

11241

20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA, PSIQUIATRÍA
Y SALUD MENTAL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Alumno

Manuel de Jesús González Gálvez

TUTOR TEÓRICO

Dr. Jaime Jonathan Ceballos Rivera

TUTOR METODOLÓGICO

Dr. Moisés Álvarez Rueda

ANTECEDENTES FAMILIARES, OBSTÉTRICOS Y
PERINATALES COMO PREDICTORES DE ESQUIZOFRENIA

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN

PSIQUIATRÍA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

México, D. F., a 15 DE Febrero de 2007

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA
AREA DE PSICOLOGIA MEDICA,
PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DR. ALBERTO DIAZ MARTINEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

Agradecimientos	
Introducción	1
Marco teórico	4
Planteamiento del Problema	8
Hipótesis	8
Objetivo General	8
Objetivo Específico	8
Material y Métodos	9
Criterios de Inclusión	9
Criterios de Exclusión	10
Diseño del estudio	10
Variable Independiente	10
Variable Dependiente	10
Definición Conceptual	11
Definición Operacional	13
Resultados	14
Gráficas	15
Análisis	20
Conclusiones	21
Bibliografía	22

ANTECEDENTES FAMILIARES, OBSTETRICOS Y PERINATALES COMO PREDISPONENTES DE ESQUIZOFRENIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

En el siglo XIX se fueron agrupando algunos enfermos mentales según su sintomatología más llamativa. Kraepelin, en 1887, considerando un radical común la falta de lógica y la incomprendibilidad de la conducta, reunió los síntomas en una entidad clínica que denominó *demencia precoz*, por la edad temprana de aparición, definiéndola brevemente como "... la destrucción de la armonía interna de la personalidad, con preferente participación de la afectividad y la voluntad". Intentando penetrar en la "dinámica" del proceso, Bleuler sustituye el término demencia precoz por el de **Esquizofrenia**, ya que considera que el fenómeno principal consiste en una escisión o disociación que genera una ruptura en el psiquismo, expresado en el retraimiento afectivo, en el refugio en un mundo interior propio, y un rompimiento del contacto con la realidad.

Desde la época de Bleuler se intenta encontrar en la esquizofrenia su núcleo, el trastorno axial del que derivan todos los síntomas restantes, y se concluye en la existencia de alteraciones en dos planos, el somático y el psíquico, orientándose todas las inquietudes de investigación sobre los eventos psíquicos, argumentando que *el trastorno fundamental somático no pasa de ser una mera hipótesis*. Posteriormente Freud y Jung describen la influencia de factores yóicos y socioculturales en la génesis del trastorno, considerando a la esquizofrenia como una consecuencia de la desadaptación del YO interno a su medio ambiente. Esta idea prevalece hasta los años cincuenta, cuando surgen los estudios en psicofarmacología y se intuye la existencia de factores bioquímicos y estructurales en el origen de los trastornos psiquiátricos. Luego se considera la presencia de factores genéticos basados en evidencias en gemelos idénticos que aún educados en ciudades y ambientes familiares distintos, desarrollan la enfermedad hasta en un cincuenta por ciento de los

casos; esto es, en la mitad de lo que se esperaría, sobre la base de la equivalencia genética. A la par de estos hallazgos surge que en monocigotos discordantes (donde uno sí, y otro no desarrolla la enfermedad), los gemelos afectados presentan significativamente más alteraciones obstétricas; más complicaciones en la sala de partos y más complicaciones neonatales que los normales.

Los métodos modernos orientados a la búsqueda de los orígenes de la Esquizofrenia, como el de diátesis-estrés, consideran que las manifestaciones de la enfermedad provienen de una interacción de factores ambientales sobre una predisposición genética, aduciendo como posibles riesgos ambientales a las infecciones virales durante el segundo trimestre del embarazo; a las complicaciones obstétricas durante el embarazo y el parto, y al estrés psicosocial constante. Los insultos biológicos y los estresores psicosociales pueden afectar la función y desarrollo pre y postnatal del SNC; en parte, debido a sus efectos en el Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal. La activación de este eje produce una cascada de eventos neuroquímicos que aumenta la producción de Dopamina y altera las características de sus receptores, sugiriendo que un mecanismo estresante resulta generador de los síntomas de esquizofrenia.

Más recientemente se postula que los síntomas de Esquizofrenia no aparecen en el momento en que aflora la enfermedad sino que pueden encontrarse datos en el desarrollo psicomotor que sugieren que más tarde o más temprano los sujetos de alto riesgo desarrollarán el padecimiento. Con base en los antecedentes hereditarios y obstétricos, El NYHRP diseñó y usó la escala de *Índice de Desviación de la Atención* en niños catalogados como preesquizofrénicos y encontraron mayor índice de alteración en las funciones ejecutivas de planeación, abstracción y formación de conceptos. Los déficits neuromotores también se encuentran con frecuencia. Lincoln-Oserestky demostró alteraciones en la capacidad motora gruesa y fina. Marcus encontró que estos niños, al llegar a la adolescencia, manifestaban coordinación motora, balance y signos perceptuales disminuidos.

Los factores mencionados poseen un efecto sumativo en donde, si un individuo excede un umbral, manifestará los síntomas de esquizofrenia o, con estímulos menos acentuados, los desarrollarán en un estadio intermedio. La traducción clínica hace pensar que las desviaciones de la conducta y las alteraciones neuromotoras pueden ser informadas desde la infancia temprana, mientras que en la adolescencia los preesquizofrénicos exhiben cambios sutiles en la cognición y el afecto, y una variedad de experiencias subjetivas anormales que sugieren ser los rasgos característicos de la enfermedad. Algunas veces la instalación de la esquizofrenia representa una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

extensión cuantitativa gradual de anomalías preexistentes; en otras los datos son escasos y raramente prospectivos o, finalmente, los problemas conceptuales tienden a una construcción indeterminada de distintos estados. La utilidad de este conocimiento, que sugiere un perfil neuroconductual en estudio, tiene diferentes implicaciones para la identificación, prevención, tratamiento e investigación sobre la Esquizofrenia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEORICO

El modelo *diátesis-estrés* de la Esquizofrenia fue introducido por Meehl y Gottesman (1,2), quienes conciben como posible surgimiento del trastorno al impacto del medio ambiente sobre la predisposición genética existente en algunos individuos; el fenómeno es denominado *Esquizotaxia* (1, 3). Para ellos, los estudios en gemelos proveen una sólida evidencia para esta predisposición genética, y consideran a las infecciones virales y las complicaciones durante el embarazo; el parto y el periodo perinatal como los factores ambientales predisponentes más importantes para el desarrollo del padecimiento. Posiblemente la implicación genética esté relacionada con los cromosomas 22 (4), 6 y 8 (5), habiéndose encontrado un rango de hasta el 50 % en gemelos idénticos. Sin embargo, Thomas McNeil, del Hospital Universitario de Malmö, Suecia, (6) reporta que en algunos grupos de gemelos monocigotos discordantes los gemelos afectados tienen significativamente más alteraciones obstétricas, más complicaciones en la sala de partos y más dificultades neonatales que los gemelos normales. Ming Tsuang (6), de la Escuela de Medicina de Harvard, en un seguimiento prospectivo de 17 471 nacimientos entre 1959 y 1973, reportó que los problemas más frecuentes al nacimiento, como riesgo para algunos trastornos psicóticos, incluyendo la esquizofrenia, son la hipoxia e isquemia secundarias a hipertonia e hiperexcitabilidad uterina, edad gestacional breve con evidencia de preeclampsia; liberación de meconio o sangrado uterino gestacional o transparto.

En un grupo de 693 individuos que fueron seguidos durante 40 años después de su nacimiento, se encontró que la relación hipoxia/isquemia para trastornos psicóticos en general fue de 2:1, mientras que para esquizofrenia la relación fue mucho más elevada, de 4:6. Por otro lado, Hiroshi Kunugi (6), de la Universidad de Teikyo, Tokio, en un estudio de 312 esquizofrénicos, encontró que el bajo peso al nacimiento y la edad gestacional inferior a 36 semanas representan un riesgo importante para, más tarde, desarrollar esquizofrenia. El 9.6 % de los esquizofrénicos tuvieron este antecedente, contra el 4.5 % de los pacientes controles.

De las infecciones virales durante el primer trimestre del embarazo (7), el virus de la rubéola es el ejemplo más destacado de teratógeno infeccioso. Del 15 al 20 % de los niños que han padecido rubéola durante el primer trimestre de gestación presentan malformaciones congénitas. Cuanto más temprana sea la fecha de gestación en la que ocurre la infección, mayor será el peligro. Ello es comprensible porque entre las semanas cuatro y cinco ocurren la organogénesis más susceptible del cerebro, ojos, oído y corazón. El citomegalovirus, el virus de herpes simple; el

toxoplasma gondii, y el treponema pallidum son otras infecciones que pueden generar alteraciones en el desarrollo embrionario cerebral. La interrelación entre factores genéticos y el medio ambiente demuestra la heterogeneidad clínica y neurobiológica de la esquizofrenia; una posible explicación deriva de la versión poligenética multifactorial de la teoría diátesis-estrés, que considera para cada factor un efecto ligero y sumativo (2, 9, 12) en donde, si un individuo con cierta vulnerabilidad excede un umbral, manifestará los síntomas. En rangos menores podrían expresarse otros trastornos de anomalías neurobiológicas, como la disfunción social o alteraciones esquizotípicas de la personalidad.

La combinación de factores genéticos y errores no genéticos conducen al mal desarrollo del cerebro en la infancia (8, 9). Algunas alteraciones encontradas en autopsias reportan anomalías en la estructura celular del hipocampo, giro cingulado, corteza prefrontal y lóbulo temporal, sugiriendo alteraciones sufridas en el segundo o tercer trimestre del embarazo (10). En otros casos, algunos pacientes esquizofrénicos exhiben un septum pellucidum excavado, que representa una falla en la fusión de la membrana laminar, que normalmente ocurre en el primer trimestre de gestación (11). Un modelo animal de daño perinatal excitotóxico en el hipocampo ventral de la rata también es congruente con el modelo de la teoría del neurodesarrollo. En este modelo, la rata se comporta normal hasta la pubertad (a pesar del daño hipocámpico), pero desarrolla conductas "hiperdopaminérgicas" después de esta etapa (12, 13). Esto sugiere que el cerebro de personas que más tarde desarrollarán esquizofrenia no está desarrollado en forma adecuada desde antes de la instalación de la enfermedad. Un modelo del neurodesarrollo atribuye a la instalación postpuberal usual de la esquizofrenia al continuo desarrollo del cerebro, especialmente la corteza frontal, durante la adolescencia (14, 15); y postula que los pacientes con esquizofrenia expresan la psicosis cuando la corteza frontal se *activa* de manera anómala, como resultado del funcionamiento y estructura cerebrales deficientes, que interactúan con estresores ambientales por largo tiempo.

De acuerdo a los estudios de neurodesarrollo, se considera que después de la instalación de la enfermedad, ocurre un fenómeno de *neurodegeneración*. La hipótesis del Glutamato como posible causa sugiere que la hipoactividad de este neurotransmisor sobre los receptores del N-metil-D Aspartato conduce a un incremento de sus receptores, produciendo signos de degeneración (16). Esta hipótesis es sustentada en los hallazgos de niveles bajos de glutamato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes crónicos. Otra evidencia de estos componentes neurodegenerativos proviene de estudios clínicos que indican que los pacientes que han sido

tratados con drogas antipsicóticas durante su primera o segunda hospitalización presentan un curso más favorable en etapas posteriores de la enfermedad que los que no fueron tratados tempranamente (17). Estos hallazgos orientan a pensar que los episodios psicóticos o los eventos fisiocquímicos que ocurren durante estos son “neurotóxicos” (17, 18).

Las alteraciones bioquímico-estructurales citadas poseen representaciones clínicas que han sido estudiadas desde varios puntos de vista; fundamentalmente los relacionados con la capacidad sensorial; la actividad motora fina y gruesa; la atención, el lenguaje, la expresividad, la afectividad y las relaciones interpersonales en pacientes con probabilidades de desarrollar esquizofrenia.

En el New York High Risk Project (NYHRP), Erlenmeyer-Kimling y Cornblatt (19) crearon la escala de *Índice de Desviación de la Atención*; la emplearon en niños catalogados como preesquizofrénicos y encontraron en ellos mayor índice de alteración. Las funciones ejecutivas de planeación, abstracción y formación de conceptos también se encuentran alteradas. Los déficits neuromotores se han encontrado con más frecuencia (50). Lifshits (51) reportó que los niños de alto riesgo fueron significativamente más bajos, menos eficientes y más desorganizados en las pruebas del *dibujo en espejo*. Marcus (52) encontró que estos niños, siendo adolescentes, manifestaban coordinación motora, balance y signos perceptuales disminuidos. La prueba de Lincoln-Oserestky de actividad motora (53), demostró alteraciones en las capacidades motoras gruesas y finas.

El NYHRP demostró que las personas prepsicóticas tenían un funcionamiento social mucho más pobre e intereses personales más restringidos que otros pacientes psiquiátricos o controles normales. Con base en esto, Dworking (58) encontró que los adolescentes preesquizofrénicos tienen una incompetencia social más marcada, mayor aplanamiento afectivo y más escasas sonrisas que los controles, y la competencia social disminuye notablemente entre la infancia y la adolescencia, pero permanece estable entre la adolescencia temprana y la tardía (59), y se distinguieron de otros grupos en ser menos competentes socialmente, con relaciones interpersonales pobremente sostenidas y apatía por hobbies y otros intereses; en la escuela fueron más pasivos y aislados, y en la casa más apáticos y más agresivos. Los problemas de atención en la infancia predicen disfunción social en la adolescencia y aislamiento en la vida adulta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fish (62) describe un síndrome de anormalidades motoras en la infancia como un riesgo para desarrollar esquizofrenia. De manera similar, en el Proyecto de Alto Riesgo de Copenhague (63) (CHRC) se describe un déficit en la coordinación motora como predictor de esquizofrenia en niños de alto riesgo. En el NYHRP predijeron psicosis entre estos pacientes, con una sensibilidad del 60 %, y falsas positivas en un 20 %. Las alteraciones en la atención demostraron ser el mejor factor predictivo para psicosis, con una sensibilidad del 82 % y falsas positivas del 28 %. Walker y Lewin (64) encontraron que los niños que desarrollaron esquizofrenia tenían un contacto visual más pobre, mayor afecto negativo y menos respuesta social que otros niños. En el CHRP describen bajo nivel de atención, pasividad, problemas de disciplina, conducta inapropiada e irritabilidad.

Dentro del modelo de investigación diátesis-estrés se han referido las alteraciones que resultan ser precursores de esquizofrenia y del trastorno esquizotípico de la personalidad, y sugieren que existen periodos críticos para las manifestaciones de las alteraciones y que, en ciertos dominios de la conducta, existe una disfunción temporal entre la instalación de la neuropatología y su expresión; este evento es conocido como *Epigénesis de la Esquizofrenia*, y asume que la diátesis orgánica para este trastorno es típicamente congénita, y que su expresión es desencadenada por la interacción de múltiples factores (b), entre los que destacan los insultos biológicos y los estresores psicosociales que pueden afectar la función pre y postnatal del SNC; en parte, debido a sus efectos en el Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal, (EHHA) por ser este uno de los mediadores primarios del estrés en mamíferos (9). La activación del EHHA produce una cascada de eventos neuroquímicos, incluyendo la hormona del estrés, el cortisol, el cual a su vez aumenta la producción de dopamina y posee el potencial para alterar las características de sus receptores, lo que sugiere el mecanismo estresante, generador de los síntomas de esquizofrenia. Además, el curso de la maduración del EHHA tiene relevancia en el desarrollo de los síntomas característicos de la fase prodrómica y clínica de la enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La manera tradicional de diagnosticar Esquizofrenia se realiza con base en el cuadro evidente de síntomas psicóticos. En la actualidad, de acuerdo al modelo diátesis-estrés, se sabe que existen cuatro fases en las que es posible predecir si las personas calificadas con alto riesgo llegaran a desarrollar el padecimiento valorando sus antecedentes familiares, las complicaciones que hubieran existido durante el embarazo o parto de estos pacientes. ¿Es posible, de acuerdo al modelo diátesis-estrés, sospechar el desarrollo de esquizofrenia?

HIPOTESIS

Los pacientes esquizofrénicos presentan factores hereditarios, obstétricos y perinatales que influyen sobre el desarrollo de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL

Investigar si los pacientes esquizofrénicos controlados en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del I.M.S.S. tienen antecedentes familiares del padecimiento y si tuvieron alteraciones durante la gestación, el parto y el periodo perinatal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar con que frecuencia se presentan antecedentes familiares y alteraciones durante la gestación, el parto y el periodo perinatal en los pacientes esquizofrénicos controlados en la Clínica de Esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del I.M.S.S.

MATERIAL Y METODOS

Se entrevistó individualmente, en una sola ocasión, a familiares directos de los pacientes controlados en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Previa información y consentimiento escrito, se aplicó un cuestionario orientado a investigar la presencia de factores hereditarios, obstétricos y perinatales relacionados con el desarrollo de esquizofrenia. El periodo de aplicación del cuestionario fue del 01 al 15 de noviembre de 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La manera tradicional de diagnosticar Esquizofrenia se realiza con base en el cuadro evidente de síntomas psicóticos. En la actualidad, de acuerdo al modelo diátesis-estrés, se sabe que existen cuatro fases en las que es posible predecir si las personas calificadas con alto riesgo llegaran a desarrollar el padecimiento valorando sus antecedentes familiares, las complicaciones que hubieran existido durante el embarazo o parto de estos pacientes. ¿Es posible, de acuerdo al modelo diátesis-estrés, sospechar el desarrollo de esquizofrenia?

HIPOTESIS

Los pacientes esquizofrénicos presentan factores hereditarios, obstétricos y perinatales que influyen sobre el desarrollo de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL

Investigar si los pacientes esquizofrénicos controlados en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del I.M.S.S. tienen antecedentes familiares del padecimiento y si tuvieron alteraciones durante la gestación, el parto y el periodo perinatal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar con que frecuencia se presentan antecedentes familiares y alteraciones durante la gestación, el parto y el periodo perinatal en los pacientes esquizofrénicos controlados en la Clínica de Esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del I.M.S.S.

MATERIAL Y METODOS

Se entrevistó individualmente, en una sola ocasión, a familiares directos de los pacientes controlados en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Previa información y consentimiento escrito, se aplicó un cuestionario orientado a investigar la presencia de factores hereditarios, obstétricos y perinatales relacionados con el desarrollo de esquizofrenia. El periodo de aplicación del cuestionario fue del 01 al 15 de noviembre de 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La manera tradicional de diagnosticar Esquizofrenia se realiza con base en el cuadro evidente de síntomas psicóticos. En la actualidad, de acuerdo al modelo diátesis-estrés, se sabe que existen cuatro fases en las que es posible predecir si las personas calificadas con alto riesgo llegaran a desarrollar el padecimiento valorando sus antecedentes familiares, las complicaciones que hubieran existido durante el embarazo o parto de estos pacientes. ¿Es posible, de acuerdo al modelo diátesis-estrés, sospechar el desarrollo de esquizofrenia?

HIPOTESIS

Los pacientes esquizofrénicos presentan factores hereditarios, obstétricos y perinatales que influyen sobre el desarrollo de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL

Investigar si los pacientes esquizofrénicos controlados en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del I.M.S.S. tienen antecedentes familiares del padecimiento y si tuvieron alteraciones durante la gestación, el parto y el periodo perinatal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar con que frecuencia se presentan antecedentes familiares y alteraciones durante la gestación, el parto y el periodo perinatal en los pacientes esquizofrénicos controlados en la Clínica de Esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del I.M.S.S.

MATERIAL Y METODOS

Se entrevistó individualmente, en una sola ocasión, a familiares directos de los pacientes controlados en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Previa información y consentimiento escrito, se aplicó un cuestionario orientado a investigar la presencia de factores hereditarios, obstétricos y perinatales relacionados con el desarrollo de esquizofrenia. El periodo de aplicación del cuestionario fue del 01 al 15 de noviembre de 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La manera tradicional de diagnosticar Esquizofrenia se realiza con base en el cuadro evidente de síntomas psicóticos. En la actualidad, de acuerdo al modelo diátesis-estrés, se sabe que existen cuatro fases en las que es posible predecir si las personas calificadas con alto riesgo llegaran a desarrollar el padecimiento valorando sus antecedentes familiares, las complicaciones que hubieran existido durante el embarazo o parto de estos pacientes. ¿Es posible, de acuerdo al modelo diátesis-estrés, sospechar el desarrollo de esquizofrenia?

HIPOTESIS

Los pacientes esquizofrénicos presentan factores hereditarios, obstétricos y perinatales que influyen sobre el desarrollo de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL

Investigar si los pacientes esquizofrénicos controlados en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del I.M.S.S. tienen antecedentes familiares del padecimiento y si tuvieron alteraciones durante la gestación, el parto y el periodo perinatal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar con que frecuencia se presentan antecedentes familiares y alteraciones durante la gestación, el parto y el periodo perinatal en los pacientes esquizofrénicos controlados en la Clínica de Esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del I.M.S.S.

MATERIAL Y METODOS

Se entrevistó individualmente, en una sola ocasión, a familiares directos de los pacientes controlados en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Previa información y consentimiento escrito, se aplicó un cuestionario orientado a investigar la presencia de factores hereditarios, obstétricos y perinatales relacionados con el desarrollo de esquizofrenia. El periodo de aplicación del cuestionario fue del 01 al 15 de noviembre de 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fueron considerados como factores hereditarios la presencia de la enfermedad en ambos padres o en uno de ellos; en uno o más de los hermanos, o en otro familiar en segundo grado.

Como antecedentes obstétricos de riesgo se investigaron: A). Infecciones virales - rubéola, sarampión, parotiditis, cuadros gripales repetidos -, que se hubieran presentado durante los dos primeros trimestres del embarazo, clínica o subclínicamente manifiestos. B). Amenaza de aborto, expresada como sangrado transvaginal acompañado de dolor de tipo obstétrico durante las primeras veinte semanas del embarazo. C). Preeclampsia y Eclampsia, vista la primera como elevación de la tensión arterial y edema que hayan sido considerados como enfermedad hipertensiva en el último trimestre del embarazo y, la segunda, con las mismas manifestaciones clínicas, acompañadas de crisis convulsivas pre o transparto y D). Amenaza de parto prematuro, considerando así a la presencia de actividad uterina, sangrado transvaginal y que haya requerido de manejo con útero inhibidores y reposo absoluto entre las semanas 20 y 36 de gestación.

Los antecedentes perinatales a investigar fueron: A). Parto prematuro, desencadenado entre las semanas veintiocho y treinta y dos del embarazo. B). Trabajo de parto prolongado, considerado por un tiempo mayor a doce horas de trabajo de parto efectivo en primíparas y de ocho horas en múltiparas. C). Sangrado uterino del tercer trimestre, como desprendimiento prematuro de placenta o placenta previa. D). Sufrimiento fetal agudo, manifiesto por la presencia de meconio e interrupción del embarazo por cesárea. E). Circular de cordón. F). Hipoxia Neonatal, manifiesta por cianosis, depresión respiratoria y necesidad de maniobras de reanimación y manejo en incubadora. G). Anestesia general durante el parto.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron, para aplicación del cuestionario, a los familiares directos de pacientes de ambos sexos que se encuentran actualmente en control, con base en los diagnósticos de ingreso y egreso establecidos durante su hospitalización y que fueron condicionantes para su inclusión en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del I.M.S.S. Veintiséis familiares aceptaron ser entrevistados. Previamente fueron informados y capacitados en cuanto al contenido y resolución de la encuesta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fueron considerados como factores hereditarios la presencia de la enfermedad en ambos padres o en uno de ellos; en uno o más de los hermanos, o en otro familiar en segundo grado.

Como antecedentes obstétricos de riesgo se investigaron: A). Infecciones virales - rubéola, sarampión, parotiditis, cuadros gripales repetidos -, que se hubieran presentado durante los dos primeros trimestres del embarazo, clínica o subclínicamente manifiestos. B). Amenaza de aborto, expresada como sangrado transvaginal acompañado de dolor de tipo obstétrico durante las primeras veinte semanas del embarazo. C). Preeclampsia y Eclampsia, vista la primera como elevación de la tensión arterial y edema que hayan sido considerados como enfermedad hipertensiva en el último trimestre del embarazo y, la segunda, con las mismas manifestaciones clínicas, acompañadas de crisis convulsivas pre o transparto y D). Amenaza de parto prematuro, considerando así a la presencia de actividad uterina, sangrado transvaginal y que haya requerido de manejo con útero inhibidores y reposo absoluto entre las semanas 20 y 36 de gestación.

Los antecedentes perinatales a investigar fueron: A). Parto prematuro, desencadenado entre las semanas veintiocho y treinta y dos del embarazo. B). Trabajo de parto prolongado, considerado por un tiempo mayor a doce horas de trabajo de parto efectivo en primíparas y de ocho horas en múltiparas. C). Sangrado uterino del tercer trimestre, como desprendimiento prematuro de placenta o placenta previa. D). Sufrimiento fetal agudo, manifiesto por la presencia de meconio e interrupción del embarazo por cesárea. E). Circular de cordón. F). Hipoxia Neonatal, manifiesta por cianosis, depresión respiratoria y necesidad de maniobras de reanimación y manejo en incubadora. G). Anestesia general durante el parto.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron, para aplicación del cuestionario, a los familiares directos de pacientes de ambos sexos que se encuentran actualmente en control, con base en los diagnósticos de ingreso y egreso establecidos durante su hospitalización y que fueron condicionantes para su inclusión en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del I.M.S.S. Veintiséis familiares aceptaron ser entrevistados. Previamente fueron informados y capacitados en cuanto al contenido y resolución de la encuesta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes con diagnóstico psiquiátrico diferente al de esquizofrenia, que cursaran en comorbilidad con un trastorno afectivo u orgánico comprobados y que tuvieran dos o más diagnósticos diferenciales en los criterios de ingreso, y a aquellos que reunieron las características básicas de inclusión, pero que los familiares desconocen la información y/o se nieguen a participar en la realización del estudio.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, transversal y descriptivo.

VARIABLE INDEPENDIENTE

Diagnóstico de Esquizofrenia.

VARIABLE DEPENDIENTE

Antecedentes hereditarios de la enfermedad; de complicaciones obstétricas y del periodo perinatal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes con diagnóstico psiquiátrico diferente al de esquizofrenia, que cursaran en comorbilidad con un trastorno afectivo u orgánico comprobados y que tuvieran dos o más diagnósticos diferenciales en los criterios de ingreso, y a aquellos que reunieron las características básicas de inclusión, pero que los familiares desconocen la información y/o se nieguen a participar en la realización del estudio.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, transversal y descriptivo.

VARIABLE INDEPENDIENTE

Diagnóstico de Esquizofrenia.

VARIABLE DEPENDIENTE

Antecedentes hereditarios de la enfermedad; de complicaciones obstétricas y del periodo perinatal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes con diagnóstico psiquiátrico diferente al de esquizofrenia, que cursaran en comorbilidad con un trastorno afectivo u orgánico comprobados y que tuvieran dos o más diagnósticos diferenciales en los criterios de ingreso, y a aquellos que reunieron las características básicas de inclusión, pero que los familiares desconocen la información y/o se nieguen a participar en la realización del estudio.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, transversal y descriptivo.

VARIABLE INDEPENDIENTE

Diagnóstico de Esquizofrenia.

VARIABLE DEPENDIENTE

Antecedentes hereditarios de la enfermedad; de complicaciones obstétricas y del periodo perinatal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEFINICIÓN CONCEPTUAL



La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico mayor que abarca una gran variedad de alteraciones graves de la conducta. El cuadro clínico manifiesta de manera invariable trastornos del pensamiento, frecuentemente con signos característicos como alucinaciones y delirios, conducta extraña con deterioro y desorganización general del nivel previo de funcionamiento. En casos graves suelen presentarse alteraciones graves en el lenguaje y la comunicación, contenido del pensamiento, atención, percepción, volición, afecto, sensación de ser, voluntad, conducta motora y relaciones con el mundo externo.

Se consideran complicaciones obstétricas a todas aquellas alteraciones que ponen en riesgo el curso del embarazo, o a padecimientos intercurrentes con el mismo, derivados del propio embarazo o de circunstancias completamente ajenas. Para el propósito de estudio se investigaron: A). Infecciones virales como rubéola, sarampión, parotiditis o cuadros gripales repetidos durante los dos primeros trimestres del embarazo. B). Amenaza de aborto, expresada como sangrado transvaginal acompañado de dolor de tipo obstétrico durante las primeras veinte semanas del embarazo. C). Preeclampsia y Eclampsia, vista la primera como elevación de la tensión arterial y edema que hayan sido considerados como enfermedad hipertensiva en el último trimestre del embarazo y, la segunda, con las mismas manifestaciones clínicas, acompañadas de crisis convulsivas pre o transparto y D). Amenaza de parto prematuro, considerando así a la presencia de actividad uterina, sangrado transvaginal y que haya requerido de manejo con útero inhibidores y reposo absoluto entre las semanas 20 y 36 de gestación.

De acuerdo a las semanas que cumple un embarazo al momento del alumbramiento se considera parto prematuro, a aquel que se desencadena y culmina entre las semanas veintiocho y treinta y dos. Un trabajo de parto prolongado consiste en que la mujer cursa actividad uterina efectiva en la sala tocoquirúrgica por un tiempo mayor a doce horas en primíparas y de ocho horas en múltiparas. Entre los sangrados transvaginales identificados como complicaciones del tercer trimestre del embarazo se consideran básicamente al desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y a la placenta previa.

Se conoce como período perinatal al tiempo comprendido entre dos semanas previas a la atención del parto y cuatro posteriores a él. Sufrimiento fetal agudo, manifiesto por la presencia de meconio al momento de la amniotomía y variaciones en el monitoreo de la frecuencia cardíaca

fetal durante el trabajo de parto, y sus causas más frecuentes son circular de cordón y desproporción cefalopélvica. La hipoxia neonatal se manifiesta por cianosis, depresión respiratoria y necesidad de maniobras de reanimación y manejo en incubadora. La anestesia general durante el parto si bien no es una complicación del trabajo de parto en sí, predispone a la depresión respiratoria y sedación del feto al momento del nacimiento.

DEFINICIÓN OPERACIONAL

Las características esenciales de la esquizofrenia son una mezcla de signos y síntomas peculiares: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje y comportamiento desorganizados, y síntomas negativos, como aplanamiento afectivo, alogia o abulia, que han estado presentes una parte significativa de tiempo durante un período de un mes, o durante un tiempo más breve si ha habido tratamiento exitoso, y que se asocian a una marcada disfunción o laboral.

Como antecedentes obstétricos de riesgo se investigaron: A). Infecciones virales – rubéola, sarampión, parotiditis, cuadros gripales repetidos -, que se hubieran presentado durante los dos primeros trimestres del embarazo, clínica o subclínicamente manifiestos. B). Amenaza de aborto, expresada como sangrado transvaginal acompañado de dolor de tipo obstétrico durante las primeras veinte semanas del embarazo. C). Preeclampsia y Eclampsia, vista la primera como elevación de la tensión arterial y edema que hayan sido considerados como enfermedad hipertensiva en el último trimestre del embarazo y, la segunda, con las mismas manifestaciones clínicas, acompañadas de crisis convulsivas pre o transparto y D). Amenaza de parto prematuro, considerando así a la presencia de actividad uterina, sangrado transvaginal y que haya requerido de manejo con útero inhibidores y reposo absoluto entre las semanas 20 y 36 de gestación.

Los antecedentes perinatales a investigar fueron: A). Parto prematuro, desencadenado entre las semanas veintiocho y treinta y dos del embarazo. B). Trabajo de parto prolongado, considerado por un tiempo mayor a doce horas de trabajo de parto efectivo en primíparas y de ocho horas en multíparas. C). Sangrado uterino del tercer trimestre, como desprendimiento prematuro de placenta o placenta previa. D). Sufrimiento fetal agudo, manifiesto por la presencia de meconio e interrupción del embarazo por cesárea. E). Circular de cordón. F). Hipoxia Neonatal, manifiesta por cianosis, depresión respiratoria y necesidad de maniobras de reanimación y manejo en incubadora. G). Anestesia general durante el parto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se aplicó un cuestionario diseñado para investigar antecedentes familiares de **esquizofrenia** y de complicaciones obstétricas y perinatales que pudieran predisponer a su aparición, a familiares de 26 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que son atendidos en la clínica de esquizofrenia del Hospital Regional de Psiquiatría Morelos del Instituto Mexicano del Seguro Social, de donde se obtuvieron los siguientes resultados:

La edad mínima encontrada fue de 20 años y la máxima 43, con una media de 31.6. Respecto al sexo, fueron 21 (80.8%) hombres y 5 (19.2%) mujeres (gráfico 1). En 14 casos (53.8 %) la información fue otorgada por la madre; en 7 (26.9%) por otros (primos, tíos); en 3 (11.5%) por ambos padres y en 2 (7.7%) únicamente por el padre (gráfico 4). En el rubro que contempla los antecedentes familiares, se encontró que cinco pacientes (19.2%) tienen un hermano que padece la enfermedad. En un caso (3.8%) dos hermanos tienen diagnóstico de esquizofrenia. Otro familiar (en primer grado), 3 casos (11.5%), y 17 (65.4%) no tienen antecedentes familiares del padecimiento. En ningún caso se reportó el padecimiento en uno o en ambos padres, ni se encontró entre los pacientes estudiados antecedentes de ser producto de embarazo gemelar (gráfico 2).

Un apartado contempló antecedentes de complicaciones obstétricas, considerando entre ellas las infecciones virales durante el embarazo, amenaza de aborto, preeclampsia y/o eclampsia; amenaza de parto prematuro y utilización de fórceps al nacimiento. Se reportaron infecciones virales en 2 casos (7.7%), en ambos la madre sufrió rubéola antes de la doceava semana de embarazo. Nueve de ellas (34.6%), presentaron amenaza de aborto, 3 (11.5%) amenaza de parto prematuro y 3 (11.5%) preeclampsia. En ninguno se reportó eclampsia. Solo se utilizó fórceps al nacimiento en 2 casos (7.7%) Gráfico 3.

Para detectar complicaciones perinatales se investigaron antecedentes de trabajo de parto prolongado, uso de anestesia general durante el parto, nacimiento con circular de cordón, sufrimiento fetal agudo, parto prematuro e hipoxia neonatal. 9 madres (34.6%) tuvieron trabajo de parto prolongado y 6 (23.1%) recibieron anestesia general durante el parto. 5 pacientes (19.2%) presentaron sufrimiento fetal agudo, 2 (7.7%) con el antecedente de prematuridad; 2 (7.7%) con hipoxia neonatal y 1 (3.8%) tuvo circular de cordón (Gráfico 5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se investigaron a otros diagnósticos psiquiátricos en familiares y se encontró que 20 (76%) sufren trastornos afectivos; 2 (8%) padecen de epilepsia; se encontró consumo de sustancias en 2 (8%), 1 (4%) con otro diagnóstico psiquiátrico y 1 (4%) no reportó el antecedente.

ANALISIS DE RESULTADOS

La estadística aplicada en el estudio fue descriptiva.

Entre los antecedentes familiares 5 (19.2%) comparten el diagnóstico con un hermano y solo en un paciente (3.8%) se encontró que dos hermanos más cursan con la enfermedad. En 3 casos (11.5%) se encontró en familiares de primer grado y 17 (65.4%) no tenían antecedentes en sus parientes. Entre los factores considerados en la encuesta como riesgo obstétrico destacan la presencia de amenaza de aborto en 9 (34.6%), preeclampsia en 3 (11.5%) y amenaza de parto prematuro en 3 (11.5%). En el periodo perinatal el trabajo de parto prolongado en 9 madres (34.6%), el empleo de anestesia general en 6 (23.1%) y sufrimiento fetal agudo en 5 (19.2%) pacientes al nacer. De lo anterior podemos considerar que el patrón familiar predomina entre los factores de riesgo, aunque en distinta proporción a la que se menciona en la bibliografía revisada, donde se refiere que el patrón de comportamiento en gemelos idénticos es del 50 %, en dicigotos del 42 %, en ambos padres del 30 %, entre hermanos del 25 % y en familiares de primer grado en 15 %. Aunque entre los factores de riesgo obstétrico solo se consideran en dos de los casos el antecedente de infección viral, llama la atención su presencia. La amenaza de aborto, citada como uno de los factores de mayor riesgo por presentarse en el embarazo durante la organogénesis, (en el caso de la esquizofrenia representa una falla en la fusión de la membrana laminar, que normalmente ocurre en el primer trimestre de gestación) alcanza el 34.6% y la preeclampsia y amenaza de parto prematuro como precedente de una deficiente circulación materna fetal cada una se observa en tres casos (11.5%).

De las complicaciones obstétricas y perinatales sobresalen cuatro entidades de interés, y que se presentan en cinco pacientes. Destacan la amenaza de aborto y la utilización de anestesia general durante el alumbramiento en nueve de ellas para cada una de las entidades; Amenaza de parto prematuro en dos y utilización de fórceps también en dos.

Se investigaron a otros diagnósticos psiquiátricos en familiares y se encontró que 20 (76%) sufren trastornos afectivos; 2 (8%) padecen de epilepsia; se encontró consumo de sustancias en 2 (8%), 1 (4%) con otro diagnóstico psiquiátrico y 1 (4%) no reportó el antecedente.

ANALISIS DE RESULTADOS

La estadística aplicada en el estudio fue descriptiva.

Entre los antecedentes familiares 5 (19.2%) comparten el diagnóstico con un hermano y solo en un paciente (3.8%) se encontró que dos hermanos más cursan con la enfermedad. En 3 casos (11.5%) se encontró en familiares de primer grado y 17 (65.4%) no tenían antecedentes en sus parientes. Entre los factores considerados en la encuesta como riesgo obstétrico destacan la presencia de amenaza de aborto en 9 (34.6%), preeclampsia en 3 (11.5%) y amenaza de parto prematuro en 3 (11.5%). En el periodo perinatal el trabajo de parto prolongado en 9 madres (34.6%), el empleo de anestesia general en 6 (23.1%) y sufrimiento fetal agudo en 5 (19.2%) pacientes al nacer. De lo anterior podemos considerar que el patrón familiar predomina entre los factores de riesgo, aunque en distinta proporción a la que se menciona en la bibliografía revisada, donde se refiere que el patrón de comportamiento en gemelos idénticos es del 50 %, en dicigotos del 42 %, en ambos padres del 30 %, entre hermanos del 25 % y en familiares de primer grado en 15 %. Aunque entre los factores de riesgo obstétrico solo se consideran en dos de los casos el antecedente de infección viral, llama la atención su presencia. La amenaza de aborto, citada como uno de los factores de mayor riesgo por presentarse en el embarazo durante la organogénesis, (en el caso de la esquizofrenia representa una falla en la fusión de la membrana laminar, que normalmente ocurre en el primer trimestre de gestación) alcanza el 34.6% y la preeclampsia y amenaza de parto prematuro como precedente de una deficiente circulación materna fetal cada una se observa en tres casos (11.5%).

De las complicaciones obstétricas y perinatales sobresalen cuatro entidades de interés, y que se presentan en cinco pacientes. Destacan la amenaza de aborto y la utilización de anestesia general durante el alumbramiento en nueve de ellas para cada una de las entidades; Amenaza de parto prematuro en dos y utilización de fórceps también en dos.

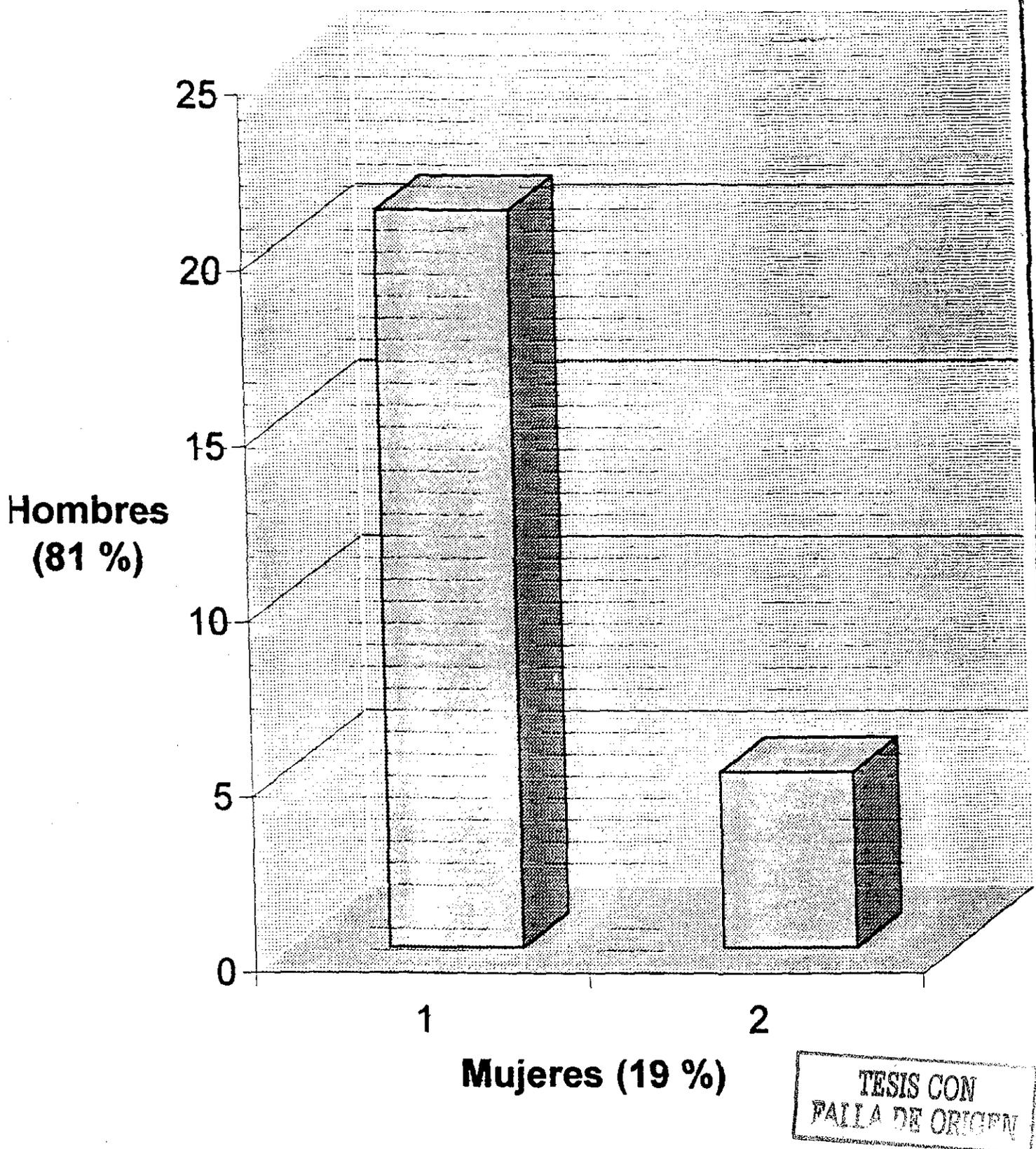


Figura 1. Relación Hombre:mujer encontrado durante el estudio.

Antecedentes familiares de Esquizofrenia

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

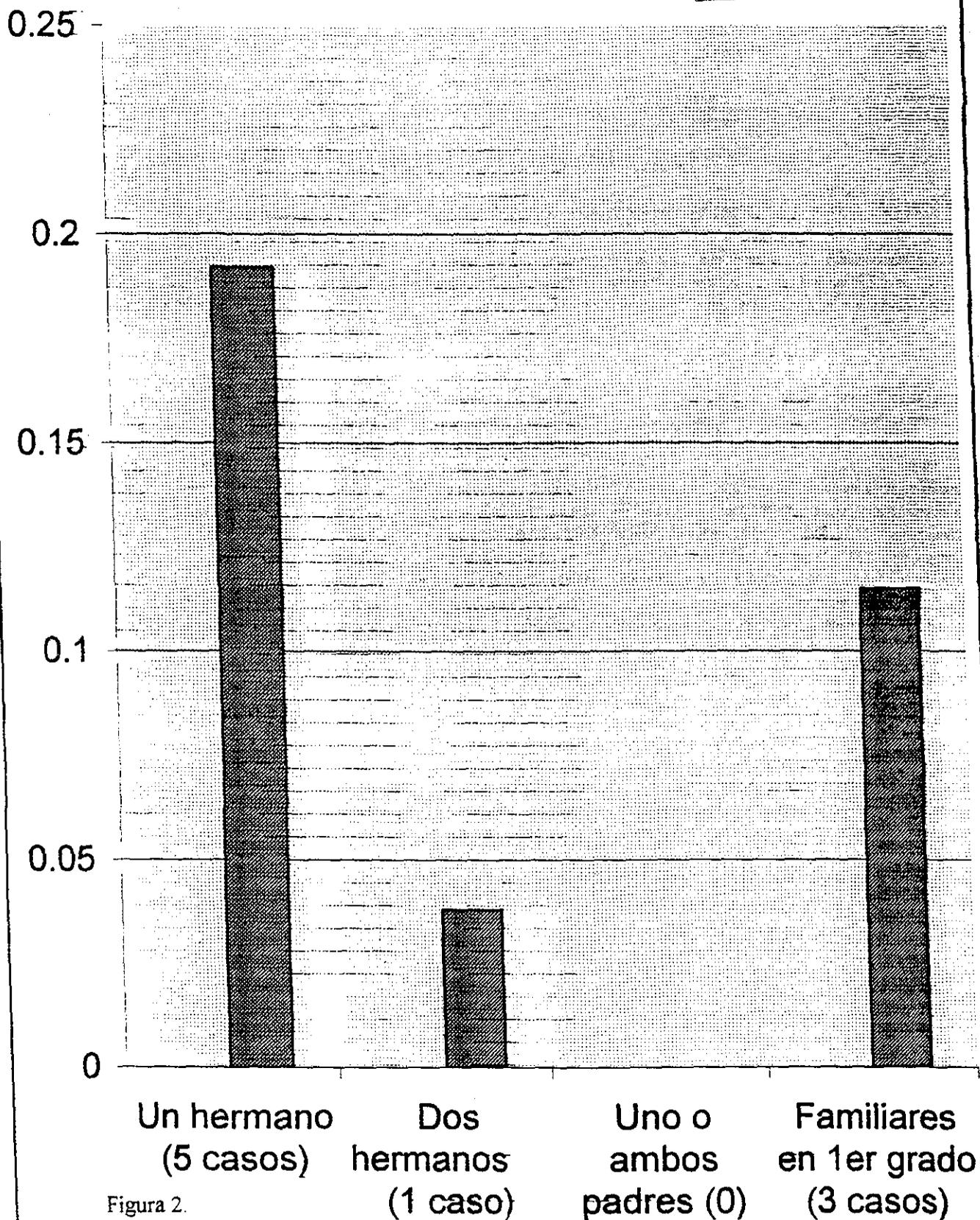


Figura 2.

Complicaciones obstétricas más frecuentes encontradas en embarazos de pacientes esquizofrénicos

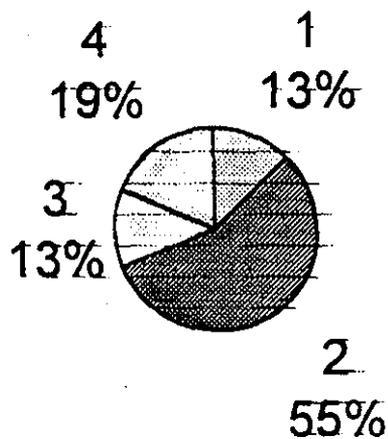


Figura 3. Quince madres de los pacientes estudiados las presentaron, de las cuales fueron Infecciones virales 2 casos. Amenaza de aborto 9. Amenaza de parto prematuro 2 y en dos de ellas se utilizó fórceps.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FAMILIAR QUE PROPORCIONO LA INFORMACIÓN	
MADRE	14
PADRE	2
AMBOS	3
OTROS	7

* Hermanos, primos.

Figura 4. Los factor de sesgo más importantes fueron la fuente de información, que solo en 14 pacientes fue la madre y la falta de información de aspectos clínicos de los informantes.

Complicaciones perinatales mas frecuentes encontradas en embarazos de pacientes esquizofrénicos

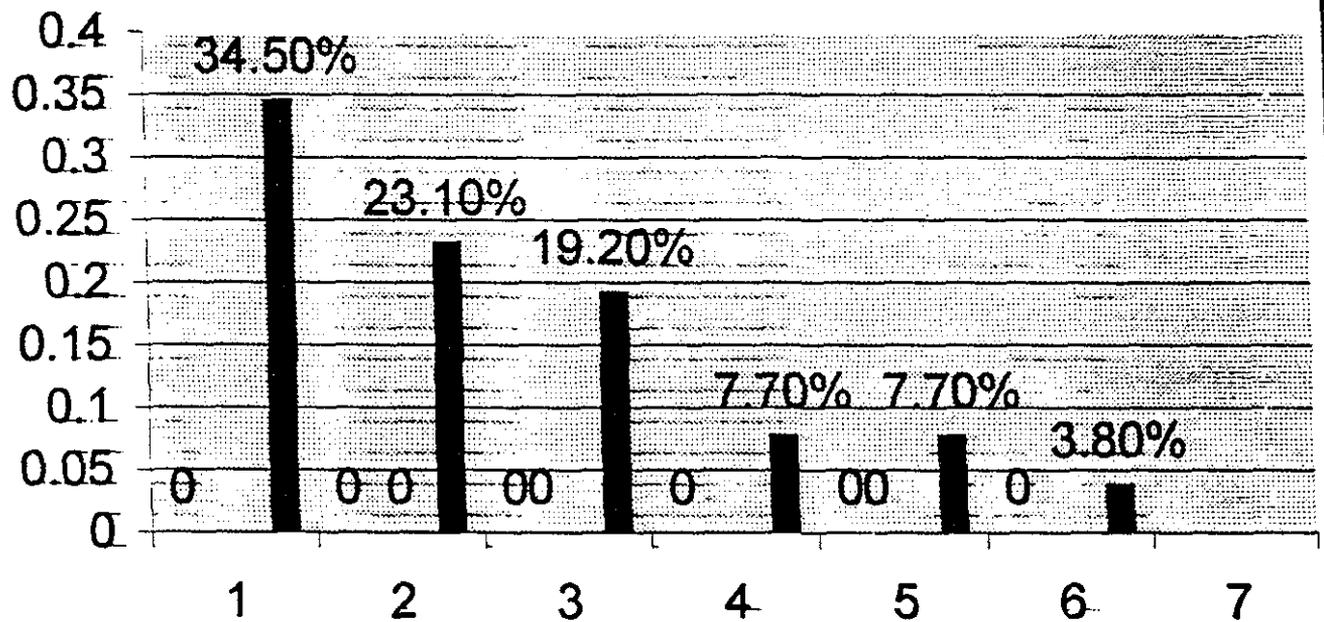


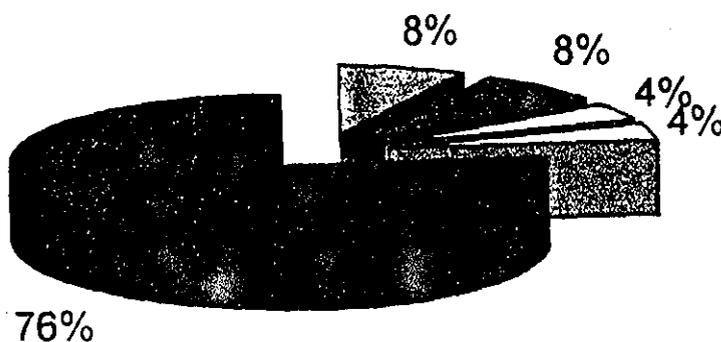
Figura 5.

CAUSA	Casos	CAUSA	Casos
1) Trabajo de parto prolongado	9	2) Anestesia General durante el parto	6
3) Sufrimiento fetal agudo	5	4) Hipoxia Neonatal	2
5) Prematurez	2	6) Circular de cordón	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OTROS DIAGNOSTICOS PSIQUIATRICOS EN LA FAMILIA

- Trast. Afectivo
- Epilepsia
- Consumo sustancias
- Diagnósticos psiquiátricos diferentes
- Sin antecedente



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- MEEHL PE. Schizotaxia, schizotypy, schizofrenia. Am Psychol 1962;17:827-838.
- 2.- GOTTESMAN II. Schizophrenia genesis: the origin of madness. New York:1991.
- 3.- MEEL PE. Schizotaxia revisited. Arch Gen Psychiatry 1989;46:935-944.
- 4.- PULVER AE, KARAYIORGOU M, WOLYNEIC P et al. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia on chromosome 22q12-q13.1. Part 1. Am J med Genet Neuropsychiatr Genet 1994;54:36-43.
- 5.- Schizophrenia Linkage Collaborative Group for Chromosomes 3, 6, and 8. Additional support for schizophrenia linkage on chromosomes 6 and 8: a multicenter study. Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet 1996;67:580-594.
- 6.- Tsuang M. Schizophrenias' s Link to Obstetrical Complications Again debated. Clin Psych News 1999;27:711-729.
- 7.- KEITH L. MOORE. Embriología Clínica, InteraM;1979. 2ª Ed.125-147.
- 8.- Seidman LJ. The Neuropsychology of Schizophrenia: a neurodevelopmental and case study aproach. J Neuropsychiatry 1990;2:301-312.
- 9.- GOLDMAN-RAKIC PS. More clues to 'latent' schizophrenia point to developmental origins. Am J Psychiatry 1995;152:1701-1703.
- 10.-BOGERTS B. Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. Schizophr Bull 1993;19:431-445.
- 11.- SHENTON ME, Wible CG, McCarley RW. A review of magnetic resonance imaging studies of brain abnormalities in schizophrenia. In: KRISHNAN KRR, DORAISWAMY PM, ed Brain imaging in clinical psychiatry. New York: Marcel Dekker, Inc., 1997;297-380.

- 12.- LIPSKA BK, WEINBERGER DR. Cortical Regulation of the mesolimbic dopamine system: implications for schizophrenia. In Kalivas PW, Barnes CD, ed. *Limbic motor circuits and neuropsychiatry*. Boca raton, FL: CRS Press, 1993:329-349.
- 13.- LIPSKA BK, WEINBERGER DR. Delayed effects of neonatal hippocampal damage stereotypic behaviors in the rat. *Dev Brain Res* 1993; 75:213-222.
- 14.- WEINBERG DR. Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder: a review of the concept. In Hirsch SR, WEINBERG DR ed. *Schizophrenia*. London: Blackwood press, 1994;293-323.
- 15.- WEINBERG DR. Neurodevelopmental perspectives on schizophrenia. In: BLOOM FE, KUPFER DJ, ed. New York: Raven press, 1995:1171-1183.
- 16.- COYLE J. The Glutamatergic dysfunction hipotesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 1996;3:241-253.
- 17.- WYATT RJ. Early intervention for schizophrenia. Can the course of the illness be altered? *Biol Psychiatry*;1995;38:1-3.
- 18.- McGLASHAN TH, JOHANESSEN JO. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr bull* 1996;22:201-222.
- 19.- ERLNMEYER-KIMLING L, CORNBLATT BA. Sumary of attentional findings in the New York Hi Risk Proyect. *J Psichiat Res* 1992;26:405-426.
- 20.- ASARNOW JR, GLODSTEIN MJ. Schizophrenia during aolescence and early adulthood: a developmental perspective on risk research. *Psychol rev* 1986;6:211-235.
- 21.- LIFSHITZ M, KUGELMASS S, KAROV M. Perceptual-motor and memory performance of hi risk children. *Schizophr bull* 1987;11:74-84.
- 22.- MARCUS J, HANS SL, NAGLER S. Review of the israeli infante development study. *Schizophr bull* 1987; 13:425-438.
- 23.- DWORKIN RH, CORNBLATT BA. Childhood precursors on affective vs social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophr bull* 1993;19:563-567.
- 24.- DWORKIN RH, CORNBLATT BA, ERLNMEYER-KIMLING L. Social competence deficits in adolescents at risk of schizophrenia. *J Nerve Ment Dis* 1994;182:103-108.
- 25.- FISH B, MARCUSJ, HANS SL. Infants at risk for schizophrenia: Sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandysmaduration in the Jerusalem infant development study. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:221-235.

- 26.- OLIN ScS, MENDICK SA. Risk factor of psychosis: Identifyin vulnerable population .
premorbidly. Schizophr bull 1996;22:223-240.
- 27.- WALKER EF, LEWINE RJ. Prediction of adult onset schizophrenia from childhood home
movies of the parents. Am J. Psychiatry 1990;147:1052-1056.
- 28.- WALKER EF, DIFORIO D, BAUM K. Developmental neuropatology and the precursors of
schizophrenia. Act Psychiatr Scand 1999;99:12-19.
- 29.- CULLINAN WE, HERMAN JP, WATSON SJ. A neuroanatomy of stress. Neurobiological
and clinical consecuenses of stress: from normal adaptation to PTSD. Philadelphia, PA:
Lippincot-Raven publishers. 1995:3-25.
- 30.- TSUANG MT, FARAONE SV. The concept of target features in schizophrenia research.
Act Psychiatr Scand 1999;99 (supl 395) 2-11.
- 31.- PARNAS J. From predisposition to psychosis: progression of symptoms in schizophrenia.
Act Psychiatr Scand 1999;99 (supl 395) 20-29.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA