

Nota metodológica

## El Registro de Gemelos de Murcia. Un recurso para la investigación sobre conductas relacionadas con la salud

Juan R. Ordoñana<sup>a,b,\*</sup>, Juan F. Sánchez Romera<sup>b,c</sup>, Lucía Colodro-Conde<sup>a,d</sup>, Eduvigis Carrillo<sup>a,b</sup>, Francisca González-Javier<sup>a,b</sup>, Juan J. Madrid-Valero<sup>a</sup>, José J. Morosoli-García<sup>a</sup>, Francisco Pérez-Riquelme<sup>b,e</sup> y José M. Martínez-Selva<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología, Universidad de Murcia, Murcia, España

<sup>b</sup> Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca-UMU), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, España

<sup>c</sup> Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación, Universidad de Murcia, Murcia, España

<sup>d</sup> Psychiatric Genetics, QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane, Queensland, Australia

<sup>e</sup> Dirección General de Salud Pública y Adicciones, Consejería de Sanidad, CARM, Murcia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 12 de julio de 2016

Aceptado el 11 de octubre de 2016

On-line el xxx

*Palabras clave:*

Estudio en gemelos

Proyectos de investigación

Genética médica

Genética conductual

### R E S U M E N

Los diseños genéticamente informativos, y en particular los estudios de gemelos, constituyen la metodología más utilizada para analizar la contribución relativa de los factores genéticos y ambientales a la variabilidad interindividual. Básicamente, consisten en comparar el grado de similitud, con respecto a una característica o rasgo determinado, entre gemelos monocigóticos y dicigóticos. Además de la clásica estimación de heredabilidad, este tipo de registros permite una amplia variedad de análisis únicos por las características de la muestra. El Registro de Gemelos de Murcia es un registro de base poblacional centrado en el análisis de conductas relacionadas con la salud. Las prevalencias de problemas de salud observadas son comparables a las de otras muestras de referencia de ámbito regional y estatal, lo que avala su representatividad. En conjunto, sus características facilitan el desarrollo de diversas modalidades de investigación, además de diseños genéticamente informativos y la colaboración con distintas iniciativas y consorcios.

© 2016 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### The Murcia Twin Registry. A resource for research on health-related behaviour

#### A B S T R A C T

Genetically informative designs and, in particular, twin studies, are the most widely used methodology to analyse the relative contribution of genetic and environmental factors to inter-individual variability. These studies basically compare the degree of phenotypical similarity between monozygotic and dizygotic twin pairs. In addition to the traditional estimate of heritability, this kind of registry enables a wide variety of analyses which are unique due to the characteristics of the sample. The Murcia Twin Registry is population-based and focused on the analysis of health-related behaviour. The observed prevalence of health problems is comparable to that of other regional and national reference samples, which guarantees its representativeness. Overall, the characteristics of the Registry facilitate developing various types of research as well as genetically informative designs, and collaboration with different initiatives and consortia.

© 2016 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Keywords:*

Twin study

Research design

Medical genetics

Behavioural genetics

### Introducción: utilidad y representatividad de los registros de gemelos

Los estudios de gemelos, como diseños genéticamente informativos, constituyen un valioso recurso para la investigación sobre las causas de la variación fenotípica y el análisis del papel de los factores genéticos y ambientales en la similitud entre parientes<sup>1</sup>. Su premisa fundamental consiste en comparar el grado de similitud

entre gemelos monocigóticos y dicigóticos respecto al fenotipo estudiado. Los gemelos monocigóticos comparten la totalidad de su genoma, y los dicigóticos, en promedio, el 50%; sin embargo, de forma general, ambos tipos coinciden, en la misma medida, en sus experiencias ambientales tempranas (padres, lugar de residencia, alimentación, escuela... ). La modelización de estos parámetros permite descomponer la varianza para obtener el peso relativo de los factores genéticos (heredabilidad) y ambientales en las diferencias individuales observadas en una población y un momento determinados<sup>2</sup>.

Además, estas muestras presentan ventajas adicionales para la investigación. Por ejemplo, permiten la realización de estudios de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ordonana@um.es](mailto:ordonana@um.es) (J.R. Ordoñana).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.10.008>

0213-9111/© 2016 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

casos y controles utilizando parejas de gemelos discordantes para factores ambientales, o para diagnóstico o medidas de morbilidad; estudios de intervención con un emparejamiento natural por edad, sexo y susceptibilidad genética; y análisis epigenéticos en gemelos monocigóticos discordantes. Y todo esto sin perder su valor como cohorte para estudios epidemiológicos clásicos.

Los registros de gemelos constituyen una infraestructura básica de investigación presente en la mayoría de los países científicamente avanzados, acumulan una ingente cantidad de datos y sustentan potentes redes de colaboración para acceder a muestras extensas y de amplia distribución geográfica y cultural<sup>3</sup>.

Por otra parte, esta metodología no está exenta de crítica. La capacidad de generalización de sus resultados ha sido cuestionada aduciendo una falta de representatividad de las muestras y diferencias con la población general derivadas de las peculiaridades del desarrollo en pareja, tanto prenatal como posnatal<sup>4</sup>. Sin embargo, la existencia de registros de base poblacional, junto con el análisis del impacto de la gemelaridad en los fenotipos estudiados, han mostrado repetidamente que en general los gemelos son indistinguibles de la población general respecto a personalidad, capacidades cognitivas, riesgo de trastorno mental y morbimortalidad a largo plazo<sup>5,6</sup>.

### El Registro de Gemelos de Murcia

El Registro de Gemelos de Murcia (RGM) es un registro de gemelos de base poblacional<sup>7,8</sup>. Su principal objetivo es el análisis de los factores genéticos y ambientales involucrados en el desarrollo de conductas relacionadas con la salud, percepciones de salud, calidad de vida y aspectos relacionados. Se puso en marcha en el año 2006 merced a un convenio entre la Universidad de Murcia y la Consejería de Sanidad, y la población diana son todas las personas nacidas en partos múltiples residentes en la Región de Murcia. No obstante, hasta el momento, atendiendo a los recursos disponibles, se limita a sujetos adultos nacidos entre 1940 y 1966. Se han realizado cuatro oleadas de recogida de datos (tabla 1) y actualmente cuenta con información de 2328 individuos distribuidos en 1271 pares y tríos (1050 de ellos completos), además de un biobanco asociado<sup>9</sup>. Los cuestionarios utilizados en cada oleada presentan un tronco común longitudinal, basado en instrumentos epidemiológicos estándar, a los que se añaden, en cada ocasión, escalas e ítems sobre aspectos concretos de salud. La participación en el RGM es voluntaria, sujeta a consentimiento informado y no remunerada. La información sobre las posibles parejas proviene de las bases de datos disponibles en el sistema regional de salud de Murcia. Se entra en contacto (por correo y telefónicamente) con las personas nacidas el mismo día y que comparten los dos apellidos como miembros potenciales de una pareja. Se incluyen en el RGM si cumplen con los criterios de inclusión: ambos miembros vivos en el momento de la incorporación, residencia en la Región de Murcia y ausencia de condiciones que limiten su participación voluntaria. La participación implica

disponibilidad para dirigirse a ellos y solicitar su colaboración en estudios de salud. Cada solicitud de colaboración en un estudio es independiente y puede ser aceptada o no, sin abandonar su participación en el registro. El registro puede abandonarse en cualquier momento, y también permite nuevas incorporaciones. La tasa global de cooperación (sujetos que aceptan participar en el registro y colaboran en alguno de los estudios propuestos, de entre aquellos identificados como gemelos) es del 72,5%. La distribución por edades es similar a la de la población de referencia. La no participación presenta cierto sesgo por sexo (varones: 34,8%; mujeres: 16,22%). Los procedimientos del RGM han sido aprobados por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia, y el fichero está dado de alta en la Agencia Española de Protección de Datos.

Dado su carácter poblacional, el RGM permite analizar la representatividad de su muestra con objeto de que sus resultados sean generalizables a los grupos de edad representados. Para ello se han comparado las prevalencias de determinados problemas de salud, de acuerdo con el listado utilizado en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) y en estudios epidemiológicos similares, en los que la persona entrevistada responde haber sido diagnosticada o no de cada uno de los problemas de salud que se le van mencionando. La edición de la ENS seleccionada ha sido la de 2006 por su cercanía temporal a los datos del RGM comparados y por la existencia, en dicha edición, de un incremento del tamaño muestral en la Región de Murcia<sup>10</sup>, lo que permite comparar los datos del RGM en los mismos grupos de edad con dos poblaciones de referencia: nacional y regional. Esta comparación se llevó a cabo mediante la prueba binomial y de estimación del tamaño del efecto (*odds ratio*).

La tabla 2 muestra las prevalencias registradas para los distintos problemas de salud, que son, en general, muy similares. En algunos casos, estas diferencias resultaban ser significativas con una de las dos muestras de referencia, pero no con la otra. Solo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia en el RGM y la de ambas muestras de referencia (ENS-Murcia y ENS-España) respecto a un problema de salud en los hombres y dos en las mujeres. En los varones, la prevalencia de *osteoporosis* fue significativamente más baja (0,1% en el RGM y 2,1% en la ENS-Murcia). Dado que estos valores están dentro del rango de error muestral de los estudios, la diferencia no parece tener relevancia. En las mujeres, la diferencia de prevalencias se observó en las categorías de *depresión*, *ansiedad* y *otros trastornos mentales*, y *problemas del periodo menopáusico*, que parecían tener una mayor y menor representación, respectivamente, en la muestra del RGM. El hecho de que el cuestionario utilizado en el RGM hiciera hincapié en ambas cuestiones, administrando escalas específicas para los dos problemas, antes de proceder a preguntar sobre la lista de problemas de salud, pudo haber tenido un papel relevante en la definición de los mismos y, por tanto, en la prevalencia detectada. En conjunto, los resultados avalan la comparabilidad de la muestra del RGM con la población general y su utilidad como cohorte poblacional para estudios epidemiológicos.

**Tabla 1**

Principales oleadas de recogida de datos en el Registro de Gemelos de Murcia (no se incluyen estudios puntuales con submuestras seleccionadas)

Fase	Tipo de parejas	Periodo de recogida	Tipo de contacto	Contactos	Contactos nuevos	Muestras biológicas
1 <sup>a</sup>	Individuos en parejas del mismo sexo (femenino)	Dic-2006 a Dic-2007	Telefónico	874	874	
2 <sup>a</sup>	Individuos en parejas del mismo sexo (femenino)	Mar-09 a Oct-2010	Personal y telefónico	827	124	743
3 <sup>a</sup>	Individuos en parejas del mismo sexo (masculino)	Oct-2010 a Oct-2011	Telefónico	651	651	
4 <sup>a</sup>	Individuos en parejas de distinto sexo	Ene-2013 a Dic-2013	Telefónico y escrito	679	679	78
	Individuos en parejas del mismo y distinto sexo			1631		
	Total				2328	821

**Tabla 2**

Comparación de prevalencias (%) en la muestra del Registro de Gemelos de Murcia (RGM) y en las muestras de referencia autonómica (ENS-2006, Murcia) y nacional (ENS-2006, España)

	Varones			Mujeres		
	España	Murcia	RGM	España	Murcia	RGM
Dolor de espalda crónico (cervical)	22,3	16,7	15,5	40,1	36,6	39,8
Dolor de espalda crónico (lumbar)	21,9	27,5	21,8	36,0	31,2 <sup>a</sup>	40,5
Bronquitis crónica	5,1	2,7	5,1	5,5	3,0 <sup>a</sup>	6,2
Asma	3,9	3,4	3,4	5,0	4,1	6,0
Migraña o dolor de cabeza frecuente	9,7	6,4	10,6	25,8	17,3 <sup>a</sup>	28,3
Depresión, ansiedad u otros trastornos mentales	13,6	16,6	16,8	30,3 <sup>a</sup>	29,6 <sup>a</sup>	43,4
Úlcera de estómago o duodeno	6,8	8,1	6,7	4,3	5,4	4,2
Alergia crónica	10,1	10,0	10,3	17,8	15,3	19,6
Problemas crónicos de piel	7,0	4,4	5,9	7,0	4,4 <sup>a</sup>	8,3
Anemia	2,0	0,7	2,0	14,7	11,8	16,0
Diabetes	12,9	13,8	13,0	12,5	7,2 <sup>a</sup>	12,3
Estreñimiento crónico	2,9	3,4	2,9	13,0	12,2	14,8
Problemas de tiroides	3,1	2,9	3,1	13,0	7,8 <sup>a</sup>	14,2
Colesterol alto	32,8	25,8	32,9	30,4	25,6 <sup>a</sup>	31,8
Tensión alta	29,5	27,0	25,2	26,6	31,7	30,2
Infarto de miocardio	4,2 <sup>a</sup>	2,4	2,4	1,2	0,7	0,9
Otras enfermedades del corazón	5,2	7,1	5,0	5,0	4,3	4,4
Varices en las piernas	12,2	9,9	7,8	36,6	29,7	26,3
Artrosis, artritis o reumatismo	21,1	24,5 <sup>a</sup>	17,4	40,3 <sup>a</sup>	39,5	32,9
Hemorroides	12,6	8,5	9,5	17,7	13,7 <sup>a</sup>	19,4
Tumores malignos	2,9	3,5	2,3	4,6	3,8	5,3
Embolia	1,6	1,7 <sup>a</sup>	0,4	1,1	0,4	1,1
Cataratas	3,8	2,0	3,9	4,7	6,6 <sup>a</sup>	3,3
Incontinencia urinaria	3,1 <sup>a</sup>	1,3	1,0	6,9	3,0 <sup>a</sup>	5,9
Osteoporosis	1,6 <sup>a</sup>	2,1 <sup>a</sup>	0,1	11,4	8,8	10,1
Problemas de próstata	5,9	5,9	5,4			
Problemas del periodo menopáusico				20 <sup>a</sup>	19,6 <sup>a</sup>	11,8

<sup>a</sup> Prevalencia significativamente diferente (prueba binomial y *odds ratio*) de la registrada en el RGM.

El RGM es un ejemplo de la versatilidad de este tipo de registros en el análisis de variables de salud. La disponibilidad de datos y su representatividad permiten la aplicación de una variedad de métodos, incluyendo estudios de prevalencia, y en una amplia gama de fenotipos<sup>7</sup> (p. ej., obesidad, cronobiología, lactancia materna, calidad de vida, diabetes, percepción del dolor o depresión, entre otros); además de generar colaboraciones entre grupos y consorcios de investigación.

### Editora responsable del artículo

Erica Briones-Vozmediano.

### Declaración de transparencia

El autor principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

### Contribuciones de autoría

J.R. Ordoñana, F. Pérez-Riquelme y J.M. Martínez-Selva concibieron y diseñaron el Registro de Gemelos de Murcia. J.F. Sánchez Romera, L. Colodro-Conde, E. Carrillo, F. González-Javier, J.J. Madrid-Valero y J.J. Morosoli-García han participado en distintos momentos en los trabajos de campo, análisis de datos y elaboración de informes científicos llevados a cabo en el Registro de Gemelos de Murcia. J.F. Sánchez Romera y J.R. Ordoñana elaboraron la primera versión de este manuscrito. Todos los firmantes han realizado aportaciones críticas y aprobado el texto final.

### Financiación

El Registro de Gemelos de Murcia ha sido financiado por la Fundación Séneca, Agencia Regional para la Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia (Proyectos 03082-PHCS-05; 08633/PHCS/08; 15302/PHCS/10; y 19479/PI/14), y el Ministerio de Economía y Competitividad (PSI2009-11560 y PSI2014-56680-R). J.J. Madrid-Valero disfruta de una beca predoctoral de la Fundación Séneca (19814/FPI/15).

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los participantes en el Registro de Gemelos de Murcia su contribución desinteresada y su voluntad de participación, así como el apoyo y la confianza mostrados por la Fundación Séneca en la financiación de esta iniciativa. Asimismo, agradecen especialmente la colaboración de investigadores de distintas universidades (UJI, UB, UNED) y entidades (Banco Nacional de ADN) que han prestado su apoyo para el desarrollo del Registro.

### Bibliografía

- Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet.* 2015;47:702–9.
- Plomin R, DeFries JC, Knopik VS, et al. *Behavioral genetics.* 6th ed. New York, NY: Worth Publishers; 2013. p. 503.
- Hur Y-M, Craig J. Twin registries worldwide: an important resource for scientific research. *Twin Res Hum Genet.* 2013;16:1–12.
- Evans DM, Martin NG. The validity of twin studies. *Gene Screen.* 2000;1:77–9.
- McGue M, Osler M, Christensen K. Causal inference and observational research: the utility of twins. *Perspect Psychol Sci.* 2010;5:546–56.

6. Öberg S, Cnattingius S, Sandin S, et al. Twinship influence on morbidity and mortality across the lifespan. *Int J Epidemiol.* 2012;41:1002–9.
7. Registro de Gemelos de Murcia. Murcia: Universidad de Murcia (España). (Consultado el 15/8/2016.) Disponible en: <http://www.um.es/registrogemelos/>
8. Ordoñana JR, Rebollo-Mesa I, Carrillo E, et al. The Murcia Twin Registry: a population-based registry of adult multiples in Spain. *Twin Res Hum Genet.* 2013;16:302–6.
9. Banco Nacional de ADN. Salamanca: ISC Carlos III-Universidad de Salamanca (España). (Consultado el 15/8/2016.) Disponible en: <http://www.bancoadn.org/muestras/catalogo-de-muestras-muestras-poblacionales.html>
10. Centro Regional de Estadística de Murcia: Encuesta Nacional de Salud. 2006. Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (España). (Consultado el 1/3/2016.) Disponible en: <http://www.carm.es/econet/sicrem/PU1245/Indice1.html>