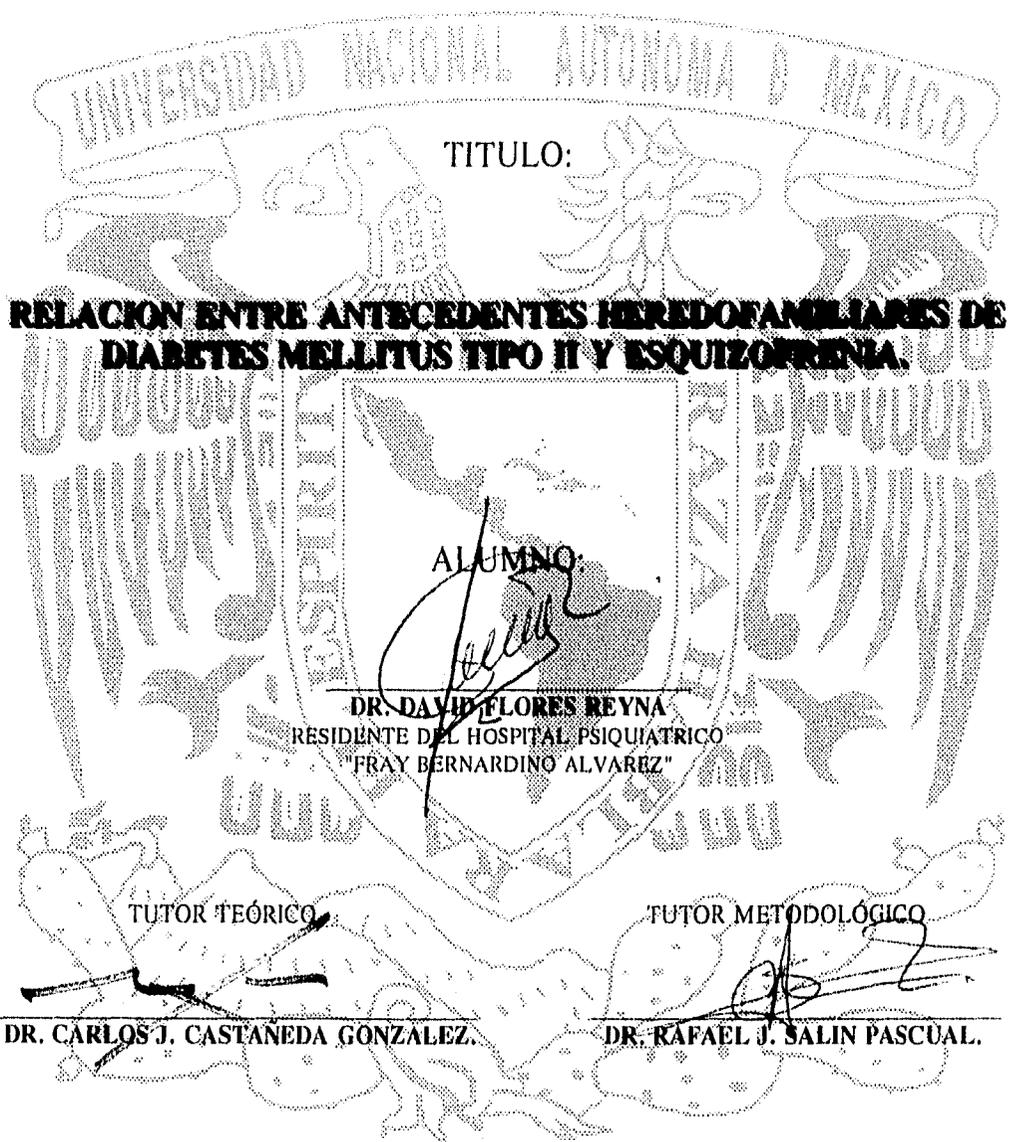


11241 9
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA MEDICA, PSIQUIATRIA Y
SALUD MENTAL



TITULO:

**RELACION ENTRE ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DE
DIABETES MELLITUS TIPO II Y ESQUIZOFRENIA.**

ALUMNO:

[Handwritten signature]

DR. DAVID FLORES REYNA
RESIDENTE DEL HOSPITAL PSIQUIATRICO
"FRAY BERNARDINO ALVAREZ"

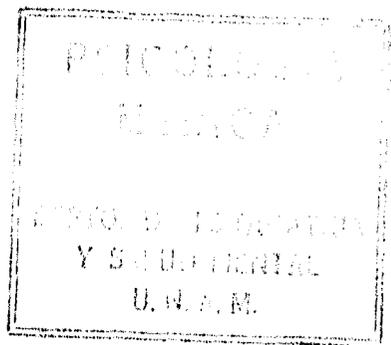
TUTOR TEÓRICO

[Handwritten signature]
DR. CARLOS J. CASTANEDA GONZALEZ.

TUTOR METODOLÓGICO

[Handwritten signature]
DR. RAFAEL J. SALIN PASCUAL.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE "ESPECIALIZACION EN
PSIQUIATRIA".



1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

[Handwritten signature]

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

F10



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

**A MIS PACIENTES DE QUIENES OBTUVE MIS CONOCIMIENTOS,
A MIS MAESTROS POR SU INCANSABLE APOYO,
AL HOSPITAL PSIQUIATRICO "FRAY BERNARDINO ALVAREZ",
MI CASA,
A MI ESPOSA Y MIS HIJAS QUE ME ACOMPAÑARON EN MEXICO
DURANTE MI FORMACION.
A LA DOCTORA BERTHA VIVANCO CEDEÑO, MI SINCERO
AGRADECIMIENTO POR SU DESINTERESADO Y VALIOSO APOYO QUE
ME BRINDO PARA CONCLUIR MI TESIS.**

INTRODUCCIÓN:

Uno de los principales problemas con que se encuentra la ciencia médica al hablar sobre Esquizofrenia, aparece precisamente cuando se intenta abordar el tema de su etiología. Desde finales del siglo pasado y a principios de este, dio inicio la carrera que aún permanece por dilucidar cual o cuales son los orígenes de este terrible mal. La mayor parte del terreno recorrido en el conocimiento de esta enfermedad, ha sido sin duda, el que proporciona la descripción de sus características clínicas y acaso algunas de las formas encontradas para atenuar los síntomas. Esto corresponde al conocimiento de los neurolépticos y su relación que guardan con el sistema dopaminérgico del organismo. La esquizofrenia es un trastorno mayor que abarca una gran variedad de alteraciones graves de la conducta su característica principal, es que existen serios trastornos en el contenido del pensamiento, acompañado generalmente de alucinaciones y delirios, además de conductas extrañas que conllevan a un deterioro general del individuo, en la mayoría de los casos, desde el inicio se ha tratado de explicar la etiología de la esquizofrenia a través de los puntos de vista, biológico, psicológico y social. Las distintas corrientes se han integrado en grupos según sus tendencias en cuanto a la etiología de la esquizofrenia y han nacido así los partidarios organicistas y dinamistas. Cabe mencionar que en ambos grupos, han existido luces muy brillantes en cuanto a sus aportaciones etiológicas, pero son más oscuras sus sombras, en cuanto al conocimiento de la real causa de este problema. Los puntos de mira psicoanalítico y dinámico son los que más terreno han perdido en cuanto al conocimiento de la esquizofrenia.

La intención de mi trabajo **RELACIÓN ENTRE ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DE DIABETES MELLITUS TIPO II Y ESQUIZOFRENIA** es puntualizar la importancia que tiene la elaboración de un correcto historial clínico de nuestro paciente, pues además de ser una valiosa herramienta para la investigación, proporciona una visión correcta del sufrimiento actual de nuestros enfermos, y es sin lugar a dudas uno de los principales elementos de formación del residente de psiquiatría

Bajo mi tesis de que puede existir una relación entre antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus tipo II y esquizofrenia, en las contundentes evidencias de transmisión genética de ambos padecimientos, así como el hecho de compartir factores raciales, sociales y medio ambientales en su etiología, como a continuación comentaré en mi trabajo.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Aunque la definición diagnóstica de esquizofrenia sigue siendo motivo de estudio y discusión, se han encontrado descripciones milenarias que sugieren el

problema. Lehman (65) rescató de la medicina del Ayur-Veda de la India la descripción de un paciente joven a todas luces semejante a nuestros esquizofrénicos actuales, este dato corresponde a 1400 años a.c. En el antiguo testamento de la Biblia (92), aproximadamente 600 años a. c. existió el rey Nabucodonosor de Babilonia quién enloqueció y en sus delirios se creía buey. También el nuevo testamento (92) del mismo libro vuelve a mencionar personajes con alteraciones del contenido del pensamiento, principalmente delirios de tipo místico-religiosos.

En 1852 el psiquiatra Belga Morel describió el trastorno de una persona joven (1) que experimentaba alteraciones emocionales e intelectuales graves y lo denominó "demencia precoz". Otros psiquiatras europeos, describieron trastornos mentales incapacitantes que describieron como catatonía, paranoia y hebefrenia. En 1898 Kraepelin, psiquiatra alemán acuñó el término psicosis maniaco-depresiva que él consideraba fluctuante (1), además forzó y continuó con la utilización del término demencia precoz, para otro grupo mayor de trastornos que se caracterizaban principalmente por alteraciones graves del funcionamiento, que se iniciaba en la adolescencia y que empeoraba de manera progresiva.

Eugen Bleuler (11) psiquiatra suizo, fue el creador del término de "Esquizofrenia", que significa "escisión de la mente", para describir un síndrome que se caracteriza por autismo, ambivalencia y trastorno primario del afecto y las asociaciones. Bleuler ofreció un cuadro excelente, de las características del trastorno desde el punto de vista psicológico, aunque al igual que Kraepelin, asumió por último que el cuadro podía deberse a determinantes biológicos subyacentes.

A principios del siglo Adolf Meyer (102), que trabajó en los Estados Unidos insistió en la importancia del estrés en la génesis de todas las enfermedades mentales, y aplicó su criterio psicobiológico unificado, para comprender los trastornos psiquiátricos mayores, lo mismo que los trastornos neuróticos.

Kurt Schneider en Alemania (64), posterior a la segunda guerra mundial, puso de relieve ciertas alteraciones características del pensamiento que aunque no patognomónicas han sido utilizadas para llegar al diagnóstico de esquizofrenia

En la década de los 30s y los 40s, Harry Stack Sullivan (105) contribuyó con una comprensión sobre la manera en que la esquizofrenia influye en las relaciones interpersonales y se relaciona causalmente con ella.

El consenso diagnóstico más reciente es el DSM IV (25) que sirve para aclarar el cuadro tanto para médicos como para investigadores ya que brinda una síntesis entre el enfoque de los síntomas de Bleuler, Schneider y sobre la evolución del padecimiento según Kraepelin. El concepto aceptado actualmente sobre los trastornos esquizofrénicos acepta o reconoce la desorganización de un nivel previo de conocimiento, los síntomas característicos que abarcan procesos psicopatológicos múltiples, los aspectos psicóticos claros durante la fase activa de la enfermedad y la tendencia a la cronicidad.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

Para tratar de conocer la prevalencia de la esquizofrenia en México el Dr. Agustín Caso (18) revisó los expedientes de 1631 pacientes que ingresaron al sexto piso entre 1967 y 1974 .Encontrando que 913 eran hombres y 718 mujeres. De los cuales 557 pacientes, 315 hombres y 224 mujeres, padecían esquizofrenia .La frecuencia de esquizofrénicos en el grupo de enfermos psicóticos estudiados fue en los hombres de 34.5% y en la mujeres de 33.7% con una frecuencia de ambos sexos de 34.1%.

La frecuencia de los diversos tipos de esquizofrenia fueron: simple 1.22%, hebefrenica 5.27%, catatónica 2.88%, episodios esquizofreniformes agudos 1.10%, latente 0.18%, residual 0.55%, paranoide 11.22%, esquizoaffectiva 6.43%, esquizofrenia indiferenciada 5.27, que corresponde al 34.1% antes mencionado para esquizofrenia. El resto de los diagnósticos son referidos por el estudio como "otros diagnósticos" y conforman en porcentaje restante.

Las edades de inicio del padecimiento fueron simple 22.1 años, hebefrénica 20.4, catatónica 22.0, esquizoaffectiva 22.0, indiferenciada 23 años NOTA: las edades de inicio de la enfermedad es relativa ya que los familiares informaron como inicio del padecimiento, el momento en el que aparecieron las alucinaciones o los delirios, así como el momento en que el paciente les empezó a causar contrariedades, por lo que se infiere que el momento de inicio del padecimiento pudo haber sido años atrás.

La enfermedad, se observó más frecuentemente en los solteros que en los casados: solteros 69.53%, casados 25.4% y divorciados 3.73%.

A continuación comentaré datos internacionales sobre el tema en cuestión.

Los tres métodos más utilizados para la detección de la enfermedad mental son: 1.- Encuestas comunitarias 2.- Casos registrados 3.- Información con entrevistados clave.

La importancia de los criterios diagnósticos de los estudios epidemiológicos se puso de manifiesto por Cooper (22) en un estudio efectuado en 1968 entre Estados Unidos y el Reino Unido, que demostró que la esquizofrenia se diagnosticaba con el doble de frecuencia en Nueva York que en Londres, se determinó que esta diferencia se debía a criterios diagnósticos y no a diferencias de las presentaciones clínicas de las dos culturas.

Resumiendo las críticas metodológicas a los trabajos clásicos de Farhis y Dunham (30) se acepta que la prevalencia de esquizofrenia oscila de 0.5 a 1% según diversos autores.

Slater y Lowie usando el ICD 8 obtienen el 1%, cuando se aplicaron criterios más estrictos como la RDC y el DSM III la cifra dada se ve disminuida en un 20 al 30% (96).

El más grande y cuidadoso estudio epidemiológico sobre psiquiatría, es el NIMH sponsored ECA (National Institute of Mental Health Multisite Epidemiological Catchment Area), en el cual se llevaron a cabo 18,572 entrevistas con residentes de New Haven Connecticut; Baltimore, Maryland; St Louis Missouri, The North Carolina Piedmont y Los Angeles California de 1980 a 1985. (23)

A pesar de que lo entrevistados fueron estandarizado por áreas y territorios, ninguno de ellos es representativo de Estados Unidos. A pesar de eso la inclusión de un gran número de ancianos, negros, hispanos y entrevistados de tipo rural y la distribución geográfica de la muestra sugieren que los datos obtenidos, proveen la mejor fuente de información con que se cuenta para conocer los niveles y las distintas variantes de los trastornos mentales.

Darel (23) encontró en el NIMH ECA que la prevalencia para esquizofrenia varía dependiendo del sexo, la edad, el nivel socioeconómico y la pertenencia a distintos grupos étnicos minoritarios.

Por ejemplo los niveles de prevalencia que fueron encontrados para esquizofrenia son tremendamente alto en los negros de Baltimore, pero la diferencia en la prevalencia de este grupo racial no fue encontrada en otras áreas, similarmente los niveles de esquizofrenia variaron según los niveles educacionales, pero solo en un lugar de los investigados. En New Haven los reportes sobre graduados, variaron de 0.5 contra 2.5 de esquizofrénicos encontrados entre la personas de nivel educacional más bajo.

Kaplan (43) critica en su libro de texto (quinta edición) el método epidemiológico antes descrito (NIMH-ECA) y dice que está lejos de ser una investigación certera sobre la epidemiología de la esquizofrenia, pero esta de acuerdo en que la prevalencia para la esquizofrenia a lo largo de la vida corresponde aproximadamente al 1% de la población, no sólo de la unión americana sino del mundo entero.

INCIDENCIA:

Realmente son muy pocos los estudios para conocer la incidencia de la esquizofrenia, pero una cruda aproximación reportada en una revisión de estudios epidemiológicos por Darel (23) llevados a cabo de 1950 a 1985 revelaron una incidencia de 0.11 al 0.70 anual por 1000 de población.

El estudio NIMH-ECA (23) entrevistó aproximadamente a 15000 personas para conocer la incidencia anual de la esquizofrenia en EUA y sus resultados aun no se encuentran disponibles.

La revisión de 50 estudios sobre la epidemiología de la esquizofrenia llevado a cabo por la Organización Mundial Para La Salud (108) concluyó que la prevalencia para la esquizofrenia a lo largo de la vida era alrededor del 1%. como único dato serio.

FACTORES DE RIESGO:

Riesgo se refiere a la probabilidad de que alguien desarrolle esquizofrenia, alguien que actualmente no la padece pero que ha sido o esta expuesto a un factor de riesgo.

Por otra parte factor de riesgo alude a una característica personal o a una condición externa asociada a un incremento en la probabilidad de adquirir la enfermedad. Comentaré de una manera breve los factores de riesgo considerados hasta la fecha y serán tomados solamente como puntos de referencia. Más detenidamente será mi revisión de los factores genéticos pues en este sentido radica la teoría de mi tesis

Lee N Robins (90) menciona en su trabajo que los factores étnicos y raciales son de importancia en cuanto a riesgo para esquizofrenia y su comparación fue específicamente entre negros y no negros en los Estados Unidos, también encontró una marcada discrepancia entre lo antes mencionado y variaciones de un Estado a otro donde se llevó a cabo la valoración epidemiológica. Por lo anterior se considera que sus hallazgos aunque significativos no son consistentes debido al pobre control sobre algunas variantes como por ejemplo el nivel socioeconómico y la educación.

La edad es mencionada como factor de riesgo para esquizofrenia por Philip Gorwood (82). El revisó una población de 663 pacientes catalogados como esquizofrénicos según los criterios del DSM III R y los resultados fueron los siguientes para los hombres del estudio la edad de aparición promedio de la enfermedad fue de 27.8 años y para las mujeres fue a los 31.5 años de edad pero esto no fue igual en pacientes donde la historia familiar de esquizofrenia era presente. Estos resultados fueron superiores a los encontrados en México por el Dr. Agustín Caso en 1974 (9), donde el promedio de edad de aparición de la esquizofrenia fue a los 22.2 años.

Estos datos se han repetido en múltiples estudios con ligeras variantes pero dentro de los mismos rangos como por ejemplo los estudios realizados por Kendler en 1987 (60) y Leboyer en 1992 (66).

En cuanto al sexo como factor de riesgo en estudios que no separaron grupos de edad demostraron que la edad de aparición de la esquizofrenia era cercana 1:1 pero en cohortes donde se dividieron los grupos por edad, demostraron que había ciertas diferencias.

Goldstein (38) en 1989 mostró que eran los hombres más propensos a presentar el mal entre los 15 y 24 años de edad y las mujeres entre los 25 y los 34 años. La razón de estas diferencias no están bien definidas hasta la fecha. La enfermedad puede manifestarse por si sola de una manera diferente en ambos sexos, pero, situaciones culturales y probablemente una mayor exposición de los

varones a factores agresivos puede ser la causa de que el padecimiento se exprese de una manera más temprana.

Por otra parte cuando la Organización Mundial Para la Salud, revisó diferentes estudios y encontró que: la aparición de los síntomas, los datos del primer tratamiento y las primeras hospitalizaciones fueron iguales para ambos sexos (109). Por otro lado según Jablensky (56) la época del año en que se nace puede ser un factor de riesgo para esquizofrenia, esto por el desproporcionado número de esquizofrénicos que nacen durante los meses de invierno; posición que también es defendida por Jones desde 1979 (57). Estos datos han sido comparados por los estudios con los hermanos de los esquizofrénicos que han nacido en otra época del año. Las propuestas de explicación que existen en este sentido es que el invierno representa un periodo de mayor riesgo para la aparición de enfermedades, además de una probable relación de situaciones inmunológicas más deficientes en esta época del año.

Hiroshi Kungí (49) reportó como factor de riesgo para esquizofrenia la exposición a enfermedades virales in útero. El autor encontró una incidencia sumamente elevada de esquizofrenia en personas que estuvieron en contacto con el virus de la influenza en 1957. Estos estudios ya habían sido practicados por W Adams en 1993 (110) y Pack Sham en el mismo año (79).

La asociación entre eventos estresores de la vida como el divorcio y la pérdida del trabajo y la etiología o el curso de la esquizofrenia fue puesto de manifiesto por Doherenwent en 1981 (28), y menciona que este factor de riesgo puede funcionar como un gatillo que dispare una esquizofrenia preexistente o exacerbar los síntomas en un cuadro activo.

Múltiples estudios de los ya mencionados hasta este momento dicen que la urbanización y la industrialización son factores de riesgo o desencadenantes en la esquizofrenia (30,23,43,29). Uno de los más explícitos de esta teoría es el NIMH ECA, aunque en este mismo trabajo también refiere hallazgos encontrados en cuanto a la diferencia de la prevalencia entre la ciudad y el campo.

Existen en la literatura muchos factores de riesgo que se mencionan como probables, pero los aquí mencionados son los más aceptados a la fecha.

ETIOLOGÍA

La cuestión de que si la esquizofrenia es una enfermedad orgánica con un trastorno subyacente del sistema nervioso ha mantenido un importante lugar en el interés de los investigadores y médicos que se han dedicado al estudio de la enfermedad.

Durante las décadas de los 50s y los 60's estuvo muy de moda la idea de que la esquizofrenia tenía que ver con cuestiones de tipo sociales y psicológicas, de hecho eran las principales conceptualizaciones sobre el origen de esta enfermedad.

Desde hace aproximadamente 2 décadas las perspectivas han cambiado rotundamente con el advenimiento de las neurociencias, la bioquímica y la genética además del importante apoyo que han brindado al conocimiento de la etiología de la esquizofrenia los modernos métodos de investigación por imagen estática y funcional, así como los estudios postmortem con sofisticados estudios neuropatológicos, han llevado la inclinación de que la esquizofrenia es un trastorno de tipo orgánico.

HIPÓTESIS TÓXICA: La idea más antigua sobre la posible etiología molecular de la esquizofrenia consiste en la posibilidad de que una o varias sustancias anómalas de origen externo o interno puedan ser causantes de psicosis, específicamente la taraxeína (86).

La única hipótesis tóxica que se encuentra vigente aunque no comprobada es la llamada "Teoría de la trasmetilación aberrante", la idea original de Osmond, Smythies y Harley-Mason (76), se basó en notar que muchas moléculas de compuestos alucinógenos diferían de las monoaminas postuladas como neurotransmisores, por la presencia de grupos metilo, de tal forma que si existía una metilación anómala de las monoaminas en el cerebro podía producir alucinógenos que explicaran en parte la psicosis.

La versión más reciente de esta hipótesis es la llamada "La hipótesis del ciclo de un carbono" por Smythies en 1986 (97) y propone que la falla bioquímica en al menos un subgrupo de pacientes esquizofrénicos reside en los mecanismos de trasmetilación en los que está involucrado la metionina, la S adenosin metionina y el ácido fólico. A favor de ésta hipótesis, está el hecho comprobado que la administración de metionina a pacientes esquizofrénicos exagera la sintomatología psicótica en al menos un 40% de ellos. Este último dato en relación del efecto de la metionina fue aportado desde 1961 por Pollin, Cardon y Kety (83). Mendel y Morgan refieren un dato que refuerza la teoría tóxica y ellos comentan que el organismo posee una enzima que convierte las monoaminas en alucinógenos. Esta enzima es la N- Metil transferasa.

TEORÍA DE LA NOREPINEFRINA: Uno de los factores psicofisiológicos más característicos de la esquizofrenia es la hiperatención. Hartman, 1977; Hemsley 1976; Holtzman y cols 1976 (46,48 y 50) mencionan que es un fenómeno debido a un deficiente filtrado de la información. Desde 1950 quedó claro que en esto intervenía la norepinefrina. Kornetsky (63) menciona que un incremento en la transmisión noradrenérgica puede subyacer al trastorno de atención de los esquizofrénicos. Hornykiewicz comenta (51) en relación a la hiperfunción noradrenergica los siguiente: Los antipsicóticos, aparte de sus efectos antidopaminérgicos tienen un potente efecto sobre la noradrenalina de donde podía venir parte de la mejoría de los psicóticos. Este mismo autor encontró en cerebros

de esquizofrénicos a la autopsia un incremento de los niveles de norepinefrina, sobre todo en regiones límbicas. Por otro lado Wise y Stein en 1971 (111) menciona que la anhedonia del esquizofrénico es debido a un déficit en la transmisión de noradrenalina, lo que contradice las posturas anteriores.

TEORÍA SEROTONINÉRGICA: Las hipótesis de la serotonina en la esquizofrenia son de las más antiguas que involucran a un neurotransmisor en la génesis de la esquizofrenia . Existen teorías que suponen un aumento de la transmisión y otras proponen lo contrario. Por lo que las evidencias de una teoría contradicen a la otra

Deficiencias en la transmisión: Según Gaddum en 1953 (35) y Woolley y Shaw en 1954 (112) dijeron, dado que los alucinógenos se comportan como bloqueadores de la serotonina a nivel periférico, se supone una deficiencia de serotonina en la etiología de la esquizofrenia. Además en 1976 Guillin y cols secundan esta teoría dado que el 5-HT tiene un efecto moderadamente benéfico en la esquizofrenia.

Continuando con esta hipótesis Gillin y Wyatt (40) en 1975 dijeron que la ausencia de rebote del sueño REM en pacientes deprivados es compatible con una deficiencia de serotonina a nivel central.

Benett y cols en 1979 (9) encontraron una deficiencia de receptores serotoninérgicos en la áreas frontales de esquizofrénicos a la autopsia y Gatts y cols en 1982 detectaron deficiencias de ácido 5 hidroxindolacético en el líquido cefalorraquídeo .

Según Díaz (26) dado que en los modelos animales de padecimientos orgánicos que cursan con psicosis esquizofreniformes se encuentra un recambio incrementado de serotonina y una disminución después de tratamiento agudo y crónico con antipsicóticos, se postula una disminución de la transmisión.

Los antipsicóticos disminuyen el número de receptores después de la administración crónica según Anden y cols (3) indicando un efecto agonista que produce una “ regulación hacia abajo” (86).

Incremento en la transmisión: Según Aghajanian y cols (2) dado que los alucinógenos y en particular los indólicos parecen comportarse como agonistas serotoninérgicos en algunos modelos, se supone un aumento de la transmisión en la esquizofrenia. En este sentido también opina igual Freedman y cols (32). Truson y Jacobs (107) comentan que el síndrome conductual serotoninérgico es un modelo de acción de los alucinógenos y quizás de esquizofrenia.

TEORÍA DOPAMINÉRGICA: La formulación de un posible incremento en la transmisión dopaminérgica como factor neural en la psicosis esquizofrénica apareció desde principios de la década de los 70's con las aportaciones de Randrup y Munkvad (87).

La hipótesis de la dopamina en la génesis de la esquizofrenia es quizá la de mayor aceptación y la más estudiada, se sustenta sobre estudios de los efectos de los antipsicóticos y los psicodislépticos sobre el metabolismo y los receptores de las catecolaminas en el SNC.

Hay un gran cúmulo, de evidencias sobre las propiedades antidopaminérgicas de los antipsicóticos, esto ha sido revisado por Carlsson en 1978 (19) Snyder en 1974 (99) y Díaz en 1981 (26), al igual que en las otras hipótesis existen teorías que suponen un incremento en la transmisión y otros que suponen lo contrario.

Aumento de la transmisión: Desde 1963 Anden y cols (3) demostraron que los antipsicóticos incrementan el recambio de la dopamina. Bunney en 73 (16) dijo que estos aceleran la frecuencia del disparo de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra.

Snyder comentó que los neurolépticos bloquean el receptor post sináptico en relación a su potencia clínica.

Estas hipótesis se refuerzan en base a que las anfetaminas producen un cuadro paranoide semejante a la esquizofrenia y Snyder mencionó en 1972 (98) que esto se debe específicamente a un incremento en la transmisión dopaminérgica.

Bird y cols (17) en 1977 encontraron los primeros datos de contenido incrementado en la dopamina en áreas específicas de cerebros de enfermos en la autopsia, como en el núcleo acumbens.

Mac Kay y cols demostraron en 1982 (67) un incremento de dopamina en el núcleo acumbens y el cuerpo caudado en más de 60 casos, otros autores que han reportado los mismos hallazgos fueron Reynolds y cols en 1983.

Con el advenimiento de la técnica de unión o de enlace de radioligandos Snyder (100) propuso en 1976 que la esquizofrenia se correlacionaría con una hipersensibilidad del receptor dopaminérgico

Deficiencias en la neurotransmisión: Dado que los antipsicóticos ejercen sus efectos completos, sólo después de varias semanas de administración, lo cual induce a una hipersensibilidad del receptor postsináptico. Friedhoff y Miller (33) postularon en 1986 que la esquizofrenia se debe a una deficiencia en la transmisión dopaminérgica y no a un aumento.

Esta teoría es apoyada por Alpert y cols (7) quienes dicen que la L-Dopa produce en pacientes esquizofrénicos una psicosis tóxica superimpuesta inicial, pero ciertos efectos antipsicóticos después de su administración prolongada.

HIPÓTESIS GABAÉRGICA: Roberts postuló en 1972 (88) que dado el papel inhibitorio del GABA en el sistema nervioso y los síntomas neurológicos blandos de algunos esquizofrénicos se aceptó una deficiencia de esta sustancia en los pacientes esquizofrénicos, principalmente a nivel del tallo cerebral.

Stevens (101) refiere que el kindling ó la administración de bicuculina producen un estado alucinatorio.

Fuxe y cols (34) en 1973 mencionan que los sistemas gabaérgicos de retroinformación a la sustancia nigra a partir del cuerpo estriado, podría mostrar un déficit en respuesta al incremento dopaminérgico. Bird y cols (17) encontraron deficiencias de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico y de GABA en los cerebros de esquizofrénicos. Spokes y cols (103) en 1989 mencionan que la corea de Huntington en la que pueden darse fenómenos psicóticos esquizofreniformes cursan con deficiencias de la descarboxilasa del ácido glutámico.

HIPÓTESIS DE LAS ENDORFINAS: Bloom y cols (14) han relacionado la rigidez que muestran las ratas a la inyección de endorfinas con la catatonía de los pacientes esquizofrénicos. Palmour y Cols (80) aislaron un péptido con características endorfinicas específico de pacientes esquizofrénico,

HIPÓTESIS ENZIMÁTICA: Murphy y Wyatt en 1973 (73) mencionan que existe una disminución de la MAO en plaquetas de esquizofrénicos y en 1983 Baron y cols confirman la misma teoría al mencionar que la actividad plaquetaria de la MAO esta disminuida discretamente en la población general de esquizofrénicos.

GENÉTICA: En los últimos años han aparecido un sin número de estudios familiares de esquizofrénicos, que demuestran que el riesgo estimado de la enfermedad en familiares de probandos esquizofrénicos es de 10.1% en hermanos, 5.5% en padres y 12.8% en hijos. El riesgo en familiares de segundo grado varia de 2.4% a 4.2% y en familiares de tercer grado es de aproximadamente 2.4%. Todos estos valores son muy superiores al 0.1-0.9% en que se estima que se halla la prevalencia poblacional de esquizofrenia.

Para determinar que este aumento se debe específicamente a factores genéticos según Gottesman (42) se han utilizado los estudios en gemelos. Se sabe que los gemelos homocigotos comparten el 100% de los genes, mientras que los dicigotos solamente comparten el 50% de ellos. Por lo anterior se esperaría que la concordancia de la enfermedad fuera más alta de la encontrada en los gemelos homocigotos, sin embargo Kendler (60) en 1989 encontró una concordancia de 59 % en homocigotos y 15.2 % para dicigotos.

Los estudios en gemelos tienen la desventaja de que no pueden por si mismos discriminar el efecto ambiental, del efecto genético por lo que se han utilizado los estudios de adopción. Esta metodología supone que si dos gemelos homocigotos son adoptados por familias diferentes a sus padres biológicos y siguen teniendo una concordancia aumentada para esquizofrenia, entonces disminuye el efecto potencial propio del ambiente familiar En 1970 Rosenthal y cols (91) en Finlandia demostraron la persistencia de riesgo incrementado de esquizofrenia después de la adopción por separado de gemelos monocigotos. Este estudio fue confirmado

posteriormente por Tienari (106) en ese mismo año. El patrón específico de como se hereda la esquizofrenia aún no está descrito.

Sin embargo hay estudios que sustentan con mucha firmeza que la transmisión de la esquizofrenia sea ligada a un gene específico y así lo aclaran Delisi Lee y Mc Gue 1985 (24) y Gottesman quienes refieren que es un sólo gene el responsable de la transmisión, aunque lo que más abunda como información es la teoría poligénica. Por el momento y quizás por facilidad la búsqueda de un gene "único" sigue siendo una prioridad de la investigación molecular de la esquizofrenia. El problema es que no se ha encontrado el gene específico ni las áreas del mismo que deben de ser estudiadas.

El Linkage ha demostrado ser una herramienta eficaz para detectar la localización cromosómica de genes mayores asociados con enfermedades, que tienen patrones heredados precisos. Sin embargo la aplicación del Linkage a la esquizofrenia no ha sido posible y así lo demuestran trabajos llevados a cabo por algunos investigadores como Nicolini 1989 (75), quién comenta problemas tales como el desconocimiento de la forma de transmisión de la enfermedad, así como la existencia probable de factores ambientales específicos para la expresión de la enfermedad los cuales son desconocidos hasta la fecha y conllevan un error en el enlace génico de la esquizofrenia.

Malaspina en 1992 (68) encontró en la esquizofrenia varias anomalías citogenéticas por ejemplo inversiones en el cromosoma 2 o traslocaciones 2; también describió 18 sitios débiles en el cromosoma 3, trisomía parcial en 5p o traslocaciones 5p - 13, 6q - 15; inversiones en el cromosoma 10 y en el cromosoma 13, sitios frágiles en el cromosoma 17 y 19, así como en el cromosoma X. En base a estos encuentros se espera la aplicación correcta del Linkage para la esquizofrenia.

Esta forma de abordaje ha tenido resultados interesantes. Bassett en 1988 (8) reportó un par de sujetos cuya relación era tío sobrino y que ambos padecían esquizofrenia de acuerdo al DSM III R. Se demostró que tenían trisomía parcial del cromosoma 5 y que el resto de la familia, asintomática, era portadora de una trisomía balanceada.

Sherrington (95) y cols, en un estudio de 7 familias reportaron haber encontrado Linkage entre 2 marcadores del cromosoma 5. El análisis suponía un patrón de herencia autosómico dominante.

El hallazgo fue espectacular sin embargo Kaufmann en 1993 (59) y Kennedy (61) no pudieron repetir el encuentro con la misma técnica en el estudio de 28 familias por lo que continúa la controversia.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES: A lo largo del estudio de la esquizofrenia, era lógico pensar que lo primero que había que estudiarse era la

anatomía de los cerebros enfermos en comparación con los sujetos sanos tal y como se hizo con las enfermedades neurológicas.

ESTUDIOS POSTMORTEM: Kraepelin ya sospechaba desde 1907 que había una alteración anatómica cerebral. En 1982 Stevens (101) puso en claro que si existen alteraciones anatómicas importantes en la esquizofrenia gracias a los nuevos métodos histopatológicos modernos. Los estudios histopatológicos hechos recientemente están parcialmente dirigidos por los resultados obtenidos en las técnicas in vivo. En 1986 Brown y cols (15) compararon en la misma institución a pacientes esquizofrénicos en pacientes con trastornos afectivos, controlando las variables de confusión. Encontraron que el peso de los cerebros de esquizofrénicos era significativamente más bajo de 5 a 6%, el área ventricular lateral era más grande, pero no de manera significativa, 15% aproximadamente. El área del cuerno temporal era significativamente mayor (más del 80%) y la anchura de la circunvolución parahipocampal estaba significativamente reducida.

ESTUDIOS IN VIVO.

IMAGENOLOGÍA: Las técnicas de imagenología permiten observar directamente el cerebro de los enfermos, hacer seguimientos a largo tiempo y relacionar los cambios con los datos clínicos disponibles. Como lo mencionó Mesulam en su trabajo publicado en 1990 (72).

NEUMOENCEFALOGRAFÍA: Fue una de las primeras formas de abordar a los esquizofrénicos in vivo y hay estudios como los de Haugg en 1982 (47) y Pahl en 1990 (81) donde se siguen repitiendo los mismos resultados.

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA: La TAC revolucionó el estudio de los esquizofrénicos, desde el primer informe hace aproximadamente 20 años llevado a cabo por Johnstone en 1976 (58), ha existido una explosión de información. Pahl hace un resumen de lo que se ha encontrado por esta técnica: crecimiento ventricular, atrofia cortical, crecimiento del tercer ventrículo, la atrofia cerebral vermiana y la asimetría cerebral reversa.

Johnstone y Cols, (58) fueron los primeros en demostrar el crecimiento de los ventrículos laterales en los pacientes esquizofrénicos usando TAC.

Según Pahl (81) aclara en 1990 que el crecimiento de los ventrículos laterales es hoy por hoy la anomalía tomográfica mejor documentada en la esquizofrenia a pesar de ser un hallazgo pequeño. Por otro lado Shelton en 1988 (94) dice que es menos frecuente encontrar crecimiento del tercer ventrículo, y según Stevens(101) de ser así este hallazgo podría reflejar un proceso atrófico central.

Benes (10) en 1986 comentó el interesante hecho del ensanchamiento de los surcos cerebrales de los esquizofrénicos.

Algunos estudios mencionan que el crecimiento ventricular se relaciona con el deterioro cognoscitivo (58, 5), los síntomas negativos y la mala respuesta al tratamiento, hay otros que no apoyan dichos resultados (78,62).

RESONANCIA MAGNÉTICA: Hasta la fecha han sido publicados varios trabajos sobre la RM en la esquizofrenia. Phal en 1980 demostró la evidencia cuantitativa del crecimiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo por esta técnica. Mathew y cols (70) en 1985 demostraron un aumento en el área del septum palucidum así como aumento antero posterior del cuerpo calloso en pacientes esquizofrénicos. Andreasen y Cols (5) refieren que hay una disminución en el área frontal, la cerebelar y la craneal.

Zipursky (114) Menciona que se acepta de manera general una reducción de aproximadamente el 3 y 5 % en el tamaño de los cerebros de esquizofrénicos y que esta disminución es a expensas de la sustancia gris.

IMAGENOLOGÍA FUNCIONAL: En 1948 Kety aportó las primeras investigaciones en relación a la esquizofrenia y un anómalo funcionamiento en el flujo sanguíneo del cerebro. Posteriormente Ingvar (53) demostró la relación que existe entre el funcionamiento mental y el aumento del flujo sanguíneo, este mismo autor demostró la deficiencia en el riego sanguíneo prefrontal en esquizofrénicos (54).

La tomografía computada por emisión de fotones supera en muchos aspectos a la técnica bidimensional, primero porque permite observar imágenes tridimensionales y permite observar los ganglios basales además de permitir la medición de los radioligandos. Por desgracia los estudios en este sentido son muy limitados.

La tomografía por emisión de positrones para la medición de la actividad metabólica mide la distribución de la 2-Fluoro-2-desoxiglucosa. Cleghorn (21) en 1991 en un total de 6 estudios encontró un metabolismo frontal relativamente bajo en los pacientes esquizofrénicos sin embargo, él mismo en otros cuatro estudios no pudo reproducir la experiencia.

La TPEP se utiliza para estudiar los sistemas dopaminérgicos de pacientes que padecen esquizofrenia. Wonng (113) reportó por medio de este estudio que hay un elevado número de receptores a dopamina en los pacientes esquizofrénicos. Por esta misma técnica se demostró la ocupación de los receptores a dopamina por los neurolepticos y la mejoría clínica. Este estudio se llevó a cabo por Fardel y Wolkin en 1988 y 1989 respectivamente.

NEUROFISIOLOGÍA: Desde hace 20 años se demostró por primera vez la amplitud disminuida de los potenciales evocados auditivos de los esquizofrénicos. Blackwood en 1987 (12) ha repetido constantemente en sus estudios este hallazgo y

este mismo autor menciona en su trabajo publicado en 1991 (13) que esta alteración también se encuentra en los parientes de primer grado de los esquizofrénicos.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente a nivel mundial, esta enfermedad se caracteriza por anomalías metabólicas, complicaciones a largo plazo que afectan ojo, riñones, sistema nerviosos y vasos sanguíneos; y lesiones de la membrana basal que se demuestran mediante estudios del sistema nervioso por microscopía electrónica. Los pacientes que reúnen estos criterios no forman un grupo homogéneo, sino que existen diversos síndromes diabéticos diferentes.

PREVALENCIA: La prevalencia de la diabetes, es difícil de calcular por los diferentes criterios utilizados en el diagnóstico que ya no se aceptan. El National Diabetes Data Group (74) de la Union Americana estima que la prevalencia para la diabetes es de aproximadamente 6.6% de la población mundial. Aplicando como criterio diagnóstico la prueba de sobrecarga oral con 75 grs de glucosa, la prevalencia de la intolerancia a la glucosa de la población es del 11.2% lo que sugiere la probabilidad de una extremadamente alta incidencia de este problema

En Suecia se llevó a cabo un estudio por Hunger (52) en el que se obtuvieron resultados diferentes, encontrándose una tolerancia alterada en solo el 1.5% de la población investigada lo que nos habla de variantes demográficas extremas y esto se comprueba con estudios llevados a cabo con los Indios Pima de los Estados Unidos donde cerca del 40 % de la población padecen de diabetes mellitus II .

La gran desproporción en la prevalencia de diabetes mellitus tipo II como se señaló con anterioridad, pudiera tener relación con factores medioambientales tales como nutrición, tipo de actividad y formas de vida.

A continuación mencionaré la experiencia epidemiológica en México donde también aparecen grandes variantes en la prevalencia.

PREVALENCIA DE DIABETES EN MÉXICO: El primer estudio llevado a cabo en México para determinar la prevalencia de diabetes en el país, fue llevado a cabo por Izquierdo en 1919 (55). Estudió 60 personas al azar y encontró una prevalencia del 13 % de los estudiados como diabéticos.

Más recientemente en 1962 se estudió la prevalencia en México por Zubiran y cols (115) en Yucatán en una unidad del IMSS encontrando en su estudio que comparó con el DF rangos que van desde el 5.4% en México y en Mérida hasta el 11.5%. Han existido un buen número de estudios de prevalencia en México con variantes importantes de acuerdo al año y el área geográfica investigada, la clase social encuestada también mostró importantes variantes.

Zúñiga y cols en 1986 (116) investigaron la prevalencia de diabetes en empresarios regiomontanos y encontró una prevalencia de 4.98%. Mendoza P y cols al investigar con el mismo número de pacientes de Monterrey pero de la clase obrera, encontraron una prevalencia del 11.04% y del 2.7 en empleados de mayor nivel.

En Monterrey Nuevo León, Fernando Ovalle, en 1987 (77) de la UANL revisó la población urbana de Apodaca Nuevo León, en 763 pacientes para conocer la prevalencia de diabetes mellitus encontrando en esta muestra el 7.47%.

El mismo estudio pero llevado a cabo en la población urbana del DF con 2200 pacientes por Rodríguez y cols (89) en 1993 encontraron un 5.13%, estos pacientes correspondían a la clase media de la sociedad.

1990 pacientes fueron revisados en S.L.P por Quibrera y cols, pacientes del medio rural y urbano encontrando una prevalencia para diabetes de 5.13% (85).

Una de las áreas donde la incidencia fue más alta en los trabajos que se han venido realizando fue el llevado a cabo por González y cols en 1991 (39) con una muestra de 649 pacientes del nivel socioeconómico y cultural más bajo con edades entre 35 y 60 años de edad en ambos sexos, se encontró que la prevalencia para diabetes fue en los hombres de 10.6 % y 14.8% para las mujeres .

Posadas y colaboradores con 818 pacientes en 1993 (84) encontraron una prevalencia de 8.1% Sepúlveda y cols en 1993 (93) una encuesta nacional de la población general y con una muestra de 15,457 entrevistados encontraron un 7% e prevalencia para diabetes mellitus tipo II .

Los datos antes mencionados son semejantes a los encontrados en otras partes de mundo y el consenso a nivel nacional con el internacional en relación a la prevalencia para la diabetes mellitus tipo II se acepta como cercana al 10 % de la población. O sea 10 veces mayor a la prevalencia propuesta para esquizofrenia que es alrededor al 1 %.

ETIOLOGÍA

GENÉTICA: El progreso efectuado en cuanto a la etiología de la diabetes mellitus no insulino dependiente ha sido muy escaso. Esta enfermedad, que se detecta fácil en las familias afectadas, tiene un mecanismo de herencia desconocido, excepto la variante denominada Diabetes del adulto de inicio en la juventud, esta enfermedad se caracteriza por hiperglucemia leve en personas Jovenes resistentes a la cetosis. El tratado de Medicina Interna de Cecil (20) menciona 4 hechos que sugieren que la diabetes se transmite con un rasgo autosómico dominante. En primer lugar se ha demostrado una transmisión directa en tres generaciones de más de 20 familias, en segundo lugar si uno de los padres padece la enfermedad se observa una relación 1:1 de hijos diabéticos y no diabéticos. En tercer lugar, aproximadamente el 90 % de los portadores obligados

sufren diabetes, y por último, la transmisión directa varón descarta una herencia ligada al cromosoma X.

La genética de la diabetes mellitus ha recibido menor atención en comparación con la llamada diabetes insulino dependiente ya que esta enfermedad se consideraba que tenía una mayor influencia de tipo genética pero ya en la práctica ha resultado completamente lo contrario. en base a lo siguiente:

- Presenta una concordancia de cerca del 90% en gemelos monocigotos.
- Hay una segregación intrafamiliar.
- Una pronunciada diferencia de presentación entre distintos grupos étnicos de algunas poblaciones del mundo como la de los Indios Pima de los Estados Unidos.
- Una fácil detección de mecanismos autosómicos en la forma de presentación Juvenil.

Los factores genéticos son mencionados en los Principios de Medicina Interna de Harrison (45) como los de mayor seriedad en cuanto a diabetes no insulino dependiente, esto mostrado en estudios clásicos en gemelos. Cuando se estudian gemelos menores de 40 años de edad, si uno tiene diabetes (casi siempre insulino dependiente) de acuerdo a la edad, el otro la presenta solo en el 50 % de los casos. Si los dos pares son concordantes, el segundo gemelo suele desarrollar diabetes en un par de años después con respecto al primero.

Por otro lado, para una enfermedad puramente genética la concordancia debería ser de 100%.

La diferencia de los estudios nos enseñan que en gemelos mayores de 40 años la concordancia para que ambos sufran la enfermedad es cercana al 100% (en diabetes mellitus Tipo II). Según el Manual de Merck (69) esto nos obliga a pensar en la gran influencia genética en cuanto a la etiología de la Diabetes Tipo II y su mayor participación en los fenómenos de herencia.

Foster menciona que se han encontrado cambios a nivel del cromosoma 11 que contiene el gen de la insulina.

Menciona el Tratado de Medicina Interna de Cecil (20) que existe una inserción de DNA de 1.5 a 3.4 Kilobases, casi 500 pares de bases en forma ascendente a partir del extremo 5 del gen de insulina y ha sido designada como el polimorfismo más frecuentemente en pacientes con diabetes tipo II. La relación es leve y el significado incierto a la fecha. Pero si esta inserción (algún otro polimorfismo) llegara a ser marcador preciso de Diabetes Tipo II, sería de gran valor para predecir riesgos y trazar patrones de herencia.

Diversos autores (45,20,31) están de acuerdo que el tipo de diabetes que se presentará en los pacientes, será el que se haya venido presentando en la familia,

aunque pudiera aparecer alguna variante, como por ejemplo la diabetes insulino dependiente. Si un padre tiene diabetes mellitus tipo el riesgo de sus descendientes de presentar la enfermedad es del 10 al 15 %. Cuando ambos padres tienen diabetes el riesgo de transmisión aumenta pero no hay datos adecuados para cuantificarla. Si un hermano no gemelo tiene diabetes el riesgo de otro es de 10 a 15 %. estas bajas tasas de transmisión hacen difícil trazar modelos de herencia en estudios familiares, pero los hechos son clínicamente importantes para el asesoramiento y apoyo psicológico de padres diabéticos que deseen tener hijos. En lo que están de acuerdo los autores que revisé (45, 20, 31) es que existe una transmisión familiar de este padecimiento, y que es predecible de una manera bastante clara no importa que no se conozca el modo exacto de transmisión. Es probable que se requieran de ciertos efectos medioambientales para la expresión de la enfermedad pero eso no esta al alcance de nuestro conocimiento en esta fecha.

DIABETES ASOCIADA A ESQUIZOFRENIA: Son prácticamente nulos los estudios que existen en este sentido, tal vez por las dificultades metodológicas que se pueden presentar al intentarse contestar este tipo de cuestionamientos. Sin embargo aunque no existe bibliografía al respecto no me deja de parecer factible que exista esta relación.

A continuación unos de los escasos trabajos que abordan este tema:

Holden R J y Mooney P A (44) se preguntan en su trabajo que si la esquizofrenia es un estado diabético del cerebro. El autor menciona que se han detectado muchos rasgos extraños en cerebros de diabéticos por medio de resonancia magnética y por emisión de positrones, rasgos que son comunes en estudios de cerebros de esquizofrénicos.

Gupta Sunjai. (41) sugiere que existe una relación entre ambas enfermedades y su opinión la basa en un estudio piloto epidemiológico de la Organización Mundial para la Salud, donde el encontró que la gran frecuencia de diabetes mellitus en algunas regiones del mundo como en los Estados Unidos con los indios Pima que se acompañaba también de un incremento de la prevalencia de Esquizofrenia, además comenta que la incidencia de diabetes mellitus en áreas frías del mundo también se asocia a altos niveles de esquizofrenia.

George O Finey (37) Menciona en su trabajo que la Diabetes insulino dependiente y la no insulino dependiente se asumen como dos enfermedades totalmente distintas. En su trabajo encontró que hay una asociación entre una anómala tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina asociado a una historia familiar de esquizofrénicos en un 18 % dato que aunque asombroso no se ha demostrado por otros autores.

Sukdeb Mukherjee (104) encontró una asociación entre disquinesia tardía en pacientes bajo tratamiento con neurolépticos y diabetes mellitus. Demostró en 22 pacientes un alto porcentaje de aparición de DT si el paciente era diabético.

Dilip V (27) reprodujo el trabajo antes mencionado(4) así como Ganzini y cols en 1991 (36). Sewel y Jesset sugirieron un riesgo en que la diabetes mellitus o la clorpropamida son factores de riesgo para disquinesia tardía. La conclusión de estos trabajos es que hay una asociación directa entre la disquinesia tardía y diabetes y lo interesante del caso fue que estos estudios fueron llevados a cabo en esquizofrénicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México como en la mayor parte de mundo existe el problema relacionado con la etiología de la esquizofrenia.

A través de los años que he vivido como residente del Fray Bernardino me tocó ver que la esquizofrenia se asocia a factores sociales, familiares y medio ambientales.

La pregunta que me hago de si existe alguna relación entre antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus y esquizofrenia, fue en base a una simple impresión de que si existía tal conexión, ya que la literatura reportó un intento previo pero inconcluso por contestarse este cuestionamiento en nuestro hospital.

HIPÓTESIS

Los antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus guardan una relación directa con la aparición de esquizofrenia.

OBJETIVOS

Los objetivos planteados fueron los siguientes:

1. Determinar las características demográficas (sexo, edad, estado civil, escolaridad) de los pacientes que fueron internados en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez de Enero a Marzo de 1995 bajo el diagnóstico de esquizofrenia.
2. Determinar el porcentaje de los pacientes esquizofrénicos que cuentan con el antecedente heredofamiliar de diabetes mellitus en familiares de linea directa.
3. Comparar los resultados con un grupo control de pacientes deprimidos y aparear por edad y sexo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Se trata de un estudio comparativo.

Población: Se estudiaron todos los expedientes de pacientes esquizofrénicos que ingresaron a nuestra institución de enero de 1995 a marzo del mismo año. Los criterios de inclusión para la revisión fueron: a) pacientes que hayan sido ingresados y egresados bajo el diagnóstico de esquizofrenia en cualquiera de las

modalidades según los criterios del DSM IV b) sujetos de ambos sexos c) la edad fue pacientes mayores de 18 años.

En lo referente al grupo de deprimidos, estos se tomaron de la misma manera, todos los pacientes depresivos en cualquiera de sus variantes, que acudieron al hospital a partir de enero de 1995 se integraron al estudio.

Se excluyeron pacientes a) menores de 18 años ya que nuestro hospital no atiende a menores de edad. b) no cubrir los requisitos diagnósticos del DSM IV para esquizofrenia 3) padecer algún trastorno crónico asociado a diabetes.

VARIABLES DE ESTUDIO

Operacionalización de Variables.

Diabetes Mellitus: Es la enfermedad endocrinológica más frecuente del mundo, posee una presentación familiar por lo que se ha propuesto un mecanismo de transmisión genético. Para nuestro estudio se tomó como antecedente heredofamiliar de diabetes mellitus cuando el médico entrevistante consignó explícitamente que el paciente tenía antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus en uno o más miembros de la familia de línea directa.

Esquizofrenia: Se trata de uno de los padecimientos más graves de la salud mental, su etiología aun se desconoce pero se ha propuesto entre otros factores etiológicos, la herencia.

Edad: Es la característica de cada individuo que comprende el lapso de tiempo de la vida a partir del nacimiento hasta el momento del estudio. Se medirá en años por lo tanto es una variable cuantitativa.

Sexo: Es una característica anatómica y fisiológica que distingue al individuo en Hombre o Mujer. Es una variable cualitativa que se calificará en cuantitativa por el número de individuos encontrados con la misma característica.

Estado civil: Es una situación legal en que se encuentra el individuo ante la sociedad y se manejó con las siguientes categorías: soltero, casado, viudo, divorciado, unión libre, separado y madre soltera. Se trata de una variable cualitativa pero se calificará en cuantitativa por el número de individuos encontrados en cada uno de los grupos.

Ocupación: Se trata de una situación socioeconómica en la que se encuentra el individuo dentro de la sociedad, se divide en empleados y desempleados. Es una variable de tipo cualitativa que se calificará como cuantitativa después de agrupar a los individuos en cada uno de los apartados.

Escolaridad: Se alude al nivel socio cultural al que pertenece el individuo y se tomaron en cuenta las siguientes categorías: analfabetas, primaria incompleta, primaria, completa, secundaria incompleta, secundaria completa, bachillerato

incompleto, bachillerato completo, profesional incompleto, profesional completo. Se trata también de una variable de tipo cualitativa que también se calificará en cuantitativa por el número de individuos encontrados en cada nivel escolar.

Instrumentos: Expedientes clínicos del Archivo del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Procedimiento: Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes esquizofrénicos que ingresaron al hospital con el diagnóstico de esquizofrenia, según el DSM IV. Se consideró que el paciente tenía antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus sólo en los caso en que el entrevistante consignó clara y específicamente este dato en el expediente. Se revisaron datos demográficos como: sexo, edad, estado civil y escolaridad. También se formo un grupo comparativo de pacientes deprimidos y fueron apareados por edad y sexo y se revisaron los mismos datos demográficos.

De 89 expedientes que se admitieron en nuestra revisión fueron excluidos cuatro de ellos por lo que la información corresponde solo a 85 expedientes. Los expedientes que se excluyeron fueron porque el número del expediente reportado no correspondía al paciente ni al diagnóstico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se basó en un análisis descriptivo mediante el desglose de frecuencia y porcentajes de cada una de las variables incluidas en el estudio. Así mismo para probar y/o rechazar la hipótesis planteada se utilizó la prueba χ^2 .

RESULTADOS

GRUPO DE ESQUIZOFRÉNICOS Ó DE ESTUDIO

De 85 expedientes revisados de pacientes esquizofrénicos en 24 (28.23%) de ellos se encontraron antecedentes heredofamiliares para diabetes mellitus tipo II .

SEXO: Masculinos:	69	81.17 %
Femeninos:	16	18.83 %
TOTAL	85	100.00 %

En cuanto a la diferencia porcentual de sexos se vio que los varones son más frecuentemente afectados por la esquizofrenia, ésto se equipara a lo encontrado.

aquí en México por el Dr. Agustín Caso en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" (18).

EDAD: Media

Media General	30.1 años
Media de edad en pacientes masculinos	30.1 años
Media de edad en pacientes femeninos	31.5 años

La edad no presentó variantes importantes en el análisis de la misma en cuanto a pacientes masculinos, femeninos y la media general.

ESTADO CIVIL

Solteros	62	72.94 %
Casados	7	8.24 %
Viudos	0	0.00 %
Divorciado	1	1.18 %
Unión Libre	5	5.88 %
Separados	5	5.88 %
Madre soltera	3	3.53 %
Sin información	2	2.35 %
TOTAL	85	100.00 %

El estado civil de soltero, es donde mayor fue el porcentaje de esquizofrénicos encontrados en nuestro estudio, ésto se ve relacionado al mismo tiempo con la edad de aparición de la esquizofrenia que es en la adolescencia y la juventud temprana donde también es más alta esta situación civil.

OCUPACIÓN:

Desempleados	77	90.59 %
Empleados	8	9.41 %
TOTAL	85	100.00 %

En cuanto a la situación socioeconómica de los pacientes de la muestra, es semejante a la encontrada en la mayoría de los enfermos mentales y no solo en la esquizofrenia, también en nuestro hospital psiquiátrico el mayor porcentaje de atención está dirigido a la población de desempleados.

ESCOLARIDAD:

Analfabetas	4	4.70 %
Primaria incompleta	9	10.58 %

Primaria completa	12	14.11 %
Secundaria incompleta	10	11.76 %
Secundaria completa	15	17.68 %
Bachillerato incompleto	14	16.47 %
Bachillerato completo	8	9.41 %
Profesional incompleto	6	7.05 %
Profesional completa	7	8.24 %
TOTAL	85	100.00 %

El desarrollo académico según la investigación denota una marcada deserción en todos los niveles de la formación escolar, pero a partir de la instrucción secundaria es donde más se acentúa ya que disminuye el porcentaje de pacientes con niveles educativos altos.

TIPO DE ESQUIZOFRENIA

E. Paranoide	62	72.94 %
E. Hebefrénica	6	7.06 %
E. Catatónica	1	1.18 %
E. Indiferenciada	14	16.47 %
E. Residual	2	2.35 %
TOTAL	85	100.00 %

Los hallazgos en cuanto a la distintas formas de presentación de la esquizofrenia fue similar a la encontrada en la literatura internacional, salvo un incremento importante en cuanto a la presentación indiferenciada ya que en nuestra revisión el hallazgo fue de 16.47 % y lo reportado por el Dr. Agustín Caso en 1974 en nuestro Hospital fue del 5.27% para la misma variante de esquizofrenia.

GRUPO COMPARATIVO Ó DEPRIMIDOS

Del total de expedientes revisados de pacientes deprimidos fueron encontrados 14 (16.47) con antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus tipo II en familiares de primer grado.

SEXO	Masculino	69	81.17 %
	Femenino	16	18.83 %
	TOTAL	85	100.00 %
	EDAD MEDIA	igual.	

Se detectó en este trabajo que los varones son más propensos de una manera bastante clara en cuanto a padecer problemas depresivos.

Los porcentajes que resultaron semejantes al grupo de esquizofrénicos se debe al apareamiento por edad y sexo de ambos padecimientos.

ESTADO CIVIL

Soltero	41	48.23 %
Casado	30	35.30 %
Viudo	1	1.18 %
Divorciado	0	0.00 %
Unión Libre	3	3.53 %
Separado	5	5.88 %
Madre soltera	3	3.53 %
Sin información	2	2.35 %
TOTAL	85	100.00 %

Al igual que en el grupo de esquizofrénicos, los depresivos que más presentaron alguna forma de este trastorno fueron los solteros.

OCUPACIÓN

Empleados	57	67 %
Desempleados	28	33 %
TOTAL	85	100 %

Sin importar la variante de depresión que se halla presentado en el grupo de depresivos, la actividad laboral se vio menos afectada que en el grupo de esquizofrénicos.

ESCOLARIDAD

Analfabetas	3	3.53 %
Primaria incompleta	9	10.59 %
Primaria completa	13	15.29 %
Secundaria incompleta	6	7.06 %
Secundaria completa	8	9.41 %
Bachillerato incompleto	5	5.89 %
Bachillerato completo	13	15.29 %
Profesional incompleto	7	8.23 %
Profesional Completa	21	24.71 %
TOTAL	85	100.00 %

En este rubro, la comparación con los dos grupos, (deprimidos y esquizofrénicos) éste observó un mayor grado de escolaridad y menor deserción académica.

VARIANTES DEPRESIVOS DEL GRUPO CONTROL

Episodios depresivos mayores únicos	5	5.89 %
Episodios depresivos mayores recurrentes	9	10.59 %

Episodios depresivos recurrentes	24	28.23 %
Desordenes distímicos	47	55.29 %
TOTAL	85	100.00 %

De las distintas categorías depresivas, se vio un porcentaje elevado en cuanto a los desórdenes distímicos, ésto es similar con los niveles reportado en la literatura general, también comprobamos con nuestra observación, el bajo índice de psicosis de naturaleza depresiva.

Tabla Tetragórica Para Prueba de Hipótesis.

		Esquizofrénicos	Deprimidos	
A N T E C E D E N T E S	D I A B E T E N C I A	+	24	14
		-	61	71

$$GL = 1$$

$$\text{Chi}^2 \text{ encontrada} = 3.3892$$

$$\text{Significancia o Probabilidad} = 0.0624$$

$$\text{Chi}^2 \text{ en tablas} = 3.84$$

Siguiendo con la revisión en cuanto a las variables del estudio, el valor de Chi^2 fue de 3.3892, con una probabilidad de 0.0624, para un grado de libertad para aceptar nuestra hipótesis. En otras palabras la Diabetes Mellitus y la Esquizofrenia no son padecimientos influyentes.

DISCUSIÓN

En este trabajo se encontraron muchas similitudes con lo reportado en la literatura internacional; en cuanto a la epidemiología de la esquizofrenia, se encontró una distribución aproximada de 5:1 hombre/mujer, en pacientes bajo control hospitalario, existe la probabilidad que en la población general exista alguna diferencia. Estas similitudes fueron encontradas aquí mismo en México por el Dr. Agustín Caso (18), y en Estados Unidos por Darel y Robins (90,23). En cuanto a otras partes del mundo, los resultados en este sentido también son semejantes. En relación con la edad de los expedientes estudiados, también

corresponde a lo reportado mundialmente, en el sentido de que la esquizofrenia es una enfermedad de aparición temprana.

Si bien hubo grandes diferencias en cuanto al estado civil, escolaridad y ocupación, es importante hacer notar el elevado grado de sujetos desempleados, con interrupción de la educación y sujetos sin pareja encontrados, característica ya bien documentada, no sólo de la población de esquizofrénicos, sino de pacientes psiquiátricos en general. Pero quedó claro el deterioro en su funcionalidad del grupo de esquizofrénicos. De tal manera que sólo la comparación con otro grupo de poblaciones podría hacer surgir el contraste.

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrinológica más abundante del planeta llegándose a considerar hasta el 11% de la población mundial en contraste con un 1% para esquizofrenia (20).

En México estos resultados se han visto equiparados con los encontrados en el resto del mundo en relación a la prevalencia de diabetes. (115,84,116).

En ambas patologías juegan un papel etiológico importante los factores genéticos, medioambientales, y étnicos así como una mayor distribución en los grupos más desprotegidos de la sociedad.

Holden (44) tomando en cuenta esta relación se preguntó si la esquizofrenia podría ser un estado de disfunción endocrinológica del cerebro ya que al igual que la diabetes de tipo juvenil aparece en la adolescencia generalmente.

Gupta Sanjai (41) encontró una elevada incidencia de diabetes mellitus asociada a esquizofrenia. (Recordar que en algunas partes de Estados Unidos la prevalencia de diabetes mellitus es de aproximadamente del 40 %).

En base a estas observaciones, se me ocurrió la pregunta que si existe una relación entre antecedentes heredofamiliares de diabetes y esquizofrenia

Se sabe que los diabéticos cuentan con un antecedente heredofamiliar de un 10 al 15 % (45,20,31). En lo personal he visto con mucha frecuencia que personas de mi entorno se ven afectadas por este mal.

Se encontró que los esquizofrénicos de nuestro hospital, presentaron un antecedente heredofamiliar de esta enfermedad endocrina, en un 28.23 %. Creo que aunque existe en este trabajo un incremento importante en este dato debemos de tomarlo con mucha reserva, ya que se trata de pacientes hospitalizados, y por lo tanto no se debe de tomar como representativo de la población en general.

CONCLUSIONES

Del presente trabajo se puede concluir lo siguiente: La esquizofrenia es un trastorno que se ve influido tremendamente por una gran variedad de factores tanto medioambientales como genéticos. Idénticamente ocurre con la diabetes mellitus. Y que la relación que guardan los antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus no es significativa como probable relación etiogénica de esquizofrenia, ya que la población normal de diabéticos cuentan con un porcentaje de 10% aproximadamente para la misma enfermedad (40,20,31). En los esquizofrénicos se encontraron un porcentaje de antecedentes de 28,23 %.

No se acepta la hipótesis con la probabilidad de que haya relación, entre antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus y esquizofrenia, ya que la χ^2 fue de 3.3892 con una probabilidad de 0.0624 para un grado de libertad.

Sin embargo se aconseja realizar este mismo estudio con una muestra probabilística, para definir límites de normalidad, ya que si se encontro muy cerca de ser significativa la diferencia.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Ackerrenchet R: Breve historia de la psiquiatría. Buenos Aires Argentina, 1964.
- 2.- Aghajanian G K: LSD and serotonergic dorsal raphe neurons: Intracellular studies in vivo and in vitro. In: hallucinogens neurochemical, behavioral and clinical perspectives. Jacobs B L editor, Nueva York Raven, 1983.
- 3.- Anden N R, Corrold H, Fuxe K: Effects of neuroleptic drugs on central catecholamine turnover assessed using tyrosine and dopamine B-hydroxylase inhibition. *J Pharmacol*, 24:177-182, 1972.
- 4.- Andree T H, Nasahiki M, Meltzler H Y: Effect of subchronics tratament with neuroleptics, imipramine and the combination on seroronin receptor binding in rat cerebral cortex. *Pharmacol Bull*, 20: 349-353, 1984.
- 5.- Andreasen N C, Smith M R, Jacoby C G, Dener J W, Olsen S A: Ventricular enlargment in schizophrenia. Definition and prevalence. *Am J Psychiatry*, 193: 292-296, 1982.
- 6.- Andreasen N C, Nasrallah H A, Dunn V, Olson S C, Grove WM, and cols: Structural abnormalities in the fronyal sistem in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 43: 136-144, 1986.
- 7.- Alpert M, Friedhoff A J, Marcos L R, Diamond F: Paradoxical reaction to L- Dopa in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 135: 1339-1342, 1978.
- 8.- Bassett A S, Jones B, McGillivray B C and cols: Partyal trisomy of chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet*, 1799-1801, 1988.
- 9.- Benett J P, Enna S J, Bylund D B: Neurotransmitter receptor in frontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 36: 927-934, 1978.
- 10.- Benes F M, Davidson J, Bird E D: Quantitative citoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 31-35, 1986.
- 11.- Bleuler Eugen: Demencia Precoz or the group of schizophrenia. *Int Univ Press*, 1950.
- 12.- Blackwood Dhr, Miur W J: Cognitive brain Potentials and their application. *Brit J Psychiatry*, 157: 96-101, 1990.

- 13.- Blackwood Dhr, Whalley L J, Christie J E and cols: Changes in auditory p3 auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Brit J Psychiatry*. 150: 154-160, 1987.
- 14.- Bloom F: Endorphins behavioral effects in rats suggests new etiological factor in mental illness. *Science*, 194: 630-632, 1976.
- 15.- Brown R, Colter N, Corsellis J A and cols: Postmortem evidence of structural brain changes in schizoprhenia . *Arch Gen Psychiatry*, 43: 36-42, 1986.
- 16.- Buney B S, Walters J R, Roth R M and cols: Dopaminergics neurons. Effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 135: 560-571, 1973.
- 17.- Bird E D, Bames J, Iversen L L, Spokes EG, Meckay y cols : Increased brain dopamine and reduced glutamic acid descarboxylase and choline acetyl transferase activityin in schizophrenia and related psychoses. *Lancet*, 11: 1157-1159, 1977.
- 18.- Caso Agustin, Romo, Martínez, Chávez Almazán: La Psiquiatría en México.En *Fundamentos de Psiquiatría*. Editorial Noriega Tercera edición, 752-767.
- 19.- Carlsson A: Antipsychotic drugs neurotransmitters and schizphrenia. *Am J Psychiatry*, 1: 2-7, 1972.
- 20.- Cecil : *Tratado de Medicina Interna*. 18: 2, 1510-1533, 1992.
- 21.- Cleghorn J M, Zipusky R B, List S J: Structural and functional Brain imaging in schizoprhenia . *J Psychiat Neurosci* 16: (2) 53-74 1991.
- 22.- Cooper J E, Kendell R E, Gurland B J, Sharpe L, Copeland J R, Simon R: *Psychiatry diagnosis in Nueva York and London*. Oxford University Press, 1972.
- 23.- Darel A. Reiger, M D, M P H; Jerome K Myers, PhD; Morthon Kramer, Scd, Lee N. Robins, PhD; Dan G. Blazer, MD, Phd; Richard L. Houg, Phd;Willam W. Eaton, Phd; Ben Z. Locke SPH : HE NIMH Epimiological Catchment Area Program. Historical context, major objetives and studie population characteristics. *Arch Gen Psychiatry* 41: 1934-1941, 1984.
- 24.- DeLisi, Lovett M : The role of molecular genetics in Psychiatry. *Unraveling the etiology for schizoprhenia: Kales A, Stefanis C N, albott J (editors). Recents advances in Schizoprhenia*. Springer-Verlag, 131-161, Nueva York 1990.
- 25.- *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Published by The American Psychiatric Association. 1994.
- 26.- Díaz J L: *Modelos de esquizofrenia y serotonina cerebral*. Instituto de investigaciones biomédicas de la UNAM. México, 1985.

- 27.- Dilip V J and Caligiuri M P: Tardive Dyskinesia. Schizophren Bull, 19: No 2, 1993.
- 28.- Doherenwent B P, Ergi G: Recent stresfull life events and episodes of schizophrenia. Schizophrenia Bull, 7: 12, 1981.
- 29.- Eaton W W: Epidmiology of Schizoprhenia. Epidemiol rev, 7: 105, 1985.
- 30.- Farhis y Dunham: Mental disorders in urban areas. University of Chicago press. Chicago 1939.
- 31.- Foster D W: Diabetes Mellitus In Willams Textbook Of Endocrinology. Séptima Edición Foster D W and Wilson J D. Editors Philadephia. Saunders, 1018-1080, 1988.
- 32.- Freedman D X, Gottlieb R, Lovell R A: Psychotomimetic drugs and brain 5-HT metabolism. Pharmacol Biochem, 19: 1181-1188, 1970.
- 33.- Friedhoff A J, Miller JC: Clinical implications of receptor sensitivity modification. Ann Rev Neurosci, 6:121-146, 1983.
- 34.-. Fuxe K, Hokfelt T, Agnati L: Evidence for an inhibitory gabaergic control of the mesolimbic dopamine neurons: Posibility of improving treatment of schizophrenia by combined tratment in th neuroleptics an gabaergic drugs. Med Biol, 35: 177-183, 1975.
- 35.- Gaddum J M: Antagonism between lysergic acid diethylamine and 5 hydroxytryptamine. J Physiol, 121: 158, 1953.
- 36.- Ganzini L , Heintz, Hofman:
The prevalence of tardiev dyskinesia in neuroleptic - trated diabetics. Arch of Gen Psychiatry. 48: 259-264, 1991.
- 37.- George O. H Fynney: Juvenil Onset Diabetes and schizophrenia. Lancet, 2: (8673) 1214-1215, 1989.
- 38.- Goldstein J M, Tsuang M T, Faraone S V: Gender and schizophrenia: Implications to understanding the heterogeneity of illness. Psychiatry Res, 28: 243-253.
- 39.- González C. Stern MP, Villalpando E: Prevalencia de diebetes mellitus en la ciudad de México en una población socialmente baja. La Revista de Investigación Clínica. 44: 321, 1992.
- 40.- Gillin J C, Wyatt R J: Schizoprhenia Perchance a dream? Internat Rev Neurobiol. 227, 1975.
- 41.- Gupta Sunjai: Diabetes and schizophrenia. Lancet, 3: 23-30, 1989.
- 42.- Gottesman I, Shields J, Hanson D R: Schizoprhenia. The epigenetic puzzle. Cambridge University Press Nueva York 1982.

- 43.- Harold H Kaplan, MD, Benjamin S Sadock, MD In: comprehensive textbook Of Psychiatry. 1: 5 Edition 1985.
- 44.- Holden R J; Mooney P A: Schizoprhenia is a diabtic brain state?. An elucidation of impaired neurometabolism. Med Hypoteses. 43: 420-435, 1994.
- 45.- Harrison Principios de Medicina Interna: Volumen II, 11 edición, 2167-2172, 1987.
- 46.- Hartman E: Schizoprhenia; a theory. Psychopharmacol, 49: 1-15, 1976.
- 47.- Haug J O: Pneumoencephalographic evidence of brain atrophy in acute and chronic schizophrenic patients. Acta Psychiat Scan 66: 374-383, 1982.
- 48.- Hemsley D R: Stimulus uncertainly, response uncertainly, and stimululs-response compatibility as eterminants of schhizophrenic reaction time performance. Bull Psychol Soc. 8: 425-427, 1976.
- 49.- Hiroshi Kungi M.D., Shinichiro Nako, M.D., Noriyoshi Takei, M.D., M.Sc. Kaoru Saito, M.D., and Hajime Kazamatsuri, M.D: Schizphrenia Following in utero exposure to the influenza epidemics in Japan. Am J Psychiatry, 152: 450-452, 1995.
- 50.- Holzman P S, Levy DL, Proctor LR: Smooth persuit eye movements, attention and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 33: 1415-1420, 1976.
- 51.- Hornykiewicz O: Brain catecholamines in schizoprheni; a good case for noradrenaline. Nature, 229: 484-486, 1982.
- 52.- Hunger R H, Foster W D: Diabetes mellitus in Williams Textbook Of Endocrinology. J D Wilson Editors, Philadelphia Sunders 8 Edición 1990.
- 53.- Ingvar: D H: "Hyperfrontal" distribution of cerebral grey matter flowin in resting wakefulness, on the functional anatomy of the conscius state. Acta Neurol Scand, 45-46, 1979.
- 54.- Ingvar D H. Franzen G: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiat Scan, 425-462, 1974.
- 55.- Izquierdo J J: La glucemia media fisiológica de los habitantes de la ciudad de México. Gaceta Médica México. 1919.
- 56.- Jablensky Assen: Epidemiology of Schizophrenia; A european prespective. Schizophren Bull, 12: 52, 1986.
- 57.- Jones J H and Frei D: Seasonal births in schizorphenia: A suthern hemispher study, using matched pairs. Acta Psychiat Scan, 59: 164-172, 1979.

- 58.- Johnstone E C, Crow T J, Frith C D, Husband J, Kreel L : Cerebral ventricular size and cognitive impairment in schizophrenia. *Lancet*, 11: 924-926, 1976.
- 59.- Kaufmann C, Malaspina D: Molecular genetics of Schizophrenia . *Psychiatric Ann*, 23: (3) 111-122, 1993.
- 60.- Kendler K S: Genetis of Schizophrenia. A J, Hales RE. (editors). *The American Psychiatric Association Annual Review. Vol 5.* American Psychiatry Press, Washintong DC, 1980.
- 61.- Kennedy J L, Gluffra L A, Moises H W, Cavali-Sforza L L, Pakstis Aj, Kid Jr, Castiglione C M, Sjogren B, Wetterberg L and Kid K K: Evidence against Linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northerm swedish pedigree. *Nature*, 336: 167-170, 1988.
- 62.- Kolakowska T, Williams A O, Jambor K, and cols: Schizophrenia with a good and poor outcome. III: Neurological "soft signs" cognitive impairment and their clinical significance. *Brit J Psychiatry*, 146: 348-357, 1985.
- 63.- Kornetsky C, Minsky A T: On certain psychopharmacological and physiological differences between schizophrenics and normal persons. *Psychopharmacol (Berl)* 8: 309-318, 1966.
- 64.- K Schneider: *Clinical psychopatology.* Grune and Straton 1959.
- 65.- Leheman H E, Cancro R: *Schizoprhrenia en: Kaplan H L Shadock B J. Comprhensiv textbook of Psychiatry. cuarta edición* 1985.
- 66.- Leboyer M, Filteau M J, Jay M D, D amato and Cols: Clinical subtypes and age at onset in schizophrenic siblings . *Psychiatry Res*, 41: 107-114, 1992.
- 67.- Mac kay AVP, Iversen LL. Rossor M, Spokes E, Snyder S S, Bird Arregi A, Creese I: Increased dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 39: 991-997, 1982.
- 68.- Malaspina D, Warburton D, Amador X, Harris M, Kauffmann C A: Association of schizophrenia and partial trysomy of chromosome 5p; a case report. *Schizophren Res*, 7: 191-196, 1992.
- 69.- *Manual de Merck: Editado por Ediciones Doyma. Merck and Co., Inc Rahway EE.UU. Octava edición, 1193-1199, 1989.*
- 70.- Mathew R J. Partain C l: Midsagittal sections of the cerebellar vermis and fourth ventricle obtained with magnetic resonance imaging of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 142: 970-971 1985.

- 71.- McGue M , Gottesman II, Rao D C: Resolving genetic models for the trasmission of schizoprhenia. *Genetic Epydemiol*, 2: 99-110 1985.
- 72.- Mesulam M M: Schizoprhenia and the brain. *N Eng J Med*, 332 (12): 842-845, 1990.
- 73.- Murphy D L, Wyatt R J: Reduced monoamine oxidase activity in blood platelets from schizoprhenic patients : *Ann Rev Schizophr Syndrome (Cancro. R ed)*, 125-130 Nueva York: Bruner, 1973.
- 74.- National Diabetes Data Group: Clasification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes. Descripción del sistema de clasificación unificado, metodos y criterios para el diagnóstico de diabetes sacarina.* 63: 843, 1980.
- 75.- Nicolini H: Los nexos genéticos (Linkage) de las entidades psiquiátricas. *Salud Mental*, 12: 47-51, 1989.
76. Osmond H, Smyhties, Harley-Mason I: Schizoprhenia a new aproach. *J Ment Sci*, 98: 309-315, 1952.
- 77.- Ovalle F: Epidemiologia de la diabetes, experiencia en el area metropolitana de Monterrey (Apodaca), XXVIII Reunión de endocrinología y nutrición, 1987.
- 78.- Owens Dgs, Johnstone E C, Crow J T and cols: Lateral ventricular size in schizoprhenia : relationships to the disease process and its clinical manifestations *Psychol Med.* 15: 27-41, 1985.
- 79.- Pak C S, Charles J M : Risk of schizoprhenia and age difference with older siblings(Evidence for a maternal viral infection hypothesis ?)
- 80.- Palmour R, Ervin F, Wavenmaker H: Characterization of a peptide from the serum of psychotic patients.: Endorphin in mental health research (Usdine E, Buney WR, Kline NS, eds): Londres MacMillan, 581-583, 1979.
- 81.- Pahl J J, Swayze V W, Andreasen: Diagnostic advances in anatomical and functional brain imaging in schizoprhenia. En: Kales A, Stefanis C N, T Talbot J (eds): *Recent advances in shizoprhenia . Springer-Verlag.* 163-189, Nueva York 1990.
- 82.- Philip Gorwood, M.D., Maryon Leboyer, M.D., Ph.D., Maurice Jay, M.D., Christine Payan, P.H., and Josué Feingold, M.D., Ph.D: Gender an age onset, in schizoprhenia: Impact of family history. *Am J Psychiatry* 152: 208-212, 1995.
- 83.- Pollin W, Gardon P V, Kety S S: Effects of aminoacid feedings in schizoprhenic patients treated with ipronazid. *Science*, 133: 104-105, 1961.

- 84.- Posadas C, Sepúlveda J, Tapia y cols: Valores de colesterol sérico en la población mexicana. *Salud Publica México*. 34: 157-167, 1993.
- 85.- Quiebrera R Hernández, H Aradillas C: Prevalencia de la diabetes en diferentes clases sociales en la población de San Luis Postosi. XXX Reunion Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología 1990.
- 86.- Rafael J Salín Pascual , Héctor A Ortega Soto: Manual de psicoquímica. Bases neuroquímicas de la psiquiatría y la psicología (neuroquímica de la esquizofrenia), Editorial Cedis Pag, 167, 1989.
- 87.- Randrup A, Munkvad I : Evidence indicating an asociaton between schizophrenia and dopaminergic hyperactivity in the brain. *Orthomol Psychiat*, 1: 2-7,1972.
- 88.- Roberts E: An hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in schizoprhenia . *Neurosci Res Prog Bulletin*, 10: 468-480, 1972.
- 89.- Rodriguez J, Rojo Padilla J, Vásquez del mercado E y cols: Prevalencia de diabetes en México en un grupo de trabajadores: XXXIII Reunión anual de la Asociación Mexican de Nutrición y Endocrinología 1993.
- 90.- Robins L N, Helzer J E, Weissman M M, Orsvaschel H, PhD, Gruenberg E, Burke J D, Reiger D A Esler: Lifetime prevalence of specific Psychiatric disorders in 3 sites. *Arch Gen Psychiat*, 41: 949, 1984.
- 91.- Rosenthal D, Van Dyke J : The use of monocygotic twins discordant as to schizoprhenia in the search of an inherited characterological defect. *Acta Psychiat Scan* 219: 183-189, 1970.
- 92.- Sagrada Biblia , Edición gruménica. Texto de la edición impresa en 1884 traducida de la vulgata latina al Español Antiguo y nuevo testamento
- 93.- Sepulveda J, Tapia R, Rull J: Encuesta Nacional de enfermedades crónicas Dirección General de Epidemiología. SSA, 1993.
- 94.- Shelton R C, Karson C N, Doran A R, and cols. Cerebral structural pathology in schizophrenia: Evidence for a selective prefrontal cortical defect. *Am J Psychiatry*, 145: 154-163, 1988.
- 95.- Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H and cols: Localization of a suceptibility locus for schizoprhenia on chromosome 5. *Nature*, 336: 164-167, 1988.
- 96.- Slater y Lowie: Genética de los trastornos mentales. Salvat Editores Barcelona, 1974.

- 97.- Smythies J R: The transmethylation and one-carbon cycle
Hipoteses of schizoprhenia. *Psychol Med.* 13: 711, 1986.
- 98.- Snyder S H: Catecholamines in the brain as mediators of
amphetamine pshychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 27 169-179,
1972.
- 99.- Snyder S H : Drugs, neurotrasmitters and psycosis.
Psychopharmacol Bull, 10: 4-5, 1974.
- 100.- Snyder S H : The dopamine Hypothesis of Schizoprhenia,
focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry,* 133: 197-202,
1976.
- 101.- Stevens Jr: Neuropathology of schizophrenia.
Arch Gen of Psy, 39: 1131-1139, 1982.
- 102.- Stuart R, Schwarts M D and Bruce Africa:
Psiquiatria General de Howard H. Goldman 3 Edicion 315.
- 103.- Spokes E G, Garrett N J, Rossor M N, Iverse L L:
Distribution of GABA in post-mortem brain tissue from control
psychotic and Huntigtong chosen subjets. *J Neurol Sci.* 48: 303-
313, 1980.
- 104.- Sukdeb Mukherjee, Steven D. Roth, Reuven Sandyk, David B.
Schnur: Persistent Tardive Dyskinesia and Neuroleptic Effects on
Glucose Tolerance. *Psychiat Res.* 29 17-27
- 105.- Sullivan Harry Stack: Schizophrenia as a human proces. Northon
1962.
- 106.- Tieniari P: Psychiatric illnesses in identical twins . *Acta Psychiat*
Scan 117: 183-189, 1970.
- 107.- Truson M E, Jacobs B L: Chronic amphetamine administration to
cats. Behavioral and neurochemical eviden for decreased
serotonergic function, *J Pharmacol Exp Ther,* 211: 375-384,
1979.
- 108.- World Healt Organization: An international Follow Up study of
schizophrenia. Nueva York. Jhon Wiley and Son 1979.
- 109.- World Health Organization: Report on the international pilot study
of schizoprhenia. Geneva 1973.
- 110.- W Adams, R. E. Kendell, E.H. Hare and P. Munk-Jorgensen:
Epidemiological evidence that maternal influenza contributes
to the aetiology of Schizophrenia. An analysis of Scottish, English,
and Danish Data. *Br J Psychiatry,* 163: 522-534, 1993.
- 111.- Wise C, Stein L: Dopamine- B-Hidroxilasa deficits in the brains of
schizoprhenics patients. *Science,* 181: 344-347, 1973.

- 112.- Wooley D W, Shaw E N: A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. Proc Nat Acad Sci 40: 228-231, 1954.
- 113.- Wonng D F, Wagner H N Jr, Tune L E, Dannals R F, Pearlson G D, Links J M, Tamminga C A, Broussoule E P, Raven H T, Wilson A A, Toung J K, Malat J, Williams J A, O Tuama L A, Snyder S, H, Kuhar M J, Gjedde DA: Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug - naive schizophrenics. Science, 234: 1558-1563, 1986.
- 114.- Zipursky R B, Pfefferbaum A and cols: Brain size in schizoprhenia. Arch Gen Psychiatry, 148: 179-180, 1991.
- 115.- Zubiran S Chavez: Estudio epidemiológico de la diabetes en la ciudad de México. La Revista de Investigación Clínica. México 1964.
- 116.- Zúñiga S, Mendoza C, Moreno J: Prevalencia de diabetes en ejecutivos del grupo VISA. XXIV Reunion anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. 28, 1986.