a su identidad, con el fin de poder determinar la cigosidad de las parejas. También se obtuvieron datos antropométricos, información sobre percepción del estado de salud y calidad de vida, preocupación por la salud, además de información sobre conductas de prevención y estilos de vida a través de comportamientos como el consumo de alcohol y tabaco. Asimismo se recogió información relativa a la historia reproductiva de las mujeres, sus antecedentes médicos y el uso de los servicios sanitarios, así como al consumo de medicamentos. Por último se recopilaban algunos datos de caracterización y demográficos.

Durante la segunda fase, la recogida de datos se realizó de forma personal, citando a las gemelas en sus centros de salud o acudiendo a sus propios domicilios si la primera opción no resultaba factible. Al final de la fase, y para aquellos casos en los que no se había conseguido realizar la entrevista personalmente, se realizaron 124 entrevistas a través del teléfono y se les pidió que reenviasen el kit de recogida de muestra de saliva que previamente les hacíamos llegar. En esta ocasión, determinadas medidas antropométricas como el peso, altura y medidas de cadera y cintura, se tomaron directamente y con el mismo instrumento de medida. El entorno del centro de salud fue idóneo para la extracción de las muestras de sangre. También se realizaba un cuestionario similar al de la primera fase que contaba con dos versiones, una para aquellas mujeres que ya perteneciesen al registro y otro para las que respondían a nuestras cuestiones por primera vez. Estas versiones diferían prácticamente en las cuestiones relativas a la cigosidad. En esta nueva fase se recogieron datos muy similares a la primera más algunos nuevos grandes bloques [Escala de Calidad de Sueño (IPCS); Escala de Calidad de Vida en la Menopausia (MENCAV); Cuestionario de Depresión Estado-Rasgo, etc.].

En la tercera y cuarta de las fases, se realizaron entrevistas telefónicas a gemelos del mismo sexo varones y pares mixtos, nacidos entre los años 1940 y 1966, recopilándose unos tipos de datos muy similares a los de la segunda fase, eliminando o añadiendo algunas variables exclusivas y/o típicas del sexo. Como se resume en la tabla en la tercera fase participaron 651 varones y en la cuarta 326 varones y 353 mujeres (679 sujetos del grupo de gemelos mixtos).

No existe en España ningún procedimiento administrativo, ni de otra índole, que incluya a los individuos nacidos de partos múltiples en un listado que recoja la categoría de gemelo. El RGM se encontró ante el reto de hallar un método para localizar a todas y cada una de las parejas que cumpliesen los criterios de inclusión, ya que el objetivo de un registro de base poblacional era primordial. Estratégicamente se decidió llevar a cabo un proceso por fases e iniciarlo con la limitación a un único sexo (mujeres) y a un período de 25 años. El modo por el que se optó fue rastrear a aquellas personas con coincidencia en ambos apellidos y la misma fecha de nacimiento. Esta información se obtuvo a partir de las bases de datos informatizadas de las que dispone nuestro sistema sanitario, el cual es prácticamente universal. Al disponer de este listado se procedió a la comprobación telefónica de la naturaleza gemelar de los individuos presentes en tales listas. Un primer contacto incluía la presentación del registro mediante una carta, que al mismo tiempo, advertía de la recepción de una llamada con el fin de comprobar si era un gemelo. En la llamada se le aclaraba cualquier duda que tuviese sobre el proyecto y se pedía su permiso para registrarlo en el RGM, además de su colaboración inmediata mediante un cuestionario inicial. Los dos principales criterios de inclusión eran que ambos miembros de la pareja estuviesen vivos en el momento de la entrevista y que no sufrieran ninguna discapacidad que le impidiese la participación activa y consciente (Ordoñana et al., 2013).

El RGM se ha ampliado para incorporar un biobanco asociado con muestras biológicas de los participantes. Hasta el momento han podido recogerse 743 donaciones. Estas muestras se recogieron durante la segunda fase y pertenecen exclusivamente a mujeres. El objetivo en un futuro próximo es poder obtener una muestra similar de gemelos varones. La muestra biológica podía donarse de dos formas: mediante la extracción de sangre (10ml EDTA y 5ml ACD), o bien a través de una muestra de saliva utilizando un kit de recolección (*Oragene DNA self-collection kit*). Las muestras fueron procesadas por el Banco Nacional de ADN (BNA) de la Universidad de Salamanca. La información sobre los procedimientos técnicos del procesamiento de las muestras y su almacenaje, está disponible en la página web del biobanco

<http://www.bancoadn.org>. Adicionalmente, la información específica, relativa a la colección de muestras de gemelas, se muestra también en la siguiente dirección: [www.bancoadn.org/en/muestras1.htm](http://www.bancoadn.org/en/muestras1.htm) (Ordoñana et al., 2013). Estas muestras, así como la información asociada están, en principio, sujetas a los procedimientos establecidos por el RGM, disponibles para su utilización/explotación por parte de grupos de investigación interesados.

El RGM tiene como objetivo general el análisis de la contribución relativa de factores genéticos y ambientales que influyen sobre la salud del individuo, de aquellos que influyen en el desarrollo de ciertas percepciones y conductas relacionadas con la salud, la utilización de los servicios sanitarios y el consumo de medicamentos en la población adulta. Hasta el momento el RGM ha servido de base para el estudio de distintas variables individuales y comportamentales relacionadas con la salud de la mujer como el índice de masa corporal (IMC) (Ordoñana et al., 2007; Rebollo-Mesa & Ordoñana, 2009), la lactancia materna (Colodro-Conde, Sanchez-Romera, & Ordonana, 2013), el comportamiento preventivo ante el cáncer de mama (Ordoñana, Rebollo-Mesa et al., 2008), diferencias individuales en calidad de vida (Ordoñana, Bartels, Rebollo-Mesa, Monteagudo, & Pérez-Riquelme, 2010), heredabilidad de la adherencia al tratamiento (Ordoñana, Burt et al., 2010), o de la conducta preventiva de administrarse la vacuna de la gripe (Ordoñana, Sánchez-Romera, Colodro-Conde, Pérez-Riquelme, & Rebollo-Mesa, 2011) Por otro lado, el registro también se ha utilizado desde otros enfoques de investigación, como estudios de corte epidemiológico analizando el efecto de variables ambientales (p.e., educación) sobre la duración de la conducta de lactancia natural (Colodro-Conde et al., 2011); así como estudios de caracterización genética (Illescas, Aznar et al., 2012). Por último, resaltar las iniciativas de colaboración y participación en diversas investigaciones (Ordoñana, Caspi, & Moffitt, 2008), revisiones (Ordonana et al., En prensa) y meta-análisis (Nan et al., 2012).

En la actualidad, el RGM mantiene relaciones de colaboración con diversos grupos de investigación de universidades y centros de investigación nacionales e internacionales y participa en consorcios internacionales. Entre

ellos el consorcio GeneQol (*Genetic Research into Quality of Life*) ([www.geneqol.org](http://www.geneqol.org)) orientado a la investigación de los factores genéticos implicados en la calidad de vida relacionada con la salud (Sprangers et al., 2010; Sprangers et al., 2009); y el consorcio INTREPID ([www.worldwidetwins.net](http://www.worldwidetwins.net)), que consiste en una red de registros de gemelos de los cinco continentes con el objetivo de armonizar medidas y aunar esfuerzos para conseguir incrementar el potencial de investigación y utilidades de los registros de gemelos.

Hasta ahora los resultados y el avance del joven RGM han sido fruto de un arduo trabajo, pero el personal del RGM es consciente de todo el que queda por realizar. Entre los principales objetivos propuestos para próximas fases destacan los siguientes: completar el conjunto de muestras biológicas con las procedentes de los gemelos varones y mixtos; mejorar la calidad de los datos hasta ahora recogidos y añadir a los datos nuevas variables de relevancia; continuar recogiendo datos de forma longitudinal para poder analizar la evolución de las variables de interés; y ampliar la muestra con la incorporación de nuevos pares gemelares nacidos a partir de 1967. Se pretende, por otra parte, aumentar la producción científica a través del análisis genético cuantitativo clásico de otras variables de interés, y continuar incorporando nuevos avances metodológicos como el del campo de la Genética Molecular (esto se está empezando a llevar a cabo gracias a la importante y desinteresada colaboración del departamento de Genética de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia). Es necesario apuntar un objetivo bastante obvio, aunque más a largo plazo, como es el de aumentar el rango de edad en el criterio de inclusión (Ordoñana et al., 2013).

La participación en el RGM es voluntaria y todos los datos de investigación disponibles se almacenan mediante un formato que preserva el anonimato de los gemelos participantes. La utilización de información personal se encuentra amparada por un Convenio entre la Universidad de Murcia (UM) y la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. El RGM cuenta con el informe favorable de la Comisión de Bioética de la UM, y ha sido dado de alta

como fichero de titularidad pública en la Agencia de Protección de Datos, con el grado máximo de protección.

Por último, resaltar la inclusión del Registro de Gemelos de Murcia en una lista de registros de gemelos de todo el mundo, que se ha publicado recientemente en la revista *"Nature Reviews Genetics"*, y que ha sido redactada por grandes figuras científicas y académicas dentro del campo de la Genética de la Conducta. Este artículo reconoce al RGM como el único registro de gemelos existente en nuestro país, catalogando a España como uno de los 9 países europeos que cuentan con un registro de estas características (van Dongen et al., 2012).



# CUESTIONES CLAVE

---

## A. DETERMINACIÓN DE LA CIGOSIDAD

Ya en 1927 se sugiere que la diagnosis de la cigosidad podría dar lugar a la evaluación del grado de parecido sobre rasgos genéticamente determinados (Siemens, 1927). Y es que los gemelos son un recurso valioso, no solo para el estudio de los nacimientos múltiples en sí mismo, sino para el estudio de la etiología de las enfermedades y otros fenotipos. El método de determinación y selección de gemelos puede ser crucial para los estudios de base poblacional. La determinación de la cigosidad (MZ vs. DZ) y el grado en que comparten membranas (corionicidad y amnionidad) es esencial en todos los estudios de los nacimientos múltiples. Es de importancia médica pre y postnatal, y en la actualidad se considera como un requisito previo en varios ámbitos de la investigación con gemelos. También es importante por razones educativas, ya que ayuda a los gemelos y a sus padres y profesores a determinar su identidad (Ohm & Derom, 2006).

La corionicidad, en particular, es de vital importancia en cuestiones relacionadas con trasplantes y herencia de enfermedades específicas. Además, los gemelos MZ que comparten corion tienen mayor propensión a

sufrir un alto número de complicaciones tales como malformaciones, fusión parcial (i.e., gemelos siameses), desequilibrio hemodinámico y crecimiento fetal discordante, entre otras. Además, el riesgo de mortalidad perinatal y la morbilidad es de 3 a 5 veces superior a la de los embarazos dicoriónicos (Fox, 2006; Ohm & Derom, 2006).

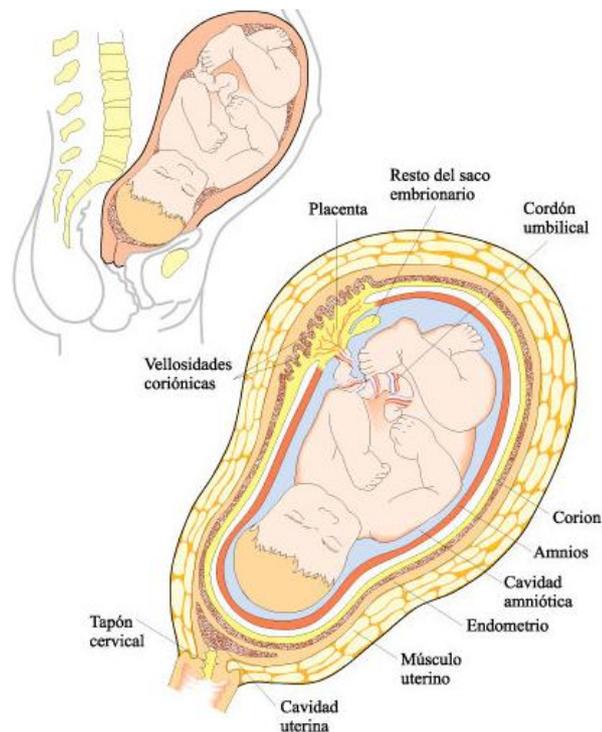
## **A.I. TIPOS DE GEMELOS**

Las palabras gemelo/a y mellizo/a, según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, comparten una de sus acepciones, en la que se definen como “nacido del mismo parto”. La siguiente acepción en ambos casos es “originado del mismo óvulo” y “originado de distinto óvulo”, respectivamente.

En gemelos DZ, que se desarrollan a partir de la fecundación de dos óvulos, cada embrión se desarrolla dentro de sus propias membranas. En contraste, todos los MZ, derivan de un único óvulo fertilizado. En algún momento entre la fecundación y la formación del disco embrionario, el material se divide en dos partes, cada una dando lugar a un embrión completo. Los gemelos MZ representan realmente un accidente reproductivo. No se conoce la causa que origina la división del cigoto. Su frecuencia se mantiene constante y no se ve influida por factores genéticos o ambientales conocidos. El momento en que se produzca la división tras la fecundación dará lugar a los distintos tipos de gemelos MZ en función de la estructura de la placenta.

**Membranas fetales.** Las membranas fetales son el corion y el amnios. El primero resulta de la unión del trofoblasto con el mesodermo extraembrionario. Está formado por una capa epitelial externa, vestigio de las células trofoblásticas primitivas, y una capa conjuntiva fibrosa del mesodermo situada en contacto directo con el amnios. La membrana corial es transparente y fibrosa y contacta hacia fuera con la decidua. A partir del segundo mes de embarazo se establece la unión del corion con el amnios mediante adherencias

laxas, que hacen posible que ambas membranas se separen con facilidad, incluso después de su expulsión en el alumbramiento. Por otra parte, el amnios es una membrana fina, transparente y resistente, procedente del ectodermo embrionario, que circunscribe la cavidad amniótica. Tapiza la cara fetal de la placenta y envuelve el cordón umbilical. Estructuralmente hay que distinguir en él un epitelio que reviste la cavidad amniótica, formado por una sola capa de células cúbicas con núcleo redondeado, y una capa de tejido conjuntivo laxo, que contacta con el corion y contiene fibras elásticas, nerviosas y vasos sanguíneos y linfáticos. Cuando cada feto dispone de una placenta propia el pronóstico del embarazo es más favorable que cuando ambos fetos comparten una única placenta. De igual modo la existencia de dos bolsas amnióticas protege la gestación gemelar y el pronóstico fetal es mejor que en las gestaciones monoamnióticas (Aguilar & Aguilar, 2004).



*Banco Nacional de Imágenes y Sonidos (INTEF)*

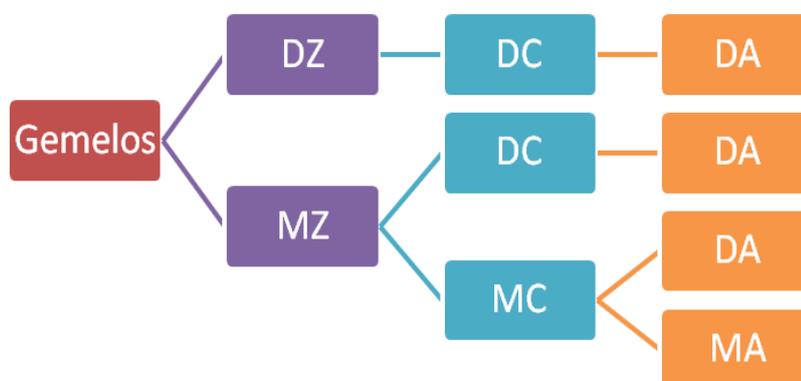
Los gemelos dicigóticos son siempre dicoriónicos y diamnióticos, y con dos placentas. Las placentas pueden estar fusionadas adquiriendo la apariencia de una sola debido por ejemplo a la proximidad de la zona de implantación, pero no hay conexiones vasculares entre ellas. Hay que apreciar que no es necesario puntualizar que un par de gemelos es diamniótico cuando es dicoriónico (Fox, 2006). Las membranas fetales de cada gemelo, amnios y corion, se fusionan formando un tabique separando ambos fetos, y por consiguiente la placenta está constituida por cuatro capas: amnios, corion-corion y amnios (Iglesias, Jiménez-Gómez, & Maciá, 2004).

Relación entre la cigosidad y la estructura de la placenta en partos múltiples:

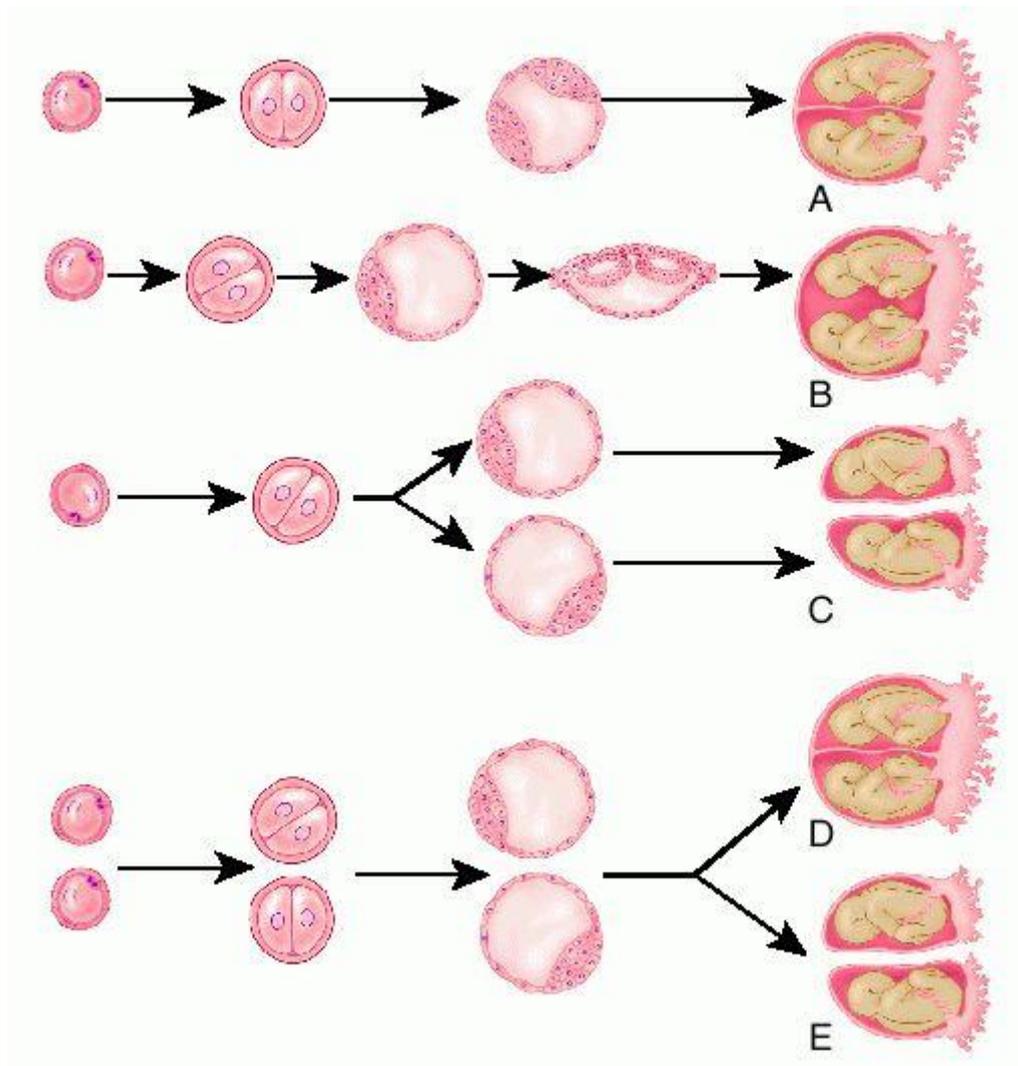
1. Los gemelos dicigóticos son siempre dicoriónicos
2. Los monocigóticos son o monocoriónicos o dicoriónicos
3. Una placenta monocoriónica es una prueba de monocigosidad

**Cuadro 4.**

Solo existen dos casos bien documentados que sean excepciones de la tercera regla (Ohm & Derom, 2006). Por este motivo podemos, en realidad, hablar de cuatro tipos de gemelos:



También es necesario exponer una imagen aclaratoria que nos puede ayudar a comprender la razón por la que algunos gemelos DZ fueron clasificados como MZ por la apariencia de una única placenta.



*A: gemelos MZ con amnios separado pero con un corion y una placenta.*

*B: gemelos MZ con saco amniótico, saco coriónico y placenta únicos.*

*C: gemelos MZ con saco amniótico, saco coriónico y placenta propios.*

*D, E: gemelos DZ con (D) o sin (E) fusión de placenta y corión.*

*(Saunders, 2007)*

La determinación de la amnionicidad y corionicidad durante el primer trimestre tiene una precisión muy cercana al 100%, y disminuye conforme se acerca el segundo trimestre (Fox, 2006)

Dado que los gemelos DZ siempre son dicoriónicos, se podría pensar que los gemelos MZ siempre serían monocoriónicos, pero sería un error. La monocigosidad no determina la monocorionicidad. La corionicidad y amnionicidad de los gemelos MZ viene determinada por el momento en que el cigoto se divide en dos. Si la escisión se produce tempranamente, en el tercer día, el resultado es el de gemelos dicoriónicos-diamnióticos. Y esto ocurre aproximadamente en el 25-30% de los casos (Fox, 2006). Aquí puede que resida uno de los problemas existentes a la hora de clasificar la cigosidad de los gemelos ya que, anteriormente, es posible que médicos y matronas hayan clasificado como MZ a los monocoriónicos y como DZ a todos los dicoriónicos. En el 75% de los casos restantes la escisión ocurre después del tercer día, cuando los blastocitos están ya formados. Esto da como resultado un embarazo monocoriónico. Este tipo tiene una única placenta, compartida por ambos gemelos. Cuando la división ocurre entre el cuarto y octavo día (esto es lo que ocurre generalmente), serán gemelos monocoriónicos y diamnióticos. Sin embargo, si la división ocurre entre el octavo y decimotercer día, el amnios no puede formarse separadamente. El resultado consiste en gemelos monocoriónicos-monoamnióticos. Esto ocurre en un 2% de los gemelos MZ. En este caso nos encontramos con algo parecido a lo que sucedía con una categoría anterior, los gemelos que comparten amnios siempre compartirán corion. Otra distribución muy similar de estas frecuencias (Iglesias et al., 2004) data en un 30% a los MZ dicoriónicos., en un 65% a los MZ monocoriónicos-diamnióticos, y en un 5% los MZ que comparten todas las membranas fetales. En raras ocasiones la escisión se produce después del decimotercer día. En estos casos, la rotura ocurre más tardíamente, originándose una gestación mono-mono, pero, a diferencia del grupo anterior, aquí la separación del disco embrionario puede ser incompleta y el resultado es la aparición de fetos siameses, “fetos unidos” o “monstruos dobles”. Los gemelos siameses

constituyen una eventualidad muy rara que se presenta en uno de cada 100000 partos. (Fox, 2006; Iglesias et al., 2004).

El conocimiento del tipo de relación existente entre las membranas de los gemelos no es únicamente importante para el diagnóstico de la cigosidad. Debido a que la placenta está diseñada para un único feto, tiene dificultades para proporcionar soporte fisiológico a ambos gemelos. Por este motivo los problemas fisiológicos son más frecuentes en gemelos monocoriónicos. Estos problemas que pueden aparecer son múltiples. Entre ellos, inserciones asimétricas del cordón que pueden causar crecimiento discordante como resultado de la desigual distribución del tejido en la placenta. Además, aproximadamente el 95% de las placentas monocoriónicas contienen conexiones vasculares interfetales que pueden causar síndromes como el de transfusión gemelo-gemelo o el de perfusión inversa. En estos casos si uno de los gemelos muere el otro puede sufrir mayor número de complicaciones. Por otro lado, los gemelos monoamnióticos tienen, a su vez, más riesgos que los diamnióticos (Machin, 2004). Por todo ello, el diagnóstico de la corionicidad durante el primer trimestre parece especialmente oportuno para prevenir, y en su caso seguir detenidamente, los posibles problemas descritos.

***Cigosidad y Reproducción Artificial.*** La distribución de la cigosidad es totalmente diferente en gemelos espontáneos que en iatrogénicos.

Como se aprecia en la tabla, la dicigosidad de los gemelos no espontáneos es muy alta. Sin embargo, de esto no se puede deducir que todos los gemelos iatrogénicos deban clasificarse como dicigóticos. Esto es independiente de que hayan sido concebidos tras reproducción asistida o mediante inducción de la ovulación. También es necesario advertir que no todos los gemelos dicoriónicos del mismo sexo son DZ. En gemelos espontáneos, como muestra la tabla, el 12% del total de los gemelos eran dicoriónicos y MZ (Ohm & Derom, 2006).

TIPO DE CIGOSIDAD DE MATERNIDADES GEMELARES (EFPTS 1964- 2004)		
	Espontáneas	Iatrogénicas
Dicigóticos	53%	<b>94%</b>
Monocigóticos Monocoriónicos	29%	4%
Monocigóticos Dicoriónicos	12%	1%
Desconocidos	6%	1%
Total	100%	100%

Diferencia entre espontáneas e iatrogénicas:  $p < 0.001$ .

**Tabla 5. (Ohm & Derom, 2006)**

Los datos sobre el tipo de cigosidad en partos espontáneos, de esta revisión, son similares a los presentados por Goldsmith a principios de los 90. Éste expuso que, aproximadamente, un tercio de los gemelos son MZ y los restantes dos tercios DZ. Además advertía que los gemelos de distinto sexo son los más comunes, mientras que los pares de varones MZ son los menos frecuentes (Goldsmith, 1991).

**Frecuencia y evolución de los partos múltiples.** Clásicamente se calculaba la frecuencia de trillizos o cuatrillizos según la regla descrita por Hellín en 1895. Si un gemelar ocurría cada 90 partos, habría un parto de trillizos por cada  $90^2$  ( $1/8100$ ), uno de cuatrillizos por cada  $90^3$  ( $1/729000$  partos) y así sucesivamente. Ésta sería la frecuencia espontánea de los partos múltiples en una población determinada. Esta regla hoy no es aplicable.

Entre los factores que influyen en la incidencia de embarazos gemelares se encuentran: el aumento de la edad de la madre, la existencia de partos múltiples anteriores, antecedentes familiares, embarazos después de la anticoncepción, y la reproducción asistida. Además, esta frecuencia varía según la raza (Iglesias et al., 2004)

La frecuencia y el tipo de partos múltiples han sufrido una importante evolución en las últimas décadas, especialmente en los países occidentales. Información obtenida a partir de datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) y del Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM) indica que la tasa de partos gemelares o de orden mayor ha pasado de ser en 1996 de un 13,1‰ y 12,7‰, en Murcia y España respectivamente, a un 18,4‰ y 19,4‰ en 2008. (Torneró-Gómez, Sánchez-Romera, Colodro-Conde, & Ordoñana, 2011). Otros estudios también describen un aumento similar de la gemelaridad, como en un trabajo sobre evolución de partos múltiples en USA (Kiely & Kiely, 2001), en el que la ratio de gemelos se incrementa de un 1,81% en 1971-1977 a 2,8% en 1998; el de trillizos se incrementó 5,9 veces, el de cuatrillizos 11,9 y el de quintillizos o más 5,3.

También se acentúa el aumento de la edad de la maternidad, que junto con el aumento de la aplicación de técnicas de reproducción asistida, podrían ser las causas del aumento de los nacimientos múltiples (Fuster, De Blas, Colantonio, & Alonso, 2006); aunque la contribución relativa de estos factores sigue siendo incierta, debido a la escasa información facilitada por las clínicas que practican este tipo de tratamientos (Fuster, Zuluaga, Colantonio, & de Blas, 2008; Fuster, Zuluaga, Roman-Busto, & Colantonio, 2010). Por otra parte, se especula con la idea de que con la fertilización in vitro, cuando se realiza la transferencia en fase de blastocito, aumente las posibilidades de una gestación gemelar MZ (Chow, Benson, Racowsky, Doubilet, & Ginsburg, 2001).

## **A.II. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE LA CIGOSIDAD**

La metodología para determinar la cigosidad parece evidente desde el primer instante, una prueba genética demostrará si dos personas comparten el 100% de su genotipo (Akane, Matsubara, Shiono, Yamada, & Nakagome, 1991; Erdmann et al., 1993; Eufinger, Rand, Scholz, & Machtens, 1993; Hill & Jeffreys, 1985). Sin embargo, no siempre es posible realizar una prueba genética a cada uno de los miembros de un registro de gemelos, donde el número de individuos hace inviable tal tarea y el coste se elevaría demasiado.

Actualmente existen modernas pruebas de ultrasonografía, tecnología de huellas dactilares de ADN (i.e., microsátélites), que ayudan a la predicción de la corionicidad y la cigosidad. La monocorionicidad sigue siendo una excelente prueba de monocigosidad, y los gemelos monocoriónicos representan aproximadamente dos tercios de los MZ. Un adecuado y metódico examen de las membranas fetales antes del nacimiento puede proporcionar la información necesaria para el diagnóstico de la cigosidad. La ecografía es una técnica de diagnóstico de identificación prenatal de placentación con casi el 100% de precisión, cuando se realiza en el primer trimestre. Al nacer también se puede hacer una reconstrucción de las diferentes bolsas e intentar determinar el número de membranas existentes, sin embargo este método puede incurrir en error.

Si los gemelos son del mismo sexo y dicoriónicos, o la corionicidad es desconocida, se tiene que depender de marcadores biológicos para hacer un diagnóstico exacto de la cigosidad. Por ejemplo, una diferencia en el grupo de sangre es una prueba de dicigosidad. La toma de huellas dactilares de ADN es una técnica donde solo se necesitan pequeñas cantidades de ADN y éste puede ser extraído de una extensa variedad de tejidos (placenta, sangre, frotis bucal, raíces de cabello...). Como el número de marcadores es teóricamente ilimitado, el riesgo de una clasificación incorrecta es prácticamente inexistente.

A falta de este tipo de pruebas, desde hace ya bastante tiempo, el estudio de las características fenotípicas viene siendo el principal método de determinación de la cigosidad. Éste es un método económico, fácil de usar y cuenta con suficiente precisión (93-98%) (Cederlof, Friberg, Jonsson, & Kaij, 1961; Magnus, Berg, & Nance, 1983; Nichols & Bilbro, 1966; Torgersen, 1979).

Cuando biológicamente no es posible la clasificación de la cigosidad, se utiliza habitualmente un cuestionario realizado a los gemelos o a miembros de su familia, especialmente cuando se trata de grandes cohortes. Los padres o los mismos gemelos responden a los ítems del cuestionario sobre similitudes entre las características físicas del par y frecuencia con que padres, familiares y extraños cometen o cometían errores al identificarlos en edades tempranas.

Una gran cantidad de estudios han demostrado que la exactitud de este método, incluso en niños de 6 años, es muy alta, con alrededor de un 95% de clasificaciones correctas (Rietveld et al., 2000). Una vez que se ha establecido una alta validez del cuestionario, sobre una submuestra al azar de la población de estudio, se pueden utilizar los resultados del mismo para la clasificación del conjunto de la cohorte de gemelos. (Chen et al., 1999; Ohm & Derom, 2006; Peeters, Van Gestel, Vlietinck, Derom, & Derom, 1998).

En todo caso, parece que los gemelos MZ monocoriónicos son más difíciles de diagnosticar que los dicoriónicos mediante ítems de similitud física a edades tempranas, por lo que los datos de corionicidad podrían ayudar en estos casos (Forget-Dubois et al., 2003). Sin embargo, y por otro lado, las diferencias físicas de los gemelos DZ aumentan con la edad, y por tanto la clasificación de cigosidad suele mejorar (D. J. Cohen, Dibble, Grawe, & Pollin, 1973; Chen et al., 1999; Ooki, Yamada, Asaka, & Hayakawa, 1990), aunque existe algún estudio con datos no tan concluyentes (D. J. Cohen, Dibble, Grawe, & Pollin, 1975).

Es necesario advertir de la precaución necesaria a la hora de clasificar a un par de gemelos, o en el caso de los registros a cientos de pares, ya que, entre otros aspectos, la validez de los resultados obtenidos depende de una correcta asignación de cigosidad. Esta cuestión, sin embargo, no siempre ha recibido la necesaria atención. Por ejemplo, en 1989 se publicó la validación de un cuestionario de determinación de la cigosidad en "*The Vietnam Era Twin Registry*" (VETR). Este registro contaba con 7375 pares de gemelos americanos nacidos entre 1935 y 1955, que sirvieron en las fuerzas armadas de los Estados Unidos entre 1964 y 1975. Este método consistía en un cuestionario con preguntas muy similares a las que incluyen los actuales. Por otro lado, utilizó los datos existentes en las fichas militares sobre el grupo sanguíneo y el Rh para realizar la validación pertinente, estimándose un 95% de clasificaciones de cigosidad correctas (Eisen, Neuman, Goldberg, Rice, & True, 1989). En 2010, tras obtener muestras biológicas de 612 pares de gemelos, se creó otro cuestionario, y aunque hubo una alta correlación entre el test antiguo y el nuevo, se encontraron con que algunos gemelos MZ habían

sido clasificados como DZ aún contestando como MZ en el cuestionario, ya que el grupo sanguíneo en su ficha militar estaba equivocado y no coincidían (Forsberg, Goldberg, Sporleder, & Smith, 2010).

Para concluir, y como dato importante en la valoración de la cigosidad, nuevas aportaciones en la literatura científica indican que los gemelos MZ raramente son absolutamente idénticos, debido a mecanismos genéticos, epigenéticos y ambientales (un ejemplo es la heterotipia de la activación del cromosoma X). Autores como Machin, explican que muchos gemelos MZ son asignados como DZ debido a esta idea de que deban de ser idénticos y que la monocigosidad familiar es más común que la sugerida por la literatura. Su planteamiento incide en reconocer que no es necesario que los gemelos MZ sean fenotípicamente idénticos por el hecho de ser individuos que parten del mismo genoma. Cuando los gemelos MZ empiezan a cambiar fenotípicamente podemos descubrir nuevas formas por las que se producen cambios en el genoma/epigenoma. Este autor apoya la idea de que en muchos casos se sigue usando MZ e idénticos como sinónimos, cuando realmente no lo son. (Machin, 2009).

Por otra parte, el método de gemelos se apoya en la idea de que los gemelos MZ comparten toda la segregación de genes, mientras que los DZ solo lo hacen en un 50% de promedio. Hoy en día conocemos que existen excepciones a esta regla, pero la dificultad de la secuenciación para encontrar las diferencias existentes entre MZ, sugiere que las diferencias no son grandes, aunque no se tiene aún una estimación directa de esta variación. La tasa de error de la secuenciación ya conlleva un problema para dilucidar este asunto. Respecto a los gemelos DZ se ha demostrado que más de un 95%, al igual que los hermanos normales, compartían entre un 42% y un 58% de material que habían recibido de un mismo padre, con una media muy cercana al 50%. (van Dongen et al., 2012).

En resumen, la clasificación correcta de la cigosidad es uno de los aspectos de mayor relevancia en un registro de gemelos y, a pesar de los problemas mencionados y de la mayor accesibilidad de técnicas más

sofisticadas, la utilización de cuestionarios para esta tarea sigue siendo el método de elección en muchos casos, por su economía, facilidad de aplicación y demostrada validez. A continuación se presenta un resumen de los principales estudios de validación de cuestionarios de determinación de la cigosidad. En todos ellos se lleva a cabo una comparación de las asignaciones llevadas a cabo por cuestionario con los datos obtenidos a través de marcadores de ADN.

Estudio	Muestra	Cuestionario	Método de clasificación	Resultados
<b>(Cederlof et al., 1961)</b>	200 pares, edad 35-75	1 ítem de similitud, 1 ítem multivariado sobre confusión, completado por ambos gemelos	Reglas de decisión	98% de clasificaciones de MZ correctas, 92% de DZ; 10% del total de la muestra sin clasificar
<b>(Nichols &amp; Bilbro, 1966)</b>	123 pares, estudiantes de instituto	5 ítems de similitud y 1 ítem multivariado de confusión, completado por ambos gemelos	Reglas de decisión	93% de clasificaciones correctas
<b>(Jablon, Neel, Gershowitz, &amp; Atkinson, 1967)</b>	232 pares, edad 30-45	Opinión de los gemelos respecto a su cigosidad tras breve explicación de gemelos MZ y DZ (1 ítem)	Opinión conjunta o individual de los gemelos	Sin diferencias en precisión según una o ambas opiniones. 89% de MZ correctos y 97% de DZ
<b>(Hauge et al., 1968)</b>	335 pares adultos	Ítems similitud, 1 ítem multivariado de confusión, realizado por uno o ambos gemelos, o por familiares	Reglas de decisión	97% de clasificaciones del total de la muestra correctas
<b>(Schoenfeldt, 1969)</b>	124 pares, muestra idéntica a Nichols, Bilbro, 1966	Idéntico a Nichols, Bilbro, 1966	Reglas de decisión basadas en una única puntuación calculada a partir de las de los dos gemelos, análisis discriminante sobre la puntuación individual	Reglas de decisión: 92% de clasificaciones correctas (validación cruzada 79%); Análisis discriminante: 88% válidas (validación cruzada 88%)

Estudio	Muestra	Cuestionario	Método de clasificación	Resultados
<b>(D. J. Cohen et al., 1973)</b>	2 muestras: (1) 120 pares, edad media 9,4; (2) 35 pares, edad media 4,2	7 ítems de similitud y 1 multivariado de confusión, realizado por la madre.	Análisis discriminantes; puntos de corte sobre la suma de las puntuaciones brutas	Análisis discriminante: 98% correcto. Punto de corte: 93% de MZ correcto y 73% de DZ, con categoría de inclasificable
<b>(D. J. Cohen et al., 1975)</b>	275 pares, edad 1-6	Idéntico a Cohen et al 1973, completado por la madre	Análisis discriminantes; puntos de corte sobre la suma de las puntuaciones brutas; análisis factorial de componentes factoriales	Índice de aciertos estimado en un 90%
<b>(N. G. Martin &amp; Martin, 1975)</b>	47 pares, edad 15	Opinión de los gemelos respecto a su cigosidad tras breve explicación de gemelos MZ y DZ (1 ítem), las respuestas tenían que ser confirmadas por los padres	1 ítem consensuado por gemelos y padres	100% de clasificaciones correctas
<b>(Kasriel &amp; Eaves, 1976)</b>	178 pares adultos	1 ítem de similitud, 1 ítem univariado sobre confusión, completado por ambos gemelos	Reglas de decisión	96% de clasificaciones correctas
<b>(Sarna, Kaprio, Sistonen, &amp; Koskenvuo, 1978)</b>	104 pares, edad 20-69	1 ítem de similitud, 1 ítem univariado sobre confusión, completado por ambos gemelos	Árbol de decisión determinista	93% de clasificaciones correctas y 7% en la categoría inclasificable
<b>(Torgersen, 1979)</b>	215 pares, edad 18-67	1 ítem de similitud, 1 ítem multivariado sobre confusión, completado por ambos gemelos	Punto de corte sobre una puntuación única compuesta por la de ambos gemelos; análisis discriminante sobre la misma puntuación; árbol de decisión	Punto de corte: 95% correcto. Análisis discriminante: 94% de MZ correcto y 96% de DZ. Árbol de decisión: 96% del total de la muestra correcto

**CUESTIONES CLAVE**

Estudio	Muestra	Cuestionario	Método de clasificación	Resultados
<b>(King et al., 1980)</b>	173 pares adultos	1 ítem de similitud conforme a la propia opinión de los gemelos	Ítem único	83% de MZ correcto, y 97 % de DZ correcto
<b>(Sarna &amp; Kaprio, 1980) Continuación de Sarna et al 1978.</b>	2 muestras: (1) 52 pares previamente inclasificables, (2) 104 pares	Idéntico a Sarna et al 1978	Regresión logística, con un límite de (1).5 y (2) .7 para un análisis discriminante posterior	Regresión logística: (1) 75% correctas, validación cruzada, (2) 100% correctas con 53% de inclasificables, validación cruzada. Análisis discriminante: resultados idénticos
<b>(Magnus et al., 1983)</b>	207 pares, edad 33-61	13 ítems de similitud, 1 ítem multivariado de confusión, 1 ítem de la propia opinión de los gemelos; realizado por uno o ambos gemelos	Análisis discriminantes de 2 grupos: (1) datos de un gemelo y (2) datos de ambos gemelos. La media intrapar fue usada cuando respondían ambos gemelos	(1) 96% correctas, validación cruzada, (2) 98% del total de la muestra correcto, validación cruzada
<b>(Bonnelykke, Hauge, Holm, Kristoffersen, &amp; Gurtler, 1989)</b>	125 pares, edad 0,5-6,5	4 ítems de similitud y 1 univariado de confusión, realizado por la madre	Reglas de decisión	91% del total de la muestra correcto, 4% mal clasificados y 5% inclasificados
<b>(Eisen et al., 1989)</b>	4774 pares varones adultos	Idéntico a Magnus 1983, realizado por ambos gemelos	Análisis discriminantes como Magnus 1983; 3 tipos de regresión logística	Mediante la combinación de varios métodos un 9% de MZ fue mal clasificado
<b>(Ooki et al., 1990)</b>	2 muestras: (1) 189 pares con edad 12-16; (2) 93 pares con edad 52-77	Idéntico a Torgensen 1979, realizado por ambos gemelos	Punto de corte sobre una puntuación única compuesta por la de ambos gemelos; análisis discriminantes sobre la misma puntuación	Punto de corte: (1) 92% de MZ correcto y 88% de DZ; (2) 100% de MZ correcto y 77% de DZ. Análisis discriminante: (1) 92% de clasificación correcta y (2) 94%.

**REGISTROS DE GEMELOS: UTILIDADES, ORGANIZACIÓN Y SUPUESTOS CLAVE. RGM**

Estudio	Muestra	Cuestionario	Método de clasificación	Resultados
<b>(Ooki, Yamada, &amp; Asaka, 1993)</b>	74 pares estudiantes de secundaria	Idéntico a Torgensen 1979, realizado por ambos gemelos y la madre	Punto de corte sobre una puntuación única compuesta por (1) la de ambos gemelos y (2) la de la madre	(1) 98% de MZ correcto, 77% de DZ; (2) 93% de MZ correcto y 92% de DZ
<b>(Spitz et al., 1996)</b>	79 pares, edad 8-12,5	Adaptación de Goldsmith 1991, originalmente compuesto por 18 ítems, realizado por los padres	Punto de corte sobre la puntuación media obtenida de la suma bruta y dividido por el número de ítems; regresión logística	Punto de corte: 97% correcto. Regresión logística: 92% correcto
<b>(Charlemaine et al., 1997)</b>	76 pares, edad < 1	Adaptación de Bønnelyke et al 1989, originalmente compuesto por 26 ítems; realizado por uno o ambos padres	Reglas de decisión, varios enfoques; punto de corte sobre la suma bruta de puntuaciones	Reglas de decisión: 87-99% de la muestra total. Punto de corte: 96% de la muestra total correcta
<b>(Chen et al., 1999)</b>	2 muestras: (1) 105 pares, edad 12-16, (2) 47 pares, edad 2-12	Adaptación de Cohen et al 1975, Goldsmith 1991, e ítems específicos de cultura. Originalmente compuesto por 20 (realizado por padres) y 27 (realizado por gemelos) ítems; realizado por (1) ambos padres y ambos gemelos y (2) un padre	Regresión logística; punto de corte sobre 3 perfiles solo para (1)	Regresión logística: (1) 97% del total correcto para informe de padres, 96% para autoinformes; (2) 93% del total correcto: Punto de corte: idéntico a la regresión logística
<b>(R. W. Jackson, Snieder, Davis, &amp; Treiber, 2001)</b>	110 pares, edad media 14,6 +/- 12,8	7 ítems (originalmente 12) de cigosidad	Regresión logística	91% de aciertos en el total
<b>(R. W. Jackson et al., 2001)</b>	2094 pares y 519 gemelos (cuya pareja no respondió) nacidos entre 1964-1971	3 ítems de confusión, 4 de similitud y 1 sobre la opinión de los gemelos	Análisis de clases latentes	Entre un 95 y 99% de acierto

**CUESTIONES CLAVE**

Estudio	Muestra	Cuestionario	Método de clasificación	Resultados
<b>(Christiansen et al., 2003)</b>	873 pares	4 ítems clásicos en el Registro de Gemelos Danés	Estratificación por sexo y edad	Tasa de error general de un 4%. Hombres y MZ tienen una tasa mayor de clasificación errónea
<b>(Forget-Dubois et al., 2003)</b>	123 pares (5 meses) y 113 pares (18 meses)	Versión abreviada de Goldsmith et al 1991	Ratio de concordancia	5 meses: 91,9% correcto. 8 meses: 93,8% correcto. Con datos de corionicidad: 96%.
<b>(Ooki &amp; Asaka, 2004)</b>	224 pares	Cuestionario de madres: 16 ítems de similitud y 3 de confusión. Autoinforme: 1 ítem de similitud y 2 de confusión	Regresión logística	3 ítems de confusión de cuestionario de madre: 91,5%. Autoinforme: 93,3%. Cuestionario completo de madre: 95,1% de aciertos.
<b>(Gao et al., 2006)</b>	511 pares, edad media 40,9 +/- 9,9	Autoinforme con 4 ítems de similitud y 4 de confusión; Cuestionarios de entrevistadores con 20 ítems de similitud	Regresión logística	28 ítems: 90,1% correcto. 4 ítems de confusión: 89,2%. 4 ítems de similitud: 85,4%.
<b>(Song et al., 2010)</b>	406 pares, edad media 38,3	1 ítem de similitud y 3 de confusión, realizado por los gemelos	Árbol de decisión determinista	La sensibilidad fue de 98,8% para MZ y 88,9% para DZ. Los valores predictivos fueron 97,2% para MZ y 95% para DZ

Cada estudio compara la asignación de cigosidad obtenida por cuestionario con la conseguida a través de polimorfismos o marcadores de ADN. La cuestión "se parecen como dos guisantes en una vaina" es considerada como un ítem de similitud. Univariado versus multivariado refleja el número de sub-cuestiones en confusión. Univariado: un único grupo de personas. Multivariado: varios tipos de personas. "Originalmente" significa que al final del análisis el número de cuestiones fue modificado.

**Tabla 6. Basado en (Rietveld et al., 2000).**

## B. SUPUESTO DE AMBIENTES IDÉNTICOS

Los estudios de gemelos asumen dos supuestos ya clásicos en este tipo de trabajos, y que han sido criticados por varios autores, siendo un importante objeto de debate (Visscher, Hill, & Wray, 2008). La primera de las asunciones, como ya hemos abordado, reside en la similitud genética de los distintos tipos de gemelos existentes. Ésta consiste en asumir que los gemelos MZ comparten el 100% de sus genes, son idénticos genéticamente; mientras que los gemelos DZ solo comparten, de media, un 50% al igual que un par de hermanos normales, que se forman a partir de óvulos y espermatozoides distintos. El segundo supuesto se conoce con el nombre de *supuesto de ambientes iguales* (SAI), y viene a decir que no hay diferencias (o al menos no de magnitud relevante) en la variabilidad del ambiente entre una pareja de gemelos, por el hecho de ser una pareja de MZ o de DZ. Es decir, tanto gemelos de uno como de otro tipo son criados en el mismo ambiente y periodo temporal; comparten los mismos padres, los mismos hermanos, acuden al mismo centro educativo, etc. En general, por tanto, las experiencias en sus entornos van a ser igual de similares, independientemente de su cigosidad, desde el desarrollo prenatal hasta la edad adulta (Bouchard & Propping, 1993; Prescott, Johnson, & McArdle, 1999).

También podemos definir este concepto como la igualdad existente, entre MZ y DZ, respecto a la exposición a los eventos del ambiente compartido con importancia etiológica para los rasgos bajo estudio (Kendler, Karkowski, Neale, & Prescott, 2000; Kendler, Neale, Kessler, Heath, & Eaves, 1993), o como que los gemelos MZ y DZ experimentan ambientes igualmente correlacionados (Eaves, Foley, & Silberg, 2003).

Sin embargo, en algunos casos se ha planteado que los MZ podrían tener experiencias más similares que los DZ, debido a su mayor parecido genético. Por ejemplo, en la infancia, los padres y familiares podrían tender a tratarlos de forma más similar. Por otro lado, con el desarrollo, dado que algunas experiencias estarían dirigidas genéticamente, la selección de

experiencias entre el abanico presente en el ambiente sería más similar entre gemelos MZ. En todo caso este último caso no supone una violación de la presunción de ambientes iguales, porque tales diferencias no se deben al ambiente (Plomin et al., 2002).

## **B.I. TIPOS DE MEDIDA**

Tras definir el concepto que nos ocupa los distintos investigadores, tanto los defensores como los críticos, se encontraron ante la necesidad de idear una forma de medir la igualdad de los ambientes de los gemelos. Lógicamente, los académicos y científicos que trabajan en estudios de gemelos respaldan el *supuesto de ambientes idénticos* (Kendler, Gardner, & Prescott, 1998; Maes, Neale, & Eaves, 1997), mientras que, desde otros ámbitos han surgido también autores críticos con este modelo (Joseph, 2001; Richardson & Norgate, 2005). La existencia de discrepancias no es un problema exclusivo de los estudios de gemelos, sino que subyace a muchos conceptos, sobre todo en el campo de las ciencias del comportamiento. Tras revisar la bibliografía que existe sobre este tema, y cuyos resultados se expondrán más adelante, puede ser aclaratorio intentar clasificar los distintos tipos de medida que suelen utilizarse.

***Cigosidad percibida versus cigosidad real y tratamiento parental.*** Se ha sugerido que, debido a su mayor parecido físico, podría existir una tendencia entre las personas relevantes de su entorno a tratar de forma más similar a los MZ que a los DZ. Esto tendría, por supuesto, implicaciones para el *supuesto de ambientes idénticos*. Atendiendo a este punto de vista se evaluaría si el tratamiento de los padres y demás miembros del entorno hacia los gemelos, está influenciado por la creencia sobre la cigosidad de éstos. Adicionalmente se trataría de evaluar el impacto potencial de todas las influencias ambientales que son atribuidas a la percepción de la cigosidad (Mitchell et al., 2007).

Este primer método para evaluar el SAI asume que el parecido en determinado rasgo en los gemelos, está influenciado por la similitud con el que

el medio social los trata. Si este es el caso, al controlar estadísticamente la cigosidad, la similitud física de los gemelos debería correlacionar con la similitud en el rasgo medido (Kendler, 1983). ¿Son más parecidos en determinado rasgo los gemelos MZ cuyo medio social los había clasificado como MZ que los que habían sido catalogados como DZ? ¿Y/o más parecidos los DZ que han sido tratados como MZ que los que creían ser DZ? Según este método de evaluación del SAI ambas respuestas deberían ser afirmativas para violar el supuesto. En algunos casos existen clasificaciones erróneas respecto a la cigosidad del par de gemelos. La creación de grupos según haya correspondencia entre su verdadera cigosidad y la percibida, permitirá evaluar si el trato del medio social a un par de gemelos está influenciado por la creencia de si son MZ o DZ.

Este modelo se materializó ya en 1968 en un test que pretendía medir este constructo y, por tanto, el potencial sesgo de las estimaciones hechas en los estudios de gemelos (Scarr, 1968). Este investigador evaluaba la influencia del SAI sobre una serie de trastornos psicológicos (depresión mayor, ansiedad generalizada, fobia, bulimia y alcoholismo), concluyendo que no existía evidencia de una influencia significativa de la cigosidad percibida sobre el parecido entre un par de gemelos en estos cinco trastornos.

Siguiendo un orden cronológico, otros autores (Loehlin & Nichols, 1976) realizaron una evaluación genérica de las similitudes observables en el ambiente de los gemelos, realizada a los padres, donde finalmente se concluyó que las creencias de éstos sobre la cigosidad de sus gemelos no correlacionaba significativamente con su trato hacia ellos; sugiriendo que los progenitores no trataban intencionadamente de forma más similar a los MZ que a los DZ.

Posteriormente, el test elaborado por Scarr fue utilizado con el mismo fin por un autor muy prolífico en esta materia. En un primer estudio sobre trastornos psicológicos encontró, aunque con limitado poder estadístico, resultados que respaldaban el SAI (Kendler et al., 1993). Muy seguidamente en el tiempo, realizó otro estudio donde analizaba prácticamente los mismos

trastornos psicológicos, pero además añadía el trato diferencial de los padres según los gemelos fuesen MZ o DZ, como medida de SAI. Mediante un modelo de ecuaciones estructurales, igual método que en el trabajo anterior, no encontró evidencia de que la cigosidad percibida por los padres estuviese violando la igualdad de ambientes. Aunque los padres de los gemelos MZ enfatizaron más las similitudes que las diferencias de sus hijos, no existió influencia significativa sobre los rasgos medidos. De esta manera, se puede concluir, que el tratamiento diferencial de los padres a MZ y DZ, si lo hubiera, no representa un sesgo significativo en los estudios de gemelos para los trastornos evaluados (depresión mayor, ansiedad social, fobia y alcoholismo) (Kendler, Neale, Kessler, Heath, & Eaves, 1994).

Otro ejemplo que pretendía evaluar este *supuesto de ambientes idénticos* para los trastornos de dependencia al alcohol, marihuana, drogas ilícitas, nicotina, depresión mayor y trastorno por estrés postraumático, y que se realizó con una muestra de gemelos del “*Vietnam Era Twin Registry*”, obtuvo también resultados que apoyaban el SAI (Xian et al., 2000).

Por otro lado, estos autores no dejan de ser críticos con este aspecto, sugiriendo que la validez de la cigosidad percibida y la información de un informe retrospectivo pueden ser limitadas. Contemplan la posibilidad de que las percepciones sobre sus gemelos en el momento de medida puedan influir sobre el recuerdo de crianza; o que nos encontremos ante un efecto con direccionalidad desconocida. En este caso no estaría claro si un tratamiento más parecido hacia los MZ puede influir en que se parezcan más, o un alto parecido del tratamiento se deba a su similitud en un rasgo debido a que son gemelos. Además es necesario advertir que el uso de la cigosidad percibida como medida del supuesto que nos ocupa puede ser limitante para su generalización, ya que aquellos que no clasifican bien a sus hijos pueden no ser una muestra representativa de la población total de padres de gemelos (Mitchell et al., 2007).

Es necesario nombrar también la existencia de un estudio donde no solo se utilizó la comparación del trato parental entre MZ y DZ, sino que se añadió al

estudio a DZ de distinto sexo y a hermanos comunes, obteniendo conclusiones de un trato común de crianza entre hermanos que respaldaba el SAI (Rowe, 1983).

***Similitud de ambientes compartidos.*** Esta forma de medir el supuesto es la que más evidente puede resultar. Consiste en medir la diferencia entre la similitud de los ambientes de los MZ y DZ a través del grado en el que han compartido el ambiente.

Un ejemplo claro de este tipo de medida la encontramos en un trabajo de Kendler (Kendler & Gardner, 1998), donde a través de doce cuestiones basadas en un trabajo previo (Loehlin & Nichols, 1976), evalúa la similitud de las experiencias de cada par de gemelos durante la niñez y la adolescencia. A raíz de este cuestionario obtiene tres factores: tratamiento en la niñez (compartir habitación, clase en el colegio y ser vestidos de igual forma), co-socialización (tener los mismos amigos, salir en el mismo grupo en la adolescencia y nivel de cercanía emocional entre los gemelos), y similitud (énfasis de similitudes por parte de los padres). La conclusión fue que ninguno de los tres factores predecía significativamente el parecido entre gemelos para depresión mayor, ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobias y dependencia a nicotina y alcohol. Sin embargo, el factor co-socialización sí parecía predecir significativamente la iniciación al consumo de tabaco, y en menor medida al trastorno de bulimia.

En un trabajo muy parecido al anterior, donde se evalúan problemas emocionales y conductuales (Cronk et al., 2002), la similitud de las experiencias ambientales se midió a través de cuatro factores de similitud: amigos compartidos, clases compartidas, igualdad en el vestir y cigosidad percibida. En este trabajo los resultados respaldaron totalmente la validez del SAI.

Otro estudio que también apoyaba el *supuesto de ambientes idénticos* tenía la personalidad como variable a predecir (Borkenau, Riemann, Angleitner, & Spinath, 2002). Estos autores utilizaron el “*Neo Five Factor Inventory*” (NEO-

FFI) de Costa y McCraes (1992), que cuenta con 60 ítems que miden las dimensiones del Modelo de Personalidad de los Cinco Grandes. El test de experiencias similares en la infancia constaba de 10 ítems y versaban desde si iban vestidos iguales cuando eran niños y con el mismo corte de pelo, hasta si eran tratados igual en el colegio por la comunidad educativa y sus iguales. Este trabajo, no encontró evidencia de violación del SAI y llegó a la conclusión de que el sexo era más importante que la cigosidad para la similitud de trato, mientras que la cigosidad era más importante que el sexo para el parecido en personalidad.

**Similitud de apariencia física.** Otra forma de evaluar el SAI ha consistido en medir el grado de similitud física de los gemelos, a través de preguntas muy parecidas a las utilizadas en la determinación de la cigosidad. Estas cuestiones realizadas a los mismos gemelos, o a los padres, versaban sobre la apariencia física y sobre el nivel de confusión que existía a la hora de diferenciarlos. En algunos inventarios aparecían las típicas preguntas de cigosidad sobre si se parecían tanto como dos guisantes en una vaina o como dos gotas de agua.

Son varios los estudios que han empleado este método para evaluar la igualdad de los ambientes. Ya en el año 1976, Plomin realizó una investigación, utilizando este método, donde ninguna de las correlaciones estadísticas fue significativa, sugiriendo que el gran parecido en apariencia en MZ no los hacía más similares en personalidad (Plomin, Willerman, & Loehlin, 1976).

Otro trabajo consistió en evaluar el impacto de la similitud física sobre el parecido fenotípico en cinco trastornos psicológicos muy comunes. En este caso la similitud física se midió a través de fotografías y los trastornos mediante la “*Structured Clinical Interview*” DSM-III-R (Spitzer, Williams, & Gibbson, 1987). El modelo de ecuaciones estructurales, usando la similitud física como ambiente común específico, no evidenció efectos significativos para depresión mayor, ansiedad generalizada, fobia y alcoholismo, validando el SAI para estos trastornos. Sin embargo, los resultados para bulimia si sugirieron alguna influencia significativa (Hettema, Neale, & Kendler, 1995). En otra investigación sobre conductas y actitudes alimentarias no se encontró asociación significativa

entre similitud física y los rasgos medidos (Klump, Holly, Iacono, McGue, & Willson, 2000).

**Frecuencia de contacto entre gemelos.** Varios trabajos han utilizado la frecuencia de relación entre los miembros de la pareja para la evaluación del *supuesto de igualdad de ambientes*. Algunas investigaciones iniciales afirman encontrar evidencia de la violación del supuesto (Lykken, McGue, Bouchard, & Tellegen, 1990), otros avisan de la necesidad de modelar el impacto del mismo en los distintos rasgos medidos (Rose, Kaprio, Williams, Viken, & Obremski, 1990; Rose, Koskenvuo, Kaprio, Sarna, & Langinvainio, 1988), mientras que otros resultan con conclusiones contradictorias sobre la utilización de esta medida (LaBuda, Svikis, & Pickens, 1997).

Este último caso concluye que, en general, los MZ informan de una relación significativamente más cercana que los DZ, y que la de las mujeres lo es más que la de los hombres. Estos autores miden la cercanía a través de ítems de frecuencia de contacto y apoyo emocional. Y aunque los datos no parecen indicar un efecto general de la cercanía entre gemelos sobre la dependencia al alcohol, una de las variables estudiadas en dicha investigación, sí que dicha cercanía estaba relacionada con el riesgo de abuso y dependencia de drogas; y estas diferencias se mantuvieron significativas cuando los efectos de proximidad entre pares fueron controlados. De esta última conclusión se puede derivar la idea de que las diferencias iniciales, para este tipo de trastornos, no pueden explicarse únicamente por las variables cigosidad y sexo, pero no podemos estar seguros de que no exista una influencia de ellas.

Como en todos los tipos de medida del SAI que estamos analizando, también existen investigaciones que lo avalan, sin embargo el método de “frecuencia de contacto” siempre suele ir acompañado por otras medidas de similitud de ambientes, dando lugar a trabajos con medidas mixtas del supuesto. Un caso de investigación que avala el SAI lo encontramos en un estudio que, mediante un modelo de regresión lineal, examinaba si la frecuencia de contacto de los gemelos podría predecir las diferencias en actividad física (Eriksson, Rasmussen, & Tynelius, 2006). Este trabajo no

encontró resultados que apoyaran una violación del *supuesto de ambientes idénticos*.

En otro caso, que medía el SAI mediante el concepto de cercanía social, y que tenía como objetivo principal el estudio de la influencia relativa genética y ambiental sobre la ansiedad y depresión, los investigadores observaron un indicio de violación del supuesto, ya que los gemelos MZ reflejaban un índice de cercanía social significativamente mayor que el de los gemelos DZ. Los gemelos DZ del mismo sexo también mostraron mayor índice de cercanía social que los de distinto sexo. El ajuste de los datos de depresión y ansiedad terminó corroborando que no había influencia dramática en la estimación de los efectos genéticos y ambientales relacionados con la ansiedad y la depresión, ya que no había diferencias entre las estimaciones de heredabilidad, ambiente compartido y ambiente no compartido del modelo inicial, y las resultantes tras el ajuste de los datos (Tambs, Harris, & Magnus, 1995).

**Combinación de medidas y otros tipos.** Los distintos trabajos que han abordado el análisis del SAI han sido muy variados, tanto en el tipo de medida del supuesto como en las variables sobre las que el ambiente podría influir. En algunos casos se han combinado las distintas medidas, y otros han ideado métodos nuevos. A continuación se exponen algunos de estos métodos combinados y aquellos que debido a su naturaleza no podían clasificarse en los apartados anteriores.

Uno de estos trabajos midió la semejanza de los ambientes a través de la similitud en personalidad y la frecuencia de contacto. Los autores encontraron evidencia de que la similitud permite el contacto más que la relación inversa, sin embargo, en todos los rasgos estudiados (y cualquiera que sea la direccionalidad) la relación entre similitud de MZ y su frecuencia de contacto es muy débil (Lykken et al., 1990).

Otros autores, que han utilizado distintas formas de medir el supuesto que nos ocupa, utilizaron por un lado la similitud de ambientes en la infancia, y por otro la frecuencia de contacto en la edad adulta. Uno de los trabajos

versaba sobre orientación sexual, y tras realizar el análisis de regresión no hallaron evidencias de violación del SAI (Kendler, Thornton, Gilman, & Kessler, 2000). El otro, cuyo tema era el consumo de sustancias psicoactivas ilícitas, tampoco encontró evidencia consistente en contra del supuesto (Kendler, Karkowski et al., 2000).

A continuación se exponen algunos métodos menos utilizados, o más innovadores, para la evaluación del *supuesto de ambientes idénticos*.

Uno de los estudios a mencionar quiso explorar el SAI basándose en datos fenotípicos multivariados y mediante la construcción de un modelo de evaluación matemático (Derks, Dolan, & Boomsma, 2006). Los modelos (bivariados y trivariados) fueron probados con suficiente muestra para contar con el necesario poder estadístico. Este modelo únicamente simuló la evaluación en el caso en que la correlación del ambiente compartido era menor que uno. Las características fenotípicas estaban divididas en dos campos: habilidad espacial (comparación de cubos y desarrollo de superficies) y agresión medida a través de dos escalas, la “*Child Behavior Checklist*” (CBCL, Achenbach, 1991) y la “*Conners Parent Rating Scale- Revised Short-Version*” (CPRS-R: S, Conners, 2001). Los resultados de la simulación reflejaron que el SAI no era violado para ninguno de los casos evaluados.

Una nueva forma de medir la igualdad de ambientes, y que se deriva de la aparición de un nuevo diseño de estudio, toma como protagonistas a los hijos de los gemelos. Este nuevo diseño, llamado COT (“*Children of Twins*”), analiza las influencias ambientales y genéticas del niño, comparando su similitud con su padre, con su tío (gemelo de su padre) y con su primo, con quien comparten padre desde un punto de vista genético (Koenig, Jacob, Haber, & Xian, 2010). Se apoya en la especial importancia para evaluar el impacto ambiental de vivir con un padre afectado de determinado problema (p.e., alcoholismo, depresión,...) (D'Onofrio et al., 2003; Jacob et al., 2001; Silberg & Eaves, 2004). La lógica del diseño COT se basa en varios supuestos, uno de ellos estima que existe la misma probabilidad de que se transmitan determinados genes de los padres gemelos a sus respectivos hijos. De esta

forma, tomando un par de gemelos discordantes para un fenotipo dado, solo uno de ellos contribuirá al riesgo ambiental; o dicho de otra forma, solo uno de los niños crecerá en una familia con un padre con problemas. Los niños con el padre afectado tienen la misma probabilidad de riesgo genético que sus primos. Una de las críticas que se pueden realizar es que probablemente los gemelos MZ tienen más contacto que los DZ, y esto puede aumentar el riesgo ambiental de los hijos de MZ, sin embargo varios autores avalan que los resultados estadísticos no encuentran interacción significativa entre cigosidad y alto nivel de contacto entre los gemelos en la predicción de varias medidas de riesgo (Koenig et al., 2010).

Además, entre otras, los estudios de este tipo vienen realizando comparaciones entre cuatro grupos distintos: un grupo en el que el padre era un gemelo afectado, otro grupo donde el padre no estaba afectado pero sí el tío MZ, un tercer grupo idéntico al segundo pero con gemelos DZ, y finalmente un cuarto grupo control donde ni el padre ni el tío (gemelos) estaban afectados (Duncan et al., 2008; Haber, Jacob, & Heath, 2005; Jacob et al., 2003). Respecto al *supuesto de ambientes idénticos*, este tipo de estudios no confunde la cigosidad con diferencias en exposición a riesgo ambiental, datos que apoyan la validez del SAI, (Koenig et al., 2010), al igual que sucede con muchos de los estudios que evalúan esta asunción (Lytton, 1977; Morris-Yates, Andrews, Howie, & Henderson, 1990; Plomin et al., 1976; Xian et al., 2000).

	MZ y DZ	MZ	DZ	MZ y DZ
Padre	Afectado	No afectado	No afectado	No afectado
Tío	No afectado	Afectado	Afectado	No afectado

**Tabla 7.**

## **B.II. CRÍTICAS AL CONCEPTO**

Ya en 1960, el director del “*Mental Research Institute*” de Palo Alto (California), en una revisión sobre la etiología de la esquizofrenia, escribió sobre la inverosimilitud del *supuesto de ambientes idénticos* en los estudios de gemelos (D. Jackson, 1960), ya que, según él, los estudios de gemelos clásicos no registraban adecuadamente las influencias genéticas y ambientales de los rasgos estudiados (p.e., resulta prácticamente imposible llevar a cabo un control ambiental exhaustivo), uno de los principales propósitos de este tipo de investigación. Con posterioridad, otros investigadores han encontrado datos compatibles con una violación del SAI, al menos parcialmente, en relación a la imagen corporal (Wade, Wilkinson, & Ben-Tovim, 2003) o al consumo de tabaco (Tishler & Carey, 2007).

Avanzando en esta línea hay quien, de forma más explícita, ha sugerido un problema general de validez en los estudios de gemelos, criticando especialmente el SAI y denunciando las inferencias sesgadas en sus estimaciones (Joseph, 2002; Pam, Kemker, Ross, & Golden, 1996). Esta línea crítica llega a sostener que, con estos estudios, se ha dado lugar a una aceptación generalizada y equívoca de la presencia de una importante variación genética aditiva en muchos rasgos; lo que tiene profundas implicaciones para futuros estudios de varianza cognitiva y las políticas de intervención basadas en el conocimiento científico (Richardson & Norgate, 2005).

Otros autores se han centrado en el efecto de las experiencias compartidas sobre la personalidad (Rose et al., 1990; Rose et al., 1988). En estos trabajos se tomó como medida de similitud de ambientes un informe de contacto social entre los gemelos con varios niveles: vivir juntos, contacto diario, semanal, mensual o menor frecuencia. Sus resultados apuntan hacia un efecto relevante, tanto de factores genéticos como de la frecuencia de contacto, sobre algunas dimensiones de personalidad (p.e., neuroticismo) y estilos de vida (p.e., consumo de alcohol). Estos autores sugieren que las medidas de similitud deben ayudar a los investigadores a modelar el impacto

ambiental sobre los rasgos de interés; y proponen que sería necesario evaluar, en cada estudio de gemelos realizado, si se cumple el *supuesto de ambientes idénticos*, y no tomarlo como una regla generalizada.

Incluso aspectos ambientales tan tempranos en el desarrollo, como la diferencia en la corionicidad se han utilizado en contra de la asunción de este supuesto. En este caso, se puede pensar que un corion compartido puede dar lugar a mayor similitud entre gemelos. Así, se ha sugerido que los MZ monocoriónicos se parecen más que los MZ dicoriónicos en determinadas habilidades cognitivas, personalidad y riesgo para trastornos psiquiátricos (Prescott et al., 1999). De ser así, en la medida en que el ambiente prenatal afecta a estas características, los estudios de gemelos estarían proporcionando estimaciones sesgadas de las influencias genéticas y ambientales.

En 2002 se llega a hablar de los estudios de gemelos como una forma de pseudociencia (Joseph, 2002). Para ello se argumenta que el *supuesto de ambientes idénticos*, una de las asunciones principales de estos trabajos, no es demostrable. Se discute la técnica de los estudios de “gemelos criados separados” haciendo referencia a su vulnerabilidad y problemas metodológicos. Y se concluye con la idea de que hay pocas razones para creer en los estudios de gemelos, ya que parece haber evidencia de sesgo a favor de las influencias genéticas sobre trastornos mentales y las diferencias en la conducta humana. Algunas de las críticas metodológicas respecto a los gemelos criados separados son las siguientes: sesgo de la muestra hacia gemelos que se parecen más, crianza separada pero en lugares muy similares y por tanto ambiente parecido, crianza inicial conjunta hasta que fueron separados, y sesgo de los investigadores que están a favor de las conclusiones genéticas.

Como ya hemos visto anteriormente, uno de los métodos para evaluar el supuesto que nos ocupa ha sido mediante la estratificación de correlaciones a través de índices de ambiente compartido. Sin embargo, este modelo no se libra tampoco de crítica. Uno de los problemas apuntados respecto a esta forma de evaluación presume que los ambientes relevantes pueden estar influidos por diferencias genéticas, especialmente si para la estratificación se

utiliza la frecuencia de contacto entre los miembros del par. Las simulaciones de este modelo revelan que se puede producir evidencia falsa de grandes efectos ambientales compartidos en algunos estratos, o incluso hacer indicaciones falsas de interacciones genotipo-ambiente. De acuerdo con esto se ha ofrecido la explicación alternativa de que los resultados de tales ensayos pueden, en realidad, ser consistentes con una teoría más sencilla de la función de los factores genéticos en la selección del nicho ambiental que luego se usa en la estratificación (Eaves et al., 2003).

Como resumen, para finalizar, es necesario comentar un estudio que lleva como nombre "*An Investigation of a Measure of Twin's Equal Environments*" (Mitchell et al., 2007). Sus autores denuncian que ninguno de los estudios realizados para evaluar la validez del supuesto ha intentado determinar la invarianza de las medidas de los distintos ítems, ni ha examinado la igualdad subyacente ambiental del rasgo. Pese a la evidencia de que los MZ pueden tener ambientes más similares que los DZ (Loehlin & Nichols, 1976), la invarianza de la medida nunca se ha estudiado, es decir, si el constructo medido es igual para MZ y DZ. También especifican que pocos estudios han evaluado la fiabilidad de estas medidas en el tiempo. Por ello, trataron de investigar las propiedades psicométricas de un autoinforme de ambientes idénticos para gemelos, analizando la estructura factorial, la invarianza de la medición y la fiabilidad test-retest de dicho autoinforme, así como la distribución de los rasgos latentes. Aunque creen encontrar evidencia sobre la violación del *supuesto de ambientes idénticos* finalizan admitiendo que siguen sin tener pruebas contundentes y que se necesita del desarrollo de más investigaciones para llegar a conclusiones más fehacientes.

### **B.III. OTROS ASPECTOS**

En estos momentos en los que se habla de variación epigenética, es normal pensar que aquellos gemelos que provienen del mismo cigoto posean un epigenoma similar. Por tanto, los DZ podrían comenzar su vida con mayores diferencias epigenéticas entre sí, que no estarían relacionadas directamente

con diferencias en su ADN. Aunque esta hipótesis aún no está comprobada se ha realizado una pequeña comparación entre MZ dicoriónicos y monocoriónicos. Se compararon los perfiles de metilación de ADN de células epiteliales bucales y se encontró que tales perfiles eran más similares en los MZ dicoriónicos que en el otro grupo (Kaminsky et al., 2009); algo que podría estar relacionado con la sincronización de la división del cigoto. Aunque aún se requieren estudios sobre este concepto, si se demuestra que los gemelos MZ son más similares que los DZ debido a causas epigenéticas, la heredabilidad de los fenotipos que están epigenéticamente regulados puede estar sobreestimada (van Dongen et al., 2012).

Desde el ámbito de la Sociología también se han producido acercamientos a la Genética de la Conducta ofreciendo una visión particular del problema que nos ocupa. Algunos autores defienden que un problema sociológico central reside en el grado en que la genética y el medio ambiente influyen en el comportamiento humano (Horwitz, Videon, Schmitz, & Davis, 2003b), y apuntan que los estudios de gemelos son un método fundamental en los intentos de desentrañar el papel de las influencias genéticas y ambientales sobre los resultados psicosociales. Por el contrario, otros critican y rechazan frontalmente los estudios de gemelos, sus asunciones y métodos estadísticos, y su aplicación en el campo de la sociología (Freese & Powell, 2003); críticas que han sido rebatidas argumentando que la violación de los supuestos clásicos no está demostrada empíricamente. (Horwitz, Videon, Schmitz, & Davis, 2003a).

En todo caso, los estudios realizados con gemelos en el ámbito sociológico ofrecen su perspectiva particular a la hora de analizar el *supuesto de ambientes idénticos*. Así, existen estudios que indican que los gemelos MZ muestran mayor similitud en base a características sociales (como atractivo físico, tiempo en compañía del otro, superposición de redes de amistad o consumo de alcohol), y apuntan que los estudios de gemelos podrían exagerar la magnitud de las influencias genéticas porque algunas similitudes comportamentales entre los MZ, en comparación con los DZ, derivarían de las influencias sociales (Horwitz et al., 2003b).

## C. REPRESENTATIVIDAD DE UN REGISTRO DE GEMELOS

La tercera característica clave de un registro de gemelos, necesaria para dar validez a los resultados obtenidos, es la *representatividad*. En muchos campos de estudio una pregunta común es si la muestra o las muestras realmente son un reflejo de la población de interés. La representatividad tiene una relación directa con la capacidad de generalización de los resultados y, por tanto, con la utilidad y aplicabilidad de las conclusiones alcanzadas. Sin embargo, aunque la importancia de este concepto está clara, no siempre está tan claro cómo conseguirlo. Antes de intentar definir el concepto que nos ocupa es oportuno hacer una breve distinción entre estadística descriptiva e inferencial.

La estadística descriptiva es aquella rama de la Estadística que se ocupa de sintetizar los datos observados en la realidad con el objeto de detectar estructuras subyacentes y aumentar la comprensión sobre los mismos. La estadística inferencial, por su parte, nos permitirá formular un enunciado de carácter probabilístico (llegando a una conclusión acerca de la población a partir de una muestra). Para realizar una adecuada inferencia es imprescindible que se realice una correcta selección de la muestra. Si la muestra está adecuadamente seleccionada y es *representativa de la población*, los resultados alcanzados a través del análisis de datos podrán hacerse extensibles a la población de referencia (Solanas, Salafranca, Fauquet, & Núñez, 2005). La estadística descriptiva se limitará a obtener conclusiones respecto a las unidades de análisis con las que esté trabajando, constituyan éstas una muestra o una población, pero en ningún momento perseguirá extrapolar estos resultados a otros individuos distintos de aquellos que está analizando. La estadística inferencial, por el contrario, busca establecer afirmaciones generales a partir de los datos obtenidos en una muestra; es decir, a través de los resultados obtenidos en un grupo de individuos pretende llegar a conclusiones acerca de cómo se comportan una o más variables en la población (Blair & Taylor, 2008).

La representatividad, por tanto, es un concepto fundamental en el trabajo científico. Para la EPA (Agencia de Protección Ambiental de EEUU) la representatividad es uno de los parámetros de precisión, exactitud, exhaustividad y poder de comparación descritos en su “*Data Quality Objectives for Remedial Response Activities: Development Process*”, de 1987. Este documento define la representatividad de la siguiente forma:

▪ *La representatividad expresa el grado en el que los datos de una muestra encarnan con exactitud y precisión una característica de una población, las variaciones de los parámetros en un punto de muestreo, o una condición ambiental. Es un parámetro cualitativo que está muy relacionado con el adecuado diseño del programa de muestreo. El criterio de representatividad se satisface asegurándose que las muestras se seleccionan de las localizaciones adecuadas, así como un número suficiente de casos. Esto se lleva a cabo por medio de técnicas y criterios de muestreo específicos (EPA, 1987).*

El concepto de representatividad se refiere también a un cálculo probabilístico. El principal criterio para que determinadas observaciones se puedan considerar aplicables, más allá del conjunto concreto de personas observadas, consiste en la selección aleatoria de éstas. Si las personas observadas (muestra) se han extraído de manera aleatoria de un determinado universo de estudio, se podrá calcular la probabilidad de que las observaciones obtenidas constituyan un fiel reflejo de la situación, no sólo de éstas sino también de aquél (Pérez-Yruela & Rincken, 2005).

Según Badii, el concepto de la representatividad en estadística indica si la muestra o las muestras (Badii & Castillo, 2009) representan una misma población. Para verificar esta noción se toman en cuenta dos factores. Primero hemos de ver si se trata de una, dos o más de dos muestras, y segundo escoger el parámetro poblacional bajo estudio (media o varianza). En base a la combinación de estos dos factores tendremos una serie de modelos distintos para poder verificar o constatar la representatividad (Badii, Guillen, & Abreu, 2010).

Uno de los objetivos de los registros de gemelos, por el propio hecho de ser un registro y no una mera muestra de conveniencia, consiste en ser representativo de la población general, y que los resultados obtenidos a partir de sus datos puedan extrapolarse a ésta. El RGM, por supuesto, comparte este objetivo.

Como ya se ha dicho, los estudios clásicos de gemelos son el método más popular para evaluar la contribución relativa de factores genéticos y ambientales a rasgos en población humana (Evans & Martin, 2000), considerándose a veces, “el experimento perfecto natural” para la investigación de la etiología de las enfermedades complejas (Andrew et al., 2001). Pero como también hemos visto anteriormente, algunos críticos exponen que varios supuestos del método no están justificados, y por tanto los resultados son engañosos, y sugieren que los estudios de gemelos tienen varios obstáculos serios que merman la validez de sus resultados. Otros autores más cautelosos, entienden que estas asunciones deben ser empíricamente testadas si los resultados quieren extrapolarse a la población general (Kendler et al., 1993; Kyvik, 2000). En este sentido, se hace hincapié en la importancia de que las muestras de gemelos sean representativas de la población general (Kaprio et al., 1987; Strachan, 2000), considerando la posibilidad de diferencias significativas entre gemelos y no gemelos y atendiendo a los posibles sesgos de reclutamiento de los voluntarios, debido a la edad, sexo, cigosidad, salud o educación (Lykken, McGue, & Tellegen, 1987; Lykken, Tellegen, & DeRubeis, 1978; Mack, Deapen, & Hamilton, 2000; Phillips, 1993).

Son muchos y de diversa índole los trabajos que han intentado dar respuesta a la pregunta de si los resultados de los estudios de gemelos son extrapolables a la población general, es decir, si son representativos de ésta. La revisión de estos estudios nos permite clasificarlos de acuerdo a la forma de medir la representatividad. El método más utilizado ha sido la comparación de las muestras de gemelos con la población de referencia, bien estudiando posibles peculiaridades en el desarrollo fetal que pudieran afectar a caracteres postnatales, o bien comparando las frecuencias de variables seleccionadas (p.e., sociodemográficas, antropométricas, o prevalencia de enfermedades).

Adicionalmente, también se ha utilizado la distribución de gemelos en el territorio geográfico, y la comparación y análisis de la tasa de respuesta (Cockburn, Hamilton, Zadnick, Cozen, & Mack, 2001; van Jaarsveld, Johnson, Llewellyn, & Wardle, 2010).

## **C.I. EVALUACIÓN A TRAVÉS DE LA COMPARACIÓN CON POBLACIÓN DE**

### **REFERENCIA**

***Diferencias en el desarrollo fetal.*** Existe la posibilidad de que un embarazo múltiple presente peculiaridades que afecten al desarrollo de caracteres postnatales. Las condiciones del ambiente intrauterino, obviamente, no son las mismas que en un embarazo único, y éstas podrían afectar al desarrollo temprano de la pareja gemelar, o incluso producir diferencias en el desarrollo individual de cada embrión. Dentro de esta perspectiva se enmarca la “*Hipótesis de los orígenes fetales*”, que sugiere que la desnutrición fetal en la mitad final de la gestación, producida por la necesidad de compartir recursos o por las diferentes condiciones de las membranas, puede desembocar en diversos trastornos, como enfermedad metabólica y cardíaca (Phillips, Davies, & Robinson, 2001). Esta idea surge de la supuesta evidencia de que un crecimiento subóptimo (indicado por el bajo peso al nacer) está relacionado con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular adulta, incremento del riesgo de diabetes tipo II, hipertensión arterial y síndrome metabólico (Barker, 1998). La adaptación a un aporte limitado de nutrientes que muchos fetos tendrían que realizar, produciría un cambio permanente en su estructura y metabolismo endocrinos, con las consecuencias de salud mencionadas. Sin embargo esta idea rápidamente fue puesta en entredicho, y aunque se acepta un crecimiento fetal más lento para los gemelos de alrededor de 30 semanas de gestación, los gemelos bien desarrollados no difieren tanto de los no gemelos como se creía (Min et al., 2000).

En todo caso, estas diferencias en el desarrollo fetal, de tener un efecto duradero, se terminarían plasmando en diferencias fenotípicas entre los individuos nacidos de parto único y aquellos nacidos en partos gemelares. Estas posibles diferencias se revisan a continuación.

**Comparación de frecuencias fenotípicas.** La comparación de los resultados obtenidos en los estudios de gemelos con los de bases de datos generales, o estudios con muestras representativas de referencia, es el método que cuenta con más trabajos. Con esto podemos suponer que, para los investigadores, es la forma más eficaz de estimar la representatividad de su registro. Sociodemográficas, antropométricas, de habilidades y prevalencia de enfermedades son las variables más utilizadas para este tipo de estudios, como ya se ha dicho anteriormente.

En cuanto a los **datos antropométricos**, se ha sugerido la influencia negativa del bajo peso al nacer en algunos de éstos (Fledelius, 1982). Existen estudios que apuntan a la posibilidad de efectos duraderos del ambiente fetal sobre el tamaño corporal. Por ejemplo, Pietilainen et al., encontraron que aquellos que tuvieron mayor peso al nacer fueron más altos y fuertes en la edad adulta, aunque los más largos habían terminado siendo más altos pero no más fuertes (Pietilainen, Kaprio, Rasanen, Rissanen, & Rose, 2002). Por otro lado, en un estudio sobre heredabilidad del tamaño corporal y fuerza en edad adulta (Silventoinen, Magnusson, Tynelius, Kaprio, & Rasmussen, 2008) encontraron más variación en sujetos no gemelos que en gemelos, llegando a la conclusión de que era posible que esta diferencia se debiese a falta de participación; haciendo hincapié en que esto podría haber influido en las estimaciones de heredabilidad de algunos estudios de gemelos. Sin embargo, en otro trabajo donde también se medía el tamaño corporal, esta vez en adolescentes (Estourgie-van Burk, Bartels, Boomsma, & Deleamarre-van de Waal, 2010) y se comparaba con el de hermanos no gemelos y población general, los gemelos alcanzaron una altura final normal comparada con las poblaciones citadas, no encontrando diferencias tampoco en el índice de masa corporal.

Respecto al tema de la *inteligencia*, ya en 1932 (Day, 1932) aparecen datos en los que se sugiere una menor capacidad cognitiva entre nacidos en partos múltiples, concretándose en un descenso de 10 puntos en el coeficiente intelectual de los gemelos. En 1970 se publica un estudio (Record, McKeown, & Edwards, 1970) donde se habla de las deficiencias de los gemelos, en concreto en razonamiento verbal, respecto a los no gemelos. Aunque con algunas limitaciones metodológicas, ya en este siglo, se ha publicado otro trabajo, con niños de 7 y 9 años nacidos en la década de los 50, que también obtiene resultados de menor CI en gemelos, que no podían ser explicados por diferencias socioeconómicas, maternas, ni sesgos de reclutamiento (Ronalds, De Stavola, & Leon, 2005). Por último, recientemente, otros estudios llegan a una conclusión similar. Eriksen et al., analizando gemelos de entre 18 y 20 años, nacidos en Noruega entre 1967 y 1984, encontraron que el CI de los gemelos era más bajo que el de la población no gemela (diferencia de un 11% de una desviación estándar); resultados que no podían ser explicados por diferencias socioeconómicas, maternas o sesgos de reclutamiento (Eriksen, Sundet, & Tambs, 2012). Por su parte, otra investigación informa de diferencias de CI entre gemelos y no gemelos de edades entre 5 y 25 años, a favor de los segundos (Segal, 2012). Este tipo de trabajos se relacionan con la “*Hipótesis de orígenes fetales*”, mencionada anteriormente, que concibe dificultades en el desarrollo de los gemelos debido a la naturaleza de su gestación. Pero, aunque estos estudios reportan diferencias en inteligencia, determinados autores los critican especificando la existencia de dos inconvenientes muy importantes: la edad de los gemelos en el momento de la evaluación, y la comparación de los gemelos con muestras de referencia no relacionadas genéticamente con ellos. Así, existen estudios que muestran que los posibles déficits cognitivos en gemelos desaparecen a partir de los 6-8 años (Wilson, 1974, 1975, 1979), de lo que se concluye que la comparación de gemelos con población no gemela en edades tempranas, puede dar lugar a resultados de limitada fiabilidad. Respecto al segundo de los inconvenientes, los hermanos de los gemelos parecen ser el grupo control ideal ya que comparten antecedentes genéticos y los primeros entornos familiares son muy similares, por lo que las diferencias entre ambos grupos en inteligencia sí podrían deberse al embarazo múltiple y

sus características. En un trabajo que salva esos dos inconvenientes (Posthuma, De Geus, Bleichrodt, & Boomsma, 2000) no se encontraron diferencias entre gemelos adultos y sus hermanos no gemelos (media de edad de 40 años). Para estos autores, los estudios de gemelos proporcionan estimaciones fiables de las habilidades cognitivas y pueden generalizarse a la población general. Estos resultados están muy cercanos a los derivados del trabajo de Kallman en los años 50, que utilizó gemelos de 60-89 años y un grupo control comparable (Kallman, Feingold, & Bondy, 1951).

Relacionado con el tema anterior se encuentra el **logro y rendimiento académico**. En una investigación holandesa donde se comparaba población femenina adulta (C. C. Cohen, Van Goozen, Orlebeke, Buitelaar, & Cohen-Kettenis, 2002) no se encontraron diferencias en los logros educativos de la población gemela y la general. Resultados similares se encontraron en adolescentes de 15-16 años nacidos entre 1986-88 en cuanto a nivel académico (Christensen et al., 2006). Además se advertía que el peso al nacer tenía un mínimo efecto sobre el rendimiento académico, aunque sí admitía que un muy bajo peso al nacer podía predecir un menor logro académico en la adolescencia, tanto en gemelos como no gemelos.

Los trabajos de **lateralidad** fueron revisados a principios de los 80 (McManus, 1980) llegando a la conclusión de que la incidencia de zurdos era la misma en MZ, DZ y no gemelos, exponiendo la idea de que los gemelos no mostraban estar sujetos a factores especiales que modificaran su lateralidad. Sin embargo existen estudios posteriores (Coren & Previc, 1996) que sitúan la incidencia de zurdos en la población de gemelos entre el 15 y 18%, aproximadamente el doble que en el caso de los no gemelos. En un reciente trabajo donde se observa una relación positiva entre nivel cognitivo y peso al nacer dentro del par de MZ (Segal, 2012), la autora explica este hecho en base a un trabajo anterior (Segal, 1989) en el que la relación de bajo peso al nacer y lateralidad izquierda dentro del par MZ (un 25% de MZ tienen una lateralidad discordante) predecía un menor coeficiente de inteligencia, relacionado con eventos patológicos prenatales.

En relación al desarrollo del *lenguaje*, la mayoría de los trabajos coinciden en respaldar un cierto retraso de los gemelos en esta capacidad. Ya en 1932 aparecen resultados tras la comparación de gemelos y no gemelos de edades comprendidas entre los 2 y 5 años (Day, 1932) que resaltan un retraso del lenguaje de los gemelos que, según este trabajo, se incrementa con la edad. Estas deficiencias se podrían explicar a través del diferente discurso que la madre hace según se encuentre ante gemelos o un no gemelo, observando que éstos últimos hablaban más, se dirigían a más declaraciones de las madres y combinaban más frases (Conway, Lytton, & Pysh, 1980). También podría deberse a la diferencia de relación madre-hijo (diádica o triádica) (Tomasello, Mannle, & A, 1986), y es que aunque las madres de los gemelos interactuaban tanto con ellos como las madres de hijo único, el gemelo recibía menos discurso directo, y menores períodos de atención y conversación. Estas diferencias se siguen observando en trabajos posteriores en los que se encuentra un desarrollo retrasado del lenguaje que se acentúa conforme se incrementa la edad del niño en sus primeros años de vida (Rutter, Thorpe, Greenwood, Northstone, & Golding, 2003).

La posible diferencia de la *personalidad* en los gemelos también ha sido estudiada. Un estudio del Registro de Gemelos de Minnesota con 12971 sujetos (Johnson, Krueger, Bouchard, & McGue, 2002), gemelos y familiares, concluyó que no había diferencias sistemáticas de personalidad entre ambos grupos, haciendo referencia también a una moderada influencia genética en este tipo de rasgos.

Las *características personales y demográficas* también han sido objeto de estudio. Uno de los trabajos más importantes en este sentido consistió en el seguimiento de una cohorte de gemelos de California nacidos entre 1908 y 1982, con una muestra final de 256616 individuos (Cockburn et al., 2001). Este grupo de investigación venía realizando estudios sobre cáncer en muestras de gemelos enfermos y se plantearon hasta qué punto podían estar seguros de que sus muestras eran representativas de la población general (Mack et al., 2000). Su forma de medir la representatividad consistió en la comparación de su cohorte de gemelos con las bases de datos generales de California,

encontrando que éstas eran similares en raza, edad, sexo y distribución residencial. En el caso del estudio “*Gemini*” (van Jaarsveld et al., 2010), donde se estudia la representatividad de tres formas diferentes, la población de gemelos era comparable con estadísticas nacionales en sexo, cigosidad, edad gestacional y peso al nacer.

La **prevalencia de enfermedades** ha sido la cuestión más desarrollada a la hora de evaluar la representatividad de los gemelos. Las variables seleccionadas para estas evaluaciones han ido desde problemas de visión, hasta los distintos tipos de cáncer, pasando por problemas relacionados con el alcohol, cardiovasculares, diabetes tipo II, presión sanguínea, morbilidad, parálisis cerebral, trastornos y problemas infantiles, emocionales, conductuales y psiquiátricos, incluyendo, además, mortalidad y suicidio.

Como ya se ha comentado antes, la “*Hipótesis de orígenes fetales*” sugería una mayor prevalencia de **enfermedad cardiovascular** en gemelos adultos. Un estudio sobre bajo peso al nacer y enfermedad isquémica (Vagero & Leon, 1994) sugiere que la influencia posnatal puede ser tan importante como la prenatal en la producción de algún efecto sobre este tipo de dolencia, además de que no parecía claro que el retraso en el crecimiento experimentado en el útero, en gemelos, contribuyera a un riesgo para la enfermedad en adultos. Esta interpretación es apoyada por los resultados de un estudio de mortalidad cardiovascular (Christensen et al., 2001) que comparaba gemelos y población normal. Sin embargo esta concepción no es compartida por los resultados de un estudio de individuos nacidos en la década de los 50 (Lawlor, Ronalds, Clark, Smith, & Leon, 2005) donde se relaciona inversamente peso al nacer con enfermedad coronaria y accidentes cardiovasculares. Datos similares fueron encontrados en un estudio de gemelos discordantes para este tipo de enfermedad (Oberg, Cnattingius, Sandin, Lichtenstein, & Iliadou, 2011).

Otro de los problemas sugeridos en la hipótesis mencionada anteriormente es la **hipertensión**, encontrando resultados que la avalan en un estudio del “*Registro de gemelos adultos del St Thomas UK*” (Poulter, Chang, MacGregor, Snieder, & Spector, 1999), en el que encuentran diferencias de

presión sanguínea y bajo peso al nacer entre gemelos y no gemelos, explicándolas como el resultado de un crecimiento intrauterino retardado debido a la disfunción placentaria que sucede en embarazos múltiples. Esta idea es apoyada por un estudio que relaciona los partos prematuros con la presión arterial alta en hombres jóvenes (Johansson et al., 2005). Sin embargo, estas conclusiones no concuerdan con la de dos estudios que afirman no encontrar diferencias en la presión sanguínea de gemelos y no gemelos (de Geus, Posthuma, Ijzerman, & Boomsma, 2001), y donde el tamaño al nacer en gemelos no predecía la presión arterial en la edad adulta (Baird et al., 2001). Estos dos últimos estudios defienden que las estimaciones de la contribución genética y ambiental de la presión sanguínea derivada de estudios de gemelos no parecen estar sesgada y puede ser generalizada a población no gemela.

Se ha sugerido que el **cáncer** de testículos y mama están asociados con la exposición a estrógenos y otras hormonas en el útero (Cerhan et al., 2000; Hsieh et al., 1992). Parece que los embarazos gemelares tienen mayores niveles hormonales que los simples, pudiendo ser mayores en DZ que en MZ (Swerdlow, De Stavola, Swanwick, & Maconochie, 1997). En un estudio con 46767 miembros del “*Registro de Gemelos de Suecia*” y población general (Braun, Ahlbom, Floderus, Brinton, & Hoover, 1995) se encontró un exceso de cáncer testicular en DZ de edad avanzada, y una elevada y sustancial incidencia de cáncer de mama en la mujeres DZ de entre 20 y 29 años; no encontrándose diferencias en los otros grupos de edad o cigosidad. En estudios posteriores se ha encontrado incluso un riesgo de malignidad reducido en los gemelos para el total de los tumores (Iversen, Tretli, & Kringlen, 2001; Verkasalo, Kaprio, Koskenvuo, & Pukkala, 1999). En un estudio exhaustivo que utilizó la base de datos de cáncer sueca (10,2 millones de individuos entre 0 y 70 años), en la que se encontraron 69654 pares de gemelos (Hemminki & Chen, 2005), se halló que el riesgo total de cáncer en éstos era igual al riesgo de los no gemelos, con algunas excepciones como el de mama o testículo; llegando a la conclusión de que ser gemelo no es un factor de riesgo para esta enfermedad.

En el caso de la **diabetes** la “*Hipótesis de orígenes fetales*” sugiere que un bajo peso al nacer estará relacionado con la diabetes tipo II en la edad adulta. Como en casi todos los factores estudiados, nos encontramos con estudios, y autores, que apoyan (Baird et al., 2001) y rechazan (Tuya, Mutch, Broom, Campbell, & McNeill, 2003) la idea de que las diferencias en peso al nacer entre gemelos y no gemelos estén relacionadas con diferencias adultas de tolerancia a la glucosa.

Respecto al problema de la **parálisis cerebral** podemos resumir algunos de los hallazgos derivados de diversos estudios. En un trabajo que intenta relacionar este problema con los nacimientos múltiples (Pharoah & Cooke, 1996) se llega a la conclusión de que los bebés de embarazos múltiples tienen mayor riesgo de parálisis cerebral, pero sólo si se comparaban los bebés de más de 2500 gr., sin encontrar diferencias entre gemelos y no gemelos cuando el peso era menor. En otro trabajo sobre mortalidad y parálisis cerebral en gemelos (Scher et al., 2002) se encontraron resultados como que los gemelos tenían cinco veces más riesgo de muerte fetal, siete más de muerte neonatal, y cuatro más de parálisis cerebral. Sin embargo, en los bebés que pesaban menos de 2500 gr. los gemelos tenían menor prevalencia de mortalidad y parálisis cerebral. En otro estudio, donde además se estudiaban los factores de riesgo de la parálisis cerebral (Bonellie, Currie, & Chalmers, 2005), se concluyó que la prevalencia de la enfermedad era mayor en gemelos que en no gemelos, siendo factores de riesgo generales el bajo peso al nacer, ser prematuros y el sexo masculino. Además este trabajo también exponía que la tipología de la parálisis cerebral difería entre gemelos y no gemelos. Respecto al riesgo de parálisis cerebral hay otro trabajo, más reciente, que afirma que es cinco veces mayor en gemelos (Pharoah, 2006).

Algunos de estos estudios comparativos han versado sobre la **función visual y los errores de refracción**. Algunos trabajos ofrecen resultados que niegan la existencia de diferencias entre la población gemela y no gemela en estos aspectos (Fledelius, 1982; Hur, Zheng, Huang, Ding, & He, 2009; Saw et al., 2004), pero hay trabajos que apuntan la idea de que los gemelos no son representativos para todas las medidas de biometría ocular (Sanfilippo et al.,

2011), y consecuentemente sugieren precaución al extrapolar los datos de heredabilidad y otros estudios genéticos.

También se ha trabajado, dentro de este tipo de investigación, en trastornos y enfermedades de índole psicológica. En el caso de los **trastornos infantiles emocionales y/o conductuales** se compara a gemelos y no gemelos en demografía, diagnóstico y síntomas asociados (Simonoff, 1992), y aunque se estima una leve sobrerrepresentación de los trastornos de conducta en gemelos, se apoya la idea de la representatividad de los estudios de gemelos en muestras psiquiátricas infantiles. En un trabajo que compara los problemas conductuales de niños de 2-3 años (van den Oord, Koot, Boomsma, Verhulst, & Orlebeke, 1995) se indica que el nivel de problemas de conducta era comparable entre ambas poblaciones; resultados muy similares a otro que evalúa este tipo de problemas a través de información de padres, profesores y de los propios niños de 7 años (Moilanen et al., 1999). Levy et al., evaluaron la presencia de diversos trastornos, como TDAH, el trastorno negativista desafiante, la conducta disocial, ansiedad por separación, y problemas de habla y lectura (Levy, Hay, McLaughlin, Wood, & Waldman, 1996). Únicamente encontraron diferencias significativas en el TDAH, explicables, según ellos, por el bajo peso al nacer y la edad gestacional. En otra investigación sobre problemas externalizantes (hiperactividad-impulsividad, falta de atención y agresividad) e internalizantes (síntomas depresivos y ansiedad social) (Pulkkinen, Vaalamo, Hietala, Kaprio, & Rose, 2003) no se encontraron pruebas de que los gemelos difirieran de los no gemelos. Aunque sí sugiere que los primeros tienen un entorno de desarrollo positivo para el comportamiento socioemocional, sobre todo los de distinto sexo. Los resultados a favor de la comparación entre ambos tipos de muestra en este tipo de aspectos también aparece en edades adultas, apuntándose a la similitud de los niveles y variabilidad de síntomas psiquiátricos entre ambas poblaciones (Kendler, Martin, Heath, & Eaves, 1995).

La **morbilidad general y mortalidad** también han sido objeto de comparación entre población gemela y no gemela. Un estudio que analizaba la mortalidad según la edad gestacional (Cheung, Yip, & Karlberg, 2000) mostró que los

gemelos nacidos entre las 29-37 semanas tuvieron menor mortalidad que los no gemelos de esa edad, sin embargo los gemelos nacidos con mayor edad gestacional tuvieron mayor mortalidad, siendo una mayor edad gestacional más ventajosa para los no gemelos. Algunos autores encuentran resultados en los que la incidencia de mortalidad en gemelos siempre es mayor que en no gemelos (Christensen, Vaupel, Holm, & Yashin, 1995; Kiely, 1990; Rydhstroem & Heraib, 2001), concluyendo que es debido a los problemas intrauterinos padecidos en las gestaciones múltiples y el bajo peso al nacer. Estas conclusiones son contrarias a las de otros estudios que no encuentran diferencias de morbilidad adulta y mortalidad en las etapas pre y perinatales (Garite, Clark, Elliott, & Thorp, 2004; Oberg et al., 2012; Phillips et al., 2001) . Otro estudio interesante compara las poblaciones en relación a la reproducción asistida (Helmerhorst, Perquin, Donker, & Keirse, 2004). Los resultados de este trabajo indican que los embarazos simples en reproducción asistida tienen un resultado perinatal peor que los no asistidos. Sin embargo, en los múltiples, la mortalidad perinatal es sobre un 40% menor después de concepción asistida, comparado con la natural. En un meta-análisis de la relación entre peso al nacer y mortalidad adulta (Risnes et al., 2011) los resultados muestran una inversa, pero moderada, asociación entre estas dos variables, y una gran asociación inversa con mortalidad cardiovascular. En el caso de los hombres, un gran peso al nacer fue asociado fuertemente con un incremento en el riesgo de muerte por cáncer. Estos últimos hallazgos hacen sugerir a este autor que el peso al nacer puede ser un indicador de procesos que influyen en la salud a largo plazo.

Otros temas que han ocupado menos páginas de revistas científicas, pero que son dignos de mencionar, han sido: el **suicidio** (Tomassini, Juel, Holm, Skytthe, & Christensen, 2003), con un menor riesgo en gemelos; la **menarquía** (Fledelius, 1982), sin diferencias significativas y no asociación con bajo peso al nacer; **malformaciones** (Doyle, Beral, Botting, & Wale, 1991), con datos poco concluyentes que apuntan a diferencias de incidencia según el tipo; **desarrollo cerebral** (volumen de materia gris y blanca total en los distintos lóbulos cerebrales, de núcleo caudado, ventrículos laterales y área del cuerpo calloso)

(Lenroot et al., 2007), sin diferencias significativas a pesar del mayor número de eventos adversos perinatales en gemelos; e incluso **consumo/abuso de alcohol** (Svikis & Pickens, 1991), resultando comparables las poblaciones de gemelos y no gemelos.

Para terminar este apartado, se hace necesario mencionar un trabajo que lleva inserto en su título si los gemelos y los no gemelos son comparables: “*Are twins and singletons comparable? A study of disease-related and lifestyle characteristics in adult women*” Este estudio realiza por primera vez una comparación sistemática entre las dos poblaciones, incluyendo grupos de edad adulta, utilizando métodos similares, y una cantidad de variables importante de diversa índole (Andrew et al., 2001). Estos autores compararon la prevalencia de enfermedades y características de estilos de vida entre gemelos y población normal, sin encontrar diferencias significativas en densidad ósea, osteoporosis, presión sanguínea, tensión arterial, consumo de drogas, altura, historia de histerectomía y ovariectomía, estado menopáusico, consumo de alcohol y tabaco. De todo esto concluyó que los resultados de los estudios de gemelos pueden ser generalizados a la población general para estas medidas y enfermedades. A pesar de ello, reconocen la posibilidad de que exista sesgo en los estudios de gemelos. Estos problemas están bien documentados y constituyen una continua fuente de preocupación en la interpretación de los resultados. Respecto a la “*Hipótesis de los orígenes fetales*” sus resultados sugieren que las diferencias de peso al nacer entre gemelos y no gemelos no son suficientemente grandes para traducirse en diferencias importantes en la prevalencia de enfermedades o en la distribución de rasgos relacionados con éstas.

En este sentido, y tras exponer la cantidad de estudios que avalan o no la “*Hipótesis de los orígenes fetales*”, Phillips concluye (Phillips et al., 2001) que, si bien se han seguido dos tipos de diseño para examinarla (determinar si ser gemelo *per se* está relacionado con mayor prevalencia de enfermedad, o si la diferencia en crecimiento fetal en gemelos está asociada con diferencias a largo plazo) los resultados no han sido concluyentes. Hay una pequeña evidencia de que los gemelos pueden tener un incremento de la co-morbilidad

y mortalidad. Sin embargo, estudios de seguimiento de diferencias de crecimiento entre pares de gemelos han producido resultados contradictorios, encontrando unos sí y otros no, evidencia de que las diferencias de peso al nacer entre pares de gemelos correlacionan con resultados adultos. Estos datos contrastan con la fuerte y consistente evidencia que vincula un pequeño tamaño al nacer con los problemas adultos en no gemelos. Una posible explicación sugiere que hay mecanismos que operan para restringir el crecimiento fetal, con mayor influencia en gemelos, y que estos factores no están relacionados con mayor prevalencia de enfermedad adulta (Blickstein, Goldman, & Mazkereth, 2000; Phillips et al., 1998; Reynolds et al., 2001). Otra posible explicación de las diferencias de peso intrapar pueden deberse a la interacción intrauterina entre los gemelos (Boklage, 1985; Dempsey, Townsend, & Richards, 1999; McFadden, 1993; Resnick, Gottesman, & McGue, 1993).

## **C.II. OTROS TIPOS DE EVALUACIÓN DE LA REPRESENTATIVIDAD**

La posibilidad de sesgo en los estudios de gemelos está documentada y constituye una continua fuente de preocupación y crítica en la interpretación de los resultados (Spector, Snieder, & MacGregor, 2000). Sesgos comunes pueden aparecer con el uso de voluntarios (Kyvik, 2000; Strachan, 2000), realización de estudios en grupos ocupacionales (McMichael, 1976), seleccionando sujetos procedentes de localizaciones específicas (Romanov, Koskenvuo, Kaprio, Sarna, & Heikkila, 1990) o incluso procedentes del propio método en sí. En *estudios de voluntarios* se ha sugerido que los DZ y gemelos varones pueden ser menos representativos de sus respectivas poblaciones, que las mujeres y pares MZ. Se ha encontrado que las tasas de respuesta parecían estar asociadas con determinados rasgos de los gemelos (Lykken et al., 1978), y por ello DZ y varones tendían a ser más homogéneos. Este sesgo se relacionaría con una menor varianza inter-pares y resultaría en una subestimación de la verdadera correlación intraclase en la población de DZ, y por tanto en una sobreestimación de la heredabilidad del rasgo bajo estudio.

Este sesgo parece producirse más frecuentemente en gemelos con determinadas enfermedades, teniendo menor impacto en gemelos sanos (Andrew et al., 2001).

Otro sesgo de muestreo puede surgir a partir de la **falta de participación de gemelos o falta de cooperación**. En un estudio estadounidense sobre consumo de alcohol (Heath et al., 2002), en el que los pares de gemelos fueron identificados a partir de registros de nacimiento y datos censales, se encontró menos de un 6% de negativa a la participación, estipulando unos errores de muestreo mínimos. Se concluyó que el trabajo de localización a través de actas de nacimiento es la mejor forma de determinar una muestra de gemelos, pudiendo determinar sesgos de localización específicos. Otros factores que pueden influir en la colaboración de los voluntarios, y así minimizar este posible sesgo, son el tipo de colaboración requerida, longitud de pruebas y cuestionarios, número y tipo de contactos de seguimiento, características de los posibles participantes y las del personal de contacto; siendo necesario contemplar todo esto a la hora de planificar un estudio de gemelos (Hansen, Alessandri, Croft, Burton, & de Klerk, 2004). En posibles estudios gerontológicos, el usual requerimiento de que ambos miembros del par estén vivos puede sesgar la representatividad debido a la mortalidad. Los resultados de uno de estos estudios (Simmons et al., 1997) sugerían que los pares completos que sobrevivían son similares a la población normal. Estos hallazgos apoyan la idea de la generalización de los estudios de gemelos para la comprensión de las influencias genéticas y ambientales sobre el envejecimiento, la salud y el comportamiento en la vejez.

Los **métodos de localización** pueden suponer una importante fuente de sesgo debido a la posibilidad de no identificar adecuadamente a los posibles gemelos, lo que, evidentemente, impide su localización y contacto. En una investigación que buscaba gemelos norteamericanos, con determinada enfermedad crónica (Mack et al., 2000), los investigadores pusieron anuncios en periódicos de toda América del Norte, consiguiendo la participación de 17245 pares. Tras los análisis estadísticos pertinentes se llegó a la conclusión de que este tipo de publicidad ofrecía un método útil de identificación de pares de gemelos. Otro grupo de investigadores (Mathy, Schillace, Coleman, &

Berquist, 2002) se planteó la localización de la muestra de difícil acceso y poco representativa de la población general (i.e., mujeres homosexuales) a través de internet. Esta estrategia permitió un mejor acceso a esta población, mejorando la localización de mujeres con bajo nivel socioeconómico, población rural, etc. En este trabajo se encontró una alta robustez (significativa) de la representatividad de la población general de EEUU, con menos educación, ingresos más bajos, y un amplio espectro de diversidad étnica. Las muestras fueron igualmente eficaces en la representación de la distribución de la población con residencia urbana y rural.

## D. ESTADO DE LA CUESTIÓN: CONCLUSIONES

Tras la revisión efectuada se identifican tres cuestiones clave que dan validez a los resultados de los estudios derivados de los Registros de Gemelos: la determinación correcta de la *cigosidad*, el *supuesto de ambientes idénticos* y la *representatividad* de las muestras. Los críticos de los estudios derivados de estos recursos de investigación buscan en estos aspectos la posibilidad de invalidarlos.

1. El método de determinación y selección de gemelos es crucial para los estudios de gemelos de base poblacional, ya que los análisis de los datos se hacen en función de esta clasificación. La determinación de la cigosidad (MZ vs. DZ) y el grado en que comparten membranas (corionicidad y amnionicidad) es esencial en todos los estudios de los nacimientos múltiples.

Respecto a las formas de determinar la cigosidad nos encontramos con métodos tan evidentes como la comparación del ADN, pasando por pruebas de

ultrasonografía, tecnología de huellas dactilares, ecografía y examen de membranas fetales, hasta llegar al cuestionario de cigosidad.

Cuando nos encontramos con grandes cohortes de gemelos, como es el caso de los Registros de Gemelos, es necesario optar por un método eficaz, pero sin olvidar el aspecto económico y el modo de contacto. Teniendo en cuenta estas consideraciones, el cuestionario de cigosidad se convierte en el método más utilizado. Su aplicación resulta sencilla, económica, y los errores de clasificación resultan aceptables. En la mayoría de los casos, se consigue una clasificación correcta por encima del 95% de los sujetos, independientemente de la edad de la pareja. El abaratamiento de costes de técnicas moleculares y la mayor accesibilidad a los gemelos puede hacer inclinar la balanza en un futuro hacia técnicas moleculares de mayor exactitud pero, mientras tanto, el cuestionario de cigosidad resulta una herramienta válida para establecer la tipología de las parejas registradas.

Casi todos los cuestionarios cuentan con los mismos tipos de ítems. Un bloque que pretende evaluar la similitud física existente en determinados rasgos durante la niñez, sobre todo faciales, como color de ojos, pelo y tono de piel. Un segundo bloque que intenta determinar hasta qué punto los dos miembros de la pareja eran confundidos en la infancia, por familiares o conocidos con distinto grado de cercanía (padres, profesores, etc.). En algunos casos se puede reducir a una única pregunta respecto a si eran idénticos cuando eran niños y que, por sí sola, tiene una alta proporción de aciertos de clasificación.

2. El *supuesto de ambientes idénticos* (SAI) asume que el parecido debido a causas ambientales es aproximadamente el mismo para ambos tipos de gemelos, al ser criados en la misma familia y periodo temporal.

La evaluación de este supuesto se ha llevado a cabo desde distintas aproximaciones, apareciendo trabajos que versan sobre la cigosidad percibida y la real, el tratamiento parental, la evaluación de los ambientes compartidos, la

valoración del impacto de la similitud física sobre otros aspectos, y la frecuencia de contacto entre los gemelos, entre otros. Existen multitud de trabajos, ya comentados, que avalan la validez de este supuesto, pero al igual que los otros, éste no se libra de críticas. Aunque existe mucha más evidencia a favor del supuesto, se podría concluir que, sería conveniente evaluar en cada estudio de gemelos realizado si se cumple el SAI, y no tomarlo como una regla generalizada.

3. La tercera característica clave de un registro de gemelos, necesaria para dar validez a los estudios derivados de esta muestra es la *representatividad*. Este concepto es de vital importancia, ya que, de no cumplirse, es decir si la muestra de gemelos no fuera suficientemente representativa, los resultados y conclusiones derivados de este tipo de estudios no podrían extrapolarse directamente a la población general.

Varias son la formas en que se ha intentado evaluar la representatividad de los estudios de gemelos, desde la comparación de medias y varianzas de determinados caracteres entre población gemela y no gemela, hasta la evaluación de sesgos de muestreo, y de postulados derivados de la “*Hipótesis de orígenes fetales*”. Quizá sea este el supuesto que crea más controversia y en el que aparecen más estudios con resultados contradictorios.

En general, tras la revisión realizada, podemos concluir que la representatividad de los estudios de gemelos, como en cualquier otro estudio epidemiológico, varía con las características de la muestra y el método utilizado para la selección y captación de los sujetos. Así, el grado de representatividad puede variar según la edad, cigosidad, método de localización y de contacto, estado de salud de los participantes, carácter o constructo a estudio. Por tanto, al igual que en el caso del SAI, puede ser interesante evaluar dicha representatividad en cada registro antes de generalizar sus resultados.

# JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

---

Como ha quedado expuesto, la determinación de la *cigosidad*, la evaluación del *supuesto de ambientes idénticos*, y la comprobación de la *representatividad* de la muestra, son cuestiones básicas sobre las que se apoya el método de los estudios de gemelos. Estos tres elementos son claves para asegurar la utilidad de la comparación efectuada y la validez de los resultados obtenidos. Por tanto, parece evidente que la comprobación de estas tres cuestiones es un principio primordial en el establecimiento de la utilidad científica de un registro de gemelos.

Así, resulta imprescindible contar con un protocolo de asignación de la cigosidad de los gemelos que posea el mayor grado de fiabilidad. Debido a su bajo coste y facilidad de aplicación, la utilización de cuestionarios basados en la similitud de los miembros de la pareja ha sido la técnica más utilizada en las últimas décadas para lograr esta determinación con criterios de calidad aceptables. Estos protocolos de asignación consisten en una serie de preguntas realizadas a los gemelos. La mayoría de los cuestionarios incluyen dos grupos principales de preguntas: uno de ellos está compuesto por

cuestiones que versan sobre la semejanza física existente en la niñez, y otro relacionado con los distintos grupos de personas que los confundían en este mismo período de sus vidas.

No existiendo ningún Registro hasta el momento en España, tampoco se ha desarrollado, por ahora, ningún cuestionario que pueda ser aplicable a las parejas gemelares adultas con suficiente garantía. Sin embargo, este paso es fundamental para conseguir una adecuada validez científica de los estudios realizados. Por este motivo, el desarrollo de un cuestionario adaptado, y su correspondiente validación constituyen una herramienta básica en el desarrollo del Registro de Gemelos de Murcia.

Por otro lado, se hace incuestionable la necesidad de analizar el *supuesto de ambientes idénticos* en la población del Registro de Gemelos de Murcia. Esta valoración pretende dotar de la validez necesaria a la interpretación y conclusiones de los estudios derivados de este recurso de investigación. De igual modo se hace necesaria la evaluación, a través de los análisis pertinentes, de la representatividad de esta muestra para, de este modo, poder extrapolar a la población general las conclusiones derivadas de las investigaciones desarrolladas.

En este sentido los principales objetivos de este trabajo, y las hipótesis operativas relacionadas, son:

## **CIGOSIDAD**

**Objetivo principal:** Validar el cuestionario de cigosidad utilizado hasta el momento en el RGM, comparando la clasificación efectuada por el instrumento con los resultados de cigosidad obtenidos a partir de marcadores génicos.

**Hipótesis operativa:** La clasificación llevada a cabo mediante cuestionario coincidirá en, al menos, el 95% de las parejas con la cigosidad determinada por medio de marcadores genéticos.

**Objetivos secundarios:**

- Determinar el grado de concordancia entre la cigosidad subjetiva declarada y la cigosidad real.
- Determinar si el instrumento utilizado es apropiado para la clasificación de la cigosidad del RGM.
- Comparar la asignación de cigosidad realizada a partir de dos instrumentos diferentes (registros de Holanda y Suecia), con objeto de determinar cuál se adaptaría mejor al RGM.

***SUPUESTO DE AMBIENTES IDÉNTICOS***

**Objetivo principal:** Analizar la veracidad del *supuesto de ambientes idénticos* entre los participantes del Registro de Gemelos de Murcia, comparando los datos disponibles sobre residencia compartida entre gemelos MZ y DZ.

**Hipótesis operativa:** El tiempo de residencia compartida por los dos miembros de la pareja no presentará diferencias significativas en función de la cigosidad.

**Objetivos secundarios:**

- Analizar la cantidad de tiempo que los miembros de las parejas participantes en el RGM han vivido en un entorno similar.
- Determinar la cantidad de parejas que han vivido juntas durante sus primeras etapas de la vida, mínimo hasta la adolescencia.

***REPRESENTATIVIDAD***

**Objetivo principal:** Estimar hasta qué punto la muestra de sujetos participantes en el RGM es representativa de la población de referencia, de acuerdo a marco geográfico, sexo y grupo de edad.

**Hipótesis operativa:** La prevalencia de un grupo seleccionado de fenotipos (enfermedades) estará dentro de un rango similar a la encontrada en muestras de referencia, obtenidas mediante estudios representativos de la población general.

**Objetivos secundarios:**

- Analizar la posible existencia de diferencias de prevalencia entre la población general y la muestra de gemelos, con objeto de identificar posibles fenotipos que muestren influencia del tipo de embarazo.
- Obtener estimaciones de prevalencia de fenotipos relevantes en materia de investigación en salud.

# METODOLOGÍA

---

## A. DISEÑO

El diseño para el desarrollo general del Registro de Gemelos de Murcia consiste en una cohorte de base poblacional, formada por individuos nacidos de partos múltiples residentes en la comunidad autónoma, que se incluye en un registro de parejas con participación voluntaria (Ordoñana et al., 2013) (Ordoñana et al., 2006). Este trabajo en particular utiliza tanto la muestra completa de participantes como sub-muestras seleccionadas, en función de los objetivos específicos de cada una de las investigaciones que lo componen. De la misma forma, los procedimientos utilizados, varían y se adaptan a los objetivos concretos de análisis.

El desarrollo de este trabajo conlleva la realización de tres estudios independientes, aunque relacionados, y específica, en cada caso, el método utilizado y los resultados obtenidos. Inicialmente (Estudio 1), compara el resultado de asignación de la cigosidad mediante cuestionarios, con la determinación de la cigosidad llevada a cabo mediante muestra biológica

(ADN). Por otro lado, (Estudio 2) obtiene datos que pretenden respaldar el *supuesto de ambientes idénticos*, asunción determinante en los estudios de gemelos. Para ello analiza los periodos de residencia común, o en el mismo entorno, entre tipos de gemelos. Y por último (Estudio 3), compara las prevalencias obtenidas, en variables de interés sanitario, con los resultados de estudios epidemiológicos de referencia, basados en muestras representativas de la población general, con el objetivo de demostrar la comparabilidad y representatividad de la muestra utilizada en el RGM.

A continuación se detalla el método utilizado en estos estudios. Dado que los sujetos y las medidas utilizadas provienen de un tronco común, ambos apartados se han estructurado con una presentación general que se amplía con unos subapartados para los casos particulares. Seguidamente, y dada su especificidad, el procedimiento y análisis de cada uno de estos estudios se detalla en apartados consecutivos.

## **B. SUJETOS**

### ***MUESTRA GENERAL***

Los datos utilizados para este estudio proceden de las distintas fases de recogida realizadas, entre los años 2007 y 2011, por el Registro de Gemelos de Murcia. Las personas que han participado han sido incluidas con su consentimiento en el RGM, con el fin de poder contactar con ellas en posteriores fases o para trabajos específicos, pudiendo dar lugar a estudios tanto longitudinales como transversales. El total de participantes en el RGM, en abril de 2013, asciende a 2331. Del total de 977 varones, 651 pertenecen a pares del mismo sexo y 326 a pares mixtos. Asimismo, de las 1354 mujeres, 1001 son miembros de pares del mismo sexo y 353 de pares mixtos. El

procedimiento de captación y la participación en las distintas fases de desarrollo del RGM ya han sido descritos con anterioridad.

Aparentemente se aprecia una mayor participación de mujeres que de varones. En esta línea, algunos estudios apuntan a que el sexo masculino, la educación por debajo del nivel universitario y ser DZ disminuye la tasa de participación en un estudio de estas características (Heath et al., 2001).

En la tabla puede observarse la distribución actual por sexos de la muestra disponible en el RGM.

Década de nacimiento	MUJERES			VARONES		
	N	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	N	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1940-1949	316	23,3	23,3	198	20,3	20,3
1950-1959	530	39.1	62.5	373	38.2	58.4
1960-1966	508	37,5	100	406	41,6	100
<b>TOTAL</b>	<b>1354</b>	<b>100</b>		<b>977</b>	<b>100</b>	

Tabla 8.

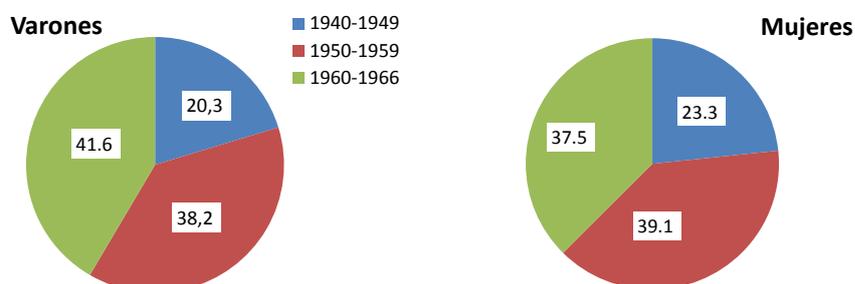


Figura 1.

### ***ESTUDIO 1: SUJETOS. VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO DE CIGOSIDAD***

La validación del cuestionario de cigosidad se ha podido llevar a cabo en el grupo de participantes en el RGM que han donado muestra biológica. De esta forma se ha podido comparar la cigosidad asignada por medio del cuestionario utilizado, con los resultados obtenidos del análisis de marcadores de ADN. Así, se han seleccionado inicialmente los 743 sujetos cuyas muestras están disponibles en el biobanco asociado. En una segunda fase se han seleccionado, de este grupo, los pares completos. No se han tenido en cuenta en esta comparación los datos disponibles de 4 tríos registrados en el RGM. Así pues, la muestra con la que se ha contado para este primer estudio está compuesta, finalmente, por 676 mujeres (338 pares completos). La edad media es de 52,5 años (DT: 7,44) y el rango de 43 a 69 años.

### ***ESTUDIO 2: SUJETOS. SUPUESTO DE AMBIENTES IDÉNTICOS***

La valoración del *supuesto de ambientes idénticos* se ha basado en un análisis de los periodos vitales en que cada par de gemelas ha residido en el mismo o diferente entorno. Por tanto, de entre los participantes en el RGM, se han seleccionado únicamente los pares completos en los que esta información se encuentra disponible. En este caso, los datos utilizados se recogieron en mujeres, durante la segunda oleada de trabajo de campo. Así pues, la muestra con la que se ha contado está compuesta por 614 mujeres distribuidas en 307 pares gemelares. La edad media es de 52,7 años (DT: 7,54) con un rango desde los 43 a los 69 años. En este caso 3 tríos de gemelas han sido transformados en pares.

### **ESTUDIO 3: SUJETOS. REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA**

En el caso del análisis de representatividad se ha utilizado, principalmente, la prevalencia de diferentes enfermedades y trastornos de interés sanitario. Por este motivo, se han seleccionado todos los individuos que habían proporcionado información de este tipo, de forma individual y sin importar que el par estuviese completo, durante la recogida de datos llevada a cabo entre 2009 y 2011. Los casos pertenecen tanto a gemelos del mismo sexo, masculinos y femeninos, como a pares mixtos. En esta ocasión el número total de individuos asciende a 1752 con una edad media de 53,13 años (DT: 5,7) y un rango entre 45 y 64 años. La selección de este rango de edad se debe a que la muestra de referencia utilizada, la Encuesta Nacional de Salud 2006 (ENS- 06) (Ministerio de Sanidad, 2006), está estratificada en intervalos de 10 años. El número total de varones asciende a 817 (46.6%) y el de mujeres a 935 (53.4%). La edad media de las mujeres es de 53,33 (DT: 2,7) y la de los hombres de 52,9 (DT: 5,66).

## **C. INSTRUMENTOS DE MEDIDA**

### ***MUESTRA GENERAL***

El cuestionario utilizado ha variado en las distintas fases de recogida de datos. Presenta una estructura básica a la que se añaden ítems y escalas sobre diferentes temas de profundización. En general, ha incluido, preguntas sobre información básica demográfica y de salud. Las variables estudiadas son las que se indican en el cuadro (las dos últimas escalas no se incluyeron en la primera fase).

CATEGORÍAS PRINCIPALES	VARIABLES
<b>Datos sociodemográficos</b>	Edad, sexo, área de residencia, parejas, educación, ocupación
<b>Cigoidad</b>	Cuestionario de cigoidad
<b>Datos antropométricos</b>	Color de ojos y pelo, lateralidad, altura, peso, peso al nacer.
<b>Calidad de vida relacionada con la salud</b>	Cuestionario EQ-5D
<b>Conducta de salud y preventiva</b>	Preocupación general por la salud, actividades preventivas generales, adherencia al tratamiento, asistencia a cribado mamográfico, auto-examen de mama.
<b>Estilos de vida</b>	Tabaco, alcohol, sedentarismo y actividad física.
<b>Historia reproductiva</b>	Edad de menarquía, maternidad, lactancia natural, edad de menopausia.
<b>Historial médico</b>	Principales enfermedades, limitación de actividad
<b>Uso de medicamentos</b>	Medicamentos prescritos, auto-prescripción
<b>Uso de servicios de salud</b>	Médico de cabecera, especialista, e ingresos en hospital
<b>Calidad de sueño</b>	Cuestionario Pittsburgh
<b>Depresión estado-rasgo</b>	Cuestionario Ider

Tabla 9.

Los ítems epidemiológicos son los habituales en cuestionarios de salud y están extraídos o adaptados de encuestas tipo, como la Encuesta Nacional de Salud (Ministerio de Sanidad, 2006). Adicionalmente se han incluido ítems de cuestionarios utilizados en otros registros de gemelos, como el de Holanda o Australia (Comunicación personal). Por último, el instrumento se completa con escalas breves validadas y estandarizadas sobre distintos aspectos. Entre ellas se han incluido, en distintos momentos:

- Cuestionario de cigosidad.
- Cuestionario Pittsburg sobre Calidad de Sueño (PSQI) (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989).
- MENCAV (Cuestionario de calidad de vida en la menopausia) (Buendía, Rodríguez, Yuberp, & Martínez, 2001).
- Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ-18) (Stunkard & Messick, 1985).
- Calidad de vida (EQ-5D) (Hurst et al., 1994) (EuroQol-group, 1990).
- Inventario de Depresión Estado-Rasgo (IDER) (Spielberger, Agudelo, & Buela-Casal, 2008).

Respecto a los **datos antropométricos** se utilizaron distintos instrumentos. Para la medición de la altura se utilizó el *tallímetro* modelo “*Leicester Height Measures*”, y para el contorno de cintura y cadera una *cinta métrica* modelo FUTABA R-280 de fibra de vidrio, fabricada con este material para no perder precisión debido al uso. Para conseguir las medidas de peso e IMC se utilizó un *impedanciómetro* modelo TANITA BC-420, que además extraía el porcentaje de grasa corporal y visceral, masa ósea y masa muscular, mediante la técnica de impedanciometría bipolar.

La **muestra biológica** se obtuvo mediante la extracción de sangre periférica en dos *tubos*, uno de 10ml (18 mg K2E) y otro de 6 ml (1 ml ACD), fabricados con plástico y específicos para *recolección de sangre venosa*. Estos tubos viajaban el mismo día de la extracción al Banco Nacional de ADN para su debido procesamiento. En aquellos casos en los que no se donó muestra de sangre se utilizó un *kit de recolección de ADN* Oragene (OG-250) que permite conservar la *saliva* para la posterior extracción del ADN, y que también eran enviadas al banco de muestras citado. En este caso, el envío podía producirse sin urgencia, ya que mantiene la estabilidad de la muestra a temperatura ambiente durante años. El *contenedor biológico de transporte de muestras* utilizado es un complejo de kraf, aluminio y polietileno, homologado para el transporte de

mercancías peligrosas “Clase 6.2” de sustancias infecciosas, según la reglamentación de transporte ADR y OACI, de acuerdo con la Orden del Ministerio de Industria y Energía del 17 de marzo de 1986.

### ***ESTUDIO 1: INSTRUMENTOS. VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO DE CIGOSIDAD***

El instrumento de medida, en el caso de la *cigosidad*, es un inventario elaborado específicamente para este estudio, basado en el desarrollado y validado para estudios con muestras similares en el Registro de Gemelos de Holanda. Este inventario consta de una serie de ítems de los que se utilizan, principalmente, aquellos acerca del parecido físico en la infancia, y la frecuencia con que familiares y conocidos confundían a ambos miembros de la pareja.

### ***ESTUDIO 2: INSTRUMENTOS. SUPUESTO DE AMBIENTES IDÉNTICOS***

Durante la segunda fase, en las parejas femeninas, se recopiló información sobre los lugares de residencia (municipios) en los que habían vivido las gemelas (por periodos superiores a un año) y la duración de esta residencia, desde su nacimiento. Esta información es la que se utiliza para evaluar el *supuesto de ambientes idénticos*.

**Cuadro 5. Cuestionario de cigosidad del RGM**

**1. ¿Usted y su herman@ se consideran?**

- a. Gemel@s idéntic@s?
- b. Melliz@s
- c. No estoy segur@

**2. ¿Han confirmado esta impresión con la ayuda de una prueba de cigosidad?**

- a. Sí
- b. No

**3. ¿Cuál de l@s dos nació primero?**

- a. Yo nací primero
- b. Mi herman@ gemel@ nació primero
- c. No lo sé

**4. ¿Cuál de l@s dos pesó más al nacer?**

- a. Yo pesé más
- b. Mi herman@ gemel@ pesó más
- c. No lo sé
- d. Igual

**5. ¿Hasta qué punto eran su herman@ y usted parecid@s cuando eran niñ@s en cuanto a...?**

	Nada	Algo (Como dos herman@s normales)	Mucho
Aspecto facial			
Color de pelo			
Color de la piel			
Color de ojos			

**6. Dificultades de identificación (referido siempre a la infancia)**

	No	Sí
¿Eran ustedes idéntic@s cuando eran niñ@s?		
¿En alguna ocasión sus padres l@s confundían?		
¿En alguna ocasión otros miembros de la familia l@s confundían?		
Las personas ajenas a la familia ¿Encontraban difícil diferenciarl@s?		

**7. ¿Cuántos pares de gemelos hay en su familia? Hasta segundo grado (prim@s, tí@s, abuel@s...)**

**ESTUDIO 3: INSTRUMENTOS. REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA**

Para analizar el grado de comparabilidad y la **representatividad** del registro se ha utilizado la información de salud recogida en los cuestionarios. Dicha información se basa en el listado de enfermedades que se incluye en la Encuesta Nacional de Salud (Ministerio de Sanidad, 2006). Para ello han sido seleccionados aquellos datos que, por su contenido y su método de recolección, pueden ser comparables con los de estudios epidemiológicos de referencia, a nivel regional y nacional. Las variables seleccionadas son las siguientes:

Prevalencia de ...	
...dolor de espalda crónico (cervical)	... de tensión alta
...de dolor de espalda crónico (lumbar)	... de infarto de miocardio
... de bronquitis crónica	... de otras enfermedades del corazón
... de asma	... de varices en las piernas
... de migraña o dolor de cabeza frecuente	... de artrosis, artritis o reumatismo
... de depresión, ansiedad u otros trastornos mentales	... de hemorroides
... de úlcera de estómago o duodeno	... de tumores malignos
... de alergia crónica	... de embolia
... de problemas crónicos de piel	... de cataratas
... de anemia	... de incontinencia urinaria
... de diabetes	... de osteoporosis
... de estreñimiento crónico	... de problemas de próstata
... de problemas de tiroides	... de problemas del periodo menopáusico
... de colesterol alto	

**Tabla 10.**

## D. PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS

### ***ESTUDIO 1: PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS. VALIDACIÓN CUESTIONARIO DE CIGOSIDAD***

**Diagnóstico de Cigosidad mediante Clasificación subjetiva.** La clasificación subjetiva de la cigosidad se ha realizado, al igual que en otros registros, tomando en consideración las respuestas de ambas gemelas. Cuando ambas gemelas refieren la misma respuesta se clasifica el par con la cigosidad indicada, si discrepan se clasifica como “discordancia”, si una de las gemelas contesta que no lo sabe se clasifica con la respuesta de su hermana, y si ambas desconocen la respuesta a la pregunta se clasifica como “desconocido”. A continuación se muestra el resultado clasificatorio que resultaría de cada par de respuestas (ante la pregunta de si ellas se consideran gemelas idénticas o mellizas):

GEMELA 1	GEMELA 2	CLASIFICACIÓN	GEMELA 1	GEMELA 2	CLASIFICACIÓN
MZ	MZ	<b><i>MZ</i></b>	MZ	NS	<b><i>MZ</i></b>
MZ	DZ	<b><i>Discordancia</i></b>	DZ	NS	<b><i>DZ</i></b>
DZ	DZ	<b><i>DZ</i></b>	NS	NS	<b><i>Desconocido</i></b>

*Tabla 11.*

**Diagnóstico de Cigosidad mediante cuestionario (Registro de Gemelos de Suecia).** El Registro de Gemelos de Suecia (*The Swedish Twin Registry, STR*) está considerado como el más grande del mundo y data de 1886. Nace como una fuente de estudios clínicos, epidemiológicos y genéticos y, actualmente, incluye a más de 170000 gemelos (Lichtenstein et al., 2006).

En los años 1996 y 1997 en el STR evaluaron la fiabilidad de su protocolo de asignación de cigosidad a través de una muestra estandarizada de 1000 pares de gemelos de entre 5 y 85 años (*"SALT-pilot study"*). El protocolo consistía en una entrevista telefónica, y posteriormente se les pedía que asistiesen al centro médico local para recoger muestras de sangre. La donación de muestra biológica fue llevada a cabo por un 61% de la población adulta y un 51% de los menores de 18 años. En este estudio piloto, como se describe a continuación, se demostró que los datos recogidos a través del teléfono eran fiables para todos los grupos de edad (Lichtenstein et al., 2002).

*Diagnóstico de cigosidad en mayores de 18 años.* En los estudios previos de este registro de gemelos, la cigosidad se asignaba basándose en las respuestas a la cuestión: "durante la infancia ¿eran usted y su gemelo/a tan parecido/as como dos guisantes en una vaina (*two peas in a pod*), o no más parecido/as que dos hermano/as normales?" La versión actual es "tan parecidos como dos cerezas" (*are similar as two cherries*). Si ambos miembros del par respondían "sí" se les consideraba MZ, si ambos respondían que no eran más parecidos que dos hermanos normales, se les consideraba DZ. Si no estaban de acuerdo o una de las 2 personas no respondía se asignaba a la cigosidad la categoría de "desconocido". Este método de determinación de la cigosidad ha sido probado como un método de diagnóstico correcto para el 95% de los gemelos del registro de Suecia, al igual que en otros países. Posteriormente, decidieron crear un algoritmo para aquellos gemelos que estuviesen en la categoría de desconocido en cigosidad. Añadieron otros ítems; como por ejemplo, ¿con qué frecuencia los extraños los confundían de pequeños? Si ambos respondían siempre, casi siempre o con frecuencia se les asignaba la categoría de MZ; si ambos respondían rara vez, casi nunca o nunca se les asignaba la de DZ. En caso de discordancia seguían con la categoría de desconocido. La clasificación de cigosidad fue validada usando 13 marcadores de ADN en el estudio *"SALT-pilot"* (N=199 pares adultos) y fue probada correctamente en el 99% de los casos. Solo uno de los pares clasificado como MZ por el algoritmo fue mal clasificado (solo diferían en 5 microsatélites de los marcadores) y solo uno de los pares inicialmente considerado como DZ por el algoritmo fue considerado

como MZ (basándose en la similitud de los 13 marcadores). De los 13 pares que no fueron clasificables por los cuestionarios, 7 resultaron ser idénticos en los 13 marcadores. Estos resultados han sido replicados en el estudio “*Twin Moms*” usando 10 marcadores de ADN con 287 pares de mujeres, obteniendo un 98% de diagnósticos correctos (Reiss et al., 2001). Ahora se utilizan ambos tipos de preguntas para los nuevos cuestionarios de cigosidad. Respecto a los casos en los que solo se dispone de las respuestas de uno de los miembros del par, si el individuo responde que cuando eran pequeños se parecían tanto como “*two peas in a pod*” y además, frecuentemente, casi siempre o siempre eran confundidos se clasifican como MZ. En el caso de que el individuo conteste que no a la primera pregunta y rara vez, casi nunca o nunca a las cuestiones de similitud entonces se categorizan como DZ (Lichtenstein et al., 2002).

*Diagnóstico de cigosidad para edades de 5 a 17 años.* Para el rango de edad de 5 a 17 años se utiliza un algoritmo de cinco cuestiones y que cuenta con un 95% de acierto. Las preguntas versan sobre los siguientes aspectos (Lichtenstein et al., 2002):

- Parecidos como “two peas in a pod”,
- Dificultad de los extraños para diferenciarlos,
- Color de ojos, y color y tipo de pelo.

**Diagnóstico de Cigosidad mediante cuestionario (Registro de Gemelos de Holanda).** El Registro de Gemelos de Holanda (*The Netherlands Twin Register, NTR*) se fundó en el año 1987 en la “*Vrije Universiteit*” de Amsterdam, y actualmente cuenta con datos de aproximadamente 7000 pares de entre 15 y 70 años y con 28000 pares de menos de 15 años (D. I. Boomsma et al., 2006).

Las reglas de asignación de la cigosidad utilizadas por el NTR son similares a las de otros registros y se describen en la siguiente tabla:

<b>Regla 1</b>	Gemelos de distinto sexo	<b>DZ</b>
<b>Regla 2</b>	Gemelos del mismo sexo que no se parecen “Nada” en una de las características físicas (cara, pelo, piel u ojos)	<b>DZ</b>
<b>Regla 3</b>	Gemelos del mismo sexo que son diferentes en dos o más características físicas (cara, pelo, piel u ojos) y dos o más grupos (familia, padres o amigos) les confundían	<b>DZ</b>
<b>Regla 4</b>	Gemelos del mismo sexo que son idénticos en todas las características físicas (cara, pelo, piel u ojos) y dos de los tres grupos (familia, padres o amigos) les confundían	<b>MZ</b>
<b>Regla 5</b>	Gemelos del mismo sexo que son idénticos o parecidos en todas las características físicas (cara, pelo, piel u ojos) y dos de los tres grupos (familia, padres o amigos) les confundían	<b>MZ</b>
<b>Regla 6</b>	Gemelos del mismo sexo que son idénticos en todas las características físicas (cara, pelo, piel u ojos) y uno de los tres grupos (familia, padres o amigos) les confundían	<b>MZ</b>
<b>Regla7</b>	Gemelos del mismo sexo que son idénticos o parecidos en todas las características físicas (exceptuando a los que son idénticos en todas ellas) y uno o menos de los tres grupos (familia, padres o amigos) les confundían	<b>DZ</b>

*Tabla 12. (Registro de Gemelos de Holanda, Comunicación personal)*

En este caso, las respuestas de cada miembro del par se analizan separadamente y se obtienen con ello dos diagnósticos, uno de cada gemelo; así posteriormente se pueden combinar para obtener una única medida de esta variable clave. En un trabajo realizado en 2005, por investigadores de este registro de gemelos, se obtuvieron los siguientes resultados sobre la determinación de la cigosidad:

A. Si no había inconsistencia entre los resultados de los cuestionarios, la correspondencia con la diagnosis de la cigosidad mediante ADN fue del 98%.

B. Cuando también se incluyó los resultados de cuestionarios inconsistentes<sup>4</sup> la correspondencia con el diagnóstico de ADN fue del 97%.

**Diagnóstico de Cigosidad (Muestras biológicas en RGM).** Durante la segunda fase de recogida de datos de parejas femeninas llevada a cabo durante los años 2009 y 2010, se recogieron muestras biológicas (sangre o saliva) con el objetivo, entre otros, de obtener pruebas objetivas de cigosidad. El tipo de sangre, el sexo, el tipo de HLA, la evaluación de la corionicidad mediante ultrasonografía o el examen de las membranas fetales tras el parto, han sido comúnmente usadas para determinar la cigosidad de los gemelos (Scardo, Ellings, & Newman, 1995). Algunas de estas pruebas no son 100% fiables, y los enfoques actuales se basan en análisis de minisatélites de ADN, SNPs o tipos de STRs (Christensen et al., 2006; Hannelius et al., 2007; Hill & Jeffreys, 1985; Yang, Tzeng, Tseng, & Huang, 2006).

Se consiguieron un total de 743 muestras. Un total de 338 pares (676 muestras) y 4 tríos (12 muestras) pudieron ser analizados. Las restantes 55 muestras no pudieron ser cotejadas con la del otro miembro del par debido a que solamente una de ellas hizo donación de muestra biológica. El ADN fue extraído y almacenado siguiendo los protocolos estandarizados del Banco Nacional de ADN de la Universidad de Salamanca. El análisis de ADN se realizó utilizando el “Quant-iT PicoGreen® dsDNA Assay Kit” (Invitrogen, Carlsbad, California) sobre un detector multimodo DTX880 (Beckman Coulter, Fullerton, California).

Para determinar la cigosidad, las muestras fueron analizadas por el grupo de investigación “BIOMICS” de la Universidad del País Vasco, utilizando un enfoque de STRs sobre 14 loci autosómicos, más la determinación del sexo mediante el gen de la amelogenina; un procedimiento analítico con buen poder discriminativo. Además, fueron tipificados 10 X-STRs. El procedimiento para

---

<sup>4</sup> Cuestionarios inconsistentes son aquellos donde los datos de cada miembro de un par apuntan a un tipo de cigosidad distinto, las respuestas de un gemelo clasifican al par como MZ y las del otro como DZ.

estos análisis ya ha sido descrito anteriormente (Illescas, Perez et al., 2012; Odriozola et al., 2011).

**Análisis.** Para conocer cuál es el mejor protocolo, para la clasificación de la cigosidad de los gemelos, tendremos que comparar los resultados obtenidos por los distintos métodos utilizados. Por otro lado, podemos realizar una evaluación de los protocolos con mejores resultados mediante los pasos seguidos en la evaluación de las pruebas diagnósticas de enfermedades y trastornos.

La evaluación de una prueba diagnóstica debe incluir los siguientes pasos (Robertson, Zweig, & Van Steirteghem, 1983):

1. Planteamiento explícito de la hipótesis nula antes de la recogida de datos.
2. Elección de sujetos representativos de la población clínica a la que se aplicará la prueba.
3. Establecimiento del diagnóstico verdadero mediante métodos rigurosos, exactos e independientes de la prueba que se va a estudiar.
4. Realización de la prueba a evaluar evitando sesgos.
5. Cálculo de la sensibilidad y la especificidad.

*Cuadro 6.*

Nuestra hipótesis, en este “Estudio 1”, afirma que la clasificación llevada a cabo mediante cuestionario coincidirá en, al menos el 95% de las parejas, con la cigosidad determinada por medio de marcadores genéticos. La representatividad de los gemelos del RGM respecto a la población de gemelos se apoya en una tasa de participación muy elevada. El tercer paso se ha llevado a cabo mediante la confirmación genética de la cigosidad de los pares. La información utilizada en los distintos protocolos estaría libre de sesgo ya que ésta se deriva de los primeros datos que se recogen al contactar con los gemelos. Además no se tenía información de la cigosidad genética en el momento de recoger los datos para este fin. Finalmente se apunta el cálculo de la sensibilidad y la especificidad, que son una aproximación a la cuantificación de la habilidad diagnóstica de una prueba.

La sensibilidad es la proporción de verdaderos positivos que son correctamente identificados. La especificidad es la proporción de verdaderos negativos correctamente identificados (Altman & Bland, 1994). La sensibilidad mide la capacidad de detectar una enfermedad cuando está presente y la especificidad mide la capacidad para descartar la enfermedad cuando no está presente (Burgueño, García-Bastos, & González-Buitrago, 1995). Cuanto más se acerquen la sensibilidad y la especificidad a 1 más próxima es una prueba al ideal de diagnóstico correcto en el 100% de los casos. Se tiende a desconfiar de aquellas pruebas con una sensibilidad y/o especificidad inferior a 0,8.

$$\text{SENSIBILIDAD} = \text{enfermos} / \text{total de enfermos} = VP / VP + FN$$

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \text{sanos} / \text{total de sanos} = VN / VN + FP$$

*VP: Verdadero Positivo. FN: Falso Negativo. VN: Verdadero Negativo. FP: Falso Positivo*

*Cuadro 7.*

Los cuestionarios de cigosidad no diagnostican a una persona como enferma o no enferma, sino que la clasifican como MZ o DZ. En este caso podríamos tratar a uno de los tipos de cigosidad como enfermedad, sin embargo parece más lícito calcular una sensibilidad y especificidad para cada tipo. Esto se puede justificar alegando que un cuestionario de cigosidad podría clasificar de manera más óptima a los MZ que a los DZ, o viceversa.

		CLASIF. BIOLÓGICA						CLASIF. BIOLÓGICA	
		MZ	No MZ					DZ	No DZ
CLASIF.		VP	FP	CLASIF.	DZ	VP	FP		
PROTOCOLOS	No MZ	FN	VN	PROTOCOLOS	No DZ	FN	VN		

*Tabla 13.*

De este modo, se calculará la sensibilidad y especificidad de los protocolos con mayor índice de clasificaciones correctas. Y como se ha aclarado anteriormente, se obtendrán ambas proporciones para cada tipo de cigosidad.

## ***ESTUDIO 2: PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS. SUPUESTO DE AMBIENTES IDÉNTICOS***

Como se ha descrito anteriormente, se han utilizado una gran variedad de métodos y estrategias para analizar el *supuesto de ambientes idénticos*. Todos ellos han tratado de contestar a la siguiente pregunta básica: ¿Predice la cigosidad la similitud del ambiente? La respuesta a esta cuestión no es sencilla y, en todo caso, sólo puede tener una respuesta parcial, derivada del análisis de la información disponible, que siempre será incompleta. Entre los datos disponibles en el RGM, que pueden utilizarse para esta comprobación, podemos contar con el lugar de residencia a lo largo de la vida como medida indirecta de cercanía ambiental.

En el cuestionario administrado al grupo de mujeres en la segunda oleada de recogida de datos, se recopiló información acerca de los distintos lugares y el tiempo (en años) de residencia en cada uno de ellos a lo largo de la vida. A partir de estos datos se crearon dos variables como reflejo de la similitud de ambientes. Una de ellas está relacionada con la cantidad de tiempo vivido juntas o separadas a lo largo de su vida, mientras que la otra responde a si vivieron juntas durante su infancia y adolescencia (sus primeros 16 años), en ambos casos a nivel de municipio.

En el primer caso las parejas se clasificaron en función del tiempo en que habían vivido en municipios diferentes, dando lugar a una variable con tres niveles: 1.- Convivencia continua en el mismo municipio; 2.- Separación hasta un 20% del tiempo desde el nacimiento; 3.- Separación durante más del 20%

del tiempo desde el nacimiento. La segunda variable clasificó a las parejas según habían vivido o no en el mismo municipio hasta los 16 años.

El análisis se plantea determinar hasta qué punto existen diferencias significativas en el tiempo de convivencia en entornos cercanos, en función de la cigosidad de la pareja. Así, es de esperar, si se cumple el *supuesto de ambientes idénticos*, que el porcentaje de gemelas MZ que hayan vivido juntos, al menos hasta los 16 años, sea muy similar al de las gemelas DZ. De igual modo la cigosidad no debería tener una influencia significativa sobre el tiempo en que la pareja ha residido en el mismo municipio a lo largo de su vida. Para ello se compararán las proporciones por medio de la prueba de Chi-cuadrado y su correspondiente nivel de significación.

### **ESTUDIO 3: PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS. REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA**

**Presentación de variables a comparar.** Las variables que se van a utilizar, para estimar la adecuada representatividad y/o comparabilidad de los datos del RGM con la población general, son las referentes a la prevalencia acumulada de diversas enfermedades. Este tipo de prevalencia representa la proporción de personas que han padecido determinada enfermedad alguna vez en su vida (Last, 2008).

Muchos de los trabajos que tenían como objetivo poner a prueba la representatividad de los estudios de gemelos han utilizado la estrategia de comparar la prevalencia de distintas enfermedades, entre las muestras de gemelos y muestras de población general. Como ya se ha apuntado, el instrumento utilizado en las distintas fases de recogida de datos del RGM, recogía información sobre el historial médico. Este apartado contiene un listado de enfermedades por las que se pregunta a los participantes. La elección de estas dolencias se debió a que son las incluidas en la Encuesta Nacional de

Salud, que en este trabajo servirá como muestra de referencia de la población general.

**Encuesta Nacional de Salud.** *“La Encuesta Nacional de Salud es una investigación, de carácter bienal, sobre la salud en su sentido más amplio y sus factores determinantes desde la perspectiva de los ciudadanos” (Ministerio de Sanidad, 2006).*

El objetivo primordial de la Encuesta Nacional de Salud es conseguir la información necesaria para poder llevar a cabo la planificación sanitaria en futuras intervenciones. Esto se realiza a través de la evaluación subjetiva del estado general de los ciudadanos y sus problemas sanitarios más comunes, de la valoración del actual estado de los servicios sanitarios y la forma en que son utilizados, entre otros.

La población de estudio es el conjunto de personas que reside en viviendas familiares principales, en todo el ámbito nacional. El tipo de muestreo utilizado es un muestreo polietápico estratificado, que da lugar a dos submuestras (población adulta y menores de 16 años).

El cuestionario de adultos evalúa habitualmente las siguientes dimensiones: trabajo reproductivo, estado de salud y enfermedades crónicas, accidentes, restricción de la actividad, consumo de medicamentos, salud mental, estrés laboral, acceso y utilización de los servicios sanitarios, hábitos de vida, prácticas preventivas, agresiones, discriminación, características físicas y sensoriales, limitaciones para realizar las actividades de la vida diaria, apoyo afectivo y personal, y función familiar. El método de realización de la encuesta es la entrevista personal.

La edición elegida para comparar en este trabajo es la de 2006 (ENS-06) por dos cuestiones fundamentales: la cercanía temporal con los datos del RGM y la existencia de una ampliación de la muestra en la Región de Murcia para obtener datos regionales de mayor precisión. El trabajo de campo fue llevado a cabo por el Instituto Nacional de Estadística (INE), entre junio de 2006 y junio

de 2007, entrevistando en el domicilio a más de 29000 españoles, 1945 de ellos residentes en la Región de Murcia. La metodología general de la Encuesta Nacional de Salud es elaborada por el INE y puede consultarse en su página web ([www.ine.es](http://www.ine.es)).

En el caso de la ENS- 06 la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia realizó una ampliación de muestra adicional (se duplicó la inicialmente prevista) con el objeto de poder disponer de mayor información por Área de Salud y estratos de edad. Esta explotación de los datos incluye nuevos ejes de análisis que proporcionan resultados detallados donde aparecen tablas estadísticas que cubren las variables investigadas, y clasificadas por características sociodemográficas a nivel nacional y autonómico. Esto aún no se ha llevado a cabo con la última edición de la Encuesta (ENS- 11) (Ministerio de Sanidad, 2011).

La tabla que sigue a continuación resumen el número de encuestas realizadas para la ENS- 06:

		TOTAL	VARONES	MUJERES
<b>ENS- 06 MURCIA</b>	45-64 años	580	192	388
	45-54 años	5910.3	2939.7	2970.7
<b>ENS- 06 ESPAÑA</b>	55-64 años	4733.3	2299.5	2433.8
	Total	10643,6	5239.2	5404,5

**Tabla 14.** En el caso de Murcia el número de encuestas es el tamaño muestral. Sin embargo, los datos de España hacen referencia a la población que está representada (Unidades: miles de personas).

El procedimiento de análisis se ha diseñado en función de las características de los datos utilizados. La muestra de la ENS- 06 y la del RGM son independientes, no están relacionadas. El objetivo es comprobar si hay diferencias significativas entre las estimaciones realizadas a partir de dichas muestras. Idénticas variables han sido evaluadas en ambas y se dispone de tres datos de prevalencia en cada dolencia. Uno describe la distribución de dicha enfermedad en la muestra de gemelos, otro se obtiene a partir de la

población de Murcia, y el último se consigue de la población española. Las variables son dicotómicas: haber padecido la enfermedad (Si) o no haberla padecido (No). Para este fin se han utilizado dos tipos de análisis: la prueba binomial y las medidas de tamaño del efecto.

La prueba binomial es una prueba exacta de la significación estadística de desviaciones de una distribución teóricamente prevista de observaciones en dos categorías. Las variables aleatorias que siguen un modelo de distribución binomial son discretas, y sus posibles valores están entre 0 y  $n$ , ambos inclusive. Al ser una prueba no paramétrica, su aplicación no precisa de hipótesis de normalidad, por lo que ésta no debe ser verificada ni comprobada (Solanas et al., 2005). Esta prueba se ha realizado con el programa estadístico SPSS versión 18.

Las medidas de tamaño del efecto se usan para evaluar la asociación entre un evento (enfermedad) y un factor de estudio (tipo de población), y comparan medidas de frecuencia del evento entre dos o más grupos. El riesgo se puede definir como la probabilidad de que una enfermedad sea padecida por un individuo en cualquiera de las poblaciones comparadas. Si el riesgo de enfermedad en dos muestras es el mismo no hay relación entre la condición de ser gemelo y la enfermedad. Una tasa mayor de 1 implicaría que el hecho de ser gemelo está asociado con un mayor riesgo de enfermedad. Los riesgos menores de 1 son protectores y ser gemelo implicaría un riesgo reducido. La *diferencia de riesgos* (DR) determina el exceso de riesgo que presentan los sujetos del grupo de gemelos comparados con el grupo de no gemelos, siendo el valor 0 la ausencia de riesgo. La *razón de riesgos* (RR) indica cuántas veces es más frecuente la enfermedad en el grupo de gemelos, indicando el 1 nulidad en el efecto del factor de exposición. La *odds ratio* (OR) es una comparación relativa y se suele utilizar cuando no se conoce la incidencia en los grupos comparados; y se define como la probabilidad de que ocurra un suceso dividido por la del complementario (Blair & Taylor, 2008).

En el caso de la comparación entre el RGM y Murcia se han realizado todos los cálculos: *prueba binomial*, *diferencia de riesgos*, *razón de riesgos* y

*odds ratio*; y los intervalos de confianza de las tres medidas del efecto. En el caso de la comparación entre el RGM y España no se han podido calcular los intervalos de confianza debido al desconocimiento de las frecuencias absolutas de prevalencia en la muestra española de la ENS- 06.

## E. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los datos de investigación disponibles en el RGM se encuentran de forma anonimizada. La utilización de información personal ha estado amparada por un Convenio entre la Universidad de Murcia y la Consejería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia (BORM 27-7-2008). El RGM cuenta con el informe favorable de la Comisión de Bioética de la UM, y ha sido dado de alta, en aplicación de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal como fichero de titularidad pública en la Agencia de Protección de Datos, con el grado máximo de protección (BORM 7-3-2008). Todo participante tiene acceso a sus datos y derecho a retirarlos del Registro cuando lo considere oportuno, tras comunicarlo a los responsables del mismo. Asimismo, la colaboración entre el RGM y el Banco Nacional de ADN se apoya en un convenio de colaboración firmado entre las Universidades de Murcia y Salamanca específicamente para este proyecto.

El RGM ha utilizado dos modelos de consentimiento informado: uno para la participación en el registro de Gemelos y otro para la donación de muestra biológica. Únicamente los datos de personas que han accedido voluntariamente a participar y que firman el consentimiento son incluidos en los estudios. Los datos de contacto y los de investigación se mantienen en bases separadas. Las muestras biológicas han sido codificadas y, en ningún caso, se puede unir la información biológica y la de identificación, fuera de la persona autorizada en el RGM.



# RESULTADOS

---

## A. RESULTADOS ESTUDIO 1: VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO DE CIGOSIDAD

El análisis de cigosidad de los pares seleccionados se ha ordenado en función de las diferentes estrategias de clasificación que han sido tenidas en cuenta: cigosidad subjetiva, protocolos de los registros de Suecia y Holanda, y cigosidad en función de marcadores genéticos.

Básicamente, se ha elaborado una tabla comparativa entre los resultados de las distintas clasificaciones por cuestionario y los de la clasificación biológica, con objeto de determinar qué método presenta mejor especificidad y sensibilidad, en comparación con el estándar biológico.

**CIGOSIDAD SUBJETIVA VS. CIGOSIDAD BIOLÓGICA**

Los resultados de la concordancia entre la auto-denominación de la cigosidad dada por las gemelas y la confirmación mediante pruebas genéticas indican, como ya se podía advertir, que no es una buena forma de clasificación ya que es posible cometer una gran cantidad de catalogaciones erróneas.

**TABLA 15.** TABLA DE CONTINGENCIA. CLASIFICACIÓN DE SUJETOS SEGÚN ANÁLISIS GENÉTICO VS. CIGOSIDAD SUBJETIVA

		<b>CIGOSIDAD SUBJETIVA</b>			<b>TOTAL</b>	
		MZ	DZ	Inc		
<b>CIGOSIDAD BIOLÓGICA</b>	N	202	116	24	342	
	MZ	% dentro de Cigosidad biológica	59,1%	33,9%	7,0%	100,0%
		% dentro de Cigosidad subjetiva	88,6%	29,4%	48,0%	50,9%
		% del total	30,1%	17,3%	3,6%	50,9%
	DZ	N	26	278	26	330
		% dentro de Cigosidad biológica	7,9%	84,2%	7,9%	100,0%
		% dentro de Cigosidad subjetiva	11,4%	70,6%	52,0%	49,1%
		% del total	3,9%	41,4%	3,9%	49,1%
	<b>TOTAL</b>	N	228	394	50	672
		% dentro de Cigosidad subjetiva	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	33,9%	58,6%	7,4%	100,0%	

El error, además, presenta un sesgo hacia la dicigosidad. Como se puede observar, la clasificación subjetiva arrojaba un 58,6% de gemelas DZ frente a sólo un 33,9% de MZ, cuando la clasificación por ADN daba lugar a

una distribución prácticamente equilibrada. En realidad, hasta un 33,9% se clasificaban a sí mismas como DZ, siendo MZ. El caso contrario, clasificarse como MZ siendo DZ, se daba con menor frecuencia (7,9%).

### PROTOCOLO SUECO VS. CIGOSIDAD BIOLÓGICA

En la tabla siguiente, podemos ver la concordancia entre los resultados de cigosidad obtenida mediante las muestras biológicas y la determinada por el protocolo de Suecia.

**TABLA 16.** TABLA DE CONTINGENCIA. CLASIFICACIÓN DE SUJETOS SEGÚN ANÁLISIS GENÉTICO VS. PROTOCOLO SUECO

		CIGOSIDAD SUECIA			TOTAL	
		MZ	DZ	Inc		
CIGOSIDAD BIOLÓGICA		N	308	4	30	342
	MZ	% dentro de Cigosidad biológica	90,1%	1,2%	8,8%	100,0%
		% dentro de Cigosidad Suecia	<b>99,4%</b>	1,3%	57,7%	50,9%
		% del total	45,8%	0,6%	4,5%	50,9%
		N	2	306	22	330
	DZ	% dentro de Cigosidad biológica	0,6%	92,7%	6,7%	100,0%
		% dentro de Cigosidad Suecia	0,6%	<b>98,7%</b>	42,3%	49,1%
		% del total	0,3%	45,5%	3,3%	49,1%
		N	310	310	52	672
	TOTAL	% dentro de Cigosidad Suecia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% del total		46,1%	46,1%	7,7%	100,0%	

En este caso, se puede observar que el 90,1% de los pares clasificados como MZ por los marcadores genéticos fueron clasificados de igual modo por el protocolo sueco; así como que el 99,4% de los casos catalogados como MZ por los criterios suecos fueron corroborados por las pruebas biológicas como tal. En el caso de los DZ, vemos que el 92,7% de los casos denominados de esta forma por las pruebas de ADN fueron igualmente señalados por el protocolo sueco, y que el 98,7% de los pares referidos como tal por los criterios suecos también lo fueron por los marcadores genéticos. La clasificación errónea se halla entre el 0,6% y el 1,3%, siendo mayor la de los DZ.

La clasificación mediante esta estrategia, por tanto, presenta una validez apreciable. A pesar de ello, aún queda un 7,7% de sujetos no clasificables según este protocolo. Los casos dudosos representan un 8,8% de pares MZ y un 6,7% de pares DZ. Esto implica que la proporción de error debería incrementarse, si se asume una distribución al azar de estos casos, en alrededor de un 4-5%.

### ***PROTOCOLO HOLANÉS VS. CIGOSIDAD BIOLÓGICA***

La tabla que aparece a continuación refleja la concordancia entre la cigosidad establecida mediante las muestras biológicas y la del protocolo holandés. Podemos observar que el 89,5% de los pares clasificados como MZ por los marcadores genéticos fueron clasificados de igual modo por el protocolo, así como que el 98,7% de los casos catalogados como MZ por los criterios holandeses fueron corroborados por las pruebas de las muestras biológicas. Respecto al caso de los DZ, se aprecia que el 94,5% de los casos denominados de esta forma por el ADN fueron igualmente señalados por el protocolo, y que el 99,4% de los pares referidos como tal por los criterios holandeses también lo fueron por los marcadores genéticos. La clasificación errónea se halla entre el 0,6% y el 1,3%, siendo mayor la de los MZ.

**RESULTADOS**

**TABLA 17. TABLA DE CONTINGENCIA. CLASIFICACIÓN DE SUJETOS SEGÚN ANÁLISIS GENÉTICO VS. PROTOCOLO HOLANÉS**

		CIGOSIDAD HOLANDA			TOTAL	
		MZ	DZ	Inc		
CIGOSIDAD BIOLÓGICA	MZ	N	306	2	34	342
		% dentro de Cigosidad biológica	89,5%	0,6%	9,9%	100,0%
		% dentro de Cigosidad Holanda	<b>98,7%</b>	0,6%	70,8%	50,9%
		% del total	45,5%	0,3%	5,1%	50,9%
	DZ	N	4	312	14	330
		% dentro de Cigosidad biológica	1,2%	94,5%	4,2%	100,0%
		% dentro de Cigosidad Holanda	1,3%	<b>99,4%</b>	29,2%	49,1%
		% del total	0,6%	46,4%	2,1%	49,1%
	TOTAL	N	310	314	48	672
		% dentro de Cigosidad Holanda	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	46,1%	46,7%	7,1%	100,0%	

Los resultados obtenidos son muy similares a los del caso anterior. La validez, es también apreciable y, de nuevo, un 7,1% de los casos resulta clasificable, aunque con distinta distribución por grupos.

**PROTOCOLO SUECO VS. PROTOCOLO HOLANÉS VS. CIGOSIDAD BIOLÓGICA**

Al comparar el protocolo holandés con el sueco se evidencia una gran similitud entre ambos. Aunque parece existir una superioridad en la clasificación de MZ por el sueco y de DZ por el holandés, la diferencia es mínima y, en ningún caso, concluyente.

**TABLA 18. TABLA DE CONTINGENCIA. CLASIFICACIÓN DE SUJETOS SEGÚN ANÁLISIS GENÉTICO VS. PROTOCOLO SUECO VS. PROTOCOLO HOLANDÉS**

		CIGOSIDAD HOLANDA			TOTAL			
		MZ	DZ	Inc				
<b>C I G O S I D A D</b>	<b>MZ</b>	<b>CIGOSIDAD SUECIA</b>	N	296	0	12	308	
			% dentro de Cigosidad Suecia	96,1%	0,0%	3,9%	100,0%	
			% dentro de Cigosidad Holanda	96,7%	0,0%	35,3%	90,1%	
		<b>DZ</b>	N	2	2	0	4	
			% dentro de Cigosidad Suecia	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%	
			% dentro de Cigosidad Holanda	0,7%	100,0%	0,0%	1,2%	
	<b>Inc</b>	N	8	0	22	30		
		% dentro de Cigosidad Suecia	26,7%	0,0%	73,3%	100,0%		
		% dentro de Cigosidad Holanda	2,6%	0,0%	64,7%	8,8%		
	<b>B I O L Ó G I C A</b>	<b>DZ</b>	<b>CIGOSIDAD SUECIA</b>	N	0	0	2	2
				% dentro de Cigosidad Suecia	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
				% dentro de Cigosidad Holanda	0,0%	0,0%	14,3%	0,6%
<b>Inc</b>			N	0	306	0	306	
			% dentro de Cigosidad Suecia	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
			% dentro de Cigosidad Holanda	0,0%	98,1%	0,0%	92,7%	
<b>Inc</b>		N	4	6	12	22		
		% dentro de Cigosidad Suecia	18,2%	27,3%	54,5%	100,0%		
		% dentro de Cigosidad Holanda	100,0%	1,9%	85,7%	6,7%		

**RESULTADOS**

Podemos observar que de las 24 parejas discordantes de Holanda (48 sujetos en la tabla), 17 eran MZ y 7 eran DZ, como era de esperar si tenemos en consideración la posible deficiencia de clasificación de MZ de este protocolo. Al examinar, caso por caso, los 24 pares no clasificados se observa que en nueve de los diez casos en los que ambos miembros indicaban parecerse mucho en las cuatro características físicas, independientemente del número de grupos que los confundían, son clasificados como MZ por las pruebas genéticas. Es decir, si aplicamos al procedimiento una octava regla “*si ambos manifiestan parecerse mucho en las cuatro características físicas el par es MZ*”, el protocolo holandés podría desmarcarse en validez respecto al sueco.

**TABLA 19.** TABLA DE CONTINGENCIA. CLASIFICACIÓN DE SUJETOS SEGÚN ANÁLISIS GENÉTICO VS. PROTOCOLO HOLANDÉS MODIFICADO (R8)

		CIGOSIDAD HOLANDA R8			TOTAL
		MZ	DZ	Inc	
CIGOSIDAD BIOLÓGICA	N	326	2	14	342
	MZ				
	% dentro de Cigosidad biológica	95,3%	0,6%	4,1%	100,0%
	% dentro de Cigosidad Holanda R8	98,2%	0,6%	53,8%	50,9%
	% del total	48,5%	0,3%	2,1%	50,9%
	DZ				
	% dentro de Cigosidad biológica	1,8%	94,5%	3,6%	100,0%
	% dentro de Cigosidad Holanda R8	1,8%	99,4%	46,2%	49,1%
	% del total	0,9%	46,4%	1,8%	49,1%
	TOTAL				
N	332	314	26	672	
% dentro de Cigosidad Holanda R8	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
% del total	49,4%	46,7%	3,9%	100,0%	

Al comparar los resultados obtenidos, por el protocolo de asignación de cigosidad añadiendo la R8, con la clasificación inicial holandesa observamos que los porcentajes de acierto en los DZ no han cambiado, pero sí que ha aumentado de un 89,5% a un 95,3% los casos de MZ clasificados correctamente. De esta forma el número de pares no clasificados se reduce del 7,1% al 3,9%, distanciándose aún más de los casos inclasificables del protocolo de Suecia (7,7%).

**TABLA 20.** TABLA DE CONTINGENCIA. CLASIFICACIÓN DE SUJETOS SEGÚN ANÁLISIS GENÉTICO VS. PROTOCOLO SUECO MODIFICADO (R8)

		CIGOSIDAD SUECIA R8			TOTAL	
		MZ	DZ	Inc		
CIGOSIDAD BIOLÓGICA	N	324	4	14	342	
	MZ	% dentro de Cigosidad biológica	94,7%	1,2%	4,1%	100,0%
		% dentro de Cigosidad Suecia R8	98,8%	1,3%	41,2%	50,9%
		% del total	48,2%	0,6%	2,1%	50,9%
	DZ	N	4	306	20	330
		% dentro de Cigosidad biológica	1,2%	92,7%	6,1%	100,0%
		% dentro de Cigosidad Suecia R8	1,2%	98,7%	58,8%	49,1%
		% del total	0,6%	45,5%	3,0%	49,1%
	TOTAL	N	328	310	34	672
	% dentro de Cigosidad Suecia R8	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	48,8%	46,1%	5,1%	100,0%	

De igual modo, si realizamos la clasificación de la cigosidad con el protocolo sueco modificado (R8), el porcentaje de pares MZ, según la prueba biológica, que es categorizado de esta forma por dicho protocolo aumenta, desde un 90,1% inicial (protocolo sueco sin modificar) a un 94,7%. Esta mejora de la clasificación de los pares MZ se traduce directamente en un descenso en la proporción de pares inclassificados, estimado inicialmente en un 7,7% y cuyo valor es ahora de 5,1%.

Los resultados obtenidos en las clasificaciones tras la aplicación de los protocolos sueco y holandés, modificados con la R8, son muy similares.

### ***EVALUACIÓN DE LOS PROTOCOLOS SUECO (R8) Y HOLANÉS (R8)***

A continuación se procede al cálculo de la sensibilidad y especificidad de los protocolos sueco (R8) y holandés (R8) para ambos tipos de cigosidad.

	PROTOCOLO HOLANÉS (R8)		PROTOCOLO SUECO (R8)	
	MZ	DZ	MZ	DZ
<b>SENSIBILIDAD</b>	$\frac{326}{326 + 2} : 0,99$	$\frac{312}{312 + 6} : 0,98$	$\frac{324}{324 + 4} : 0,99$	$\frac{306}{306 + 4} : 0,99$
<b>ESPECIFICIDAD</b>	$\frac{312}{312 + 2} : 0,99$	$\frac{326}{326 + 6} : 0,98$	$\frac{306}{306 + 4} : 0,99$	$\frac{324}{324 + 4} : 0,99$

*Tabla 21.*

## B. RESULTADOS ESTUDIO 2: SUPUESTO DE AMBIENTES IDÉNTICOS

La muestra de este segundo estudio está compuesta por un total de 614 mujeres, distribuidas en 158 pares de gemelas MZ y 149 pares de DZ. La clasificación por cigosidad está realizada mediante marcadores genéticos, excepto en el caso de tres pares clasificados mediante el protocolo de cigosidad del registro.

La mayor parte de las parejas (68,1%) de la muestra han vivido siempre en la misma ciudad, y dos de cada diez, han vivido en municipios diferentes más del 20% del tiempo. Respecto al periodo de convivencia en la infancia y adolescencia, casi un 86% vivieron juntas por lo menos hasta los 16 años.

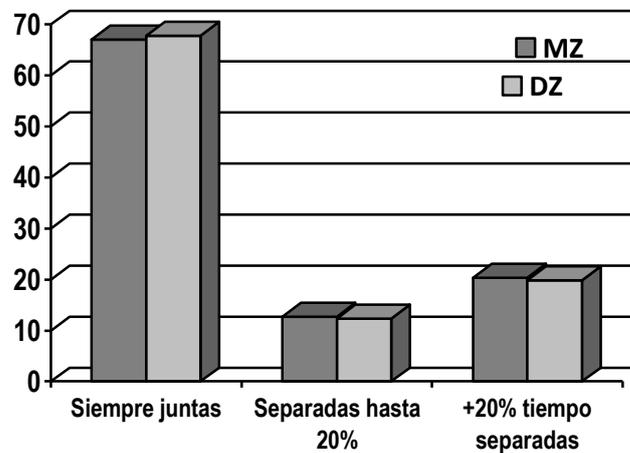
En la siguiente tabla se observa la distribución de frecuencias en función del tiempo de convivencia de los pares, en la muestra total y organizada en función de la cigosidad de las parejas. Los porcentajes más relevantes para nuestro estudio aparecen resaltados en negrita.

**TABLA 22.** FRECUENCIAS DE AMBIENTE COMPARTIDO “CLASIFICACIÓN 1”

CLASIFICACIÓN 1	TOTAL		MZ		DZ	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Siempre juntas	205	67,4	106	<b>67,1</b>	99	<b>67,8</b>
Separadas hasta 20%	38	12,5	20	<b>12,7</b>	18	<b>12,3</b>
+20% tiempo separadas	61	20,1	32	<b>20,3</b>	29	<b>19,9</b>
No clasificable	3	1,0	--	--	--	--
Total	307	100,0	158	100,0	146	100,0

A simple vista se puede determinar que no existen prácticamente diferencias, y mucho menos significativas, en función de la cigosidad de la pareja. Como se puede apreciar, los datos relativos a la cantidad de tiempo que han vivido juntas las parejas MZ y las parejas DZ son muy similares, casi idénticos. El rango de diferencias que existe entre los tres grupos de valores está entre 0,4% y 0,7%. La contrastación estadística, como cabía esperar, indicó claramente la no existencia de diferencias entre los grupos ( $\chi^2 = 0,36$ ;  $gl = 2$ ;  $p = .982$ ).

**FIGURA 2.** PORCENTAJE DE AMBIENTE COMPARTIDO SEGÚN CIGOSIDAD (CLASIFICACIÓN 1)



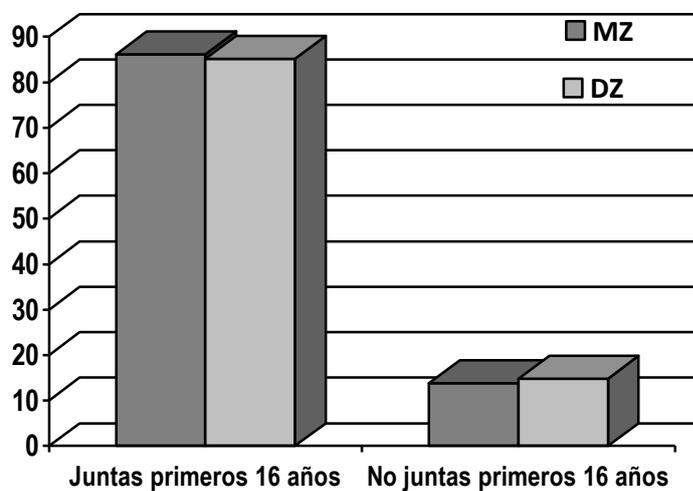
Lo mismo ocurre en el caso de la convivencia durante la infancia y la adolescencia. Al igual que con la “clasificación 1” las diferencias entre ambos grupos de cigosidad son muy pequeñas, con discrepancias entre los porcentajes en ambas variables menores del 1%, que no tienen ninguna relevancia estadística ( $\chi^2 = 0,88$ ;  $gl = 1$ ;  $p = .766$ ).

**TABLA 23.** FRECUENCIAS DE AMBIENTE COMPARTIDO “CLASIFICACIÓN 2”

CLASIFICACIÓN 1	TOTAL		MZ		DZ	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Viven juntas primeros 16 años	263	85,7	272	<b>86,1</b>	254	<b>85,2</b>
No juntas primeros 16 años	44	14,3	44	<b>13,9</b>	44	<b>14,8</b>
Total	307	100,0	316	100,0	298	100,0

En la figura se observa claramente esta ausencia de discrepancias, así como la clara preponderancia de la convivencia, sobre la separación en los primeros años de desarrollo.

**FIGURA 3.** PORCENTAJE DE AMBIENTE COMPARTIDO SEGÚN CIGOSIDAD (CLASIFICACIÓN 2)



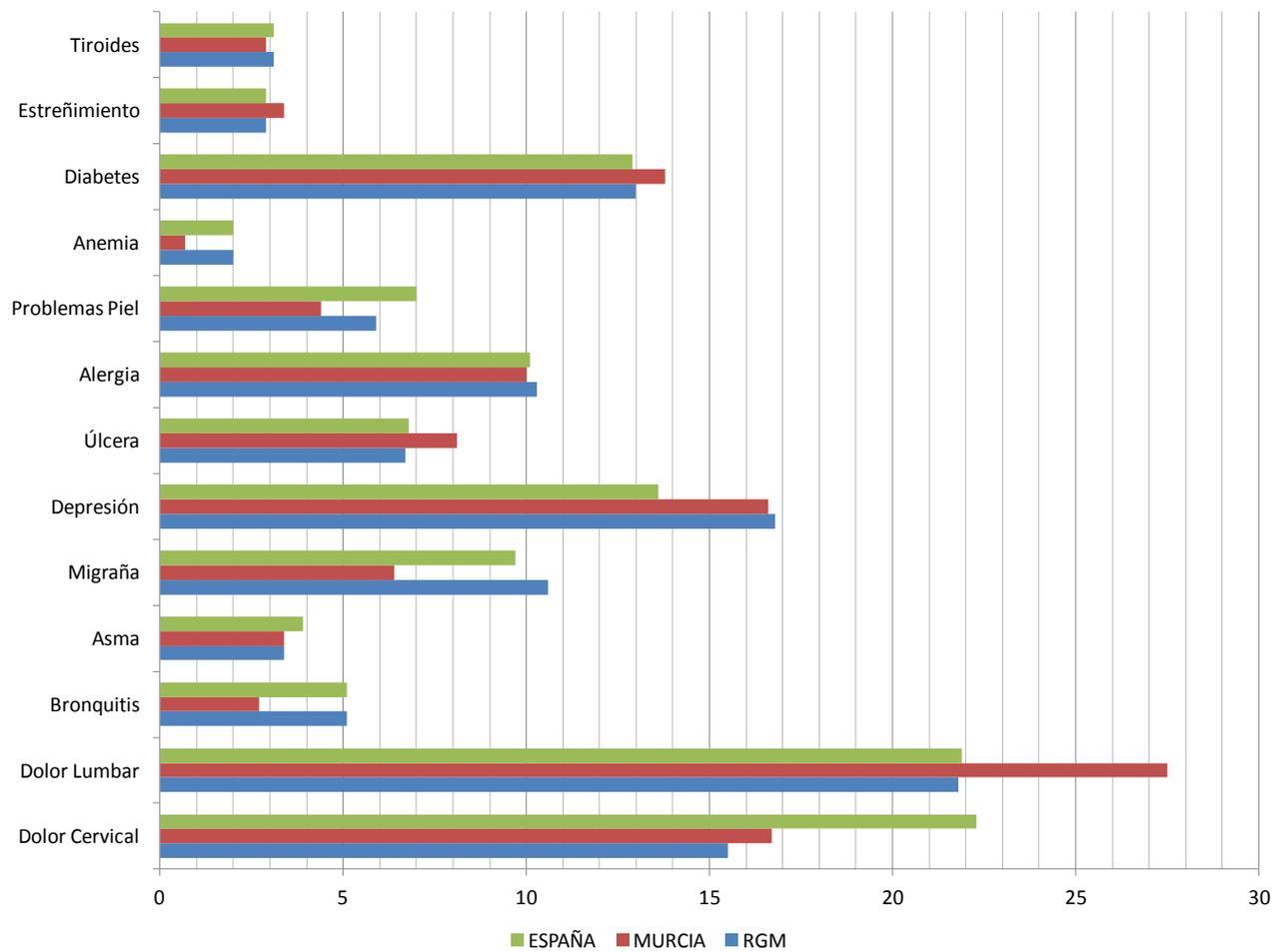
## C. RESULTADOS ESTUDIO 3: REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA

Como se ha apuntado anteriormente, el estudio 3 pretendía valorar la utilidad de la muestra del RGM como cohorte epidemiológica de base poblacional, comparando los resultados de prevalencia obtenidos con los de estudios epidemiológicos de referencia.

A continuación se presentan gráficos resumen que muestran los hallazgos encontrados. Aquellas enfermedades en las que se ha detectado confirmación de diferencias significativas entre muestras aparecen con un doble asterisco (\*\*). Siempre que la prueba binomial mostraba ausencia de diferencias estadísticas lo corroboraban las medidas del efecto. Sin embargo, ha habido ocasiones en las que la prueba binomial mostraba diferencias significativas, contrariando los resultados de las medidas del efecto. En estos casos se ha priorizado la conclusión de éstas últimas, ya que la prueba binomial es muy sensible al tamaño de la muestra, y tiende a resultar significativa, aún en diferencias pequeñas, cuando el tamaño muestral es grande.

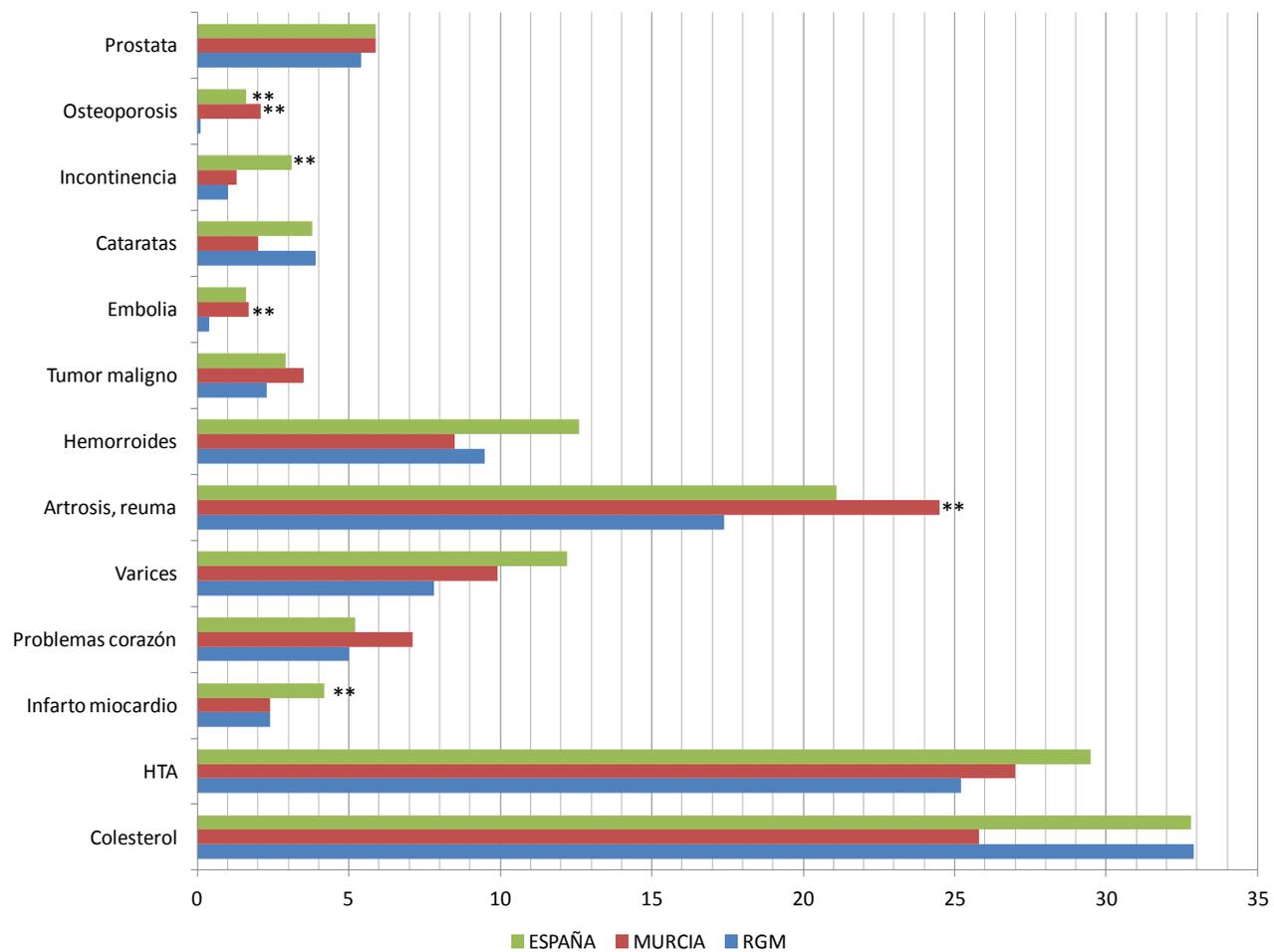
Los resultados de los análisis estadísticos se muestran especificados en las tablas (Anexo IV), donde se refleja, para cada enfermedad comparada, las proporciones encontradas en el estudio del RGM, y en la ENS-06 a nivel nacional y regional.

**FIGURA 4: PREVALENCIA DE PROBLEMAS DE SALUD SELECCIONADOS EN VARONES. RGM Y MUESTRAS DE REFERENCIA DE MURCIA Y ESPAÑA (PARTE I)**



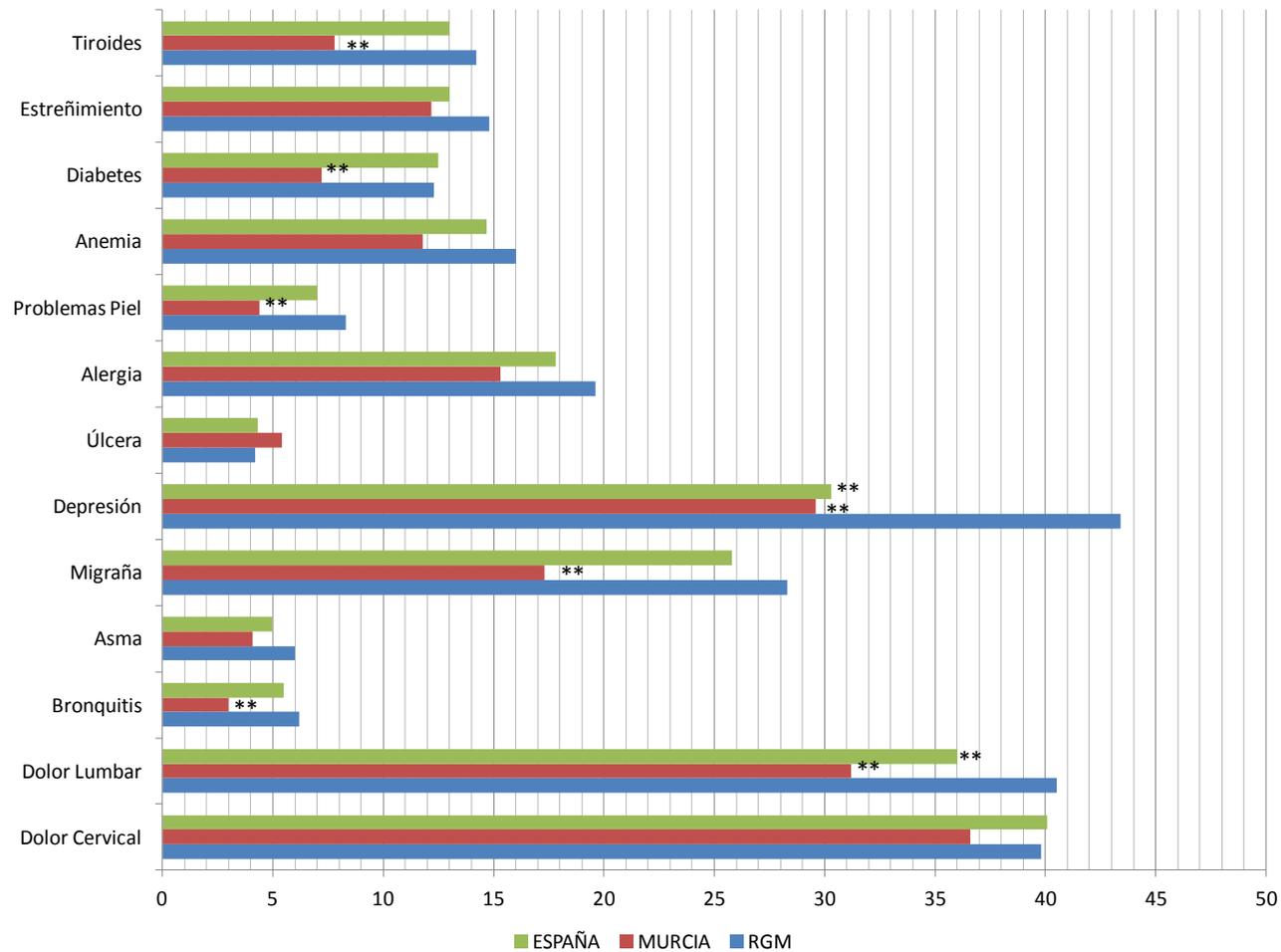
\*\* : Diferencias significativas respecto al RGM

FIGURA 5: PREVALENCIA DE PROBLEMAS DE SALUD SELECCIONADOS EN VARONES. RGM Y MUESTRAS DE REFERENCIA DE MURCIA Y ESPAÑA (PARTE II)



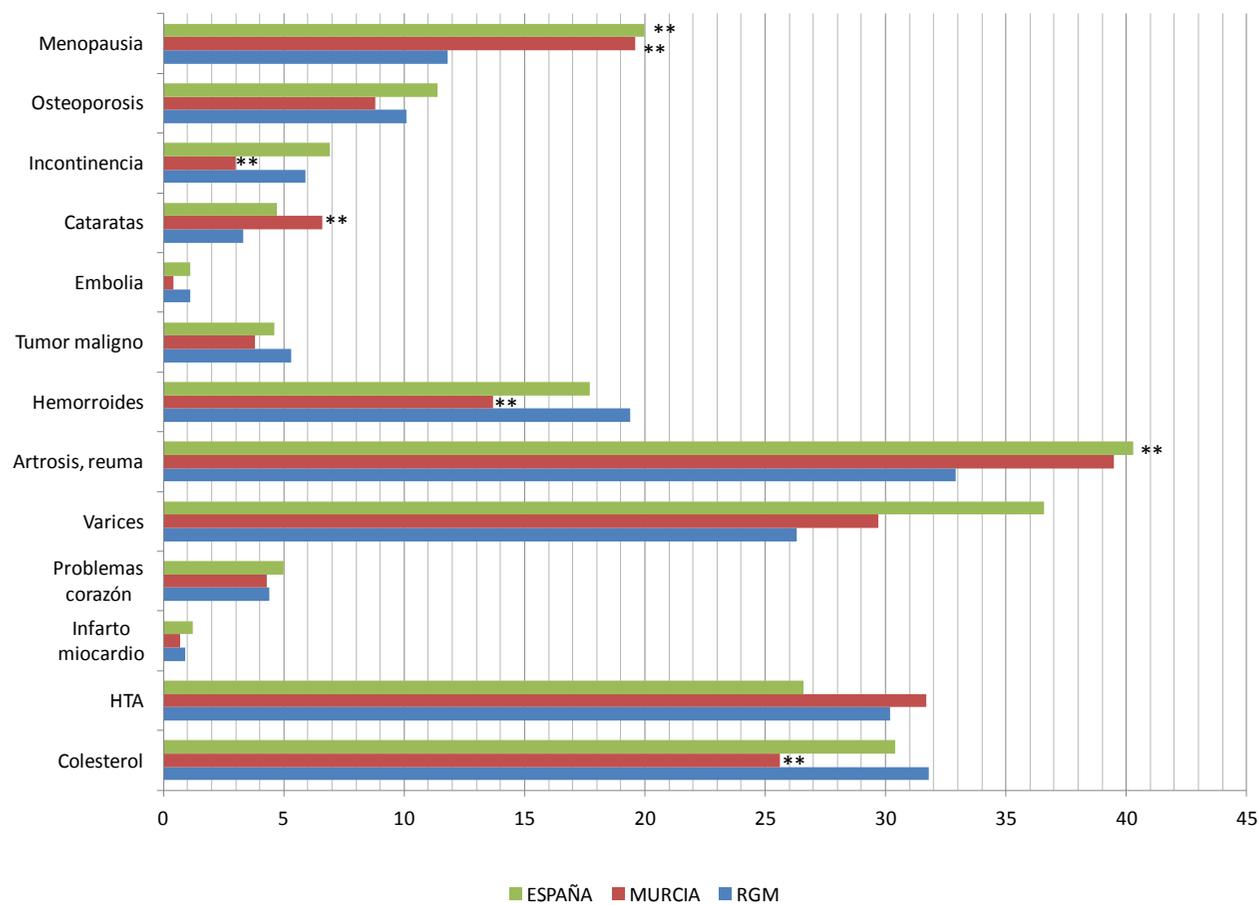
\*\* : Diferencias significativas respecto al RGM

FIGURA 6: PREVALENCIA DE PROBLEMAS DE SALUD SELECCIONADOS EN MUJERES. RGM Y MUESTRAS DE REFERENCIA DE MURCIA Y ESPAÑA (PARTE I)



\*\* : Diferencias significativas respecto al RGM

FIGURA 7: PREVALENCIA DE PROBLEMAS DE SALUD SELECCIONADOS EN MUJERES. RGM Y MUESTRAS DE REFERENCIA DE MURCIA Y ESPAÑA (PARTE II)



\*\* : Diferencias significativas respecto al RGM

Como se puede observa en las figuras, las diferencias encontradas no revisten significación en la mayor parte de los casos. Esa información se plasma en el siguiente cuadro resumen de las relaciones entre las distintas muestras comparadas:

	VARONES	MUJERES
<b>NO DIFERENCIAS ENTRE RGM-MURCIA Y RGM-ESPAÑA</b>	Dolor cervical Dolor lumbar Bronquitis Asma Migraña Depresión Úlcera Alergia Problemas de piel Anemia Diabetes	Estreñimiento Problemas de tiroides Colesterol Tensión alta Otras corazón Varices Hemorroides Tumor maligno Cataratas Problemas de próstata
<b>DIFERENCIAS ENTRE RGM-MURCIA ÚNICAMENTE</b>	Artrosis-reuma	Dolor lumbar Bronquitis Migraña Problemas de piel Diabetes Problemas de tiroides Colesterol Artrosis-reuma Cataratas Hemorroides Incontinencia
<b>DIFERENCIAS ENTRE RGM-ESPAÑA ÚNICAMENTE</b>	Infarto Embolia	Incontinencia
<b>DIFERENCIAS ENTRE RGM-MURCIA Y RGM-ESPAÑA</b>	Osteoporosis	Problemas menopausia Depresión-ansiedad

Tabla 24.

## RESULTADOS DE LA MUESTRA DE VARONES

En el caso de los varones la gran mayoría de las enfermedades comparadas entre el RGM, y la muestra de Murcia y España de la ENS- 06 (21 de 26), no presentan prevalencias con diferencias significativas, y las variaciones encontradas pueden ser achacables al azar o al error muestral.

Sólo en 6 casos se han detectado diferencias y no siempre en comparación con la misma muestra. El único caso en que se han encontrado diferencias tanto con Murcia como con España ha sido el de la osteoporosis. Las diferencias con Murcia y España han sido significativas para la *prueba binomial* ( $p = 0,000$  ambas) y las medidas del efecto de la *razón de riesgo* (0,059; IC: 95% 0,007, 0,523; y 0,063) y *odds ratio* (0,058; IC: 95% 0,006, 0,518; y 0,062), no siéndolo para la *diferencia de riesgo* (-0,02 y -0,015). Las dos primeras medidas del efecto están lejos de 1, indicando, en principio una diferencia importante. Pero es necesario apreciar que una prevalencia tan baja [0,1% en RGM, 2,1% en Murcia y un 1,6% en España] provoca proporcionalmente diferencias muy grandes pero sin ningún interés epidemiológico.

El infarto de miocardio, la embolia y la incontinencia urinaria no presentan diferencias entre el RGM y Murcia. Sin embargo sí que parecen existir con España [Infarto (RGM: 2,4%; España: 4,2%; OR: 0,561); Embolia (RGM: 0,4%; España: 1,6%; OR: 0,247); Incontinencia urinaria (RGM: 1%; España: 3,1%; OR: 0,316)]. Las diferencias significativas halladas en estas dolencias pueden deberse, al igual que con la osteoporosis, a las bajas frecuencias y porcentajes de personas que las padecen. Además en el caso del infarto de miocardio el criterio para rechazar la existencia de diferencias significativas queda muy cerca.

Por último hay que apuntar la diferencia significativa que existe en la prevalencia de artrosis-reumatismo, entre el RGM y Murcia [Artrosis-Reumatismo (RGM: 17,4%; Murcia: 24,5%; OR: 0,649; IC95% 0,446, 0,945)]. La construcción de los límites de confianza no muestra la semejanza esperada

pero sí que podemos observar que las medidas del efecto no se alejan excesivamente del valor de tasa ideal para la ausencia de diferencias. Además no hay diferencia entre los datos obtenidos por el RGM y la muestra española. Esto, por tanto, puede ser un efecto provocado por el mayor tamaño muestral de la muestra de gemelos, respecto a la utilizada para Murcia en la ENS- 06.

## RESULTADOS DE LA MUESTRA DE MUJERES

En el caso de las mujeres son 13 de 26 las dolencias que no presentan diferencias significativas entre el RGM, Murcia y España de la ENS- 06. Estas enfermedades son: dolor de espalda crónico cervical, asma, úlcera de estómago o duodeno, alergia crónica, anemia, estreñimiento crónico, tensión alta, infarto de miocardio, otras enfermedades del corazón, varices en las piernas, tumores malignos, embolia y osteoporosis.

Aquellas enfermedades que muestran diferencias significativas entre RGM y Murcia son: dolor de espalda crónico lumbar (RGM: 40,5%, Murcia: 31,2%; OR: 1,51; IC 95% 1,174, 1,941), bronquitis crónica (RGM: 6,2%, Murcia: 3%; OR: 2,072; IC: 95% 1,1, 3,903), migraña o dolor de cabeza frecuente (RGM: 28,3%, Murcia: 17,3%; OR: 1,888; IC: 95% 1,399, 2,547), problemas crónicos de piel (RGM: 8,3%, Murcia: 4,4%; OR: 1,986; IC: 95% 1,159, 3,404), diabetes (RGM: 12,3%, Murcia: 7,2%; OR: 1,808; IC: 95% 1,174, 2,782), problemas de tiroides (RGM: 14,2%, Murcia: 7,8%; OR: 1,981; IC: 95% 1,308, 3,001), artrosis-reuma-reumatismo (RGM: 32,9%, Murcia: 39,5%; OR: 0,755; IC: 95% 0,591, 0,964), hemorroides (RGM: 19,4%, Murcia: 13,7%; OR: 1,519; IC: 95% 1,090, 2,118), cataratas (RGM: 3,3%, Murcia: 6,6%; OR: 0,478; IC: 95% 0,28, 0,816), e incontinencia urinaria (RGM: 5,9%, Murcia: 3%; OR: 1,963; IC: 95% 1,039, 3,708). Algunas de estas enfermedades también presentan frecuencias bajas que pueden influir en la relación entre las medidas del efecto. Además, estas diferencias no se encuentran con la muestra española. Como en el caso de los varones, el hecho de que la muestra del RGM sea mayor que

la utilizada para Murcia en la ENS- 06, puede haber dado lugar a estas diferencias.

Por su parte, las enfermedades que presentan diferencias significativas entre RGM, Murcia y España son la de depresión-ansiedad y otros trastornos mentales (RGM: 43,4%; Murcia: 29,6%; OR: 1,822; IC: 95% 1,414, 2,347; España: 30,3%; OR: 1,764) y los problemas del periodo menopáusico (RGM: 11,8%; Murcia: 19,6%; OR: 0,548; IC: 95% 0,398, 0,755; España: 20%; OR: 0,535). En el primer caso la prevalencia parece ser mayor en la muestra de gemelas, mientras que es al revés en el segundo.

Por último, señalar que no ha habido ninguna variable que presente únicamente diferencias entre los datos del RGM y los de la muestra española.



# DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

---

## A. DISCUSIÓN

La revisión teórica que forma la primera parte de este trabajo se ha centrado en la Genética de la Conducta y en el papel de una metodología concreta, los estudios de gemelos, y su desarrollo. La Genética de la Conducta tiene como objeto de estudio el comportamiento. Esta disciplina pretende cuantificar y explicar la contribución relativa de los factores genéticos y ambientales a la conducta (Plomin et al., 2002). La Genética del Comportamiento se nutre de otras ramas de conocimiento, de su cuerpo teórico y sus métodos y técnicas (Plomin et al., 2008), entre ellas la Genética Cuantitativa y Molecular, la Epidemiología y las Ciencias del Comportamiento. Los métodos utilizados en Genética de la Conducta pueden clasificarse en estudios clásicos e identificación de genes. Los primeros tratan de analizar la similitud o diferencias de determinados individuos en función de su parentesco. De éstos, el diseño más utilizado para separar la contribución genética y ambiental de un fenotipo ha sido el de los estudios de gemelos (Neale &

Cardon, 1992). Estos se basan en registros de gemelos, que son grandes bases de datos en las que se incluye información de muy diversa índole, proporcionada de forma voluntaria por parejas de gemelos que desean participar en protocolos de investigación (N. Martin et al., 1997). La importancia de estos registros se hace evidente con la existencia de algunos que cuentan con más de un siglo de historia, y la gran proliferación de éstos en los últimos 30 años. Un ejemplo es el Registro de Gemelos de Murcia.

Los estudios de gemelos clásicos intentan descomponer la varianza fenotípica de determinado carácter o rasgo en varianza genotípica y ambiental, y de esta forma hacer una estimación de la heredabilidad. A lo largo del tiempo han aparecido diseños más complejos, complementarios de los análisis clásicos, como los estudios de gemelos multivariados, los estudios de casos-control o los estudios genético-moleculares, entre otros (D. Boomsma et al., 2002), que permiten explicaciones también más complejas y elaboradas de las características estudiadas. El auge de los estudios de gemelos ha desembocado en que muchos investigadores los consideren como el método de elección a la hora de explicar las diferencias individuales de diversos rasgos. Al mismo tiempo, el avance en las disciplinas de las que se nutre la Genética de la Conducta, además del avance propio, ha permitido involucrar, en los estudios de gemelos, a familiares de distinto grado de parentesco para una mejor comprensión de la contribución de la genética (aditiva y no aditiva) y el ambiente (compartido y no compartido) a los complejos fenotipos evaluados.

Como se ha visto, el método de los estudios de gemelos asume una serie de supuestos: la correcta clasificación por cigosidad, la baja importancia de los efectos dominantes, la ausencia de epistasia, el *supuesto de ambientes idénticos*, asumir la exactitud de los genomas de los gemelos MZ, y que los efectos epigenéticos y de relación genotipo-ambiente no supondrán grandes variaciones entre ellos, así como que la característica de tener un hermano gemelo no los haga diferentes a la población general. Estas posibles fuentes de error son, en su mayor parte, muy difíciles de controlar, y se espera que la magnitud de las mismas sea muy pequeña (Plomin et al., 2002; Verweij et al., 2012).

Este trabajo se ha centrado en la evaluación de tres de las cuestiones clave en el método de los estudios de gemelos, utilizando para ello los datos recopilados en el Registro de Gemelos de Murcia. Dicha evaluación, es aplicable, tanto a los estudios de gemelos en general, como a la utilidad y validez de dicho registro en particular.

Las cuestiones evaluadas han sido: la asignación de la *cigosidad*, el *supuesto de ambientes idénticos*, y la *representatividad* de la muestra en comparación con la población general. Es evidente la importancia de que la clasificación de las parejas participantes en los estudios de gemelos esté bien realizada (Ohm & Derom, 2006). Por todo esto, los registros de gemelos deben contar con métodos fiables para determinar la *cigosidad* de los pares. Otro supuesto, el *supuesto de ambientes idénticos*, asume que en general, las experiencias de los gemelos van ser igual de similares, independientemente de su *cigosidad*, desde el desarrollo prenatal hasta la edad adulta (Bouchard & Propping, 1993; Prescott et al., 1999). Los registros de gemelos deben contar con datos que permitan poner a prueba este supuesto, y así poder realizar los análisis pertinentes que otorguen a los estudios realizados la validez esperada. Finalmente, la *representatividad* tiene una relación muy estrecha con la capacidad de extrapolar los datos obtenidos de los estudios de gemelos a la población general.

En este marco, el presente trabajo ha evaluado, en un primer estudio, la validez del cuestionario de *cigosidad* utilizado por el RGM, comparando las clasificaciones realizadas por el mismo con las obtenidas por los análisis genéticos de las muestras biológicas disponibles, así como con las conseguidas por los protocolos utilizados por los registros sueco y holandés. Además se han analizado las respuestas subjetivas de los individuos respecto a este tema. Por otro lado, en un segundo estudio, se ha analizado el *supuesto de ambientes idénticos*, para comprobar si los datos de los que dispone el RGM avalan esta suposición o por el contrario la invalidan. Finalmente, en un tercer estudio, la representatividad o comparabilidad de la muestra de gemelos existente en este recurso de investigación, ha sido puesta a prueba. Con esto se pretendía avalar la calidad de los datos y la utilidad y validez de los mismos

para extrapolar las conclusiones obtenidas en nuestra muestra a la población general.

La primera de las hipótesis principales, presentada en este trabajo, exponía que la clasificación llevada a cabo mediante cuestionario coincidiría, en al menos el 95% de las parejas, con la cigosidad determinada por medio de marcadores genéticos. Asimismo, mediante la comparación de la asignación de cigosidad realizada a partir de dos instrumentos diferentes (holandés y sueco), se podría determinar cuál se adapta mejor al RGM. Existen varias alternativas para conocer la cigosidad de una pareja de gemelos, siendo la prueba genética el mejor método para determinarla (Akane et al., 1991; Erdmann et al., 1993; Eufinger et al., 1993; Hill & Jeffreys, 1985). Pero esta tarea sería prácticamente imposible de llevar a cabo debido a la gran cantidad de individuos que forman parte de un registro de gemelos, lo que implica un elevado coste y problemas logísticos. Así, el estudio de las características fenotípicas y el nivel de confusión por parte de las personas del ambiente de los gemelos (cuestionario de cigosidad), se han convertido en la vía más económica, fácil de usar y con suficiente precisión (93-98%) para la clasificación de los gemelos. (Cederlof et al., 1961; Magnus et al., 1983; Nichols & Bilbro, 1966; Torgersen, 1979).

Uno de los primeros resultados que encontramos indica que, de la muestra seleccionada, alrededor de la mitad es clasificada por la prueba biológica como DZ y la otra mitad como MZ, al igual que sucede con los protocolos de los registros de Suecia y Holanda. Estos resultados coinciden con las distribuciones estimadas en la gran mayoría de cohortes de gemelos, así como en lo observado en la realidad del nacimiento múltiple (Ohm & Derom, 2006).

Por otro lado, tras analizar las clasificaciones de cigosidad obtenidas al aplicar las dos formulaciones usadas por los registros sueco y holandés, se observa que ambos arrojan resultados comparables. La utilización de la adaptación del protocolo de determinación de la cigosidad, propuesto y utilizado por el registro de gemelos de Suecia, permite clasificar de forma óptima y con fiabilidad suficiente la cigosidad de la muestra de mujeres adultas

pertenecientes al RGM. El protocolo de Holanda estima dicha cigosidad de forma similar. La comparación de los dos protocolos de cigosidad (sueco y holandés) entre ellos y con la diagnosis de la prueba biológica, arroja estimaciones que giran en torno al 98% (algunas muy cercanas al 100%), datos muy similares a los que aparecen en la literatura científica (Chen et al., 1999) (Lichtenstein et al., 2002) (Peeters et al., 1998) (Rietveld et al., 2000) (Song et al., 2010). Los mejores métodos para la clasificación de la cigosidad del RGM son el holandés modificado y el sueco modificado. El primero de ellos obtiene estimaciones certeras que oscilan entre el 98,2% y el 99,4% en gemelos MZ y DZ, respectivamente, y una tasa de error que se reduce al 3,9%. En el caso del segundo de los protocolos las estimaciones eficaces son del 98,8% y 98,7% para gemelos MZ y DZ respectivamente, y la tasa de error es de un 5,1%. Además, si partimos de la clasificación biológica el primer protocolo clasifica de forma satisfactoria al 95,3% del total de MZ y al 94,5% de DZ, frente al 94,7% y 92,7% en el caso del segundo protocolo. Por otro lado, al calcular la sensibilidad y especificidad se observa que se obtienen proporciones que rozan el ideal de 1.

Finalmente, realizada la comparación entre la percepción de la cigosidad subjetiva de las gemelas y la confirmación del diagnóstico de la cigosidad mediante el análisis genético de una muestra de ADN, podemos observar que aparece un alto grado de discordancia. Esta discordancia, como era de esperar, se mantiene al comparar la clasificación subjetiva con la categorización por cuestionario. Se observa, de este modo, una sobreestimación de la dicigosidad en la muestra. Es decir, muchas de las gemelas MZ indican ser mellizas y no gemelas, algo que también se observa en la población masculina de gemelos cuando comparamos clasificación subjetiva y por cuestionario. Es posible que el lenguaje, y la forma de referirse la población a los sujetos nacidos de partos múltiples, estén involucrados en esta sobreestimación. Y es que un importante número de gemelas comentaban, durante la entrevista, que siempre las habían llamado mellizas, “merguizas” o “mergas”, pero, posteriormente, respondían que de pequeñas eran idénticas y casi todos o todos los grupos de personas de su ambiente las

confundían. Esto nos alerta de que debemos tener cuidado con la terminología empleada a la hora de ponernos en contacto con la población de gemelos y gemelas.

La segunda de las hipótesis formuladas, relacionada con el *supuesto de ambientes idénticos*, expresaba la idea de que el tiempo de residencia compartida por los dos miembros de la pareja no presentaría diferencias significativas en función de la cigosidad. Los intentos de los investigadores de poner a prueba el supuesto mencionado son variados, según la forma de medirlo. De este modo, y aunque existen otras formas, los diseños más utilizados consistirían en medir la frecuencia de contacto entre los gemelos, su similitud física, evaluación de los padres de la similitud del ambiente y comparar el trato a la pareja de gemelos cuando se produce discordancia entre la cigosidad percibida por los padres/familiares y la real (Mitchell et al., 2007). En el caso del RGM, únicamente se cuenta, por ahora, con información relativa a los lugares de residencia (a nivel de municipio) y la duración de la misma, a lo largo de la vida del individuo. Con esta información se ha podido conseguir una estimación del tiempo que han vivido en la misma localidad. Con este tipo de información disponible, a cada pareja se le asignó una categoría, utilizándose dos clasificaciones distintas. Esta forma de medir el *supuesto de ambientes idénticos* podemos enmarcarla dentro del diseño que mide tal supuesto como frecuencia de contacto. Todo esto desemboca en la comparación, en función de la cigosidad, de la proporción de pares asignados a cada categoría, para comprobar la existencia o no de diferencias significativas.

Los resultados de los análisis realizados muestran que dos tercios de las gemelas de la muestra han residido siempre en la misma ciudad que su hermana, y casi el 86% han vivido en el mismo municipio, presumiblemente juntas, hasta los 16 años de edad. La primera medida de ambiente compartido, es decir, la cantidad de tiempo residiendo en el mismo municipio, estima proporciones casi idénticas de las categorías de frecuencia de contacto, entre gemelas MZ y gemelas DZ. Respecto a la segunda medida creada, vivir juntas hasta los 16 años, los datos tampoco reflejan diferencias en los distintos niveles de frecuencias de contacto. Estos resultados nos permiten exponer que

el tipo de cigosidad no parece predecir la similitud de los ambientes, al menos a nivel de municipio, encontrándose las mismas proporciones de frecuencia de contacto entre las gemelas de distinto tipo de cigosidad. Esta constatación no constituye, por sí misma, una demostración incontestable de la validez del *supuesto de ambientes idénticos*. Esta cuestión es, evidentemente, más compleja y depende de un número importante de factores no evaluados en este trabajo. Sin embargo, sí que permite afirmar que el entorno ambiental en aspectos con importante influencia en el comportamiento, la salud o el desarrollo del individuo (p.e., entorno socio-económico, estresores /contaminantes ambientales, oportunidades educativas, o grupos sociales de referencia) no parece presentar mayor similitud para un tipo de gemelas que para el otro. Estos resultados coinciden con la idea de que los gemelos MZ y DZ experimentan ambientes igualmente correlacionados (Eaves et al., 2003).

La última de las hipótesis principales, propuesta en este trabajo, planteaba que el número de gemelos del RGM que habían padecido determinada enfermedad a lo largo de su vida estaría dentro de un rango similar al encontrado en muestras de similares características, obtenidas mediante estudios representativos de la población general. La representatividad de las muestras de gemelos respecto a la población general es indispensable para extrapolar los datos de los estudios realizados a partir de dichas muestras (Kaprio et al., 1987; Strachan, 2000). Es por ello que debe considerarse la posibilidad de encontrar diferencias significativas entre gemelos y no gemelos y atender a los posibles sesgos de reclutamiento de los voluntarios, debido a la edad, sexo, cigosidad, salud o educación (Lykken et al., 1987; Lykken et al., 1978; Mack et al., 2000; Phillips, 1993). Al igual que con el *supuesto de ambientes iguales*, los intentos realizados para evaluar la representatividad de las muestras de gemelos son muchos y de diversa índole. El método más utilizado ha sido la comparación de las muestras de gemelos con la población de referencia. Otra forma ha consistido en el estudio de posibles características específicas en el desarrollo fetal de los gemelos, que pudieran afectar a caracteres postnatales. Además se han comparado las prevalencias de distintas enfermedades y la existencia de diferentes

características en las muestras de gemelos y de referencia; así como la utilización de la distribución de gemelos en el territorio geográfico, y/o la comparación y análisis de la tasa de respuesta (Cockburn et al., 2001; van Jaarsveld et al., 2010). Para poner a prueba esta hipótesis se ha llevado a cabo la comparación de los resultados obtenidos en dos muestras independientes, una muestra de gemelos (RGM) y dos de referencia de no gemelos (ENS- 06 Murcia y ENS- 06 España).

Los resultados encontrados avalan, en general, la comparabilidad de la muestra de gemelos con la población general o, lo que es lo mismo, la utilidad de la muestra del RGM como cohorte poblacional para estudios epidemiológicos. A pesar de esto, las diferencias encontradas en algunas de las prevalencias examinadas aconsejan precaución a la hora de generalizar los resultados obtenidos. En este sentido, sería muy acertado realizar un análisis de la representatividad/comparabilidad para cada estudio de gemelos, si se dispone de estudios con muestra de referencia. En los resultados obtenidos, una vez realizado el análisis y comparación de dichas muestras, se observa que, entre los varones, la gran mayoría de las enfermedades comparadas entre la muestra de gemelos y las de no gemelos, no presenta diferencias significativas en prevalencia. Sin embargo, entre las mujeres, esta proporción sigue siendo alta, pero se reduce a, aproximadamente, la mitad. En este último caso, a excepción de dos enfermedades que muestran diferencias entre el RGM y tanto la muestra murciana como la española, el resto únicamente muestran diferencias con la muestra murciana. Una posible explicación a las diferencias encontradas entre la muestra del RGM y la población murciana, y que no se encuentran con la población española, podría consistir en el mayor tamaño de la muestra de gemelos respecto al de la muestra murciana en la ENS- 06, lo que podría dar lugar a un mayor error muestral de la segunda, respecto a la primera. Otra posible explicación para las diferencias encontradas entre algunas de las variables comparadas podría consistir en las bajas tasas de prevalencia, que dan lugar a variaciones proporcionalmente grandes, pero sin ninguna relevancia epidemiológica.

Las únicas diferencias relevantes entre la población de gemelos y las dos poblaciones de referencia, se han encontrado en mujeres con respecto a “depresión, ansiedad y otros trastornos mentales” y “problemas del periodo menopáusicos”. En el primer caso, esta diferencia podría haber sido producida por el carácter de la entrevista realizada. El hecho de que el cuestionario del RGM incluía específicamente escalas e información ampliada sobre depresión y el conocimiento de que el estudio se hacía desde la Facultad de Psicología, pudo hacer que estos problemas adquirieran mayor relevancia, y ser identificados con mayor frecuencia por los sujetos participantes. No tenemos una explicación clara, sin embargo, para la menor frecuencia detectada en el caso de los problemas relacionados con la menopausia, más allá de variaciones producto del azar o por algún sesgo no identificado.

En resumen, podemos afirmar que se ha llevado a cabo una comparación entre distintos protocolos de determinación de cigosidad y la clasificación obtenida por las pruebas genéticas realizadas a las muestras biológicas donadas. Asimismo, se ha realizado una aproximación al análisis de la veracidad del *supuesto de ambientes idénticos* entre las participantes del RGM, analizando y comparando la cantidad de tiempo que los miembros de los pares femeninos participantes han vivido en un entorno similar. Por último, se ha logrado comparar muestras de gemelos y muestras de referencia de población general, en relación a determinadas enfermedades, con el fin de valorar la representatividad de la colección de datos del RGM. En los tres estudios parecen haberse cumplido, en su mayor parte, las hipótesis planteadas. De este modo, y tras revisar los resultados obtenidos, parece fiable utilizar el protocolo de cigosidad utilizado hasta ahora por el RGM, inclusive con gemelos de otras edades; también se han obtenido resultados que apoyan el *supuesto de ambientes idénticos*; y la representatividad de la muestra parece confirmarse en ambos sexos en la mayoría de las variables analizadas. Y teniendo en cuenta esto último, parece plausible extrapolar los resultados de los estudios realizados con los participantes del RGM a la población general, aunque un análisis de la representatividad en cada estudio realizado otorgaría mayor validez al trabajo.

Finalmente es necesario advertir que, aunque la validación del cuestionario de cigosidad se ha realizado únicamente con análisis genéticos de pares femeninos, este protocolo puede utilizarse para determinar la cigosidad de los pares masculinos. Sin embargo, sí que sería de gran interés recoger material biológico de éstos últimos con el fin de comparar la clasificación realizada por el protocolo del RGM y la obtenida por los análisis de ADN. Por otro lado, se hace evidente, la necesidad de obtener información más específica relativa a la igualdad/desigualdad de ambientes entre los participantes en el RGM, con el fin de realizar análisis más complejos y afines a los realizados en los trabajos revisados.

## B. CONCLUSIONES

Tras lo expuesto anteriormente, y teniendo en cuenta los datos obtenidos, podemos concluir que se han cumplido los objetivos marcados para este trabajo. El desarrollo de estos objetivos ha dado lugar a las siguientes conclusiones:

- Se puede aceptar la validez de la adaptación española del cuestionario de cigosidad basado en el utilizado en el Registro de Gemelos de Holanda.
- Se ha comprobado que existe una discordancia importante entre la impresión subjetiva de los gemelos y la clasificación mediante cuestionario y análisis de marcadores genéticos, existiendo una llamativa sobreestimación de la dicigosidad.
- En definitiva, se ha determinado que el método que parece ser más exacto para la clasificación de la cigosidad del RGM es el holandés modificado.
- La proporción de gemelas que viven en el mismo o diferente municipio, a lo largo de su vida, no está influido por el tipo de cigosidad, cumpliéndose en general, y a priori, el *supuesto de ambientes idénticos*.
- De la misma forma, el tipo de cigosidad tampoco se relaciona con la proporción de pares que han vivido en el mismo municipio durante los primeros 16 años de vida.
- Tras la estimación de la representatividad de la muestra del RGM respecto a las poblaciones de referencia de Murcia y España, se encuentran resultados que avalan la extrapolación de los datos a la población general.

Por último, y tras la satisfactoria evaluación de las tres “cuestiones clave” analizadas en esta tesis, podemos concluir que los trabajos realizados, a partir de la muestra del RGM, cumplen las condiciones y supuestos necesarios que les otorgan la suficiente valía requerida para un trabajo de índole científica.



# REFERENCIAS

---

- Abiola, O., Angel, J. M., Avner, P., Bachmanov, A. A., Belknap, J. K., Bennett, B., et al. (2003). The nature and identification of quantitative trait loci: a community's view. *Nat Rev Genet*, 4(11), 911-916.
- Aguilar, J., & Aguilar, M. (2004). Desarrollo fetal y placentario. In *Obstetricia y Ginecología* (pp. 57-68). Barcelona: Ariel.
- Akane, A., Matsubara, K., Shiono, H., Yamada, M., & Nakagome, Y. (1991). Diagnosis of twin zygosity by hypervariable RFLP markers. *Am J Med Genet*, 41(1), 96-98.
- Altman, D. G., & Bland, J. M. (1994). Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *Bmj*, 308(6943), 1552.
- Andrew, T., Hart, D. J., Snieder, H., de Lange, M., Spector, T. D., & MacGregor, A. J. (2001). Are twins and singletons comparable? A study of disease-related and lifestyle characteristics in adult women. *Twin Res*, 4(6), 464-477.
- Aubert-Marson, D. (2009). [Sir Francis Galton: the father of eugenics]. *Med Sci (Paris)*, 25(6-7), 641-645.
- Badii, M., & Castillo, J. (2009). *Muestreo Estadístico: Concepto y Aplicaciones*. Monterrey: UANL.
- Badii, M., Guillen, A., & Abreu, J. (2010). Statistical Representativeness in Social Sciences. *International Journal of Good Conscience*, 5(2), 17-218.
- Baird, J., Osmond, C., MacGregor, A., Snieder, H., Hales, C. N., & Phillips, D. I. (2001). Testing the fetal origins hypothesis in twins: the Birmingham twin study. *Diabetologia*, 44(1), 33-39.
- Baker, C. (2004). *Behavioral Genetics: An introduction to how genes and environments interact through development to shape differences in mood, personality and intelligence*. Washington D. C.: American Association for the advancement of Science and The Hasting Center.
- Barker, D. J. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*, 95(2), 115-128.

- Bell, J. T., & Spector, T. D. (2011). A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends Genet*, 27(3), 116-125.
- Blair, R., & Taylor, R. (2008). *Bioestadística*. México: Pearson Education.
- Blickstein, I., Goldman, R. D., & Mazkereth, R. (2000). Adaptive growth restriction as a pattern of birth weight discordance in twin gestations. *Obstet Gynecol*, 96(6), 986-990.
- Boklage, C. E. (1985). Interactions between opposite-sex dizygotic fetuses and the assumptions of Weinberg difference method epidemiology. *Am J Hum Genet*, 37(3), 591-605.
- Bonellie, S. R., Currie, D., & Chalmers, J. (2005). Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons. *Dev Med Child Neurol*, 47(9), 587-591.
- Bonnelykke, B., Hauge, M., Holm, N., Kristoffersen, K., & Gurtler, H. (1989). Evaluation of zygosity diagnosis in twin pairs below age seven by means of a mailed questionnaire. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 38(3-4), 305-313.
- Boomsma, D., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet*, 3(11), 872-882.
- Boomsma, D., & Martin, N. (2002). Gene-environment interaction. In *Biological Psychiatry* (pp. 181-187). New York: NY John Wiley and Sons.
- Boomsma, D. I., de Geus, E. J., Vink, J. M., Stubbe, J. H., Distel, M. A., Hottenga, J. J., et al. (2006). Netherlands Twin Register: from twins to twin families. *Twin Res Hum Genet*, 9(6), 849-857.
- Boomsma, D. I., Willemsen, G., Sullivan, P. F., Heutink, P., Meijer, P., Sondervan, D., et al. (2008). Genome-wide association of major depression: description of samples for the GAIN Major Depressive Disorder Study: NTR and NESDA biobank projects. *Eur J Hum Genet*, 16(3), 335-342.
- Borkenau, P., Riemann, R., Angleitner, A., & Spinath, F. M. (2002). Similarity of childhood experiences and personality resemblance in monozygotic and dizygotic twins: a test of the equal environments assumption. *Personality and Individual Differences*, 33, 261-269.
- Bouchard, T., & Propping, P. (1993). *Twins as a tool of Behavioral Genetics* New York: John Wiley & Sons.
- Braun, M. M., Ahlbom, A., Floderus, B., Brinton, L. A., & Hoover, R. N. (1995). Effect of twinship on incidence of cancer of the testis, breast, and other sites (Sweden). *Cancer Causes Control*, 6(6), 519-524.
- Buendía, J., Rodríguez, R., Yuberp, N., & Martínez, V. (2001). Diseño y validación de un cuestionario en castellano para medir calidad de vida en mujeres posmenopáusicas: el cuestionario MENCAV. *Atención Primaria*, 27(2), 58-66.
- Burgueño, M., García-Bastos, J., & González-Buitrago, J. (1995). Las pruebas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)*, 104, 661-670.
- Burt, C. (1966). The genetic determination of differences in intelligence: a study of monozygotic twins reared together and apart. *Br J Psychol*, 57(1), 137-153.
- Busjahn, A. (2002). Twin registers across the globe: what's out there in 2002? *Twin Res*, 5(5), v-vi.

- Busjahn, A., & Hur, Y., M. (2006). Twin registers as a global resource for genetics research. *Twin Res*, 9(special issue), 705-1043.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213.
- Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2006). Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 7(7), 583-590.
- Cederlof, R., Friberg, L., Jonsson, E., & Kaij, L. (1961). Studies on similarity diagnosis in twins with the aid of mailed questionnaires. *Acta Genet Stat Med*, 11, 338-362.
- Cerhan, J. R., Kushi, L. H., Olson, J. E., Rich, S. S., Zheng, W., Folsom, A. R., et al. (2000). Twinship and risk of postmenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 92(3), 261-265.
- Cockburn, M. G., Hamilton, A. S., Zadnick, J., Cozen, W., & Mack, T. M. (2001). Development and representativeness of a large population-based cohort of native Californian twins. *Twin Res*, 4(4), 242-250.
- Cohen, C. C., Van Goozen, S. H., Orlebeke, J. F., Buitelaar, J. K., & Cohen-Kettenis, P. T. (2002). A comparison of educational achievement in a national sample of Dutch female twins and their matched singleton controls. *Twin Res*, 5(4), 273-276.
- Cohen, D. J., Dibble, E., Grawe, J. M., & Pollin, W. (1973). Separating identical from fraternal twins. *Arch Gen Psychiatry*, 29(4), 465-469.
- Cohen, D. J., Dibble, E., Grawe, J. M., & Pollin, W. (1975). Reliably separating identical from fraternal twins. *Arch Gen Psychiatry*, 32(11), 1371-1375.
- Colodro-Conde, L., Sanchez-Romera, J. F., & Ordonana, J. R. (2013). Heritability of initiation and duration of breastfeeding behavior. *Twin Res Hum Genet*, 16(2), 575-580.
- Colodro-Conde, L., Sánchez-Romera, J. F., Tornero-Gómez, M. J., Pérez-Riquelme, F., Polo-Tomás, M., & Ordoñana, J. R. (2011). Relationship between level of education and breastfeeding duration depends on social context: breastfeeding trends over a 40-year period in Spain. *J Hum Lact*, 27(3), 272-278.
- Conway, D., Lytton, H., & Pysh, F. (1980). Twin-Singleton language differences. *Canadian Journal of Behavioural Science*, 12 (3), 264-271.
- Coren, S., & Previc, F. H. (1996). Handedness as a predictor of increased risk of knee, elbow, or shoulder injury, fractures and broken bones. *Laterality*, 1(2), 139-152.
- Cronbach, L. J. (1979). Hearnshaw on burt. *Science*, 206(4425), 1392-1394.
- Cronk, N. J., Slutske, W. S., Madden, P. A., Bucholz, K. K., Reich, W., & Heath, A. C. (2002). Emotional and behavioral problems among female twins: an evaluation of the equal environments assumption. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(7), 829-837.
- Charlemaine, C., Duyme, M., Aubin, J. T., Guis, F., Marquiset, N., de Pirieux, I., et al. (1997). Twin zygosity diagnosis by mailed questionnaire below age twelve months. Le Groupe Romulus. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 46(3), 147-156.
- Chen, W. J., Chang, H. W., Wu, M. Z., Lin, C. C., Chang, C., Chiu, Y. N., et al. (1999). Diagnosis of zygosity by questionnaire and polymarker polymerase chain reaction in young twins. *Behav Genet*, 29(2), 115-123.

- Cheung, Y. B., Yip, P., & Karlberg, J. (2000). Mortality of twins and singletons by gestational age: a varying-coefficient approach. *Am J Epidemiol*, 152(12), 1107-1116.
- Chow, J. S., Benson, C. B., Racowsky, C., Doubilet, P. M., & Ginsburg, E. (2001). Frequency of a monozygotic pair in multiple gestations: relationship to mode of conception. *J Ultrasound Med*, 20(7), 757-760; quiz 761.
- Christensen, K., Petersen, I., Skytthe, A., Herskind, A. M., McGue, M., & Bingley, P. (2006). Comparison of academic performance of twins and singletons in adolescence: follow-up study. *Bmj*, 333(7578), 1095.
- Christensen, K., Vaupel, J. W., Holm, N. V., & Yashin, A. I. (1995). Mortality among twins after age 6: fetal origins hypothesis versus twin method. *Bmj*, 310(6977), 432-436.
- Christensen, K., Wienke, A., Skytthe, A., Holm, N. V., Vaupel, J. W., & Yashin, A. I. (2001). Cardiovascular mortality in twins and the fetal origins hypothesis. *Twin Res*, 4(5), 344-349.
- Christiansen, L., Frederiksen, H., Schousboe, K., Skytthe, A., von Wurmb-Schwark, N., Christensen, K., et al. (2003). Age- and sex-differences in the validity of questionnaire-based zygosity in twins. *Twin Res*, 6(4), 275-278.
- D'Onofrio, B. M., Turkheimer, E. N., Eaves, L. J., Corey, L. A., Berg, K., Solaas, M. H., et al. (2003). The role of the children of twins design in elucidating causal relations between parent characteristics and child outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*, 44(8), 1130-1144.
- Day, E. (1932). The Development of Language in Twins: comparison of Twins and Single Children. *Child Dev*, 3, 179-199.
- de Geus, E. J., Posthuma, D., Ijzerman, R. G., & Boomsma, D. I. (2001). Comparing blood pressure of twins and their singleton siblings: being a twin does not affect adult blood pressure. *Twin Res*, 4(5), 385-391.
- Dempsey, P. J., Townsend, G. C., & Richards, L. C. (1999). Increased tooth crown size in females with twin brothers: Evidence for hormonal diffusion between human twins in utero. *Am J Hum Biol*, 11(5), 577-586.
- Derks, E. M., Dolan, C. V., & Boomsma, D. I. (2006). A test of the equal environment assumption (EEA) in multivariate twin studies. *Twin Res Hum Genet*, 9(3), 403-411.
- dos Santos, I. (1999). The role of cancer registries. In I. A. f. R. o. Cancer (Ed.), *Cancer Epidemiology: Principles and Methods* (pp. 385-404). Lyon, France.
- Doyle, P. E., Beral, V., Botting, B., & Wale, C. J. (1991). Congenital malformations in twins in England and Wales. *J Epidemiol Community Health*, 45(1), 43-48.
- Duncan, A. E., Sartor, C. E., Scherrer, J. F., Grant, J. D., Heath, A. C., Nelson, E. C., et al. (2008). The association between cannabis abuse and dependence and childhood physical and sexual abuse: evidence from an offspring of twins design. *Addiction*, 103(6), 990-997.
- Eaves, L., Foley, D., & Silberg, J. (2003). Has the "Equal Environments" assumption been tested in twin studies? *Twin Res*, 6(6), 486-489.
- Eisen, S., Neuman, R., Goldberg, J., Rice, J., & True, W. (1989). Determining zygosity in the Vietnam Era Twin Registry: an approach using questionnaires. *Clin Genet*, 35(6), 423-432.

- EPA, U. (1987). *Data Quality Objectives for Remedial Response Activities: Development Process*. Washington.
- Erdmann, J., Nothen, M. M., Stratmann, M., Fimmers, R., Franzek, E., & Propping, P. (1993). The use of microsatellites in zygosity diagnosis of twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 42(1), 45-51.
- Eriksen, W., Sundet, J. M., & Tambs, K. (2012). Twin-singleton differences in intelligence: a register-based birth cohort study of Norwegian males. *Twin Res Hum Genet*, 15(5), 649-655.
- Eriksson, M., Rasmussen, F., & Tynelius, P. (2006). Genetic factors in physical activity and the equal environment assumption-- the Swedish young male twins study. *Behav Genet*, 36(2), 238-247.
- Estourgie-van Burk, G. F., Bartels, M., Boomsma, D. I., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2010). Body size of twins compared with siblings and the general population: from birth to late adolescence. *J Pediatr*, 156(4), 586-591.
- Eufinger, H., Rand, S., Scholz, W., & Machtens, E. (1993). Clefts of the lip and palate in twins: use of DNA fingerprinting for zygosity determination. *Cleft Palate Craniofac J*, 30(6), 564-568.
- EuroQol-group. (1990). EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy*, 16(3), 199-208.
- Evans, D., & Martin, N. (2000). The validity of twin studies. *GeneScreen*, 1, 77-79.
- Falconer, D. (1960). *Introduction to Quantitative Genetics*. Edinburgh: Oliver and Boyd.
- Fledelius, H. C. (1982). Inhibited growth and development as permanent features of low birth weight. A longitudinal study of eye size, height, head circumference, interpupillary distance and exophthalmometry, as measured at age of 10 and 18 years. *Acta Paediatr Scand*, 71(4), 645-650.
- Flint, J., Greenspan, R. J., & Kendler, K. S. (2010). *How genes influence behavior*. New York: Oxford University Press.
- Forget-Dubois, N., Perusse, D., Turecki, G., Girard, A., Billette, J. M., Rouleau, G., et al. (2003). Diagnosing zygosity in infant twins: physical similarity, genotyping, and chorionicity. *Twin Res*, 6(6), 479-485.
- Forsberg, C. W., Goldberg, J., Sporleder, J., & Smith, N. L. (2010). Determining zygosity in the Vietnam era twin registry: an update. *Twin Res Hum Genet*, 13(5), 461-464.
- Fox, T. (2006). "Multiple Pregnancies: Determining Chorionicity and Amnionicity".
- Freese, J., & Powell, B. (2003). Tilting at Twindmills: rethinking sociological responses to behavioral genetics. *J Health Soc Behav*, 44(2), 130-135.
- Fuster, V., De Blas, C., Colantonio, S., & Alonso, V. (2006). Evolución y variabilidad de las tasas de gemelaridad en la población española. *Rev. Esp. Antrop. Fis.*, 26, 19-24.
- Fuster, V., Zuluaga, P., Colantonio, S., & de Blas, C. (2008). Factors associated with recent increase of multiple births in Spain. *Twin Res Hum Genet*, 11(1), 70-76.

- Fuster, V., Zuluaga, P., Roman-Busto, J., & Colantonio, S. E. (2010). Temporal and territorial analysis of multiple deliveries in Spain (1900-2006). *Twin Res Hum Genet*, 13(2), 207-216.
- Galton, F. (1869). *Heredity genius: An enquiry into its laws and consequences*. London: Macmillan.
- Galton, F. (1883). *Inquiries into human faculty and its development*. London: Macmillan.
- Gallardo, D., García-Forero, C., Kramp, U., Maydeu-Olivares, A., & Andrés-Pueyo, A. (2007). IQ heritability estimation: Analyzing genetically-informative data with structural equation models. *Psicothema*, 19 (1), 156-162.
- Gao, W., Li, L., Cao, W., Zhan, S., Lv, J., Qin, Y., et al. (2006). Determination of zygosity by questionnaire and physical features comparison in Chinese adult twins. *Twin Res Hum Genet*, 9(2), 266-271.
- Garite, T. J., Clark, R. H., Elliott, J. P., & Thorp, J. A. (2004). Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol*, 191(3), 700-707.
- Goldsmith, H. H. (1991). A zygosity questionnaire for young twins: a research note. *Behav Genet*, 21(3), 257-269.
- González-Ramírez, A., Díaz- Martínez, A., & Díaz-Anzaldúa, A. (2008). La Epigenética en los estudios en gemelos en el campo de la Psiquiatría. *Salud Mental*, 31, 229-237.
- Griffiths, A., Miller, J., Suzuki, D., Lewontin, R., & Gelbart, W. (1993). *An Introduction to Genetic Analysis* (5ª ed.). New York: WH Freeman and Company.
- Guvercin, C. H., & Arda, B. (2008). Eugenics concept: from Plato to present. *Hum Reprod Genet Ethics*, 14(2), 20-26.
- Haber, J. R., Jacob, T., & Heath, A. C. (2005). Paternal alcoholism and offspring conduct disorder: evidence for the 'common genes' hypothesis. *Twin Res Hum Genet*, 8(2), 120-131.
- Hannelius, U., Gherman, L., Makela, V. V., Lindstedt, A., Zucchelli, M., Lagerberg, C., et al. (2007). Large-scale zygosity testing using single nucleotide polymorphisms. *Twin Res Hum Genet*, 10(4), 604-625.
- Hansen, J., Alessandri, P. T., Croft, M. L., Burton, P. R., & de Klerk, N. H. (2004). The Western Australian Register of Childhood Multiples: effects of questionnaire design and follow-up protocol on response rates and representativeness. *Twin Res*, 7(2), 149-161.
- Hauge, M., Harvald, B., Fischer, M., Gotlieb-Jensen, K., Juel-Nielsen, N., Raebild, I., et al. (1968). The Danish twin register. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 17(2), 315-332.
- Heath, A. C., Howells, W., Bucholz, K. K., Glowinski, A. L., Nelson, E. C., & Madden, P. A. (2002). Ascertainment of a mid-western US female adolescent twin cohort for alcohol studies: assessment of sample representativeness using birth record data. *Twin Res*, 5(2), 107-112.
- Heath, A. C., Howells, W., Kirk, K. M., Madden, P. A., Bucholz, K. K., Nelson, E. C., et al. (2001). Predictors of non-response to a questionnaire survey of a volunteer twin panel: findings from the Australian 1989 twin cohort. *Twin Res*, 4(2), 73-80.

- Helmerhorst, F. M., Perquin, D. A., Donker, D., & Keirse, M. J. (2004). Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Bmj*, 328(7434), 261.
- Hemminki, K., & Chen, B. (2005). Are twins at risk of cancer: results from the Swedish family-cancer database. *Twin Res Hum Genet*, 8(5), 509-514.
- Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (1995). Physical similarity and the equal-environment assumption in twin studies of psychiatric disorders. *Behav Genet*, 25(4), 327-335.
- Hill, A. V., & Jeffreys, A. J. (1985). Use of minisatellite DNA probes for determination of twin zygosity at birth. *Lancet*, 2(8469-70), 1394-1395.
- Hoekstra, C., Meijer, P., Kluff, C., Heutink, P., Smit, G., de Geus, E., et al. (2004). Genetics of dizygotic twinning: a feasibility study for a biobank. *Twin Res*, 7(6), 556-563.
- Holden, C. (2000). Offbe at twins. *Science*, 288, 1735.
- Holliday, R. (1994). Epigenetics: an overview. *Dev Genet*, 15(6), 453-457.
- Horwitz, A. V., Videon, T. M., Schmitz, M. F., & Davis, D. (2003a). Double vision: reply to Freese and Powell. *J Health Soc Behav*, 44(2), 136-141.
- Horwitz, A. V., Videon, T. M., Schmitz, M. F., & Davis, D. (2003b). Rethinking twins and environments: possible social sources for assumed genetic influences in twin research. *J Health Soc Behav*, 44(2), 111-129.
- Hsieh, C. C., Lan, S. J., Ekblom, A., Petridou, E., Adami, H. O., & Trichopoulos, D. (1992). Twin membership and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 136(11), 1321-1326.
- Hur, Y. M., & Craig, J. M. (2013). Twin registries worldwide: an important resource for scientific research. *Twin Res Hum Genet*, 16(1), 1-12.
- Hur, Y. M., Zheng, Y., Huang, W., Ding, X., & He, M. (2009). Comparisons of refractive errors between twins and singletons in Chinese school-age samples. *Twin Res Hum Genet*, 12(1), 86-92.
- Hurst, N. P., Jobanputra, P., Hunter, M., Lambert, M., Lochhead, A., & Brown, H. (1994). Validity of Euroqol--a generic health status instrument--in patients with rheumatoid arthritis. Economic and Health Outcomes Research Group. *Br J Rheumatol*, 33(7), 655-662.
- Iglesias, M., Jiménez-Gómez, E., & Maciá, M. (2004). Embarazo múltiple. In *Obstetricia y Ginecología* (pp. 375-387). Barcelona: Ariel.
- Illescas, M. J., Aznar, J. M., Cardoso, S., López-Oceja, A., Gamarra, D., Sánchez-Romera, J. F., et al. (2012). Genetic characterization of ten X-STRs in a population from the Spanish Levant. *Forensic Sci Int Genet*.
- Illescas, M. J., Perez, A., Aznar, J. M., Valverde, L., Cardoso, S., Algorta, J., et al. (2012). Population genetic data for 10 X-STR loci in autochthonous Basques from Navarre (Spain). *Forensic Sci Int Genet*, 6(5), e146-148.
- INTEF. Banco de Imágenes y Sonidos.
- Iversen, T., Tretli, S., & Kringlen, E. (2001). An epidemiological study of cancer in adult twins born in Norway 1905-1945. *Br J Cancer*, 84(11), 1463-1465.

- Jablon, S., Neel, J. V., Gershowitz, H., & Atkinson, G. F. (1967). The NAS-NRC twin panel: methods of construction of the panel, zygoty diagnosis, and proposed use. *Am J Hum Genet*, 19(2), 133-161.
- Jackson, D. (1960). A Critique of the Literature on the Genetics of Schizophrenia In *The etiology of Schizophrenia*. Oxford: Basic Books.
- Jackson, R. W., Snieder, H., Davis, H., & Treiber, F. A. (2001). Determination of twin zygoty: a comparison of DNA with various questionnaire indices. *Twin Res*, 4(1), 12-18.
- Jacob, T., Sher, K. J., Bucholz, K. K., True, W. T., Sirevaag, E. J., Rohrbach, J., et al. (2001). An integrative approach for studying the etiology of alcoholism and other addictions. *Twin Res*, 4(2), 103-118.
- Jacob, T., Waterman, B., Heath, A., True, W., Bucholz, K. K., Haber, R., et al. (2003). Genetic and environmental effects on offspring alcoholism: new insights using an offspring-of-twins design. *Arch Gen Psychiatry*, 60(12), 1265-1272.
- Jaenisch, R., & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 33 Suppl, 245-254.
- Johansson, S., Iliadou, A., Bergvall, N., Tuvemo, T., Norman, M., & Cnattingius, S. (2005). Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*, 112(22), 3430-3436.
- Johnson, W., Krueger, R. F., Bouchard, T. J., Jr., & McGue, M. (2002). The personalities of twins: just ordinary folks. *Twin Res*, 5(2), 125-131.
- Joseph, J. (2001). Don Jackson's "A critique of the literature on the genetics of schizophrenia": a reappraisal after 40 years. *Genet Soc Gen Psychol Monogr*, 127(1), 27-57.
- Joseph, J. (2002). Twin studies in psychiatry and psychology: science or pseudoscience? *Psychiatr Q*, 73(1), 71-82.
- Kallman, F., Feingold, L., & Bondy, E. (1951). Comparative adaptational, social, and psychometric data on the life histories of senescent twin pairs. *Am J Hum Genet*, 3, 65-73.
- Kaminsky, Z. A., Tang, T., Wang, S. C., Ptak, C., Oh, G. H., Wong, A. H., et al. (2009). DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet*, 41(2), 240-245.
- Kaprio, J., Rose, R. J., Sarna, S., Langinvainio, H., Koskenvuo, M., Rita, H., et al. (1987). Design and sampling considerations, response rates, and representativeness in a Finnish Twin Family Study. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 36(1), 79-93.
- Kasriel, J., & Eaves, L. (1976). The zygoty of twins: further evidence on the agreement between diagnosis by blood groups and written questionnaires. *J Biosoc Sci*, 8(3), 263-266.
- Kendler, K. S. (1983). Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 140(11), 1413-1425.
- Kendler, K. S., & Eaves, L. J. (1986). Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *Am J Psychiatry*, 143(3), 279-289.
- Kendler, K. S., & Gardner, C. O., Jr. (1998). Twin studies of adult psychiatric and substance dependence disorders: are they biased by differences in the environmental experiences of monozygotic and dizygotic twins in childhood and adolescence? *Psychol Med*, 28(3), 625-633.

- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (1998). A population-based twin study of self-esteem and gender. *Psychol Med*, 28(6), 1403-1409.
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., Neale, M. C., & Prescott, C. A. (2000). Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry*, 57(3), 261-269.
- Kendler, K. S., Martin, N. G., Heath, A. C., & Eaves, L. J. (1995). Self-report psychiatric symptoms in twins and their nontwin relatives: are twins different? *Am J Med Genet*, 60(6), 588-591.
- Kendler, K. S., Neale, M. C., Kessler, R. C., Heath, A. C., & Eaves, L. J. (1993). A test of the equal-environment assumption in twin studies of psychiatric illness. *Behav Genet*, 23(1), 21-27.
- Kendler, K. S., Neale, M. C., Kessler, R. C., Heath, A. C., & Eaves, L. J. (1994). Parental treatment and the equal environment assumption in twin studies of psychiatric illness. *Psychol Med*, 24(3), 579-590.
- Kendler, K. S., Thornton, L. M., Gilman, S. E., & Kessler, R. C. (2000). Sexual orientation in a U.S. national sample of twin and nontwin sibling pairs. *Am J Psychiatry*, 157(11), 1843-1846.
- Kersting, K. (2004). Debating learning-disability identification. Do quantitative tests used to determine learning disabilities leads to the best outcomes for students? *APA Monitor*, 54-55.
- Kiely, J. L. (1990). The epidemiology of perinatal mortality in multiple births. *Bull N Y Acad Med*, 66(6), 618-637.
- Kiely, J. L., & Kiely, M. (2001). Epidemiological trends in multiple births in the United States, 1971-1998. *Twin Res*, 4(3), 131-133.
- King, M. C., Friedman, G. D., Lattanzio, D., Rodgers, G., Lewis, A. M., Dupuy, M. E., et al. (1980). Diagnosis of twin zygoty by self-assessment and by genetic analysis. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 29(2), 121-126.
- Klug, W., & Cummings, M. (1999). *Conceptos de Genética* (5ª ed.). Madrid: Prentice Hall.
- Klump, K. L., Holly, A., Iacono, W. G., McGue, M., & Willson, L. E. (2000). Physical similarity and twin resemblance for eating attitudes and behaviors: a test of the equal environments assumption. *Behav Genet*, 30(1), 51-58.
- Koenig, L. B., Jacob, T., Haber, J. R., & Xian, H. (2010). Testing the equal environments assumption in the Children of Twins design. *Behav Genet*, 40(4), 533-541.
- Kyvik, K. (2000). Generalisability and assumptions of twin studies. In T. D. Spector, H. Snieder & A. MacGregor (Eds.), *Advances in twin and sib-pair analysis*. London: Greenwich Medical Media Ltd.
- LaBuda, M. C., Svikis, D. S., & Pickens, R. W. (1997). Twin closeness and co-twin risk for substance use disorders: assessing the impact of the equal environment assumption. *Psychiatry Res*, 70(3), 155-164.
- Last, M. (2008). *A dictionary of epidemiology*. (5ª ed. ed.). New York: Oxford University Press.
- Lawlor, D. A., Ronalds, G., Clark, H., Smith, G. D., & Leon, D. A. (2005). Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the

- 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation*, 112(10), 1414-1418.
- Lenroot, R. K., Gogtay, N., Greenstein, D. K., Wells, E. M., Wallace, G. L., Clasen, L. S., et al. (2007). Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage*, 36(4), 1065-1073.
- Levy, F., Hay, D., McLaughlin, M., Wood, C., & Waldman, I. (1996). Twin sibling differences in parental reports of ADHD, speech, reading and behaviour problems. *J Child Psychol Psychiatry*, 37(5), 569-578.
- Lichtenstein, P., De Faire, U., Floderus, B., Svartengren, M., Svedberg, P., & Pedersen, N. L. (2002). The Swedish Twin Registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *J Intern Med*, 252(3), 184-205.
- Lichtenstein, P., Sullivan, P. F., Cnattingius, S., Gatz, M., Johansson, S., Carlstrom, E., et al. (2006). The Swedish Twin Registry in the third millennium: an update. *Twin Res Hum Genet*, 9(6), 875-882.
- Loehlin, J. C., & Nichols, R. C. (1976). *Heredity, environment, and personality: A study of 850 sets of twins*. Austin, TX: University of Texas Press.
- Lykken, D. T., McGue, M., Bouchard, T. J., Jr., & Tellegen, A. (1990). Does contact lead to similarity or similarity to contact? *Behav Genet*, 20(5), 547-561.
- Lykken, D. T., McGue, M., & Tellegen, A. (1987). Recruitment bias in twin research: the rule of two-thirds reconsidered. *Behav Genet*, 17(4), 343-362.
- Lykken, D. T., Tellegen, A., & DeRubeis, R. (1978). Volunteer bias in twin research: the rule of two-thirds. *Soc Biol*, 25(1), 1-9.
- Lytton, H. (1977). Do parents create, or respond to, differences in twins? *Dev Psychol*, 13, 456-459.
- Mack, T. M., Deapen, D., & Hamilton, A. S. (2000). Representativeness of a roster of volunteer North American twins with chronic disease. *Twin Res*, 3(1), 33-42.
- Machin, G. (2004). Why is it important to diagnose chorionicity and how do we do it? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18(4), 515-530.
- Machin, G. (2009). Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 151C(2), 110-127.
- Maes, H. H., Neale, M. C., & Eaves, L. J. (1997). Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet*, 27(4), 325-351.
- Magnus, P., Berg, K., & Nance, W. E. (1983). Predicting zygosity in Norwegian twin pairs born 1915-1960. *Clin Genet*, 24(2), 103-112.
- Martin, N., Boomsma, D., & Machin, G. (1997). A twin-pronged attack on complex traits. *Nat Genet*, 17(4), 387-392.
- Martin, N. G., & Martin, P. G. (1975). The inheritance of scholastic abilities in a sample of twins. I. Ascertainments of the sample and diagnosis of zygosity. *Ann Hum Genet*, 39(2), 213-218.

- Mathy, R. M., Schillace, M., Coleman, S. M., & Berquist, B. E. (2002). Methodological rigor with internet samples: new ways to reach underrepresented populations. *Cyberpsychol Behav*, 5(3), 253-266.
- McFadden, D. (1993). A masculinizing effect on the auditory systems of human females having male co-twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(24), 11900-11904.
- McManus, I. C. (1980). Handedness in twins: a critical review. *Neuropsychologia*, 18(3), 347-355.
- McMichael, A. J. (1976). Standardized mortality ratios and the "healthy worker effect": Scratching beneath the surface. *J Occup Med*, 18(3), 165-168.
- Min, S. J., Luke, B., Gillespie, B., Min, L., Newman, R. B., Mauldin, J. G., et al. (2000). Birth weight references for twins. *Am J Obstet Gynecol*, 182(5), 1250-1257.
- Ministerio de Sanidad, S. S. e. I. (2006). Encuesta Nacional de Salud 2006. Metodología detallada. In. España.
- Ministerio de Sanidad, S. S. e. I. (2011). Encuesta Nacional de Salud 2011. Metodología detallada. In. España.
- Mitchell, K. S., Mazzeo, S. E., Bulik, C. M., Aggen, S. H., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2007). An investigation of a measure of twins' equal environments. *Twin Res Hum Genet*, 10(6), 840-847.
- Moilanen, I., Linna, S. L., Ebeling, H., Kumpulainen, K., Tamminen, T., Piha, J., et al. (1999). Are twins' behavioural/emotional problems different from singletons'? *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 8 Suppl 4, 62-67.
- Morris-Yates, A., Andrews, G., Howie, P., & Henderson, S. (1990). Twins: a test of the equal environments assumption. *Acta Psychiatr Scand*, 81(4), 322-326.
- Morton, N. E. (1982). *Outline of Genetic Epidemiology*. Basel: Karger.
- Muilu, J., Peltonen, L., & Litton, J. E. (2007). The federated database--a basis for biobank-based post-genome studies, integrating phenome and genome data from 600,000 twin pairs in Europe. *Eur J Hum Genet*, 15(7), 718-723.
- Nan, C., Guo, B., Warner, C., Fowler, T., Barrett, T., Boomsma, D., et al. (2012). Heritability of body mass index in pre-adolescence, young adulthood and late adulthood. *Eur J Epidemiol*, 27(4), 247-253.
- Neale, M., & Cardon, L. (1992). *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht & Boston: Kluwer A. Publishers.
- Nichols, R. C., & Bilbro, W. C., Jr. (1966). The diagnosis of twin zygosity. *Acta Genet Stat Med*, 16(3), 265-275.
- Nilsen, T. S., Brandt, I., Magnus, P., & Harris, J. R. (2012). The Norwegian Twin Registry. *Twin Res Hum Genet*, 1-6.
- Oberg, S., Cnattingius, S., Sandin, S., Lichtenstein, P., & Iliadou, A. N. (2011). Birth weight predicts risk of cardiovascular disease within dizygotic but not monozygotic twin pairs: a large population-based co-twin-control study. *Circulation*, 123(24), 2792-2798.
- Oberg, S., Cnattingius, S., Sandin, S., Lichtenstein, P., Morley, R., & Iliadou, A. N. (2012). Twinship influence on morbidity and mortality across the lifespan. *Int J Epidemiol*, 41(4), 1002-1009.

- Odrizola, A., Aznar, J. M., Celorrio, D., Bravo, M. L., Builes, J. J., Val-Bernal, J. F., et al. (2011). Development and validation of I-DNA1: a 15-Loci multiplex system for identity testing. *Int J Legal Med*, 125(5), 685-694.
- Ohm, K., & Derom, C. (2006). Data collection on multiple births-stabilising twin registers and determining zygosity. *Early Human Development*, 82, 357-363.
- Ollier, W., Sprosen, T., & Peakman, T. (2005). UK Biobank: from concept to reality. *Pharmacogenomics*, 6(6), 639-646.
- Ooki, S., & Asaka, A. (2004). Zygosity diagnosis in young twins by questionnaire for twins' mothers and twins' self-reports. *Twin Res*, 7(1), 5-12.
- Ooki, S., Yamada, K., & Asaka, A. (1993). Zygosity diagnosis of twins by questionnaire for twins' mothers. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 42(1), 17-22.
- Ooki, S., Yamada, K., Asaka, A., & Hayakawa, K. (1990). Zygosity diagnosis of twins by questionnaire. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 39(1), 109-115.
- Ordonana, J. R., Bartels, M., Boomsma, D. I., Cella, D., Mosing, M., Oliveira, J. R., et al. (En prensa). Biological pathways and genetic mechanisms involved in social functioning. *Qual Life Res*.
- Ordoñana, J. R., Bartels, M., Rebollo-Mesa, I., Monteagudo, O., & Pérez-Riquelme, F. (2010). *Causes of individual differences in quality of life dimensions of the EQ-5D questionnaire*. Paper presented at the 40th Annual Meeting of the Behavior Genetics Association. Behavior Genetics, Seoul.
- Ordoñana, J. R., Burt, S. A., Sánchez-Romera, J. F., Tornero-Gómez, M. J., Pérez-Riquelme, F., & Rebollo-Mesa, I. (2010). *Heritability of medical prescription compliance in adult female twins*. Paper presented at the 13th International Congress on Twin Studies. Twin Research and Human Genetics.
- Ordoñana, J. R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2008). Unintentional injuries in a twin study of preschool children: environmental, not genetic, risk factors. *J Pediatr Psychol*, 33(2), 185-194.
- Ordoñana, J. R., Pérez-Riquelme, F., González-Javier, F., Carrillo, E., Gómez-Amor, J., & Martínez-Selva, J. M. (2006). An initiative in Spain for the study of women's health: the Murcia Twin Registry. *Twin Res Hum Genet*, 9(6), 865-867.
- Ordoñana, J. R., Rebollo-Mesa, I., Carrillo, E., Colodro-Conde, L., García-Palomo, F. J., González-Javier, F., et al. (2013). The Murcia Twin Registry: a population-based registry of adult multiples in Spain. *Twin Res Hum Genet*, 16(1), 302-306.
- Ordoñana, J. R., Rebollo-Mesa, I., González-Javier, F., Pérez-Riquelme, F., Martínez-Selva, J. M., Willemsen, G., et al. (2007). Heritability of body mass index: a comparison between the Netherlands and Spain. *Twin Res Hum Genet*, 10(5), 749-756.
- Ordoñana, J. R., Rebollo-Mesa, I., Pérez-Riquelme, F., Sánchez-Romera, J. F., Colodro-Conde, L., & Martínez-Selva, J. M. (2008). *Heritability of Early Breast Cancer Detection Behaviors in Female twins*. Paper presented at the 10th World Congress on Psycho-Oncology, Madrid.
- Ordoñana, J. R., Sánchez-Romera, J. F., Colodro-Conde, L., Pérez-Riquelme, F., & Rebollo-Mesa, I. (2011). *Heritability of a simple preventive behavior. getting the Flu vaccine*.

- Paper presented at the 41th Annual Meeting of the Behavior Genetics Association. Behavior Genetics.
- Pam, A., Kemker, S. S., Ross, C. A., & Golden, R. (1996). The "equal environments assumption" in MZ-DZ twin comparisons: an untenable premise of psychiatric genetics? *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 45(3), 349-360.
- Pearson, T. A., & Manolio, T. A. (2008). How to interpret a genome-wide association study. *Jama*, 299(11), 1335-1344.
- Peeters, H., Van Gestel, S., Vlietinck, R., Derom, C., & Derom, R. (1998). Validation of a telephone zygosity questionnaire in twins of known zygosity. *Behav Genet*, 28(3), 159-163.
- Peltonen, L. (2003). GenomEUtwin: a strategy to identify genetic influences on health and disease. *Twin Res*, 6(5), 354-360.
- Pérez-Yruela, M., & Rinken, S. (2005). *La integración de los inmigrantes en la sociedad andaluza*. Madrid: CSIC. Servicio de Publicaciones.
- Pharoah, P. O. (2006). Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Clin Perinatol*, 33(2), 301-313.
- Pharoah, P. O., & Cooke, T. (1996). Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 75(3), F174-177.
- Phillips, D. I. (1993). Twin studies in medical research: can they tell us whether diseases are genetically determined? *Lancet*, 341(8851), 1008-1009.
- Phillips, D. I., Barker, D. J., Fall, C. H., Seckl, J. R., Whorwood, C. B., Wood, P. J., et al. (1998). Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 83(3), 757-760.
- Phillips, D. I., Davies, M. J., & Robinson, J. S. (2001). Fetal growth and the fetal origins hypothesis in twins--problems and perspectives. *Twin Res*, 4(5), 327-331.
- Pietilainen, K. H., Kaprio, J., Rasanen, M., Rissanen, A., & Rose, R. J. (2002). Genetic and environmental influences on the tracking of body size from birth to early adulthood. *Obes Res*, 10(9), 875-884.
- Pinker, S. (2003). *La tabla rasa. La negación moderna de la naturaleza humana*. Barcelona: Paidós Ibérica.
- Plomin, R. (1986). *Development, Genetics and Psychology*. London: Lawrence Erlbaum Associates.
- Plomin, R., Defries, J., McClearn, G., & McGuffin, P. (2002). *Genética de la Conducta* (4th ed.). Barcelona: Ariel.
- Plomin, R., Defries, J., McClearn, G., & McGuffin, P. (2008). *Genética de la Conducta* (5th ed.). Barcelona: Ariel.
- Plomin, R., DeFries, J. C., & Loehlin, J. C. (1977). Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior. *Psychol Bull*, 84(2), 309-322.
- Plomin, R., Willerman, L., & Loehlin, J. C. (1976). Resemblance in appearance and the equal environments assumption in twin studies of personality traits. *Behav Genet*, 6(1), 43-52.

- Posthuma, D., De Geus, E. J., Bleichrodt, N., & Boomsma, D. I. (2000). Twin-singleton differences in intelligence? *Twin Res*, 3(2), 83-87.
- Poulter, N. R., Chang, C. L., MacGregor, A. J., Snieder, H., & Spector, T. D. (1999). Association between birth weight and adult blood pressure in twins: historical cohort study. *Bmj*, 319(7221), 1330-1333.
- Prescott, C. A., Johnson, R. C., & McArdle, J. J. (1999). Chorion type as a possible influence on the results and interpretation of twin study data. *Twin Res*, 2(4), 244-249.
- Ptak, C., & Petronis, A. (2010). Epigenetic approaches to psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 12(1), 25-35.
- Pulkkinen, L., Vaalamo, I., Hietala, R., Kaprio, J., & Rose, R. J. (2003). Peer reports of adaptive behavior in twins and singletons: is twinship a risk or an advantage? *Twin Res*, 6(2), 106-118.
- Rebollo-Mesa, I., & Ordoñana, J. R. (2009). Childbirth moderates the genetic and environmental influences on BMI in adult twins. *Obesity (Silver Spring)*, 17(8), 1646-1647.
- Record, R. G., McKeown, T., & Edwards, J. H. (1970). An investigation of the difference in measured intelligence between twins and single births. *Ann Hum Genet*, 34(1), 11-20.
- Reiss, D., Cederblad, M., Pedersen, N. L., Lichtenstein, P., Elthammar, O., Neiderhiser, J. M., et al. (2001). Genetic probes of three theories of maternal adjustment: II. Genetic and environmental influences. *Fam Process*, 40(3), 261-272.
- Resnick, S. M., Gottesman, II, & McGue, M. (1993). Sensation seeking in opposite-sex twins: an effect of prenatal hormones? *Behav Genet*, 23(4), 323-329.
- Reynolds, R. M., Walker, B. R., Syddall, H. E., Andrew, R., Wood, P. J., Whorwood, C. B., et al. (2001). Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(1), 245-250.
- Richardson, K., & Norgate, S. (2005). The equal environments assumption of classical twin studies may not hold. *Br J Educ Psychol*, 75(Pt 3), 339-350.
- Rietveld, M. J., van Der Valk, J. C., Bongers, I. L., Stroet, T. M., Slagboom, P. E., & Boomsma, D. I. (2000). Zygosity diagnosis in young twins by parental report. *Twin Res*, 3(3), 134-141.
- Risnes, K. R., Vatten, L. J., Baker, J. L., Jameson, K., Sovio, U., Kajantie, E., et al. (2011). Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 40(3), 647-661.
- Robertson, E. A., Zweig, M. H., & Van Steirteghem, A. C. (1983). Evaluating the clinical efficacy of laboratory tests. *Am J Clin Pathol*, 79(1), 78-86.
- Romanov, K., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Sarna, S., & Heikkila, K. (1990). Selection bias in disease-related twin studies. Data on 11,154 adult Finnish twin pairs from a nationwide panel. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 39(4), 441-446.
- Ronalds, G. A., De Stavola, B. L., & Leon, D. A. (2005). The cognitive cost of being a twin: evidence from comparisons within families in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *Bmj*, 331(7528), 1306.
- Rose, R. J., Kaprio, J., Williams, C. J., Viken, R., & Obremski, K. (1990). Social contact and sibling similarity: facts, issues, and red herrings. *Behav Genet*, 20(6), 763-778.

- Rose, R. J., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Sarna, S., & Langinvainio, H. (1988). Shared genes, shared experiences, and similarity of personality: data from 14,288 adult Finnish co-twins. *J Pers Soc Psychol*, 54(1), 161-171.
- Rowe, D. C. (1983). A biometrical analysis of perceptions of family environment: a study of twin and singleton sibling kinships. *Child Dev*, 54(2), 416-423.
- Rutter, M., Thorpe, K., Greenwood, R., Northstone, K., & Golding, J. (2003). Twins as a natural experiment to study the causes of mild language delay: I: Design; twin-singleton differences in language, and obstetric risks. *J Child Psychol Psychiatry*, 44(3), 326-341.
- Rydhstroem, H., & Heraib, F. (2001). Gestational duration, and fetal and infant mortality for twins vs singletons. *Twin Res*, 4(4), 227-231.
- Sanfilippo, P. G., Medland, S. E., Hewitt, A. W., Kearns, L. S., Ruddle, J. B., Sun, C., et al. (2011). Ophthalmic phenotypes and the representativeness of twin data for the general population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(8), 5565-5572.
- Sarna, S., & Kaprio, J. (1980). Use of multiple logistic analysis in twin zygosity diagnosis. *Hum Hered*, 30(2), 71-80.
- Sarna, S., Kaprio, J., Sistonen, P., & Koskenvuo, M. (1978). Diagnosis of twin zygosity by mailed questionnaire. *Hum Hered*, 28(4), 241-254.
- Saunders. (2007). Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers. from <http://img.tfd.com/dorland/twin.jpg>
- Saw, S. M., Tong, L., Chia, K. S., Koh, D., Lee, Y. S., Katz, J., et al. (2004). The relation between birth size and the results of refractive error and biometry measurements in children. *Br J Ophthalmol*, 88(4), 538-542.
- Scardo, J. A., Ellings, J. M., & Newman, R. B. (1995). Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 173(5), 1376-1380.
- Scarr, S. (1968). Environmental bias in twin studies. *Eugen Q*, 15(1), 34-40.
- Scher, A. I., Petterson, B., Blair, E., Ellenberg, J. H., Grether, J. K., Haan, E., et al. (2002). The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study. *Pediatr Res*, 52(5), 671-681.
- Schoenfeldt, L. F. (1969). A comparison of two analytic procedures for estimating twin zygosity. *Hum Hered*, 19(4), 343-353.
- Segal, N. L. (1989). Origins and implications of handedness and relative birth weight for IQ in monozygotic twin pairs. *Neuropsychologia*, 27(4), 549-561.
- Segal, N. L. (2012). Twins, birth weight, cognition, and handedness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Epub ahead of print.
- Shasha, S. M. (2011). [Sterilization and eugenics]. *Harefuah*, 150(4), 406-410, 415.
- Siemens, H. W. (1927). The diagnosis of identity in twins. *J Hered*, 18, 201-209.
- Silberg, J. L., & Eaves, L. J. (2004). Analysing the contributions of genes and parent-child interaction to childhood behavioural and emotional problems: a model for the children of twins. *Psychol Med*, 34(2), 347-356.

- Silventoinen, K., Magnusson, P. K., Tynelius, P., Kaprio, J., & Rasmussen, F. (2008). Heritability of body size and muscle strength in young adulthood: a study of one million Swedish men. *Genet Epidemiol*, 32(4), 341-349.
- Simmons, S. F., Johansson, B., Zarit, S. H., Ljungquist, B., Plomin, R., & McClearn, G. E. (1997). Selection bias in samples of older twins? A comparison between octogenarian twins and singletons in Sweden. *J Aging Health*, 9(4), 553-567.
- Simonoff, E. (1992). A comparison of twins and singletons with child psychiatric disorders: an Item Sheet study. *J Child Psychol Psychiatry*, 33(8), 1319-1332.
- Solanas, A., Salafranca, L., Fauquet, J., & Núñez, M. (2005). *Estadística Descriptiva en Ciencias del Comportamiento*. Madrid: Thomson.
- Song, Y. M., Lee, D., Lee, M. K., Lee, K., Lee, H. J., Hong, E. J., et al. (2010). Validity of the zygosity questionnaire and characteristics of zygosity-misdiagnosed twin pairs in the Healthy Twin Study of Korea. *Twin Res Hum Genet*, 13(3), 223-230.
- Spector, T. D., Snieder, H., & MacGregor, A. (2000). *Advances in twin and sib-pair analysis*. London: Greenwich Medical Media Ltd.
- Spielberger, C., Agudelo, D., & Buena-Casal, G. (2008). *Inventario de Depresión Estado/Rasgo (IDER)*. Madrid.
- Spitz, E., Moutier, R., Reed, T., Busnel, M. C., Marchaland, C., Roubertoux, P. L., et al. (1996). Comparative diagnoses of twin zygosity by SSLP variant analysis, questionnaire, and dermatoglyphic analysis. *Behav Genet*, 26(1), 55-63.
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., & Gibbon, M. (1987). *Structured Clinical Interview for DSM-III-R*, Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Sprangers, M. A., Sloan, J. A., Barsevick, A., Chauhan, C., Dueck, A. C., Raat, H., et al. (2010). Scientific imperatives, clinical implications, and theoretical underpinnings for the investigation of the relationship between genetic variables and patient-reported quality-of-life outcomes. *Qual Life Res*, 19(10), 1395-1403.
- Sprangers, M. A., Sloan, J. A., Veenhoven, R., Cleeland, C. S., Halyard, M. Y., Abertnethy, A. P., et al. (2009). The establishment of the GENEQOL consortium to investigate the genetic disposition of patient-reported quality-of-life outcomes. *Twin Res Hum Genet*, 12(3), 301-311.
- Strachan, D. (2000). Influence of design on the outcome of twin studies. In T. D. Spector, H. Snieder & A. MacGregor (Eds.), *Advances in twin and sib-pair analysis*. London: Greenwich Medical Media Ltd.
- Stunkard, A. J., & Messick, S. (1985). The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res*, 29(1), 71-83.
- Svikis, D. S., & Pickens, R. W. (1991). Methodological issues in genetic studies of human substance abuse. *J Addict Dis*, 10(1-2), 215-228.
- Swerdlow, A. J., De Stavola, B. L., Swanwick, M. A., & Maconochie, N. E. (1997). Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet*, 350(9093), 1723-1728.
- Talens, R. P., Boomsma, D. I., Tobi, E. W., Kremer, D., Jukema, J. W., Willemsen, G., et al. (2010). Variation, patterns, and temporal stability of DNA methylation: considerations for epigenetic epidemiology. *Faseb J*, 24(9), 3135-3144.

- Tombs, K., Harris, J. R., & Magnus, P. (1995). Sex-specific causal factors and effects of common environment for symptoms of anxiety and depression in twins. *Behav Genet*, 25(1), 33-44.
- Tishler, P. V., & Carey, V. J. (2007). Can comparison of MZ- and DZ-twin concordance rates be used invariably to estimate heritability? *Twin Res Hum Genet*, 10(5), 712-717.
- Tomasello, M., Mannle, S., & A, K. (1986). Linguistic environment of 1- to 2 year old twins. *Dev Psychol*, 22(2), 169-176.
- Tomassini, C., Juel, K., Holm, N. V., Skytthe, A., & Christensen, K. (2003). Risk of suicide in twins: 51 year follow up study. *Bmj*, 327(7411), 373-374.
- Torgersen, S. (1979). The determination of twin zygosity by means of a mailed questionnaire. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 28(3), 225-236.
- Tornero-Gómez, M. J., Sánchez-Romera, J. F., Colodro-Conde, L., & Ordoñana, J. (2011). Evolución de los Partos Múltiples en la Región de Murcia desde 1996 hasta 2008: Implicaciones Psicosociales. *Enfermería Global*, 21.
- Tuya, C., Mutch, W. J., Broom, I., Campbell, D. M., & McNeill, G. (2003). Size at birth, fasting glucose and insulin levels and insulin resistance in adult twins. *Twin Res*, 6(4), 302-306.
- Vagero, D., & Leon, D. (1994). Ischaemic heart disease and low birth weight: a test of the fetal-origins hypothesis from the Swedish Twin Registry. *Lancet*, 343(8892), 260-263.
- van den Oord, E. J., Koot, H. M., Boomsma, D. I., Verhulst, F. C., & Orlebeke, J. F. (1995). A twin-singleton comparison of problem behaviour in 2-3-year-olds. *J Child Psychol Psychiatry*, 36(3), 449-458.
- van Dongen, J., Slagboom, P. E., Draisma, H. H., Martin, N. G., & Boomsma, D. I. (2012). The continuing value of twin studies in the omics era. *Nat Rev Genet*, 13(9), 640-653.
- van Jaarsveld, C. H., Johnson, L., Llewellyn, C., & Wardle, J. (2010). Gemini: a UK twin birth cohort with a focus on early childhood weight trajectories, appetite and the family environment. *Twin Res Hum Genet*, 13(1), 72-78.
- Verkasalo, P. K., Kaprio, J., Koskenvuo, M., & Pukkala, E. (1999). Genetic predisposition, environment and cancer incidence: a nationwide twin study in Finland, 1976-1995. *Int J Cancer*, 83(6), 743-749.
- Verweij, K. H., Mosing, M., Zietsch, B., & Medland, S. E. (2012). Estimating heritability from twin studies. In *Statistical human genetics: methods and protocols* (pp. 151-170). New York, United States: Humana Press.
- Visscher, P. M., Hill, W. G., & Wray, N. R. (2008). Heritability in the genomics era--concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*, 9(4), 255-266.
- Waddington, C. H. (1942). The epigenotype. *Int J Epidemiol*, 41(1), 10-13.
- Wade, T. D., Wilkinson, J., & Ben-Tovim, D. (2003). The genetic epidemiology of body attitudes, the attitudinal component of body image in women. *Psychol Med*, 33(8), 1395-1405.
- Wilson, R. S. (1974). Twins: Mental development in the preschool years. *Development Psychol*, 10, 580-588.
- Wilson, R. S. (1975). Twins: Patterns of cognitive development as measured on the Wechsler Pre-school and Primary Scale of Intelligence. *Development Psychol*, 11, 126-134.

- Wilson, R. S. (1979). Twin growth: initial deficit, recovery, and trends in concordance from birth to nine years. *Ann Hum Biol*, 6(3), 205-220.
- Willemsen, G., de Geus, E. J., Bartels, M., van Beijsterveldt, C. E., Brooks, A. I., Estourgie-van Burk, G. F., et al. (2010). The Netherlands Twin Register biobank: a resource for genetic epidemiological studies. *Twin Res Hum Genet*, 13(3), 231-245.
- Wittmann, E. (2004). To what extent were ideas and beliefs about eugenics held in Nazi Germany shared in Britain and the United States prior to the second world war? *Vesalius*, 10(1), 16-19.
- Wyszynski, D. F. (1998). [Genetic epidemiology: an expanding scientific discipline]. *Rev Panam Salud Publica*, 3(1), 26-34.
- Xian, H., Scherrer, J. F., Eisen, S. A., True, W. R., Heath, A. C., Goldberg, J., et al. (2000). Self-Reported zygosity and the equal-environments assumption for psychiatric disorders in the Vietnam Era Twin Registry. *Behav Genet*, 30(4), 303-310.
- Yang, M. J., Tzeng, C. H., Tseng, J. Y., & Huang, C. Y. (2006). Determination of twin zygosity using a commercially available STR analysis of 15 unlinked loci and the gender-determining marker amelogenin--a preliminary report. *Hum Reprod*, 21(8), 2175-2179.
- Yu, Z., Zhai, G., Singmann, P., He, Y., Xu, T., Prehn, C., et al. (2012). Human serum metabolic profiles are age dependent. *Aging Cell*.

# ANEXO I

## Presentaciones de Registros de Suecia y Holanda

### CUADRO A1.1. REGISTRO DE GEMELOS DE SUECIA (STR)

El STR es el mayor registro de gemelos del mundo. Es una inmensa fuente de datos para la realización de estudios clínicos, epidemiológicos y genéticos. Su comienzo se data en 1886, y la obtención de los datos relativos a los partos múltiples se recogía, en un principio, contactando con todos los municipios de Suecia. De estas primeras recogidas de datos sería anecdótico resaltar la forma de averiguar si dos personas eran gemelos monocigóticos o no; y consistía en preguntarles si de pequeños todo el mundo les decía que eran “idénticos como dos cerezas”, que es la expresión sueca equivalente a “como dos gotas de agua”. Los datos que se obtenían eran muy sencillos y se anotaban a mano, ocupando un total de unas dos páginas (habiendo superado actualmente la decena).

La primera investigación que realizó el STR, en la década de los 50, fue el estudio de la importancia del consumo de tabaco y alcohol en el cáncer y en las enfermedades cardiovasculares, mientras se controlaba la propensión genética a la enfermedad. Esta investigación permitió determinar la importancia de la relación entre consumo de tabaco y desarrollo del cáncer de pulmón, ya que se vio que en gemelos en los que uno de ellos fumaba y el otro no, los que desarrollaban la enfermedad eran siempre los fumadores.

Posteriormente se modernizó la recogida de datos, por ejemplo introduciendo el teléfono como canal de entrevista y la introducción de datos directamente en ordenador, y se amplió el universo de preguntas, obteniéndose datos médicos y de estilo de vida y condiciones psicosociales en siguientes recopilaciones.

Actualmente incluye a más de 170000 gemelos, en principio todos ellos nacidos en Suecia a partir del año 1886.

La cigosidad en este registro es asignada basándose en cuestiones de similitud entre los pares en la niñez. Este método ha sido validado repetidas veces, obteniéndose un 98% o más de exactitud (Lichtenstein et al., 2002).

### CUADRO A1.2. REGISTRO DE GEMELOS DE HOLANDA (NTR)

El NTR fue fundado el 1 de febrero de 1987, en la “Vrije Universiteit” en Amsterdam, con el propósito de conducir investigación científica. Estos gemelos son seguidos desde el nacimiento para evaluar su desarrollo, así como la salud y los estilos de vida de los adolescentes y los adultos. Aproximadamente 7000 pares de gemelos entre 15 y 70 años y 28000 pares de gemelos entre 0 y 15 años están registrados en el NTR.

El objetivo del NTR es examinar la contribución de la predisposición hereditaria a la personalidad, crecimiento, desarrollo, enfermedad y factores de riesgo para la enfermedad. Los múltiples no son diferentes a los simples, pero el hecho de que con la ayuda de los gemelos podemos determinar lo que factores genéticos y ambientales están contribuyendo a las diferencias entre ellos es indudable, y eso los hace únicos.

Por ejemplo: una persona tiene una alta presión sanguínea y otra una baja presión sanguínea. ¿Son estas diferencias el resultado de factores ambientales, como el uso de sal, o son éstas heredadas? Usualmente ambos factores son importantes y el objetivo de la investigación es determinar cómo de grande es esta contribución de los factores genéticos.

¿Cómo podemos determinar si la predisposición hereditaria juega un rol en la conducta y la enfermedad? Para hacer esto necesitamos gemelos, tanto monocigóticos como dicigóticos. Los gemelos MZ son copias genéticamente idénticas, tienen exactamente el mismo material genético. En contraste los gemelos DZ tienen la misma similitud genética que unos hermanos normales, comparten en torno al 50% de su material genético. Suponiendo que los factores genéticos tienen influencia sobre la conducta de fumar, los gemelos monocigóticos parecerán más semejantes que gemelos dicigóticos. Después de todo, los gemelos monocigóticos tienen exactamente la misma predisposición hereditaria.

También estamos interesados en el fenómeno “gemelos” como tal. ¿Por ejemplo, qué determina el hecho de que en algunas familias nacen más gemelos que en otras familias? ¿El hecho de ser gemelo tiene influencias específicas en el desarrollo y la experiencia de un niño?

Inmediatamente después del registro de un nacimiento de una pareja de gemelos en el NTR, los padres reciben un pequeño cuestionario concerniente al peso al nacer de los niños y al curso del embarazo.

# ANEXO II

## Cuadro-Resumen “Registros de Gemelos en el Mundo”

---

En este anexo aparece una tabla con los principales registros de gemelos y estudios que han seleccionado muestras gemelares, exponiendo las principales líneas de investigación y campos de trabajo de cada uno de ellos. Siendo ésta una buena forma para exponer la gran cantidad de líneas de investigación en las que se puede trabajar a partir de la existencia de una muestra de gemelos.

NOMBRE DE COLECCIÓN	LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN
<b>ALEMANIA</b>	
<b>The Berlin Twin Registry</b>	Salud y rasgos relacionados. Genética Médica, Genómica Funcional, Farmacogenómica y Proteómica.
<b>The Jena Twin Registry and the Jena Twin Study of Social attitudes (JeTSSA)</b>	Personalidad, actitudes y dimensión social. Actitudes específicas sociales y globales.
<b>CoSMoS (Twin study on Cognitive Ability, Self-reported Motivation, and School Achievement)</b>	Etiología genética y ambiental del desarrollo anormal; motivación y logro escolar, habilidad cognitiva; factores psicológicos asociados con problemas de salud, conducta y estilo de vida; Personalidad y diferencias individuales. Conductas de salud
<b>Bielefeld Longitudinal Study of Adult Twins (BiLSAT)</b>	Personalidad, temperamento adulto. Trastornos de personalidad, principales objetivos de vida, intereses, actitudes, valores, satisfacción vital y en el trabajo y eventos principales vitales.

---

NOMBRE DE COLECCIÓN	LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN
TwinPaW (Twin study on Personality and Well-being)	Personalidad adulta y salud física, bienestar.
SOEP- twin project	Personalidad, bienestar, nivel socioeconómico, nivel de satisfacción, actitudes.
Chronotyp-twin project (ChronoS)	Ritmos circadianos y cronotipos.
<b>AUSTRALIA</b>	
Australian Twin Registry (ATR)	Uso de tabaco y alcohol, asma, colesterol, diabetes, ansiedad, estrés y depresión, osteoporosis, enfermedades cardíacas, epilepsia, Alzheimer, trastornos alimentarios, tamaño de próstata, infertilidad masculina, tensión premenstrual, endometriosis, dentadura, déficit de atención, miopía, glaucoma y cáncer de pecho. En definitiva, múltiples aspectos relacionados con la salud, enfermedad, factores de riesgo, conducta y estilos de vida.
The Western Australian Twin Registry (WATR)	Salud infantil.
The Australian Twin ADHD Project	Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).
Studies of Australian Twins and their Families	Antropología Física y Odontología Forense.
Teeth and Faces of Twins	Desarrollo dental y salud bucal.
Australian Twins and Ophthalmic Traits	Enfermedades del ojo y rasgos oftalmológicos.
The Brisbane Longitudinal Twin Study (Queensland Twin Registry)	Uso de sustancias (cannabis), ansiedad, psicosis.
The peri/postnatal Epigenetic Twins Study (PETS)	Asociaciones epigenéticas de salud pre/peri/postnatal y rasgos relacionados.
<b>BÉLGICA</b>	
The East Flanders Prospective Twin Survey (EFPTS)	Determinación (prevalencia de partos múltiples, malformaciones, resultados obstétricos y obstétrico-pediátricos, entre otros fenotipos), investigación (causas de partos múltiples, influencia de la cigosidad y el momento de la división en los rasgos investigados, la genética dicigótica) y estudios de predisposición genética en rasgos, enfermedades y malformaciones, el rol de las influencias ambientales y la frecuencia y la importancia del mirror-image-twinning. En resumen, condiciones perinatales, placenta, salud postnatal y conductas y rasgos psicológicos y psiquiátricos.
<b>CANADÁ</b>	
The University of British Columbia Twin Project	Psiquiatría de la adicción, Psiquiatría en adultos (Psiquiatría intercultural, Salud mental reproductiva, y Medicina sexual), Neurociencia básica, Ciencias del Comportamiento (trastornos de ansiedad, alimentarios, Psicoterapia), Neurociencia clínica (trastornos del estado de ánimo, Neuropsiquiatría, esquizofrenia), Psiquiatría en niños y adolescentes (desarrollo cognitivo, Neurociencia), Psiquiatría forense, entre otros.

<b>NOMBRE DE COLECCIÓN</b>	<b>LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b>
<b>The Quebec Newborn Twin Study</b>	Desarrollo cognitivo, conductual, emocional y social; y salud infantil. Ajuste socioemocional adulto y resultados escolares y en salud.
<b>CHILE</b>	
<b>The University of Chile School-Age Children Twin Registry (REMEUCHI)</b>	Determinación del impacto de los factores genéticos y ambientales en la interrelación entre logro escolar, inteligencia, condiciones de nutrición y desarrollo cerebral.
<b>CHINA</b>	
<b>The Chinese National Twin Registry (CNTR)</b>	Análisis de polimorfismos en enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, estudios de personalidad, estudios de crecimiento y desarrollo en relación con determinadas hormonas, minerales, etc. Historia médica, medidas antropométricas y bioquímicas, y estilos de vida.
<b>The Guangzhou Twin Project</b>	Enfermedades oculares, como miopía o glaucoma. Rasgos oftalmológicos y estilos de vida.
<b>The Qingdao Twin Registry</b>	Medidas antropométricas y bioquímicas, y salud. Trastornos metabólicos.
<b>The Beijing Twin Study</b>	Psicopatología (problemas emocionales y conductuales).
<b>COREA</b>	
<b>The South Korean Twin Registry</b>	Etiología genética de enfermedades físicas y mentales, y de los rasgos físicos y psicológicos normales, con el objetivo de desarrollar una óptima prevención, intervención, diagnóstico, y estrategias terapéuticas para varias enfermedades humanas. Salud mental, personalidad y habilidades cognitivas.
<b>Healthy Twin: A Twin-Family Study of Korea</b>	Síndrome metabólico, obesidad y osteoporosis. Rasgos complejos y enfermedades comunes.
<b>The National Korean Twin Registry (NKTR)</b>	Morbilidad y mortalidad. Enfermedades complejas (sistema ventricular, cáncer sistema digestivo).
<b>CUBA</b>	
<b>The Cuban Twin Registry</b>	Enfermedades comunes, uso y abuso de sustancias, cáncer y trastornos mentales.
<b>DINAMARCA</b>	
<b>The Danish Twin Registry</b>	Enfermedades somáticas (Cáncer). Diabetes mellitus e insulina, obesidad y factores de riesgo cardiovasculares. Edad, longevidad, envejecimiento y muerte.

---

NOMBRE DE COLECCIÓN	LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN
<b>ESPAÑA</b>	
<p><b>The Murcia Twin Registry</b></p>	<p>Datos sociodemográficos, antropométricos, Calidad de vida y salud, Conductas de salud y preventivas, lactancia materna, estilos de vida, historia reproductiva, historial médico, uso de medicamentos y servicios sanitarios, calidad de sueño, depresión, cronodisrupción, dolor de espalda.</p>
<b>ESTADOS UNIDOS</b>	
<p><b>The Feasibility of Creating a Population-Based National Twin Registry in the United States</b></p>	<p>Validación de la creación de un registro nacional de Estados Unidos</p>
<p><b>Twins as Willing Research Participants: Successes From Studies Nested Within the California Twin Program</b></p>	<p>Etiología de enfermedades crónicas</p>
<p><b>The Southern California Twin Register at the University of Southern California</b></p>	<p>Agresión, delincuencia, psicopatía, trastornos externalizantes.</p>
<p><b>Colorado Twin Registry</b></p>	<p>Heredabilidad y temperamento, relaciones entre procesos específicos en la infancia y desarrollo intelectual posterior, influencias genéticas y ambientales en las diferencias individuales en el desarrollo psicológico, vulnerabilidad a dependencia de drogas de abuso y conductas antisociales, funcionamiento cognitivo ejecutivo, uso regular del alcohol y de las drogas, y un estudio sobre desarrollo temprano de la lectura.</p>
<p><b>The NAS-NRC Twin Registry</b></p>	<p>Tabaco y función respiratoria, esquizofrenia, enfermedades cardíacas, masa ósea, disfunciones oculares, patrón de conducta tipo A, perfiles sanguíneos, dolor de cabeza, presión arterial, rasgos de la personalidad, ganancias financieras, ingestión dietética, patrones de la huella digital, cambio del peso y distribución de las grasas del cuerpo, alcoholismo, cáncer, diabetes, comportamiento antisocial, enfermedad de Alzheimer, consumo de alcohol y de tabaco, suicidio, declinaciones en el funcionamiento cognoscitivo, y enfermedad de la próstata. Actualmente están centrados principalmente en Alzheimer, Parkinson, síndrome de piernas inquietas, longevidad, personalidad, entre otros temas.</p>
<p><b>The Florida State Twin Registry</b></p>	<p>Influencias genéticas y ambientales en trastornos de personalidad, funciones cognitivas de ejecución.</p>
<p><b>Fullerton Virtual Twin Study</b></p>	<p>Influencia del ambiente compartido en un rango de rasgos comportamentales y físicos, incluyendo inteligencia, personalidad, altura y peso; y características de interacción social (cooperación-competición).</p>
<p><b>The Georgia Carolina Cardiovascular Twin Study</b></p>	<p>Estudiar las influencias relativas de los factores genéticos y ambientales en los factores de riesgo biocomportamentales para la enfermedad cardiovascular, polimorfismos, genes candidato, estrés e hipertensión.</p>
<p><b>The Michigan State University Twin Registry (MSUTR)</b></p>	<p>Proyectos: desarrollo conductual y emocional en niños, conducta antisocial, trastornos alimentarios, síntomas externalizantes e internalizantes, relación padre-hijo, IMC, personalidad materna y psicopatología, empatía en niños, habilidades académicas y verbales, temperamento, etc.</p>

<b>NOMBRE DE COLECCIÓN</b>	<b>LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b>
<b>Mid-Atlantic Twin Registry (MATR)</b>	Microbioma humano, desarrollo psicopatológico, depresión, ansiedad, uso y abuso de sustancias, epigenética y envejecimiento, hijos de gemelos, condiciones perinatales, actitudes sociales, convulsiones, trastornos alimentarios, sueño.
<b>Minnesota Center for Twin and Family Research</b>	Alcoholismo, personalidad antisocial, análisis de los datos de gemelos, Psicofisiología, personalidad, psicopatología, identificación de las medidas psicofisiológicas como marcadores prospectivos de psicopatología (ej. Esquizofrenia).
<b>Minnesota Twin Registry</b>	Diferencias individuales, Personalidad, intereses ocupacionales, características demográficas y actividades de tiempo libre.
<b>Missouri Family Registry</b>	Epidemiología genética
<b>The National Longitudinal Study of Adolescent Health (Add Health) Twin Data</b>	Genética conductual de la agresión y la impulsividad, tabaco y alcohol, marihuana drogas ilícitas, polimorfismos y alcohol (vulnerabilidad y protección), IMC, relación entre maltrato infantil y problemas de conducta, polimorfismo y edad de la primera relación sexual y parejas sexuales y sus influencias ambientales.
<b>Pennsylvania Twin Registry (PATwins)</b>	Influencia genética y social en las conductas de salud
<b>Pittsburgh Registry of Infant Multiplets (PRIM)</b>	Relaciones entre anomalías físicas menores y el desarrollo físico y conductual; desarrollo del lenguaje. Futuras líneas: relación entre neuromaduración, desarrollo conductual y del lenguaje, y el riesgo para desórdenes conductuales.
<b>The Vietnam Era Twin Study of Aging (VETSA)</b>	Enfermedades cardiovasculares, abuso y dependencia de drogas, impulsividad y agresión, consecuencias de las drogas de abuso, alcohol y salud, marcadores biológicos para el trastorno de estrés postraumático (TEP), vulnerabilidad al alcohol, TEP y sueño, conductas de salud, TEP y juego patológico, espiritualidad y TEP, enfermedad cardiovascular y depresión, gemelos como padres. Estudios neuroendocrinos y de neuroimagen.
<b>University of Washington Twin Registry</b>	Estudios sobre la variabilidad de la respuesta inflamatoria innata, y dos sobre dolor crónico (institutos nacionales de salud); conductas de salud, la duración del sueño y el metabolismo; también un centro de epidemiología y diabetes ha puesto en marcha un proyecto sobre inflamación y obesidad.
<b>Wisconsin Twin Panel</b>	Cinco estudios: screening conductual de niños de 2 a 3 años; estudio longitudinal de la genética de la ontogenia emocional desde los 3 meses a los 3 años, incluyendo seguimiento a los 7 años; un estudio de psicopatología infantil en 7 años y un plan de seguimiento en la adolescencia temprana; un estudio multiedad de las defensas (defensividad) sensoriales del niño; un estudio sobre el espectro autista.
<b>The Project TALENT Twin and Sibling Study</b>	Cognición y rasgos relacionados
<b>The Early Growth and Development Study</b>	Conductas externalizantes e internalizantes, competencia social, rendimiento escolar, crecimiento físico y ambiente familiar.
<b>Arizona Twin Project</b>	Desarrollo de competencias tempranas y resiliencia de problemas de salud físicos y mentales comunes
<b>Californian Twin Program</b>	Historia médica y estilos de vida
<b>The Twin Research Registry at SRI International</b>	Metabolismo de drogas, sensibilidad a mutaciones, respuesta inmunológica humana

NOMBRE DE COLECCIÓN	LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN
The Carolina African American Twin Study of Aging	Salud física y mental. Influencia genética y ambiental en una muestra afroamericana
The Colorado Adoption Project	Cognición, uso de sustancias, Psicopatología.
The Southern Illinois Twins and Siblings Study	Agresión, conductas prosociales, interacción padres-hijo.
The Boston University Twin Project	Temperamento y problemas de conducta
The Texas Twin Project	Rendimiento académico, Personalidad, problemas externalizantes e internalizantes, y contexto ambiental.
<b>FINLANDIA</b>	
The Finish Twin Cohort Study	Dependencia a la nicotina; dependencia escolar; trastornos alimentarios; obesidad y salud; alergias; efectos sanitarios de ayuda social; mortalidad, morbilidad y hábitos sanitarios y sus efectos en la salud; diabetes, enfermedad cardiovascular y autoinmune, y su prevención; calidad de vida.
The Genetics of Sexuality and Aggressions Twin Samples in Finland	Sexualidad, agresión y rasgos relacionados
<b>GUINEA-BISSAU</b>	
The Guinea-Bissau Twin Registry	Infecciones, malnutrición, diabetes y síndromes metabólicos
<b>HUNGRÍA</b>	
The Hungarian Twin Registry	Salud respiratoria y cardiovascular, variables psicológicas.
<b>ISRAEL</b>	
The Longitudinal Israeli Study of Twins (LIST): Children's Social Development as Influenced by Genetics, Abilities, and Socialitation	Conducta prosocial (relación con factores genéticos y ambientales, roles, habilidades cognitivas, y contexto social); investigación genética molecular de alta calidad.
<b>ITALIA</b>	
The Italian Twin Registry	Identificación de genes base de enfermedades comunes; regulación genética del proceso de coagulación; genética del envejecimiento normal; concordancia, progresión del desorden y heredabilidad de la enfermedad celiaca; asma y rinitis alérgica; factores genéticos y ambientales en la altura; altura, peso e índice de masa corporal.

<b>NOMBRE DE COLECCIÓN</b>	<b>LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b>
<b>JAPÓN</b>	
<b>The Japanese Study of Adult Twins Reared Apart and Growing Old Separately</b>	Influencia ambiental y de historia de vida sobre la satisfacción y el bienestar psicológico adulto.
<b>The Osaka University Aged Twin Registry</b>	Proceso de envejecimiento físico-cognitivo mental (estudio mediante análisis de sangre, tests psicológicos, medidas antropológicas, hábitos, ocupación, nutrición, etc.).
<b>Registry of Adolescent and Young Adult Twins in the Tokyo Area</b>	Influencias genéticas y ambientales en personalidad, salud mental, sociabilidad. Este registro espera analizar, mediante métodos genéticos moleculares, endofenotipos cognitivos.
<b>The Tokyo Twin Cohort Project</b>	Nutrición, educación de los gemelos en edad infantil, información relevante sobre causas de estrés parental y efectos ambientales sobre el crecimiento y desarrollo de los infantes.
<b>Twin Database of the Secondary School Attached to the Faculty of Education of the University of Tokyo</b>	Diabetes; personalidad; alcoholismo; osteoporosis, densidad mineral en hueso, personalidad, síndrome metabólico; estilo de vida y su relación con la enfermedad, crecimiento físico y desarrollo, alergias, miopía, déficit de atención- hiperactividad.
<b>Population-Based Database of Multiples in Childhood of Ishikawa Prefecture, Japan</b>	Genética humana, salud infantil y maternal, desarrollo de programas para el bienestar de familias con gemelos.
<b>The Keio Twin Research Center</b>	Factores psicológicos, socioeconómicos y de salud mental.
<b>Japanese Database of Families with Twins and Higher Order Multiples</b>	Condiciones pre y perinatales y salud infantil
<b>The West Japan Twins and Higher Order Multiple Births Registry</b>	Riesgo de discapacidad en múltiples, y desarrollo físico.
<b>Lifecourse Database of Twins</b>	Obstetricia y desarrollo de múltiples.
<b>MALASIA</b>	
<b>Malaysian Twin Registry</b>	Salud reproductiva y bienestar.
<b>MONGOLIA</b>	
<b>Mongolian Twin Register</b>	Rasgos complejos y enfermedades comunes.
<b>NIGERIA</b>	
<b>The Nigerian Twin and Sibling Registry</b>	Salud mental, Personalidad y habilidades cognitivas.

NOMBRE DE COLECCIÓN	LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN
<b>NORUEGA</b>	
<p><b>The Norwegian Institute of Public Health Twin Program of Research</b></p>	<p>Diferencias sexuales en salud y desarrollo; desórdenes de sustancias de abuso; personalidad, encontrar genes que afecten a trastornos de personalidad (especialmente borderline); influencias genéticas y no-genéticas en la reactividad al dióxido de carbono y sus relaciones con los síntomas clínicos de trastornos de ansiedad; identificación de genes que modifiquen el riesgo a la obesidad; sensibilidad a las diferentes modalidades del dolor; síndromes epilépticos; enfermedad de Bechterews.</p>
<b>PAÍSES BAJOS</b>	
<p><b>Netherlands Twin Registry (Young and Adult Twins)</b></p>	<p>Modelo genético de las relaciones entre neuroticismo y función autonómica cardíaca, presión arterial y cortisol; análisis genético, comportamental y longitudinal de los problemas conductuales y la cognición; aspectos genéticos de diferencias individuales en el inicio y mantenimiento de la conducta de fumar; genética de la atención y la inteligencia; causa-efecto de resolución en la asociación entre el ejercicio regular y el bienestar psicológico; problemas de comportamiento en niños.</p>
<p><b>The Twin Interdisciplinary Neuroticism Study</b></p>	<p>Neuroticismo, medidas cognitivas y psicofisiológicas y análisis sanguíneos.</p>
<b>PORTUGAL</b>	
<p><b>Twin Research in Portugal</b></p>	<p>Actividad, aptitud y crecimiento físico y síndrome metabólico.</p>
<b>REINO UNIDO</b>	
<p><b>The UK Adult Twin Registry</b></p>	<p>Estudios de osteoporosis, osteoartritis, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de la piel, enfermedades del ojo, sistema inmune, componentes del humor, menarquía y menopausia, intolerancia al frío y fenómeno de Raynaud; tabaco, obesidad y clase social. Futuras líneas de investigación: rasgos relativos a la edad, enfermedades y cambios longitudinales de estos rasgos y enfermedades; genoma y estudios de ligamiento y asociación. Envejecimiento, rasgos complejos y Ómica.</p>
<p><b>The Birmingham Registry for Twin and Heritability Studies (BiRTHS)</b></p>	<p>Debido a que el 43% de los nacimientos y niños menores de 15 años en Birmingham pertenecen a una minoría étnica, nos encontramos con una población mixta para poder investigar la heredabilidad del crecimiento en la infancia y los parámetros de desarrollo.</p>
<p><b>The North of England Multiple Pregnancy Registry (NorSTAMP)</b></p>	<p>Cuantificar más precisamente los peligros del embarazo múltiple, determinar los cambios en la epidemiología de los embarazos múltiples y desarrollar una base de datos poblacional para futuros estudios en investigación con gemelos. Condiciones pre y perinatales y salud infantil.</p>
<p><b>G1219: A UK Twin Study</b></p>	<p>Depresión, ansiedad, sensibilidad a la ansiedad, conductas disruptivas, sueño y experiencia ambiental.</p>
<p><b>Twins Early Development Study (TEDS)</b></p>	<p>Trastornos de comunicación, deterioro cognitivo leve y problemas conductuales.</p>

<b>NOMBRE DE COLECCIÓN</b>	<b>LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b>
<b>The Cardiff Study of All Wales and North West of England Twins</b>	Aspectos conductuales y psicopatológicos, depresión, ansiedad, fatiga crónica, TDAH, problemas conductuales y conductas prosociales.
<b>The Twins and Multiple Births Association Heritability Study (TAMBAHS)</b>	Necesidades especiales en familias de gemelos
<b>RUSIA</b>	
<b>The Russian School Twin Registry</b>	Cognición, emoción, motivación, rendimiento.
<b>SRI LANKA</b>	
<b>Sri Lanka Twin Registry</b>	Trastornos mentales comunes, ideación suicida y síndromes metabólicos.
<b>SUECIA</b>	
<b>The Swedish Twin Registry</b>	Conducta, enfermedad y envejecimiento.
<b>The Swedish Young Male Twins Study</b>	Factores de riesgo para la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. Una línea de investigación futura consiste en analizar la asociación del CI con los factores de riesgo conductuales para la diabetes tipo 2, la obesidad y las enfermedades coronarias cardíacas.
<b>Study of Dementia in Swedish Twin Registry</b>	Demencia y sus factores de riesgo.
<b>TAILANDIA</b>	
<b>Thai Twin Registry</b>	Variables dermatológicas
<b>TAIWAN</b>	
<b>The Taipei Adolescent Twin/Siblings Family Study I:</b>	Problemas conductuales, características de personalidad y funcionamiento neuropsicológico.
<b>The Taipei Adolescent Twin/Siblings Family Study II.</b>	Depresión, resistencia a la insulina y factores hormonales.
<b>TURQUÍA</b>	
<b>Turkish Twin Study</b>	Conducta de fumar y rasgos relacionados



# ANEXO III

## Material de Recogida de Datos

---

Tallímetro



Cinta métrica  
de fibra de  
vidrio



Impedanciómetro





Tubos de recogida de sangre venosa



Kit de recolección de ADN "Oragene OG-250"



Contenedor biológico de transporte de muestras



Registro de Gemelos  
de Murcia



UNIVERSIDAD  
DE MURCIA

## REGISTRO DE GEMELOS DE MURCIA

### HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO A PARTICIPAR

#### Registro de Gemelos de Murcia

El principal objetivo del Registro de Gemelos de Murcia es fomentar la investigación sobre la forma en que los factores genéticos y ambientales actúan conjuntamente sobre la salud y las conductas asociadas. En particular, la principal área de estudio se centra en los comportamientos relacionados con la prevención de enfermedades, por su importancia y por la relevancia que tienen en el bienestar de la persona.

#### ¿Quién participa?

Este tipo de estudios compara las respuestas de hermanos gemelos según sean idénticos o mellizos. De esta forma se puede analizar la influencia de factores genéticos sobre el tema de interés. El hecho de que, casualmente, usted pertenezca a una pareja de gemelos hace que la información que pueda proporcionarnos sea muy valiosa para la ciencia.

Para esta investigación nos estamos poniendo en contacto con hermanos y hermanas gemelas nacidas o residentes en la Región de Murcia. Necesitamos recoger datos de muchas personas para que los resultados sean suficientemente fiables.

#### ¿En qué consiste mi participación?

Consiste en responder a un cuestionario de salud periódicamente. Cada dos años, aproximadamente, nos pondremos en contacto con usted para hacerle una entrevista y recoger datos de salud (cuestionarios y/o medidas). En cada ocasión le explicaremos inicialmente en qué consistirá dicha entrevista y qué datos vamos a recoger. Así podrá usted decidir si participa o no en cada ocasión.

✂

Yo, D/Dña .....

- Confirmando que se me ha dado una hoja informativa acerca del Registro de Gemelos de Murcia
- Confirmando que he recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas sobre el Registro
- Muestro mi conformidad a participar en el Registro de Gemelos de Murcia
- Entiendo que toda la información concerniente a mi persona será tratada de forma confidencial
- Entiendo que puedo abandonar el Registro en cualquier momento y por cualquier razón
- Entiendo que puedo negarme a responder cualquier pregunta por cualquier motivo.

Fecha: .....

Firma: .....

DNI: .....

Sus datos de identificación (nombre, teléfono y dirección) serán incluidos en un Registro, con objeto de poder comunicar con usted y enviarle información por correo cuando sea necesario. Este Registro está notificado en la Agencia Española de Protección de Datos y, para la protección de esta información, cumple la normativa señalada por la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal*.

**¿Es voluntario?**

En el Registro de Gemelos participan solamente las personas que por libre voluntad desean hacerlo. Por otra parte, cualquier participante es libre de abandonar el Registro en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna explicación y sin recibir ningún tipo de penalización. De la misma forma, puede negarse a responder a cualquiera de las preguntas por cualquier motivo sin necesidad de dar ninguna explicación.

**¿Qué se hará con la información que yo proporciono?**

Toda la información que nos ofrezca, por cualquier vía (entrevista, cuestionario, carta,...) será tratada de forma estrictamente confidencial, y con el único objetivo de responder a preguntas de investigación científica. Sólo podrán usarse para este fin. Sus respuestas a los cuestionarios serán incluidas en una base de datos diferente. Su nombre no será incluido en esta base de datos y los técnicos que trabajen con estos datos no podrán relacionar las respuestas con las personas en ningún momento.

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal le informamos que tiene usted derecho de acceso al fichero, rectificación y cancelación de sus datos, pudiendo ejercitar tales derechos mediante petición o solicitud dirigida a la Secretaría General de la Universidad de Murcia, como responsable del fichero, en la siguiente dirección: Avda. Teniente Flomesta 5 -30003 Murcia - España

**¿Y si tengo alguna duda?**

Puede usted ponerse en contacto con nosotros a través de los teléfonos 868-884262 o 868-887791 donde responderemos a cualquier duda relacionada con el Registro.

**MUCHAS GRACIAS POR SU INTERES**

---



Registro de Gemelos  
de Murcia



banco adn®

## REGISTRO DE GEMELOS DE MURCIA - BANCO NACIONAL DE ADN

### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### DONACIÓN VOLUNTARIA DE SANGRE PERIFÉRICA PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

##### Finalidad:

Para un adecuado avance en la investigación biomédica es necesario estudiar muestras de ADN obtenidas a partir de sangre de individuos voluntarios. La disponibilidad de estas muestras permite a los científicos investigar: 1) la evolución humana, 2) qué genes influyen en el desarrollo de determinadas enfermedades o en la protección frente a las mismas en la población, 3) qué enfermedades están influenciadas por el entorno en el que vive el individuo, y 4) qué genes influyen en la eficacia/resistencia a tratamientos específicos.

El Registro de Gemelos de Murcia es un banco de datos de salud procedentes de las parejas de gemelos residentes en la Región de Murcia. El Banco Nacional de ADN es una plataforma tecnológica, de carácter público, de apoyo a la investigación científica en el área de la biomedicina. El Registro de Gemelos de Murcia y el Banco Nacional de ADN han establecido un acuerdo de cooperación científica con objeto de gestionar el almacenamiento de las muestras obtenidas, en las instalaciones del Banco. Dichas muestras estarán a disposición de la comunidad científica para el desarrollo de distintas investigaciones en el ámbito de la salud. Las muestras y toda la información que se recopile o genere en el estudio quedarán protegidas de acuerdo con la legislación vigente. Para ello emplearemos las medidas que se detallan más abajo.

##### Descripción del proceso:

- Se informará al donante sobre los objetivos del proyecto de investigación y se le responderá a las dudas que pueda plantear.
- Toda la información sobre salud ofrecida por la donante estará **codificada para proteger su identidad**. El cuestionario recogerá datos relacionados con su herencia, su historia médica y el ambiente donde habita o trabaja.
  - Todos los datos se proporcionarán **de forma totalmente voluntaria**.
  - El no proporcionar información no tendrá ninguna consecuencia para usted.
  - Por la información proporcionada no percibirá ninguna recompensa económica o de otro tipo, exceptuando aquellas que de forma indirecta reviertan sobre la población Española como consecuencia de los estudios de investigación científica en los que esta información sea empleada.
  - La información recogida será almacenada en soporte informático en el Registro de Gemelos de Murcia. El cuestionario será destruido. Esta información, convenientemente codificada y sin datos que puedan servir de identificación personal, será compartida con el Banco Nacional de ADN.
  - Los datos podrán ser proporcionados y tratados, de forma anónima, por terceras personas que podrán hacerlo exclusivamente para los fines de investigación científica para los que usted nos ha dado su consentimiento.
  - En todo momento usted tendrá acceso a los datos registrados, pudiendo ejercer el **derecho de rectificación, cancelación u oposición** a su uso posterior a través del Registro de Gemelos de Murcia.
- Una vez haya completado el cuestionario, se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa (exactamente 2 tubos de 10 y 6 ml respectivamente) mediante una punción en el brazo. La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días.
- La toma de sangre y la entrega y verificación de la cumplimentación del cuestionario de salud tendrán lugar en su Centro Sanitario de referencia. La muestra será enviada al Banco Nacional de ADN para su procesado y almacenamiento
- El Registro de Gemelos de Murcia y el Banco Nacional de ADN se comprometen a que toda la información y todas las muestras recogidas sean **anonimizadas** mediante codificación previa a su envío a otros grupos de investigación.
- A partir de la muestra sanguínea, por una parte se aislarán células y se extraerá su ADN, y, por otra parte, se obtendrá plasma. En algunos casos se cultivarán células sanguíneas para generar una fuente inagotable de ADN de cada individuo sin necesidad de volver a extraer sangre. Los datos obtenidos del análisis del plasma (p.ej. enzimas hepáticas, inmunoglobulina, colesterol, etc.) se incorporarán al fichero de datos del Banco Nacional de ADN.
- Los productos obtenidos de las muestras se archivarán y quedarán custodiados, por un periodo mínimo de cinco años, en las instalaciones del Banco Nacional de ADN.
- Al igual que los datos del cuestionario, los productos obtenidos de las muestras podrán ser empleados posteriormente en estudios de Investigación Biomédica realizados por otros centros, nacionales o extranjeros, siempre que: 1) hayan sido considerados de interés científico, 2) que cumplan los requisitos establecidos por los comités externos Científico y de Ética del Registro de Gemelos de Murcia y el Banco Nacional de ADN.



- Aunque el donante podrá conocer para qué estudios de investigación han sido utilizadas sus muestras y datos personales, no se le podrá comunicar ningún resultado personal obtenido del estudio de las mismas. Sí que estará disponible un resumen de la información general obtenida de cada proyecto, para aquellos donantes que expresamente lo soliciten.
- Así mismo, el Registro de Gemelos de Murcia y el Banco Nacional de ADN se comprometen a **no comercializar en ningún caso con las muestras ni con los datos obtenidos en el curso de la investigación**. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podrían ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.
- El donante tiene **derecho a solicitar** al Banco Nacional de ADN, a través del Registro de Gemelos de Murcia, en cualquier momento, y sin necesidad de especificar el motivo, **la eliminación total de las muestras donadas y de la información relacionada** con las mismas que en ese momento estén almacenadas.
- Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre investigación biomédica (**Ley 14/2007, de 3 de julio**), protección de datos de carácter personal (**Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre**) y cualquier otra que resultara aplicable.

DECLARACIONES Y FIRMAS

▪ **Declaración de la donante:**

He sido informada por el profesional de salud abajo mencionado:

- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos y las muestras.
- Sobre el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (estudios genéticos, de salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exigen la ley y los comités externos Científico y de Ética del Registro de Gemelos de Murcia y del Banco Nacional de ADN).
- Que mis muestras y datos de salud serán proporcionados de forma anonimizada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos de salud y muestras que permanezcan almacenados en los centros de referencia.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado los productos de mis muestras de sangre.
- Que no tendré acceso a los resultados específicos de esos estudios.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Accedo a que el Registro de Gemelos de Murcia me contacte en el futuro para añadir nuevos datos a los recogidos en el cuestionario de salud.

Sí       No

Nombre: ..... Firma: .....

▪ **Declaración del profesional de que ha informado debidamente al donante.**

Nombre: ..... Firma: .....

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, .....revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha .....

Fecha de la revocación.....

Firma:

# FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES EN EL DESARROLLO DE CARACTERES CONDUCTUALES COMPLEJOS

## Cuestionario - 2009

### A. DATOS DE REGISTRO

NIP |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| - |\_\_|

Código del entrevistador |\_\_|\_\_|

Fecha de cumplimentación: Día |\_\_|\_\_| Mes |\_\_|\_\_| Año |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Hora de inicio de la entrevista: Hora |\_\_|\_\_| Minutos |\_\_|\_\_|

**B. DATOS DEMOGRÁFICOS Y FAMILIARES**

**B.1. Sexo:** 1.- Varón 2.- Mujer **B.2. Año de nacimiento:** \_\_\_\_\_

**B.4. ¿Tiene algún hermano/a (con el que comparta al menos un padre o madre biológico)?** (Sin contar a su hermano/a gemela)

1.- Si N° de hermanos: \_\_\_\_\_ N° de Hermanas: \_\_\_\_\_  
 2.- No  
 3.- No sabe

**B.5. ¿Cuál es su orden de nacimiento dentro de la familia? (El par de gemelos/as):** \_\_\_\_\_

**B.6. ¿Tiene algún familiar de primer grado con alguna discapacidad intelectual?**

1.- Si Parentesco: \_\_\_\_\_ Grado de discapacidad (>33%, <60%, >65%): \_\_\_\_\_  
 2.- No

**BB.1. ¿Usted y su hermano/a se consideran?**

1.- Gemelos/as idénticos 2.- Mellizos/as 3.- No estoy seguro/a  
*(Si son de distinto sexo saltar a pregunta BB.8)*

**BB.2. ¿Han confirmado esta impresión con la ayuda de una prueba de cigosidad (análisis de sangre o de ADN)?**

1.- Si 2.- No

**BB.4. ¿Cuál de los dos nació primero?**

1.- Yo nací primero 2.- Mi hermano/a gemelo nació primero 3.- No lo se

**BB.5. ¿Cuál de los dos pesó más al nacer?**

1.- Yo pesé más 2.- Mi hermano/a gemelo pesó más 3.- No lo se 4.- Igual

**BB.6. ¿Hasta qué punto eran su hermano/a y usted parecidos/as cuando eran niños en cuanto a...?**

	Nada en absoluto	Algo (como dos hermanos normales)	Mucho
BB.6.1. Aspecto facial			
BB.6.2. Color natural de pelo			
BB.6.3. Color de la piel			
BB.6.4. Color de ojos			

**BB.7. Dificultades de identificación (Referido siempre a la infancia)**

	NO	SI
BB.7.1. ¿Eran ustedes idénticos/as cuando eran niños/as?		
BB.7.2. ¿En alguna ocasión su madre y su padre les confundían?		
BB.7.3. ¿En alguna ocasión otros miembros de la familia les confundían?		
BB.7.4. Las personas ajenas a la familia ¿Encontraban difícil diferenciarlos?		

**BB.8. ¿Cuántos gemelos hay en su familia? \_\_\_\_\_ pares (Sin incluirles a ellas) Hasta segundo grado (Primos, tíos, abuelos,...)**

Anotar detalles:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**B.3. ¿Dónde ha residido usted desde su nacimiento? (Por periodos superiores a un año)**

Municipio/Provincia/País	Duración (Años)

**I. ANTECEDENTES MÉDICOS**

**I.1. ¿Ha padecido alguna enfermedad importante durante los DOS ÚLTIMOS AÑOS? ¿Se lo ha dicho un médico?**

**(Tabla de codificación)**

1. Enfermedad/es	I.B. ¿Ha padecido en los últimos 12 meses?		I.C. ¿Le ha dicho un médico que la padece?	
	Sí	No	Sí	No
I1.1. Dolor de espalda crónico (cervical)	1	2	1	2
I1.2. Dolor de espalda crónico (lumbar)	1	2	1	2
I1.3. Bronquitis crónica.	1	2	1	2
I1.4. Asma.	1	2	1	2
I1.5. Migraña o dolor de cabeza frecuente.	1	2	1	2
I1.6. Depresión, ansiedad u otros trastornos mentales	1	2	1	2
I1.7. Úlcera de estómago o duodeno.	1	2	1	2
I1.8. Alergia crónica.	1	2	1	2
I1.9. Problemas crónicos de piel.	1	2	1	2
I1.10. Anemia.	1	2	1	2
I1.11. Diabetes.	1	2	1	2
I1.12. Estreñimiento crónico.	1	2	1	2
I1.13. Problemas de tiroides.	1	2	1	2
I1.14. Colesterol alto.	1	2	1	2
I1.15. Tensión alta.	1	2	1	2
I1.H1. Infarto de miocardio.	1	2	1	2
I1.17. Otras enfermedades del corazón.	1	2	1	2
I1.18. Varices en las piernas.	1	2	1	2
I1.19. Artrosis, artritis o reumatismo.	1	2	1	2
I1.20. Hemorroides.	1	2	1	2
I1.21. Tumores malignos.	1	2	1	2
I1.22. Embolia.	1	2	1	2
I1.23. Cataratas.	1	2	1	2
I1.24. Incontinencia urinaria	1	2	1	2
I1.25. Osteoporosis	1	2	1	2
I1.26. Problemas de próstata (sólo hombres)	1	2	1	2
I1.27. Problemas del periodo menopáusico (sólo mujeres)	1	2	1	2
Otra (especificar) _____	1	2	1	2

**I.2. Durante las DOS ÚLTIMAS SEMANAS ¿Ha tenido que reducir o limitar sus actividades habituales por algún dolor o síntomas?**

1.- No            2.- Si

**Anotar comentarios:**



# ANEXO IV

## Tablas: Análisis de Representatividad

**Anexo IV. Tabla 1.**

¿Ha padecido alguna vez...?		DOLOR DE ESPALDA CRÓNICO (CERVICAL)										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	127 (15,5)	32 (16,7)	22,3	0,202	0,000	-0,011	0,933	0,920	-0,068	0,695	0,639
	nE	690 (84,5)	160 (83,3)	77,7			IC-S	0,047	1,329	1,406		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,069	0,654	0,602		
M	E	372 (39,8)	142 (36,6)	40,1	0,024	0,436	0,032	1,087	1,145	-0,003	0,993	0,988
	nE	563 (60,2)	246 (63,4)	59,9			IC-S	0,089	1,267	1,462		
	T	935 (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,025	0,933	0,896		

**Anexo IV. Tabla 2.**

¿Ha padecido alguna vez...?		DOLOR DE ESPALDA CRÓNICO (LUMBAR)										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	178 (21,8)	53 (27,5)	21,9	0,000	0,489	-0,058	0,789	0,731	-0,001	0,995	0,994
	nE	639 (78,2)	139 (72,5)	78,1			IC-S	0,011	1,027	1,044		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,127	0,607	0,511		
M	E	379 (40,5)	121 (31,2)	36	0,000	0,002	0,094	1,303	1,510	0,045	1,125	1,210
	nE	554 (59,4)	167 (68,8)	64			IC-S	0,150	1,539	1,941		
	T	933 (99,9)	388 (100)	100			IC-I	0,039	1,102	1,174		

*E: enfermedad. nE: no enfermedad. T: total. IC-S: límite superior. IC-I: límite inferior*

Anexo IV. Tabla 3.

¿Ha padecido alguna vez...?			BRONQUITIS CRÓNICA									
	FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO						
	RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA			
	N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR	
V	E	42 (5,1)	5 (2,7)	5,1	0,000	0,501	0,025	1,974	2,027	0,000	1,000	1,000
	nE	775 (94,9)	187 (97,3)	94,9			IC-S	0,053	4,923	5,193		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,002	0,792	0,791		
M	E	58 (6,2)	12 (3)	5,5	0,000	0,190	0,031	2,006	2,072	0,007	1,216	1,136
	nE	877 (93,8)	376 (97)	94,5			IC-S	0,054	3,692	3,903		
	T	935 (100)	388 (100)	100			IC-I	0,008	1,090	1,100		

Anexo IV. Tabla 4.

¿Ha padecido alguna vez...?			ASMA									
	FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO						
	RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA			
	N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR	
V	E	28 (3,4)	7 (3,4)	3,9	0,509	0,278	-0,002	0,940	0,938	-0,005	0,872	0,867
	nE	789 (96,6)	185 (96,6)	96,1			IC-S	0,027	2,120	2,180		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,031	0,417	0,403		
M	E	56 (6)	16 (4,1)	5	0,004	0,097	0,019	1,452	1,481	0,010	1,200	1,213
	nE	879 (94)	372 (95,9)	95			IC-S	0,044	2,499	2,616		
	T	935 (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,006	0,844	0,839		

Anexo IV. Tabla 5.

¿Ha padecido alguna vez...?			MIGRAÑA O DOLOR DE CABEZA FRECUENTE									
	FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO						
	RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA			
	N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR	
V	E	87 (10,6)	12 (6,4)	9,7	0,000	0,194	0,044	1,704	1,788	0,009	1,093	1,104
	nE	730 (89,4)	180 (93,6)	90,3			IC-S	0,084	3,051	3,341		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	0,004	0,951	0,957		
M	E	264 (28,3)	67 (17,3)	25,8	0,000	0,047	0,110	1,637	1,888	0,025	1,097	1,000
	nE	670 (71,7)	321 (82,7)	74,2			IC-S	0,157	2,082	2,547		
	T	934 (100)	388 (100)	100			IC-I	0,063	1,287	1,399		

Anexo IV. Tabla 6.

¿Ha padecido alguna vez...?			DEPRESIÓN, ANSIEDAD U OTROS TRASTORNOS MENTALES									
	FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO						
	RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA			
	N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR	
V	E	137 (16,8)	32 (16,6)	13,6	0,463	0,006	0,001	1,006	1,007	0,032	1,235	1,283
	nE	680 (83,2)	160 (83,4)	86,4			IC-S	0,060	1,430	1,536		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,058	0,708	0,661		
M	E	406 (43,4)	115 (29,6)	30,3	0,000	0,000	0,138	1,465	1,822	0,131	1,432	1,764
	nE	529 (56,6)	273 (70,4)	69,7			IC-S	0,193	1,736	2,347		
	T	935 (100)	388 (100)	100			IC-I	0,082	1,236	1,414		

Anexo IV. Tabla 7.

¿Ha padecido alguna vez...?		ÚLCERA DE ESTÓMAGO O DUODENO										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	55 (6,7)	16 (8,1)	6,8	0,083	0,505	-0,016	0,808	0,794	-0,001	0,985	0,984
	nE	762 (93,3)	176 (91,9)	93,2			IC-S	0,027	1,378	1,419		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,059	0,474	0,444		
M	E	39 (4,2)	21 (5,4)	4,3	0,052	0,464	-0,012	0,771	0,761	-0,001	0,977	0,976
	nE	896 (95,8)	367 (94,6)	95,7			IC-S	0,013	1,293	1,311		
	T	935 (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,038	0,459	0,441		

Anexo IV. Tabla 8.

¿Ha padecido alguna vez...?		ALERGIA CRÓNICA										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	84 (10,3)	19 (10)	10,1	0,411	0,449	0,004	1,039	1,043	0,002	1,020	1,022
	nE	733 (89,7)	173 (90)	89,9			IC-S	0,051	1,666	1,763		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,043	0,648	0,617		
M	E	183 (19,6)	59 (15,3)	17,8	0,000	0,086	0,044	1,287	1,357	0,018	1,101	1,126
	nE	752 (80,4)	329 (84,7)	82,2			IC-S	0,088	1,684	1,870		
	T	935 (100)	388 (100)	100			IC-I	0,000	0,984	0,985		

Anexo IV. Tabla 9.

¿Ha padecido alguna vez...?		PROBLEMAS CRÓNICOS DE PIEL										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	48 (5,9)	8 (4,4)	7	0,028	0,115	0,017	1,410	1,436	-0,011	0,843	0,833
	nE	769 (94,1)	184 (95,6)	93			IC-S	0,050	2,931	3,087		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,015	0,678	0,668		
M	E	78 (8,3)	17 (4,4)	7	0,000	0,064	0,040	1,904	1,986	0,013	1,186	1,203
	nE	857 (91,7)	371 (95,6)	93			IC-S	0,067	3,174	3,404		
	T	935 (100)	388 (100)	100			IC-I	0,013	1,142	1,159		

Anexo IV. Tabla 10.

¿Ha padecido alguna vez...?		ANEMIA										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	16 (2)	1 (0,7)	2	0,000	0,532	0,014	3,760	3,815	0,000	1,000	1,000
	nE	801 (98)	191 (99,3)	98			IC-S	0,028	28,181	28,947		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	0,000	0,502	0,503		
M	E	149 (16)	46 (11,8)	14,7	0,000	0,150	0,041	1,346	1,411	0,013	1,088	1,105
	nE	785 (84)	342 (88,2)	85,3			IC-S	0,081	1,832	2,011		
	T	934 (100)	388 (100)	100			IC-I	0,001	0,988	0,990		

E: enfermedad. nE: no enfermedad. T: total. IC-S: límite superior. IC-I: límite inferior

Anexo IV. Tabla 11.

¿Ha padecido alguna vez...?		DIABETES										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	106 (13)	26 (13,8)	12,9	0,266	0,490	-0,008	0,958	0,952	0,001	1,008	1,009
	nE	711 (87)	166 (86,2)	87,1			IC-S	0,046	1,428	1,509		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,062	0,643	0,600		
M	E	115 (12,3)	28 (7,2)	12,5	0,000	0,461	0,051	1,708	1,808	-0,002	0,984	0,982
	nE	818 (87,7)	360 (92,8)	87,5			IC-S	0,084	2,537	2,782		
	T	933 (100)	388 (100)	100			IC-I	0,018	1,150	1,174		

Anexo IV. Tabla 12.

¿Ha padecido alguna vez...?		ESTREÑIMIENTO CRÓNICO										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	24 (2,9)	7 (3,4)	2,9	0,269	0,503	-0,007	0,806	0,800	0,000	1,000	1,000
	nE	793 (97,1)	185 (96,6)	97,1			IC-S	0,022	1,843	1,885		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,036	0,352	0,339		
M	E	138 (14,8)	47 (12,2)	13	0,011	0,061	0,027	1,220	1,258	0,018	1,138	1,163
	nE	796 (85,2)	341 (87,8)	87			IC-S	0,066	1,662	1,793		
	T	934 (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,013	0,895	0,882		

Anexo IV. Tabla 13.

¿Ha padecido alguna vez...?		PROBLEMAS DE TIROIDES										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	25 (3,1)	6 (2,9)	3,1	0,421	0,527	-0,002	0,979	0,979	0,000	1,000	1,000
	nE	792 (96,9)	186 (97,1)	96,9			IC-S	0,025	2,354	2,419		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,029	0,407	0,396		
M	E	133 (14,2)	30 (7,8)	13	0,000	0,141	0,065	1,842	1,981	0,012	1,092	1,108
	nE	801 (85,8)	358 (92,2)	87			IC-S	0,100	2,688	3,001		
	T	934 (100)	388 (100)	100			IC-I	0,030	1,262	1,308		

Anexo IV. Tabla 14.

¿Ha padecido alguna vez...?		COLESTEROL ALTO										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	269 (32,9)	50 (25,8)	32,8	0,000	0,483	0,069	1,264	1,394	0,001	1,003	1,005
	nE	548 (67,1)	142 (74,2)	67,2			IC-S	0,139	1,636	1,986		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,001	0,977	0,979		
M	E	297 (31,8)	99 (25,6)	30,4	0,000	0,191	0,062	1,245	1,359	0,014	1,046	1,068
	nE	638 (68,2)	289 (74,4)	69,6			IC-S	0,115	1,512	1,774		
	T	935 (100)	388 (100)	100			IC-I	0,010	1,025	1,041		

Anexo IV. Tabla 15.

¿Ha padecido alguna vez...?		TENSIÓN ALTA										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	206 (25,2)	52 (27)	29,5	0,133	0,004	-0,019	0,931	0,908	-0,043	0,854	0,805
	nE	611 (74,8)	140 (73)	70,5			IC-S	0,051	1,208			
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,088	0,718			
M	E	282 (30,2)	123 (31,7)	26,6	0,170	0,008	-0,015	0,952	0,932	0,036	1,135	1,194
	nE	652 (69,8)	265 (68,3)	73,4			IC-S	0,040	1,135			
	T	934 (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,070	0,799			

Anexo IV. Tabla 16.

¿Ha padecido alguna vez...?		INFARTO DE MIOCARDIO										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	20 (2,4)	5 (2,4)	4,2	0,495	0,005	-0,002	0,940	0,939	-0,018	0,571	0,561
	nE	797 (97,6)	187 (97,6)	95,8			IC-S	0,023	2,473	2,533		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,026	0,357	0,348		
M	E	8 (0,9)	3 (0,7)	1,2	0,333	0,212	0,001	1,108	1,109	-0,003	0,750	0,748
	nE	926 (99,1)	385 (99,3)	98,8			IC-S	0,011	4,154	4,201		
	T	FAIC-SO (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,010	0,295	0,293		

Anexo IV. Tabla 17.

¿Ha padecido alguna vez...?		OTRAS ENFERMEDADES DEL CORAZÓN										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	41 (5)	14 (7,1)	5,2	0,010	0,448	-0,023	0,688	0,672	-0,002	0,962	0,960
	nE	776 (95)	178 (92,9)	94,8			IC-S	0,017	1,237	1,259		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,062	0,383	0,358		
M	E	41 (4,4)	17 (4,3)	5	0,466	0,222	0,000	1,003	1,003	-0,006	0,880	0,874
	nE	892 (95,6)	371 (95,7)	95			IC-S	0,024	1,743	1,788		
	T	933 (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,024	0,577	0,563		

Anexo IV. Tabla 18.

¿Ha padecido alguna vez...?		VARICES EN LAS PIERNAS										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	64 (7,8)	19 (9,9)	12,2	0,025	0,000	-0,021	0,792	0,774	-0,044	0,639	0,609
	nE	753 (92,2)	173 (90,1)	87,8			IC-S	0,025	1,289	1,325		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,067	0,486	0,452		
M	E	245 (26,3)	115 (29,7)	36,6	0,011	0,000	-0,034	0,886	0,845	-0,103	0,719	0,618
	nE	688 (73,7)	273 (70,3)	63,4			IC-S	0,020	1,068	1,099		
	T	933 (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,087	0,735	0,650		

E: enfermedad. nE: no enfermedad. T: total. IC-S: límite superior. IC-I: límite inferior

Anexo IV. Tabla 19.

¿Ha padecido alguna vez...?

**ARTROSIS, ARTRITIS O REUMATISMO**

	FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
	RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
	N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
E	142 (17,4)	47 (24,5)	21,1	0,000	0,004	-0,071	0,710	0,649	-0,037	0,825	0,788
<b>V</b>	nE	675 (82,6)	145 (75,5)	78,9		IC-S	-0,005	0,949	0,945		
	T	817 (100)	192 (100)	100		IC-I	-0,137	0,531	0,446		
E	308 (32,9)	153 (39,5)	40,3	0,000	0,000	-0,065	0,835	0,755	-0,074	0,816	0,726
<b>M</b>	nE	627 (67,1)	235 (60,5)	59,7		IC-S	-0,008	0,974	0,964		
	T	935 (100)	388 (100)	100		IC-I	-0,122	0,716	0,591		

Anexo IV. Tabla 20.

¿Ha padecido alguna vez...?

**HEMORROIDES**

	FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
	RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
	N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
E	78 (9,5)	16 (8,5)	12,6	0,156	0,004	0,012	1,146	1,161	-0,031	0,754	0,728
<b>V</b>	nE	739 (90,5)	176 (91,5)	87,4		IC-S	0,056	1,916	2,038		
	T	817 (100)	192 (100)	100		IC-I	-0,032	0,685	0,662		
E	181 (19,4)	53 (13,7)	17,7	0,000	0,098	0,057	1,419	1,519	0,017	1,096	1,119
<b>M</b>	nE	753 (80,6)	335 (86,3)	82,3		IC-S	0,100	1,881	2,118		
	T	934 (100)	388 (100)	100		IC-I	0,015	1,070	1,090		

Anexo IV. Tabla 21.

¿Ha padecido alguna vez...?

**TUMORES MALIGNOS**

	FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
	RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
	N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
E	19 (2,3)	7 (3,5)	2,9	0,036	0,193	-0,013	0,638	0,6292517	-0,006	0,793	0,788
<b>V</b>	nE	798 (97,7)	185 (96,5)	97,1		IC-S	0,015	1,496	1,519		
	T	817 (100)	192 (100)	100		IC-I	-0,042	0,272	0,261		
E	50 (5,3)	15 (3,8)	4,6	0,011	0,154	0,015	1,385	1,406	0,007	1,152	1,161
<b>M</b>	nE	884 (94,6)	373 (96,2)	95,4		IC-S	0,039	2,436	2,536		
	T	934 (99,9)	388 (100)	100		IC-I	-0,009	0,787	0,780		

Anexo IV. Tabla 22.

¿Ha padecido alguna vez...?

**EMBOLIA**

	FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
	RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
	N (%)	N (%)	%			DR	RR	OR	DR	RR	OR
E	3 (0,4)	3 (1,7)	1,6	0,000	0,001	-0,012	0,235	0,232	-0,012	0,250	0,247
<b>V</b>	nE	814 (99,6)	189 (98,3)	98,4		IC-S	0,006	1,155	1,159		
	T	817 (100)	192 (100)	100		IC-I	-0,030	0,048	0,046		
E	10 (1,1)	2 (0,4)	1,1	0,005	0,550	0,005563474	2,079	2,091	0,000	1,000	1,000
<b>M</b>	nE	923 (98,9)	386 (99,6)	98,9		IC-S	0,015	9,446	9,588		
	T	933 (100)	388 (100)	100		IC-I	-0,004	0,458	0,456		

Anexo IV. Tabla 23.

¿Ha padecido alguna vez...?		CATARATAS										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/	RGM/	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%	MU	ESP	DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	32 (3,9)	4 (2)	3,8	0,000	0,456	0,018	1,880	1,916	0,001	1,026	1,027
	nE	785 (96,1)	188 (98)	96,2			IC-S	0,043	5,253	5,484		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,006	0,673	0,669		
M	E	31 (3,3)	26 (6,6)	4,7	0,000	0,023	-0,034	0,495	0,478	-0,014	0,702	0,692
	nE	903 (96,7)	362 (93,4)	95,3			IC-S	-0,006	0,823	0,816		
	T	934 (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,061	0,298	0,280		

Anexo IV. Tabla 24.

¿Ha padecido alguna vez...?		INCONTINENCIA URINARIA										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/	RGM/	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%	MU	ESP	DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	8 (1)	2 (1,3)	3,1	0,266	0,000	-0,001	0,940	0,939	-0,021	0,323	0,316
	nE	809 (99)	190 (98,7)	96,9			IC-S	0,015	4,392	4,460		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,017	0,201	0,198		
M	E	55 (5,9)	12 (3)	6,9	0,000	0,124	0,028	1,906	1,963	-0,010	0,855	0,846
	nE	878 (94,1)	376 (97)	93,1			IC-S	0,051	3,519	3,708		
	T	933 (100)	388 (100)	100			IC-I	0,005	1,032	1,039		

Anexo IV. Tabla 25.

¿Ha padecido alguna vez...?		OSTEOPOROSIS										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/	RGM/	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%	MU	ESP	DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	1 (0,1)	4 (2,1)	1,6	0,000	0,000	-0,020	0,059	0,058	-0,015	0,063	0,062
	nE	816 (99,9)	188 (97,9)	98,4			IC-S	0,001	0,523	0,518		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,040	0,007	0,006		
M	E	94 (10,1)	34 (8,8)	11,4	0,097	0,107	0,013	1,149	1,165	-0,013	0,886	0,873
	nE	840 (89,9)	354 (91,2)	88,6			IC-S	0,047	1,669	1,758		
	T	934 (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,021	0,790	0,772		

Anexo IV. Tabla 26.

¿Ha padecido alguna vez...?		PROBLEMAS DE PRÓSTATA										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/	RGM/	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%	MU	ESP	DR	RR	OR	DR	RR	OR
V	E	44 (5,4)	11 (5,9)	5,9	0,297	0,297	-0,003	0,940	0,937	-0,005	0,915	0,910
	nE	773 (94,6)	181 (94,1)	94,1			IC-S	0,033	1,786	1,849		
	T	817 (100)	192 (100)	100			IC-I	-0,040	0,495	0,474		

E: enfermedad. nE: no enfermedad. T: total. IC-S: límite superior. IC-I: límite inferior

Anexo IV. Tabla 27.

¿Ha padecido alguna vez...?		PROBLEMAS DEL PERIODO MENOPÁUSICO										
		FRECUENCIAS Y PORCENTAJES			PRUEBA BINOMIAL		MEDIDA DEL EFECTO					
		RGM	MU	ES	RGM/ MU	RGM/ ESP	MURCIA			ESPAÑA		
		N (%)	N (%)	%	MU	ESP	DR	RR	OR	DR	RR	OR
E		110 (11,8)	76 (19,6)	20	0,000	0,000	-0,078	0,601	0,548	-0,082	0,590	0,535
M	nE	824 (88,2)	312 (80,4)	80			IC-S	-0,034	0,786	0,755		
	T	934 (100)	388 (100)	100			IC-I	-0,123	0,460	0,398		

E: enfermedad. nE: no enfermedad. T: total. IC-S: límite superior. IC-I: límite inferior

# **ANEXO V**

## **Publicaciones en medios de comunicación**

---

## COMO DOS GOTAS DE AGUA

### La UMU estudia qué factores influyen en la conducta de los gemelos a través del primer registro nacional creado en la Región

ANA GARCÍA

Qué aspectos influyen en que el carácter de los hermanos gemelos se parezca o en que éstos tengan una dolencia determinada? A esta pregunta es a la que intentan contestar las investigaciones que se realizan desde el departamento de Anatomía Humana y Psicobiología de la Universidad de Murcia (UMU), quienes junto a la consejería de Sanidad trabajarán en el desarrollo del primer Registro de Gemelos de España.

...

Materia

### “Yo soy gay, pero mi hermano gemelo no”

El único registro español de gemelos, esencial para entender la verdadera influencia de los genes en la vida de las personas, lucha por sobrevivir ante los recortes presupuestarios

03/12/2012

la opinión REGIÓN DE MURCIA

### El registro de gemelos recaba los datos de un millar de mujeres



El registro de gemelos de la Región de Murcia ha recabado ya la información de unas 900 mujeres gemelas o mellizas con edades comprendidas entre los 40 y los 67 años de toda la Región de Murcia, y prevé seguir sumando participantes hasta llevar, aproximadamente, las 1.100 hermanas con estas características que se encuentran en toda la Comunidad Autónoma.

### Sanidad creará un registro de gemelos para estudiar el peso de la genética

J. P. P. MURCIA  
Si en Isabel una mujer de entre 40 y 60 años y tiene una hermana gemela o melliza, es muy probable que reciba en breve una carta en la que se le invitará a participar en un registro con fines científicos. Un equipo de investigadores dirigido por el psicólogo Juan Ramón Ordoñana, profesor de la Universidad de Murcia, pretende estudiar las diferencias y similitudes en las parejas de gemelos. De esta manera, se pretende analizar el peso de la genética y los factores ambientales en el desarrollo de rasgos conductivos, en la conducta o

en la personalidad. El registro será elaborado en colaboración con la Dirección General de Salud Pública, en un principio se centrará únicamente en las mujeres porque las primeras investigaciones más dirigidas a estudiar el peso de la menopausia.

De esta manera, se observará cómo dos personas con la misma carga genética afrontan un mismo proceso, y se podrán analizar las diferencias en ambos aspectos, tanto en el estado de salud que presentan como en la actitud y la conducta. «Podremos comprobar cuál es la percepción de la calidad de vida durante la menopausia», explica Juan Ramón Ordoñana. El registro de

gemelos de Murcia se ampliará en el futuro, y será el primero de estas características en España. Se dirigirá a unas gemelas mono cigóticas como a mellizas, que cuentan con una mayor similitud genética.  
El profesor Ordoñana destaca ya una dilatada experiencia. Ha estudiado en Inglaterra a unos gemelos con especial impunidad, «hay muchas apogeo falsas en torno a los gemelos «divierte el experto» lo que está claro es que son genéticamente idénticos son dos individuos, y por tanto son diferentes. Son iguales, pero la experiencia individual los hace distintos». Los estudios de gemelos poseen una gran utilidad científica, aunque en España todavía no están excesivamente desarrollados. Ahora Murcia será pionero en este campo.

El equipo de investigadores está dirigido por el profesor Ordoñana

Se analizarán las diferencias de gemelas al afrontar la menopausia

Gabinete de Prensa

22-02-2007

### UMU y Sanidad estudian la población gemelos para mejorar la salud

La Universidad de Murcia y la Consejería de Sanidad han puesto en marcha un proyecto que tiene como objetivo hacer un registro de gemelos de la Región para profundizar en el conocimiento de los factores que inciden sobre la salud de la población.

El objetivo a corto plazo es la mejora de la salud y calidad de vida de los ciudadanos de la Región, al buscar información acerca de la forma en que los factores genéticos y ambientales actúan sobre la manera en que las mujeres viven su salud a partir de los 40 años.

Por este motivo, el registro se iniciará con la recogida de información de todos los pares de gemelas residentes en la Región y que en la actualidad tienen entre 40 y 65 años y a las que se solicitará su colaboración.

Las investigaciones basadas en este tipo de registros constituyen un elemento básico para analizar la contribución relativa de factores genéticos y ambientales, como el estilo de vida, en el desarrollo de procesos complejos, como la personalidad o la mayor o menor tendencia a padecer cierto tipo de enfermedades.

Los estudios de gemelos poseen una gran utilidad científica, y aunque tienen una gran implantación internacional, todavía no han encontrado suficiente arraigo en grupos de investigación españoles.

De hecho, el estudio emprendido ahora en Murcia es el primero de estas características en España y ha comenzado a establecer nexos con otros registros a nivel europeo, para lo que se cuenta con el apoyo de la Fundación Séneca.

la opinión REGIÓN DE MURCIA

## Las mujeres con más nivel social y educativo alargan más el periodo de lactancia

Según datos revelados de un estudio de la UMU. Las duraciones de lactancia materna más altas se encontraron a principios de los 60 y a finales de la década de los 90

08.11.2011

la opinión REGIÓN DE MURCIA  
Semana de la Lactancia Materna

## Las mujeres con mayor nivel educativo y social alargan más la lactancia

Un estudio de la UMU indica que este grupo tiene más facilidad para asimilar los beneficios de dar el pecho

09.11.2011

20 minutos

## Las mujeres con más nivel social y educativo alargan más el periodo de lactancia, según un estudio de la UMU

Las duraciones de lactancia materna más altas se encontraron a principios de los 60 y a finales de la década de los 90

8/10/11

la opinión REGIÓN DE MURCIA

## Las muestras de gemelos de Murcia apoyan investigaciones en Londres

El Registro Regional aporta información de más de 740 individuos al Banco Nacional de ADN. La Comunidad entra en el proyecto internacional 'Geneqol' que analiza genética y calidad de vida

21.04.2011

LA verdad REGIÓN DE MURCIA



## La Región de Murcia será pionera en tener un Registro de Gemelos gracias a un convenio entre Sanidad y la UMU

La decisión de crear este Registro surgió hace dos años y desde entonces ha estado en fase de investigación y pruebas. Es por ello por lo que la firma del convenio viene a hacer efectivo el Registro

28.03.08

la opinión REGIÓN DE MURCIA

## Los avances sobre el sueño llegarán hasta el congreso de Corea el próximo año

**A. G. M.** Los responsables del Registro de Gemelos de Murcia ya presentaron el pasado año en un encuentro de expertos en Corea los avances que habían logrado hasta el momento con las investigaciones en las que se comparaba a las gemelas murcianas con las holandesas. Pero, el proyecto no queda ahí y ya están preparando la próxima intervención en el congreso de psicología que se volverá a celebrar en Corea el próximo año 2012 y hasta el que llevarán los estudios que están desarrollando sobre el sueño. Entre las iniciativas que están desarrollando los murcianos se encuentra la diferenciación entre gemelas y mellizas, que se está realizando mediante el trabajo forense de un laboratorio acreditado, «ya que en muchos casos hay confusión y los hermanos se creen gemelos cuando son mellizos o al contrario, todo porque han compartido un mismo estilo de vida», según explicó el director del Registro de Gemelos, Juan Ramón Ordoñana.

21.04.2011