



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE

**FACTORES DE RIESGO PEDIÁTRICOS Y GINECOBSTÉTRICOS PARA EL
DESARROLLO DE ESQUIZOFRENIA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS
P R E S E N T A

RAÚL IVÁN ESCAMILLA OROZCO

TUTOR: GERARDO HEINZE MARTIN
CO-TUTOR: DRA. ANA FRESÁN ORELLANA

MÉXICO, D.F.



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.

Índice temático

1.- Resumen	6
2.- Abstract	7
3.- Introducción	8
4.- Antecedentes	11
4.1. Definición de factor de riesgo	11
4.2 Factores de riesgo para esquizofrenia	12
4.2.1 Factores genéticos	13
4.2.1.1 Estudios en familias	13
4.2.1.2 Estudios en gemelos	14
4.2.1.3 Estudios de adopción	14
4.2.1.4 Estudios de asociación	16
4.2.1.5 Estudios de ligamiento	17
4.2.2 Factores ambientales	19
4.2.2.1 Género	19
4.2.2.2 Factores étnicos y raciales	20
4.2.2.3 Estación del año al nacimiento	21
4.2.2.4 Edad paterna	22
4.2.2.5 Clase social	23
4.2.2.6 Inmigración	24
4.2.2.7 Eventos estresantes	24
4.2.2.8 Urbanización	26
4.2.2.9 Traumatismo craneo-encefálico	26
4.2.2.10 Crisis convulsivas	29
4.2.2.11 Factores de riesgo prenatales y perinatales	31
4.2.2.11.1 Estrés prenatal	31
4.2.2.11.2 Exposición a infecciones	32

4.2.2.11.3 Complicaciones obstétricas	35
5.- Justificación	38
6. Planteamiento del problema	39
7.- Objetivos	40
7.1 Objetivo General	40
7.2 Objetivos Específicos	40
8.- Hipótesis	40
8.1 Hipótesis General	40
8.2 Hipótesis Específicas	41
9.- Material y Métodos	42
9.1 Diseño del estudio	42
9.2 Población	42
9.3 Criterios de Inclusión	42
9.4 Criterios de Exclusión	43
9.5 Definición conceptual y operacional de las variables del estudio	44
9.6 Descripción de las escalas e instrumentos de medición	53
10.- Procedimiento	58
11.- Análisis Estadístico	59
12.- Consideraciones Éticas	59

13.- Resultados	60
13.1 Características demográficas y clínicas de la muestra	60
13.2 Antecedentes pediátricos y características del nacimiento	62
13.3 Complicaciones obstétricas	63
13.4 Características relacionadas con el parto	65
13.5 Modelo de regresión para la predicción de esquizofrenia	66
14.- Discusión	69
15.- Conclusiones, recomendaciones y propuestas para investigaciones futuras	75
17.- Anexos	78
17.1 Carta de consentimiento informado	78
16.- Bibliografía	79

1.- RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno mental que afecta en forma notable el funcionamiento psicosocial del individuo que la padece. Uno de los factores de riesgo de mayor peso para el desarrollo del trastorno se relaciona con el grado de proximidad biológica. A pesar de esto, se ha probado en los gemelos idénticos –que comparten el 100% del material genético- una ausencia del 100% de concordancia para esquizofrenia, lo cual ha sugerido la influencia de otros factores de tipo medioambiental o epigenéticos que no han sido caracterizados del todo, mismos que podrían tener un papel relevante en la etiología del trastorno, motivo de este trabajo, por ejemplo, los vinculados a la fase del neurodesarrollo.

Método. Estudio de tipo transversal de casos y controles, que exploró si ciertas condiciones perinatales, pediátricas o neurológicas específicas (crisis convulsivas, trauma craneal, etc) implican factores de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia. Se incluyeron a un total de 100 pacientes con esquizofrenia y 100 personas que aceptaron participar en el estudio como controles sanos (hermanos de los pacientes con esquizofrenia, en los cuales se excluyó la presencia de diagnóstico principal en eje1). A las madres de todos los sujetos se les aplicó la Escala de Criterios Diagnósticos en Investigación para Historia Familiar y la Escala de Lewis para evaluar Complicaciones Obstétricas.

Resultados. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a condiciones obstétricas, pediátricas y neurológicas; siendo el grupo de pacientes con esquizofrenia el que presentó éstas complicaciones con mayor frecuencia. El contar con antecedentes de traumatismo craneal, crisis convulsivas durante la infancia temprana, un nacimiento anormal o el empleo de maniobras de reanimación fueron factores de riesgo significativos para el desarrollo de esquizofrenia.

Conclusiones. Es necesaria la combinación de diferentes disciplinas y aproximaciones para elucidar los mecanismos subyacentes a estas asociaciones, así como para establecer medidas preventivas acordes y efectivas para disminuir la prevalencia de este trastorno.

El desarrollo e implementación de estrategias óptimas para el registro de eventos importantes durante el embarazo, el parto y la infancia temprana son esenciales para la identificación de sujetos en riesgo para presentar esquizofrenia.

Palabras clave. Esquizofrenia, complicaciones obstétricas, factores de riesgo pediátricos, perinatales

2.- ABSTRACT

Schizophrenia is a mental disorder that affects in a significant degree the general psychosocial functioning of the patient. One of the major risk factors related to the development of the disorder is biological proximity. Nevertheless, it has been proved that identical twins -sharing 100% of genetics- do not show a 100% of concordance for schizophrenia, which suggests that other environmental or epigenetic factors that are not well enough characterized, could have a determinant role in the etiology of the disorder during the neurodevelopment phase.

Method. This was a cross-sectional case-control study that explored if perinatal, pediatric, and some neurological conditions (seizures on early childhood, cranial traumatism) were risk factors for the development of schizophrenia. A total of 100 hundred patients with schizophrenia and 100 matched control subjects were recruited. Control subjects were siblings of patients without Axis I diagnosis. The Family History-Research Diagnostic Criteria and the Obstetric Complication Scale of Lewis were applied to all subjects.

Results. Significant differences emerged between groups in terms of obstetric, pediatric and neurological conditions, where patients with schizophrenia exhibited more frequent complications. Cranial traumatism and seizures during childhood, abnormal childbirth and reanimation were significant risk factors for the development of schizophrenia.

Conclusions.

A combination of diverse disciplines and approaches will be needed to elucidate the mechanisms underlying these associations in order to establish preventive measures in the development of schizophrenia.

The development and implementation of optimal strategies for recording important events during pregnancy, delivery and early childhood are needed to identify subjects at risk for schizophrenia.

Key words

Schizophrenia, obstetric complications, perinatal, pediatric, risk factors.

3.- INTRODUCCIÓN.

La esquizofrenia es una enfermedad mental seria que suele ser incapacitante, pues afecta gran parte del funcionamiento psicosocial del individuo, quien aún recibiendo un tratamiento óptimo puede no recuperar el nivel de desempeño previo. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, actualmente se encuentra dentro de las primeras diez causas de discapacidad a nivel mundial (dentro de los trastornos mentales ocupa actualmente el tercer lugar).¹

La incidencia del padecimiento en un año ha sido estimada en 0.2/1000/ año², con un rango que varía de 0.11/1000/año a 0.70/1000/año,³ y una prevalencia en un rango de 2.7 a 8.3 en 1000. La prevalencia de la esquizofrenia se mantiene en forma relativa y uniforme a nivel mundial. En México, Caraveo y cols.⁴ encontraron que, de acuerdo a los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), los trastornos esquizofrénicos están presentes entre el 1 y el 2% de la población mexicana. Warner y Girolamo⁵, en una extensa revisión utilizando los criterios de la CIE-10 o del DSM-IV reportan una incidencia anual, mundial y corregida por edad, de 10 a 40 casos nuevos por cada 100,000 habitantes.

Es un trastorno mental que actualmente no cuenta con ningún tipo de “cura”, por lo tanto solamente se alcanza la remisión (en el mejor de los casos). El término recuperación es controversial y aún está muy lejos de ser definido de acuerdo a múltiples discusiones a nivel de foros internacionales⁶.

El uso de medicamentos antipsicóticos permite que se logre control de este trastorno, pero éste es solo parcial en gran parte de los casos. La causa de discapacidad a largo plazo obedece principalmente a los síntomas negativos y cognoscitivos dentro del espectro de enfermedad.

La edad de inicio de la esquizofrenia difiere entre los hombres y las mujeres, siendo los varones quienes inician de forma más temprana; el pico de incidencia se encuentra entre los 15 y 24 años de edad. McGrath y colaboradores⁷ realizaron una revisión de la incidencia de la esquizofrenia y la influencia que tienen en ella algunos factores como el sexo, estado migratorio y el urbanismo. Los autores tomaron los datos originados de artículos sobre la incidencia de esquizofrenia, publicados entre 1965 a 2001, con un total

de 1458 mediciones. Observaron que la distribución de las tasas fue significativamente mayor en los hombres en comparación a las mujeres, con un índice hombre/mujer de 1:4; así como una mayor proporción de casos en sitios urbanizados que en las áreas rurales o mixtas. Por otro lado, los migrantes mostraron mayores tasas de esquizofrenia en comparación con las personas que nunca habían migrado. Por su parte, Aleman y cols.⁸, reportan una cifra similar en cuanto a la diferencia por sexo para sufrir esquizofrenia, con un promedio de proporción de riesgo de 1.32 (95% IC 1.13, 1.55). Esto con base en los resultados de un meta-análisis que incluyó las publicaciones sobre incidencia de esquizofrenia en el periodo de enero de 1980 a septiembre de 2001.

En promedio los hombres inician a los 18 años y las mujeres a los 25; siendo raro un inicio antes de los 10 años de edad o después de los 40 años. Lo anterior ha sido verificado de forma consistente en una serie muy amplia de investigaciones⁹. Este trastorno afecta al ser humano en la etapa de mayor potencial productivo de su vida.

Un amplio estudio de seguimiento¹⁰, de aproximadamente 37 años de observación, reportó que la mitad de los pacientes tienen un inicio abrupto de la enfermedad, mientras que el resto tiene un período prodrómico de duración variable. Aparentemente, el inicio de los síntomas negativos se da aproximadamente cinco años antes del primer episodio psicótico.

Es bien conocido que los pacientes con esquizofrenia sufren un deterioro social importante¹¹. Uno de los factores que influye de mayor manera sobre la capacidad de adaptación social es el deterioro cognitivo, mismo que ha sido corroborado en diferentes estudios y del cual sabemos su carácter progresivo y de afección en diversas áreas como el coeficiente intelectual, la atención, la memoria y el pensamiento¹². A esto, debemos agregar muchos factores sociales que influyen en el deterioro del paciente como el estigma y el pobre apoyo social que muchos sufren¹³.

También existen diversos estudios que evalúan la carga social, económica y familiar de la esquizofrenia; estos destacan la importancia el tratamiento temprano y adecuado de estos pacientes para evitar que esta carga se acreciente¹⁴. Un estudio encontró que los padres de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia reportan una vida más insatisfactoria, así como una menor calidad de vida y mayor carga percibida¹⁵.

Por otro lado, la carga económica ha sido también estudiada con amplitud, por ejemplo, un estudio llevado a cabo en Canadá reportó un costo en cuidados de salud indirectos y directos de 2.02 billones de dólares canadienses, esto aunado al costo de la morbilidad y el desempleo de los pacientes esquizofrénicos lleva a un costo total de 6.85 billones de dólares canadienses¹⁶. Los estudios realizados en otros lugares muestran por igual costos elevados por causas directas e indirectas de la enfermedad, lo cual conlleva muchas implicaciones relevantes para países en vías de desarrollo como el nuestro¹⁷, en los cuales se destina una cantidad limitada de recursos para el área atención en salud mental.

La esquizofrenia presenta una etiología multifactorial y muy compleja que no ha sido posible elucidar del todo, actualmente no existen medidas específicas para realizar prevención de tipo primario, los esfuerzos en este nivel se encuentran orientados principalmente hacia la detección y tratamiento oportunos, la prevención de recaídas y la implementación de estrategias de rehabilitación y tratamientos psicosociales.

En un intento por establecer estrategias de prevención primaria se han tratado de caracterizar factores que pudieran estar asociados al desarrollo de este trastorno, dentro de los cuales destacan los de tipo biológico; principalmente los genéticos. Actualmente se considera que los factores de riesgo en etapas tempranas del desarrollo pudieran tener un papel determinante, esto es: los factores de riesgo obstétricos y de tipo pediátrico (traumatismo craneoencefálico y epilepsia).

4.- ANTECEDENTES

Una de las áreas importantes en el estudio de la esquizofrenia se dirige hacia la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en personas identificadas como susceptibles a sufrirla. La identificación del padecimiento de forma oportuna puede llevar a tratar desde un inicio a los pacientes y así, intentar disminuir la carga de la enfermedad¹⁸. Se sugiere por otra parte que si bien algunos de los factores (como los genéticos) no son modificables, existen otros que podrían evitarse, sobre todo en los individuos de alto riesgo, tal es el caso del consumo de sustancias, por ejemplo¹⁹.

Se han identificado algunos factores de riesgo que pudieran estar relacionados con el desarrollo de la esquizofrenia. Entre los componentes del medio ambiente que pudieran influir todos aquellos que experimenta el individuo desde su concepción, desarrollo y nacimiento hasta su maduración²⁰. Por esto es importante comprender el concepto de factor de riesgo, de acuerdo a los estudios epidemiológicos.

4.1 DEFINICIÓN DE FACTOR DE RIESGO.

Un factor de riesgo es definido como un aspecto de la conducta personal o el estilo de vida, una exposición ambiental o una característica inherente o adquirida, que con base en la evidencia epidemiológica, se sabe que está asociada a alteraciones de la salud, y que por consiguiente es importante prevenir²¹.

El término riesgo, en su concepto aplicable a la patología, se refiere a la probabilidad de que una persona desarrolle un trastorno posterior a la exposición de factores específicos. El factor de riesgo no necesariamente es la causa de una enfermedad, pero su presencia aumenta la probabilidad de desarrollarla. Es aquí donde los estudios epidemiológicos juegan un papel muy importante al tratar de establecer asociaciones que en última instancia sean de tipo causal²². Entre estos estudios podemos identificar los siguientes de acuerdo al tipo de diseño utilizado:

a) Estudios transversales. Reportan datos descriptivos en un punto determinado del tiempo. Su objetivo es evaluar la frecuencia de la presentación de un factor de riesgo en una población con alta prevalencia del trastorno.

b) Estudios de casos y controles. Compara a casos que presenten el padecimiento con controles y determina si aquéllos que presentan la enfermedad fueron expuestos a un factor de riesgo determinado con una frecuencia diferente que los controles.

c) Estudios de cohortes. Sigue un grupo de sujetos a través del tiempo para determinar si aquéllos expuestos a determinados factores de riesgo presentan una mayor incidencia del trastorno en estudio. Es el estudio ideal para la identificación de factores de riesgo.

Los factores de riesgo pueden ser categorizados de la siguiente forma: 1) factores demográficos (edad, sexo, raza, clase social); 2) factores precipitantes inmediatos (eventos de vida, migración) 3) factores predisponentes de acción prolongada o de inicio en etapas tempranas de la vida (genes, complicaciones perinatales, infecciones).

Un factor de riesgo implica una asociación de eventos, no es determinante de causa única. Para este trabajo se asume que la esquizofrenia es un trastorno etiológicamente multifactorial en el que al menos las variables que se revisan a continuación pudiesen estar implicadas.

4.2 FACTORES DE RIESGO EN ESQUIZOFRENIA.

Se considera que la esquizofrenia es una enfermedad que está determinada por múltiples factores, tanto genéticos como ambientales. La interacción de los factores ambientales puede llevar a ocasionar la enfermedad en individuos genéticamente susceptibles a padecerla²³. Sin embargo, aún existen algunas dudas en relación al peso que pueden tener todos estos factores para que el cuadro clínico se presente ó no.

4.2.1 FACTORES GENÉTICOS.

Desde el punto de vista genético, la esquizofrenia es una enfermedad compleja cuya patogénesis está determinada por un conjunto de genes. Aunque en las últimas dos décadas se han hecho diversos esfuerzos por establecer los alelos de susceptibilidad para sufrir la enfermedad, los éxitos han sido relativamente limitados^{24,25}. Aproximadamente se realizan 150 estudios anuales de asociación genética en esquizofrenia, por lo que los datos son amplios y difíciles de analizar. El trastorno no puede explicarse por un sólo gen o por genética mendeliana. Sin embargo, de todos los factores, la historia familiar de esquizofrenia es lo que confiere mayor riesgo a sufrir la enfermedad, con una razón de momios cercana a 10, siendo este elemento el más fuerte para reforzar la base genética de la esquizofrenia²⁶.

4.2.1.1 Estudios de familias

Los estudios de familia en esquizofrenia iniciaron tiempo atrás, debido a la observación de que en algunas familias era más frecuente que se presentara el trastorno. Entonces las técnicas genéticas no eran tan avanzadas como en la actualidad²⁷. En el año de 1916, se realizó el primer estudio formal, al cual se remiten muchas de las revisiones del tema²⁸, Posteriormente se llevaron a cabo más estudios que tenían ciertas limitaciones metodológicas, como la falta de comparación con controles y el hecho de que los criterios para hacer el diagnóstico de esquizofrenia eran muy amplios.

Con criterios estrictos y unificados se ha observado que el riesgo de sufrir esquizofrenia en los hermanos de sujetos afectados es de aproximadamente 9.2%, mientras que para los padres es de 1.3%²⁹. En una revisión de estudios de familias llevada a cabo por Kendler y cols.³⁰, -bajo los siguientes lineamientos: 1) grupo control normal, 2) evaluación con entrevista psiquiátrica estructurada, 3) evaluación y diagnóstico ciegos; se encontró que el riesgo de morbilidad para esquizofrenia en familiares de controles fue de 0-1.1%, mientras que en familiares de 1er. grado de esquizofrénicos fue de 1.4-6.5%.

4.2.1.2 Estudios en gemelos

Los estudios en gemelos son otra forma de aportar datos al estudio genético de las enfermedades; se basan en la cantidad de información genética que comparten los gemelos. Se sabe que los gemelos monocigotos comparten el 100% de la información genética mientras que los gemelos dicigotos comparten solamente un 50% de esta información. Así mismo, es importante considerar la “concordancia”, que se refiere a que ambos miembros de un par de gemelos se encuentren afectados por la enfermedad. Si la influencia de los genes es importante en la enfermedad entonces la concordancia entre gemelos monocigotos deberá ser mayor que en los gemelos dicigotos³¹. En el área de esquizofrenia se ha observado que la concordancia entre gemelos monocigotos es de aproximadamente 53%, mientras que la concordancia en gemelos dicigotos es de 15%³². Revisiones realizadas por otros autores demuestran resultados similares, con tasas de concordancia de 46% y 14% en gemelos monocigotos y dicigotos, respectivamente³³.

Un estudio realizado con una variante metodológica interesante fue el llevado a cabo por Gottesman y Bertelsen³⁴, en donde se evaluó el riesgo de esquizofrenia en los descendientes de gemelos afectados y no afectados. De acuerdo a la lógica, si el riesgo de sufrir esquizofrenia se tiene pero no se expresa por cuestiones ambientales, este debe persistir en los hijos de gemelos aún cuando no estén afectados por la enfermedad. Es de relevancia entonces la observación de estos autores, quienes encontraron que los hijos de los gemelos no afectados mostraron un riesgo de enfermarse (17.4%) casi idéntico al de los hijos de sus gemelos afectados por la esquizofrenia (16.8%).

4.2.1.3 Estudios de adopción

Los estudios de adopción pueden ayudarnos a establecer la importancia de los factores genéticos en relación a los ambientales. Existen diversos estudios de este tipo en el área de la esquizofrenia, desde el realizado en el año de 1966 por Heston³⁵, quien con una muestra modesta demostró que los hijos de madres esquizofrénicas que fueron adoptados tuvieron un riesgo mayor de sufrir esquizofrenia que los hijos también adoptados de madres sin la

enfermedad. El estudio dio la pauta para realizar más trabajos de este tipo, de los cuales destaca el estudio de Copenhague³⁶, en el que se observa que el 8.7% de los niños adoptados que habían sido separados de sus padres esquizofrénicos habían desarrollado la enfermedad, en comparación a 1.9% de niños adoptados controles. Además, los autores evaluaron la proporción de familiares biológicos con esquizofrenia o sin ella, encontrando que 5.8% de los familiares de los hijos de padres esquizofrénicos tenían la enfermedad, en comparación al 0.9% de los parientes biológicos de los niños adoptados controles.

Por su importancia, este trabajo se ha replicado³⁷. En el grupo de los estudios de adopción se realizó una búsqueda de hijos adoptados con esquizofrenia a través de la evaluación de registros y entrevistas personales aplicadas a familiares biológicos y adoptivos (estudio de casos y controles) y se encontró que la esquizofrenia es más común en familiares biológicos de pacientes afectados que en familiares de controles (8.2% vs. 2.4%).

Por su parte, Gottesman³⁸, después de una revisión de 40 estudios de familias de pacientes con esquizofrenia (nacidos entre 1920 y 1987) concluye que las diferencias en el riesgo para esquizofrenia entre los familiares de diferentes grados están en proporción con la cantidad de genes compartidos con el enfermo, por lo que el riesgo se incrementa en relación al grado de parentesco; esto es: entre más cercano sea el grado de proximidad biológica, mayor será el grado para presentar el trastorno (riesgo mayor para gemelos idénticos, familiares de primer grado).

Dentro de los estudios genéticos, debemos considerar los diferentes tipos de esquizofrenia e incluso los síntomas específicos. En esta línea también se han realizado trabajos. Se ha observado que los subtipos de esquizofrenia pueden afectar el riesgo de enfermarse, como lo demuestran Onstad y cols.³⁹, en un estudio con gemelos que cuenta con la fortaleza metodológica de utilizar registros y evaluaciones psiquiátricas confiables (de acuerdo a criterios del DSM III-R), en el que se observa que la esquizofrenia no paranoide tiene una influencia genética mucho más fuerte que la de la esquizofrenia paranoide.

En cuanto a síntomas específicos del padecimiento, se han estudiado en su relación con la genética; por ejemplo los trastornos del pensamiento fueron evaluados por Kinney y colaboradores⁴⁰ que observaron que estos eran más frecuentes en los probandos

esquizofrénicos y en sus familiares biológicos (aunque no estén afectados por la enfermedad), particularmente en hermanos y medio hermanos. Datos que han sido corroborados en otros trabajos⁴¹, particularmente aquéllos que tratan de establecer la variable neuropsicológica como endofenotipo en esquizofrenia⁴²

4.2.1.4 Estudios de asociación

Otra estrategia para evaluar la influencia genética en una enfermedad, son los estudios de asociación que evalúan la frecuencia de alelos polimórficos marcados en un grupo de individuos afectados y se comparan con un grupo de controles. También es factible “sugerir” a un gen candidato y posteriormente, realizar el estudio de asociación con este gen⁴³. Por ejemplo, se puede postular a los genes del transportador o receptor de dopamina, que se han propuesto como los implicados en la génesis de la esquizofrenia. Dentro de los genes propuestos se encuentran el gen que codifica al receptor D4 de dopamina (DRD4) que está implicado en la vía dopaminérgica, misma de la cual es bien sabido que se encuentra alterada en la enfermedad⁴⁴. Así mismo, se han propuesto el gen SLC6A4 que está implicado en la neurotransmisión serotoninérgica, el gen GABRB2⁴⁵ que codifica para una de las subunidades más abundantes del receptor gabaérgico, mediador de la neurotransmisión inhibitoria, sistema que se ha visto alterado en la corteza prefrontal de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Otro gen propuesto es el DAO, que codifica para la d-amino oxidasa, que modula las señales mediadas por el receptor NMDA. Así mismo, otra serie de genes se han propuesto para la enfermedad, de acuerdo a las vías de neurotransmisión que se han encontrado alteradas en esta entidad.

En el campo de la esquizofrenia se han realizado una gran cantidad de estudios de asociación, con resultados tan diversos que complican el análisis de los datos. Existe de hecho, una base de datos del Foro de Investigación en Esquizofrenia, que compila información a través de la red (www.schizophreniaforum.org). Un meta análisis que toma datos de esta base⁴⁶ y además, incluye datos de la literatura de estudios de asociación basados en familia y en población, incluyó 185 reportes para 12 de los 19 genes candidatos “top” (son llamados genes top a los que tienen el mayor tamaño de efecto, y asociaciones significativas de al menos una de las variantes, según un estudio previo). De los 12 genes

propuestos, se encontraron siete asociaciones alélicas significativas (DAO, DRD4, IL1B, MTHFR, PPP3CC, SLC6A4, y TP53).

4.2.1.5 Estudios de ligamiento

Otra aproximación en el estudio de la genética de la esquizofrenia, son los estudios de ligamiento o “linkage”, que tratan de buscar a genes involucrados con una entidad. La identificación de tal gen se facilita si este co-segrega o está ligado a un marcador polimórfico. Un marcador genético es un rasgo humano medible controlado por un mismo gen, con una localización conocida. Estadísticamente, se considera que un gen está relacionado con la enfermedad cuando la probabilidad de que la co-segregación de marcadores genéticos y la enfermedad, excede a la que podríamos esperar solamente por la casualidad⁴⁷. En ocasiones, también los momios a favor y en contra del ligamiento son comparados con un grado específico de ligamiento y cuando los momios exceden cierto nivel se considera confirmada su relación con la enfermedad. Sin embargo, en los estudios de ligamiento también es importante considerar algunas variables como la forma de transmisión genética y los grados de penetrancia de un gen, factores que en esquizofrenia son aún desconocidos⁴⁸.

Inicialmente, se tenía mucha expectativa en este tipo de estudios, sin embargo, a lo largo del tiempo se ha observado que los estudios no se replican con facilidad y que la variedad en los resultados puede llevar a confusión. Entre los primeros genes involucrados en la esquizofrenia están los encontrados en el cromosoma 5 con base en el hallazgo de que dos miembros de una familia que padecían esquizofrenia, presentaron una anomalía en este sitio. Este hallazgo fue corroborado a través de un estudio de linkage⁴⁹; sin embargo, otros estudios similares no pudieron confirmar este resultado. Esto mismo, ha ocurrido con otras regiones específicas de algún cromosoma que se han implicado en el trastorno, por ejemplo, las regiones 22q 12-13, 6p22-24 y 6q13-26. La región 8p 21-22, también se encontró relacionada con la esquizofrenia en un estudio llevado a cabo por Pulver y colaboradores⁵⁰; sin embargo, al igual que en los casos mencionados previamente, otros estudios posteriores no encontraron asociación entre esta región del cromosoma 8 y la esquizofrenia⁵¹. Existe también alguna evidencia para considerar que las regiones 10p, 15q

y 22q pudieran estar implicadas en la esquizofrenia. La evidencia demostrada para el cromosoma 15q, se realizó en una muestra de Taiwán⁵² en un grupo étnico específico, por lo que no debemos olvidar que cada región cromosomal puede ser diferente entre cada grupo racial. Por otro lado en el cromosoma 22, que contiene a la COMT, se ha encontrado una delección que produce el síndrome velocardiofacial en el cual con frecuencia se presentan psicosis. Debido a esto, se ha tratado de relacionar específicamente a la región 22q11 en la etiología de la psicosis. Existe una serie de estudios que relacionan a la COMT con un amplio espectro de trastornos psicóticos, además de otros en forma específica con esquizofrenia⁵³, así como trastornos afectivos. De acuerdo a Hywel y colaboradores⁵⁴, por su función la COMT tiene suficientes elementos para implicarse en la causa de la esquizofrenia; sin embargo, los hallazgos actuales pueden deberse a la casualidad, a cuestiones técnicas, dificultades metodológicas o de implementación de los estudios que reflejen la existencia de un relación entre múltiples variantes funcionales con un tamaño de efecto pequeño, los marcadores genéticos y un genotipo heterogéneo. Por lo cual, en la actualidad no podemos realizar afirmaciones concluyentes de la relación entre el gen COMT y esquizofrenia.

Un gen candidato atractivo para la susceptibilidad a esquizofrenia es el NOS1AP, del cual se ha observado un incremento en su expresión en muestras *postmortem* de individuos con esquizofrenia. Este gen actúa en la señal de transducción para el complejo receptor del NMDA y su alteración llevaría a una hipofunción del sistema. Existe una revisión reciente que evidencia la relación entre este gen y la susceptibilidad a sufrir esquizofrenia⁵⁵.

Se podrían citar muchos otros genes implicados en la etiología de la esquizofrenia, de los cuales los más importantes son GWAS, NRG1, DTNBP1 o DISC1; sin embargo, la evidencia es sugestiva pero inconcluyente. De acuerdo a Sullivan⁵⁶ se requiere una evaluación comprensiva del trabajo realizado hasta la actualidad, en principio las variaciones genéticas que predisponen o protegen no han sido replicados de forma suficiente. Segundo, la evidencia para una alta cantidad de genes es sugerente pero no concluyente y tercero, el tamaño de muestra puede estar subestimado en la mayoría de los trabajos.

4.2.2 FACTORES AMBIENTALES.

El hecho de que la concordancia de la esquizofrenia en gemelos monocigotos no sea mayor del 50%, muy lejana al 100% hace pensar en que los factores ambientales tienen una importancia fundamental. Sin embargo, determinar qué factor pudiera tener mayor influencia en la enfermedad ciertamente es difícil, ya que las manifestaciones clínicas de la enfermedad empiezan en la adolescencia o adultez temprana, y en este periodo de tiempo el individuo se expone a múltiples factores ambientales, los cuales serán descritos a continuación.

4.2.2.1 Género.

Como se mencionó previamente, los varones aparentemente tienen un riesgo mayor de presentar la enfermedad a lo largo de la vida y un inicio más temprano. Algunos estudios⁵⁷ han sugerido que el hecho de que se reporten más casos de esquizofrenia en hombres podría deberse a un sesgo dado por la edad, el hospital o los criterios diagnósticos. Se ha observado que cuando se aplican criterios más estrictos para hacer el diagnóstico de esquizofrenia, se excluyen a más mujeres que a hombres. Sin embargo, existen estudios realizados con rigor metodológico como el estudio familiar de Roscommon⁵⁸, que incluye un seguimiento de 15 años y entrevistas directamente con los pacientes, en el cual se reporta una diferencia de género, siendo la prevalencia de esquizofrenia de acuerdo a los criterios del DSM-III de 0.54% en los hombres y 0.28% en las mujeres. Por otro lado, se ha visto que los varones afectados presentan una mayor prevalencia de complicaciones perinatales y cambios estructurales a nivel cerebral, al parecer relacionados con un curso más grave e incapacitante de la enfermedad. Sin embargo, los resultados no son consistentes y los estudios presentan limitaciones metodológicas importantes (vg., control de variables socioculturales).⁵⁹

En estudios y revisiones de diferencias por género, los hombres con diagnóstico de esquizofrenia presentan, en comparación con el grupo de mujeres, una mayor gravedad de síntomas negativos, más déficit cognoscitivo y alteraciones estructurales a nivel cerebral

además de otras alteraciones en parámetros neurofisiológicos⁶⁰, lo cual se traduce en implicaciones pronósticas.

Las diferencias por género, con muy probables implicaciones etiopatológicas, se extienden también a diferentes aspectos relativos a la evolución del trastorno, expresándose de diferentes maneras; las mujeres tienen habitualmente una edad de inicio más tardía, un mejor nivel de funcionamiento premórbido, mejor pronóstico general y un aparente perfil de deterioro cognitivo que difiere del observado en los hombres⁶¹. Lo anterior se ha atribuido a factores biológicos, posiblemente de tipo hormonal y también a otros de tipo psicosocial.

4.2.2.2 Factores étnicos y raciales.

Los hallazgos en cuanto a los factores de riesgo étnico y racial son poco consistentes y podrían ser el resultado de fallas en el control de factores de confusión como la clase social, la edad, el sexo y el estado migratorio. La mayoría de los estudios no muestran un grado satisfactorio de validez en los métodos diagnósticos para los diferentes grupos étnicos y localidades.⁶² Para determinar el estado étnico se toma en cuenta el grupo étnico de pertenencia, el país de origen y la religión. Una amplia revisión llevada a cabo por Eaton y colaboradores⁶³ propone que no es el país de origen en sí un factor de riesgo, sino una dificultad en la planeación de vida que sufren los inmigrantes, lo que evoca estrés y produce una desventaja étnica, que finalmente predispone a sufrir la enfermedad. Se ha propuesto que el grupo étnico en sí mismo pudiera ser un factor importante porque “la biología” es diferente entre los diversos grupos raciales; sin embargo, las diferencias raciales también condicionan diferencias socioculturales que podrían ser el origen de los hallazgos epidemiológicos. Se ha visto, por ejemplo, que no existe una diferencia en la prevalencia de esquizofrenia entre afroamericanos y caucásicos, en los Estados Unidos, aunque algunos estudios reportan un mayor riesgo en el primer grupo, tenemos que considerar algunos otros factores como el hecho de que al ser parte de un grupo minoritario en este país, las madres sufren con mayor frecuencia de desnutrición o problemas perinatales⁶⁴.

4.2.2.3 Estación del año al nacimiento.

Una proporción importante de pacientes con esquizofrenia nace durante los meses del invierno. Las explicaciones propuestas sugieren la presencia de un factor deletéreo de tipo ambiental durante el invierno (temperatura, deficiencias nutricionales, agentes infecciosos), también se propone que el segundo trimestre del embarazo coincide con un pico en la presentación de casos de influenza que podrían afectar al producto⁶⁵. Por otro lado, en un análisis de los datos de 561 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (CIE-9) realizado por O'Callaghan⁶⁶ y cols. se encontró que los pacientes sin antecedentes heredo-familiares de algún trastorno psiquiátrico dentro del espectro de la esquizofrenia presentaron una mayor probabilidad de haber nacido en el invierno que aquéllos con un familiar de 1er. grado afectado con esquizofrenia. En contraste, aquellos pacientes con al menos un familiar de primer grado con esquizofrenia mostraron un exceso de nacimientos en primavera (39%). Por lo tanto, se sugiere que la estación del año para el nacimiento pudiera tener un rol más importante para la presentación del trastorno no familiar.

Considerando una de las hipótesis propuestas, y basándose en hallazgos neuropatológicos, Beckmann⁶⁷, sugiere una relación causal entre la interrupción de la migración celular neuronal en el segundo trimestre de gestación y la esquizofrenia. Por su parte, Rakic⁶⁸ añade que la interrupción de la migración neuronal puede ser causada tanto por factores genéticos como ambientales.

Algunos estudios proponen la clasificación de pacientes con diagnóstico dentro del espectro de la esquizofrenia con base en su nacimiento en la estación de invierno o en una estación diferente, argumentando que presentan diferentes características en términos de síntomas, factores de riesgo, evolución premórbida, alteraciones sensoriales y morfología cerebral; lo anterior con implicaciones a nivel de interacción con el antecedente heredofamiliar de esquizofrenia y en última instancia a nivel de pronóstico (funcionamiento premórbido y posibilidad de alcanzar la remisión)^{69, 70}

Otra de las posibles explicaciones relaciona la estación del nacimiento con otro factor de riesgo: complicaciones obstétricas, sugiriendo que durante los meses de invierno se presenta una mayor probabilidad de que se presenten este tipo de complicaciones en general⁷¹

A pesar de que el incremento en el riesgo originado por la estación de nacimiento no es muy importante⁷², este hallazgo ha sido replicado en algunos estudios, como lo indica una revisión llevada a cabo por Davies y colaboradores⁷³.

4.2.2.4 Edad paterna.

Malaspina⁷⁴ y cols. partiendo de la premisa de que las mutaciones nuevas pudieran jugar un papel en la vulnerabilidad para desarrollar esquizofrenia y esperando observar una relación entre esquizofrenia y edad paterna avanzada, realizaron un estudio utilizando las bases de datos nacionales de la población y de enfermedades psiquiátricas de Israel (total 87,906 datos analizados). Se sugiere que el padre podría ser quien introduce esta mutación; equiparando a la esquizofrenia con otro tipo de enfermedades estructurales en las cuales el papel de éste se encuentra muy bien definido. Las categorías de edad paterna y materna se estratificaron en grupos de edades al tomar como referencia la edad de 20 años. Los resultados fueron los siguientes: las incidencias acumuladas de esquizofrenia estimadas a los 25, 30 y 34 años fueron de 6.1, 8.4 y 9.6/ 1000 respectivamente.

En relación a la edad paterna a partir de los 35 años, el riesgo se incrementó paulatinamente, siendo más significativo en el grupo de 45-49 años con un riesgo de 2.02 (IC 95% 1.17-3.51) y el grupo mayor de 55 años con 2.96 (IC 95% 1.6-5.47). En otro estudio⁷⁵ basado en un corte de una población Sueca, en el cual se ajustaron las siguientes variables: exposición temprana a factores durante el nacimiento, nivel socioeconómico, antecedentes familiares para el desarrollo de psicosis y muerte parental temprana, se encontró que para cada 10 años de incremento en la edad paterna el riesgo fue de 1.47 (IC 95% 1.23-1.76) para esquizofrenia. Esta asociación estuvo presente en todos aquellos casos sin historia familiar del trastorno, pero tampoco fue más consistente en aquéllos que si contaban con ella. Esta observación da sustento a la hipótesis de que ciertas mutaciones de nuevas pudieran ser la causa de la presentación de la enfermedad en sujetos sin antecedentes.

Este factor de riesgo ha sido controversial y poco consistente, por lo que no ha sido posible de replicar, principalmente en países en vías de desarrollo, contando con datos que parten principalmente de la observación empírica.

4.2.2.5 Clase social.

La prevalencia y el número de casos nuevos de esquizofrenia se reportan en mayor proporción entre los miembros de estratos socioeconómicos bajos. Actualmente hay dos explicaciones propuestas: la teoría de la causalidad social (las condiciones del medio ambiente como causantes de la enfermedad) y la teoría de la selección social (el estrato socioeconómico bajo como consecuencia de la enfermedad)⁷⁶. Se ha propuesto que los hallazgos en algunos estudios de inmigración o urbanización, podrían tener como denominador común la “derrota” o desventaja social, definida como una posición subordinada o un “estatus” fuera o no incluido. Esta hipótesis está acorde con las observaciones de que la esquizofrenia es más común en los inmigrantes pobres o discriminados, así como en grupos minoritarios⁷⁷.

Una hipótesis reciente, de gran interés, propone que las desventajas sociales pueden llevar a sensibilizar al sistema dopaminérgico mesolímbico, que se sabe es un sistema implicado en la patogenia de la esquizofrenia. Esta propuesta tiene una base teórica que puede revisarse en el trabajo de Selten y Cantor-Graae⁷⁸; encontrando cabida en el modelo de diátesis-estrés en el cual estímulos persistentes en un sujeto vulnerable desde el punto de vista biológico provocan una especie de sensibilización en el sistema dopaminérgico, condicionando la aparición de un desequilibrio, aún y cuando el estímulo inmediato anterior (atribuido como desencadenante) sea relativamente menor; sin embargo, aún es difícil comprobar esto ya que se requieren estudios de largo seguimiento para poder probar esta hipótesis y asumir que la clase social es una condicionante para sufrir esquizofrenia.

4.2.2.6 Inmigración.

Una prevalencia más elevada que en la población general⁷⁹ se ha reportado en el grupo de inmigrantes; esto pudiera deberse a la selección (el paciente con esquizofrenia es más susceptible de separarse de su familia), la falla en el control de variables demográficas o la falta de comparación con un grupo control adecuado.⁸⁰ Los estudios de casos y controles que han sido realizados en este apartado presentan muchas limitaciones metodológicas, principalmente en lo referente al control de los factores de confusión. Aunque se han reportado mayores tasas de esquizofrenia en inmigrantes, investigaciones actuales han tomado interés en estudiar a las segundas generaciones de inmigrantes. Se ha observado un incremento en el riesgo para sufrir psicosis en la segunda generación de inmigrantes en comparación a la primer generación (RR 4.5 vs 2.7)⁸¹. Análisis posteriores, revelaron que el tamaño del efecto es mayor en inmigrantes que van desde un país de bajo nivel socioeconómico a otro de alto nivel; así mismo, el riesgo se ve incrementado en inmigrantes provenientes de países cuya mayor población es negra. Por ejemplo, un estudio realizado en Holanda, observó que el riesgo de sufrir esquizofrenia en una segunda generación de inmigrantes de Marruecos era 6.8 veces mayor que el riesgo de individuos alemanes⁸². Estos estudios han llevado a considerar la importancia que tienen los eventos estresantes y las desventajas sociales en el riesgo de sufrir esquizofrenia, sin embargo, si bien pudieran ser la causa principal representan una variable confusora al momento de realizar estudios epidemiológicos que evalúen el factor racial o la inmigración como factores de riesgo de la enfermedad.

4.2.2.7 Eventos estresantes.

Se sabe que la sensibilidad al estrés puede ser crítica en el inicio o en las recaídas de la esquizofrenia. El sustento biológico para esto radica en la influencia conocida que tiene el estrés principalmente sobre los sistemas de neurotransmisión gabaérgicos y dopaminérgicos⁸³, pero también sobre el sistema de transmisión serotoninérgica. El estresor puede desencadenar el trastorno psicótico a una edad más temprana en una persona susceptible. En diversos estudios se sostiene que el maltrato físico o mental en los niños

puede ser de impacto en los trastornos psiquiátricos; sin embargo, en el caso de la esquizofrenia existen pocos datos al respecto. No obstante, se ha observado por ejemplo, que los pacientes con esquizofrenia que sufrieron abuso sexual y físico tenían síntomas más graves⁸⁴.

Los resultados de estudios de casos y controles que evalúan el riesgo que confieren los factores estresantes no son muy consistentes y en ocasiones con limitaciones metodológicas por lo que se requieren de investigaciones prospectivas en los que se pueda evaluar la gravedad o intensidad de diferentes estresores en forma individual.⁸⁵ Existe un estudio en el que se incluyeron a 624 adultos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, las variables analizadas en este trabajo fueron el diagnóstico psiquiátrico, eventos adversos en la infancia, problemas psiquiátricos, abuso de sustancias, salud física y funcionamiento social, que fueron registradas con auto-reportes estructurados. Se encontró que el 18% reportó un solo evento adverso, mientras que el 46% habían experimentado tres o más eventos adversos durante su infancia. Dentro de los eventos adversos que se encontraron en este trabajo, en orden de frecuencia podemos mencionar: abuso físico, violencia doméstica, cuidados por personas ajenas a la familia, separación de los padres o divorcio, abuso sexual, enfermedad mental de uno de los padres o muerte de uno de ellos⁸⁶.

Por su parte, Weber y colaboradores⁸⁷, realizaron un trabajo en el cual incluyeron a una serie de pacientes con diferentes trastornos psiquiátricos a los cuales les aplican instrumentos para evaluar la presencia de eventos estresantes durante la infancia. Al comparar a los pacientes de acuerdo al diagnóstico, encontraron una relación causal para trastornos depresivos y de la personalidad, pero no para esquizofrenia. Por otro lado, existe una revisión importante acerca de la relación entre trauma en la infancia y trastornos psicóticos en la vida adulta, que analiza la dificultad para definir trauma, ya que esto puede diferir en muchos casos siendo importante el tiempo de exposición al evento, el número de ocasiones y la intensidad de éste. Así mismo, cuestiona el cómo determinar si una persona que tiene experiencias psicóticas puede diferenciar el impacto en la memoria y tener sesgos de recuerdo. Debido a todas las complicaciones metodológicas que han tenido los estudios al respecto, los autores concluyen que es aún prematuro asumir una relación directa entre los eventos estresantes durante la infancia y la presencia de esquizofrenia⁸⁸.

4.2.2.8 Urbanización.

Urbano. Relativo a la ciudad.

Urbanización. Transformación de una tierra rural para el uso urbano sobre la influencia de presiones económicas, demográficas y espaciales de un centro urbano. (www.glosario.net)

Un estudio de una cohorte en Suecia compuesta por 696,025 individuos (nacidos entre 1973-1980) con seguimiento hasta la edad de 16 años y por cerca de 8 a 9 años reportó que el nacimiento en un lugar urbano incrementa el riesgo para esquizofrenia y otras psicosis no afectivas⁸⁹.

De acuerdo a la Encuesta de Salud Mental y Estudio de Incidencia en los Países Bajos a mayor nivel de urbanización mayor riesgo de que se presente psicosis en los pacientes y sus familiares. Un diagnóstico de trastorno psicótico en el paciente de acuerdo al DSMIII-R y un antecedente heredo-familiar de psicosis definida en forma amplia o estrecha fueron más comunes en áreas progresivamente urbanizadas.⁹⁰

Un meta-análisis⁹¹ en el que se examina la tasa de esquizofrenia en población urbana y población rural, reportó un riesgo relativo de de 1.72 (95% IC, 1.53-1.92) para personas que habitan en el medio urbano. Así mismo, los autores sugieren que la causa está más relacionada con el ambiente urbano como tal, que con la hipótesis de selección que sugiere que los individuos con mayor riesgo tienden a emigrar hacia zonas urbanas.

Es difícil saber cuál es la causa directa de la urbanización en la esquizofrenia, pero se ha propuesto que podrían intervenir factores como la calidad del aire, diferencias en el ambiente cultural, diferencias en las prácticas de nacimiento y alimentación de los bebés⁹² e incluso la presencia de animales ó no en la casa-habitación⁹³.

4.2.2.9 Traumatismo cráneo-encefálico.

Se ha sugerido que el trauma cráneo-encefálico (TCE) pudiera ser un factor de riesgo para sufrir esquizofrenia; este ha sido un factor causal demostrado en forma consistente para el desarrollo de trastorno psicóticos secundarios a condición médica, actualmente se cuentan con algunos reportes de caso y pocos estudios controlados que apoyen esta hipótesis.

El trastorno conocido como Psicosis Esquizofrenia-Like emergente posterior a traumatismo craneoencefálico es relativamente raro y por lo tanto muy poco estudiado⁹⁴.

Dentro de las características mejor conocidas que pudieran estar asociadas al desarrollo de psicosis se encuentran las siguientes: lesiones en el hemisferio izquierdo, traumatismo craneal cerrado y pérdida del estado de alerta mayor a 24 hrs. El riesgo más alto se presenta para los pacientes que presentan trauma de grado moderado a severo, involucrando lesiones en lóbulos frontal y temporal⁹⁵.

Existe poca información en general con respecto a la presentación de traumatismo craneoencefálico y el incremento en el riesgo para el desarrollo de esquizofrenia, la mayoría de los datos consisten en series de casos y los pocos estudios controlados que existen obtienen su información en forma retrospectiva, carecen de grupos de control adecuados o no especifican el tipo de traumatismo.

Existe un trabajo con una muestra amplia (5179 hombres y 3109 mujeres con esquizofrenia vs 51790 hombres y 31090 mujeres controles sanos) que evaluó la presencia de TCE en pacientes con esquizofrenia antes de su primer admisión hospitalaria. Los autores no encontraron una mayor frecuencia de TCE en los hombres esquizofrénicos en comparación a sus controles, aunque la contusión cerebral sí era más común en mujeres con esquizofrenia que en sus controles sanos. De acuerdo a la interpretación de los autores, con sus resultados no es posible asumir que el TCE esté implicado en la etiología de la esquizofrenia y quizá sea un factor importante solamente en un número limitado de casos⁹⁶.

El fenotipo de trastornos dentro del espectro de la esquizofrenia y su relación con traumatismo craneal en la infancia ha sido poco estudiado en general, tomando esta afirmación como punto de partida se evaluó la prevalencia y gravedad de síntomas positivos, negativos y cognitivos en un grupo de sujetos con diagnóstico dentro del espectro esquizofrenia (n=65), con y sin antecedente de traumatismo, en el cual sus familiares de primer grado se eligieron como respectivos controles (n=102). Encontraron que los pacientes con el este antecedente presentaron menor gravedad en cuanto a la presentación de síntomas negativos. En cuanto al grupo de comparación se encontró una mayor prevalencia de antecedente de traumatismo en el grupo de casos en relación al grupo control.⁹⁷

Otros autores han encontrado resultados contradictorios, reportando una asociación más fuerte de este antecedente con trastornos dentro del espectro “amplio” de la esquizofrenia⁹⁸.

Por otro lado, Malik y colaboradores⁹⁹ realizaron un estudio retrospectivo en el cual evaluaron a un grupo de sujetos con esquizofrenia y a sus hermanos sanos. Los autores compararon la historia de TCE en estos sujetos, con una definición precisa de gravedad del trauma y encontraron que los sujetos que sufrían la enfermedad tenían con mayor frecuencia antecedentes de contusión cerebral moderada durante la infancia que sus hermanos sin esquizofrenia. Además, en aquellos con historia de TCE la edad de inicio del padecimiento era significativamente menor, en comparación a sujetos sin historia de TCE. La contusión cerebral ocurrió en promedio 20 años previos al inicio de la sintomatología. Con estos resultados los autores concluyen que en individuos con predisposición genética la contusión cerebral juega un papel importante en el inicio de los síntomas de la esquizofrenia.

Un estudio de tipo transversal que contempló la revisión del registro de nacimientos de Suecia entre 1973 y 1980, trató de encontrar una asociación con la variable de traumatismo craneal en 785,051 individuos; reportando que después de la presentación este antecedente se incrementó en forma leve el riesgo para psicosis (OR 1.37, IC 1.14-1.66) pero no para esquizofrenia; sin encontrar algún tipo de asociación con la edad de presentación o el antecedente heredofamiliar de psicosis.¹⁰⁰

Argumentos a favor del antecedente de TCE como factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia: la hipótesis colinérgica es una de las implicadas en los cambios que aparecen después de la presentación de un TCE; evidencia neuropatológica, farmacológica y electrofisiológica sustentan alteraciones en la atención, concentración y funciones ejecutivas. La hipótesis colinérgica se encuentra vinculada con el desarrollo de esquizofrenia, principalmente con el síndrome de deterioro cognoscitivo. Muchas alteraciones a nivel de neurotransmisores, en forma inmediata después de un traumatismo craneal son similares a aquéllas que se presentan en la esquizofrenia. Las fibras nerviosas de tipo colinérgico son muy frágiles de manera general y de manera habitual se presenta una reducción en la reserva de acetilcolina a nivel central después de la presentación de un traumatismo severo.

La transmisión colinérgica puede ser estudiada a través de parámetros electrofisiológicos como los potenciales auditivos evocados (p50). Se puede observar una alteración en este parámetro, tanto en pacientes con deterioro cognoscitivo después de un

trauma craneal (que puede llegar a normalizarse con la administración de agonistas colinérgicos) como en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, en parte relacionado con una disminución en la densidad de los receptores alfa 7 nicotínicos, responsables del filtrado sensorial que realiza el lóbulo frontal. Otro tipo de estudios, posmortem han descrito una disminución de la actividad de la acetilcolin transferasa en la corteza parietal, además de una densidad menor de receptores nicotínicos M1 y M4 en el lóbulo frontal (en relación con un mayor deterioro cognoscitivo); en forma adicional se hace describe una menor cantidad de receptores M3 en la corteza frontal y su asociación a una mayor severidad de síntomas positivos.¹⁰¹

La presentación clínica de una psicosis secundaria a una condición médica se sobrepone en forma importante a esquizofrenia, consistiendo en un componente importante de síntomas positivos, así como una ausencia de síntomas negativos. El inicio es habitualmente gradual con un curso subagudo o crónico. El factor de riesgo más importante es la presentación de una lesión cerebral más grave y difusa a nivel de lóbulos temporales y frontales. Para encontrar la relación que presenta con otros factores complejos: carga genética y epilepsia, se requieren de estudios más sistematizados y de tipo longitudinal.¹⁰²

4.2.2.10 Crisis convulsivas.

Las crisis convulsivas febriles se presentan como una condición considerada habitualmente benigna para la mayoría de los niños¹⁰³, algunos estudios en animales y de neuroimágenes en seres humanos sugieren que en forma potencial podrían provocar daño a nivel del hipocampo, un área relevante desde el punto de vista biológico vinculada con el probable origen de la esquizofrenia.¹⁰⁴

Las crisis convulsivas febriles son el tipo más común de crisis convulsivas y afectan del 2 al 5% de los niños entre 3 meses y 5 años de edad.¹⁰⁵ Este tipo de crisis representa un riesgo absoluto muy bajo para el desarrollo subsecuente de epilepsia y no afecta el funcionamiento cognitivo.¹⁰⁶

Un estudio longitudinal, en el cual se siguió una cohorte de niños nacidos en Dinamarca entre 1977 y 1986 (558,958 sujetos, 16429 con historia de crisis convulsivas febriles), hasta el año del 2001 concluyó que la historia de crisis convulsivas febriles se

asoció con un incremento del 44% en el riesgo para padecer esquizofrenia [riesgo relativo (RR)=1.44; 95% CI, 1.07-1.95]. El antecedente de crisis convulsivas febriles y epilepsia se asoció a incremento en el riesgo de 204% para esquizofrenia (RR=3.04; 95% CI, 1.36-6.79)¹⁰⁷.

Otros estudios en la misma población que trataron de probar la hipótesis de un mayor riesgo para desarrollar esquizofrenia y otras psicosis funcionales no-afectivas en sujetos con diagnóstico de epilepsia (67,176); estimaron la relación entre riesgo de padecer este tipo de trastorno psiquiátrico utilizando como controles a la población general; encontrando que la incidencia para psicosis no-orgánica, no afectiva y esquizofrenia fue mayor en comparación a la población general.¹⁰⁸ Ambas condiciones (esquizofrenia y epilepsia) erróneamente en el pasado eran consideradas como mutuamente excluyentes.

Los pacientes con epilepsia tiene un riesgo mayor para presentar un trastorno dentro del espectro de la esquizofrenia, por lo cual se sugiere un efecto sinérgico en el que también los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia presentan un mayor riesgo para desarrollar crisis convulsivas, incluso epilepsia, en comparación con la población general. Este último efecto puede explicarse a la existencia de un sustrato neurobiológico común o estar asociado a efectos secundarios del trastorno (por ejemplo: utilización de medicamentos antipsicóticos que disminuyen el umbral convulsivo)¹⁰⁹.

Los pacientes con el antecedente de epilepsia presentaron un riesgo de 2 a 3 veces mayor para padecer esquizofrenia¹¹⁰. Incluso el antecedente familiar, de epilepsia ha sido estudiado como un facto de riesgo¹¹¹.

Otro estudio más, llevado por Qin y cols.¹¹² en el cual buscó determinar si las siguientes variables: edad de inicio de la epilepsia, subtipo de epilepsia, el antecedente heredofamiliar de psicosis y/o epilepsia, intervenían en el riesgo de padecer esquizofrenia o psicosis esquizofrenia-like entre pacientes con diagnóstico de epilepsia; reportó lo siguiente: un incremento en el riesgo general para padecer esquizofrenia (RR 1.48, IC 2.20-2.80) y psicosis esquizofrenia-like (RR 2.03, IC 2.69-3.20) en sujetos con diagnóstico de epilepsia. Este efecto se relacionó con una mayor edad. El antecedente familiar de esquizofrenia y/o epilepsia incrementaron también el riesgo para padecer psicosis. Se contempló un efecto mayor de la condición epiléptica para desarrollar psicosis en aquéllos sin el antecedente familiar de psicosis. Esta asociación puede deberse al efecto prolongado

de las crisis convulsivas sobre un cerebro en desarrollo (áreas específicas sugeridas, por ejemplo: hipocampo), factores etiológicos en común para ambas condiciones o variables de confusión que por el momento no han sido detectadas¹¹³.

4.2.2.11 Factores de riesgo prenatales y perinatales.

Se ha observado de manera consistente que el riesgo de sufrir esquizofrenia se puede incrementar por factores ambientales que ocurren desde el embarazo, durante el parto o en la infancia temprana. El hallazgo de que la estación del año puede influir en la presencia de la esquizofrenia ha llevado a sugerir que esto pueda estar relacionado con infecciones virales o desnutrición durante el embarazo, otros autores han sugerido que el uso de medicamentos o incluso los estresores importantes durante este periodo, podrían ser condicionantes para sufrir la enfermedad.

4.2.2.11.1 Estrés prenatal.

Un área reciente de estudio es la concerniente a los efectos ocasionados por el estrés que sufren madres embarazadas sobre sus hijos. A esto, que se le ha llamado el estrés prenatal, se le considera un factor de riesgo para diversas enfermedades debido a que se ha visto en animales que ocasiona cambios en la neurogénesis del hipocampo a través de glucocorticoides y hormonas sexuales¹¹⁴.

En humanos se ha relacionado el estrés prenatal con una serie de alteraciones metabólicas y otras enfermedades como diabetes, hipertensión, depresión, ansiedad, autismo y esquizofrenia¹¹⁵. Un estudio reciente¹¹⁶ evaluó los efectos de “la guerra de los seis días” entre Arabia e Israel, ocurrida en Junio de 1967. Los autores realizaron un seguimiento de los registros de Israel de los hijos de madres que estaban embarazadas en ese momento y evaluaron el riesgo relativo de la esquizofrenia de acuerdo al mes de nacimiento, género y otras variables, controlando para variables confusoras. Los autores reportaron que existió un aumento en la incidencia de esquizofrenia en aquellos que se encontraban en su segundo mes de vida intrauterina en Junio de 1967 (RR=2.3, 1.1-4.7),

siendo este efecto más evidente en las mujeres (RR=3.6, 1.3-9.7) que en los hombres (RR=1.8, 0.6-5.2). Otro estudio¹¹⁷ evaluó los efectos de la invasión a Holanda por parte de Alemania en los hijos de madres que se encontraban embarazadas (en el segundo o tercer trimestre de gestación) durante este suceso, y las siguieron de acuerdo al registro nacional de esquizofrenia. Encontraron una incidencia acumulada para esquizofrenia mayor entre los expuestos, sobre todo durante el primer trimestre de embarazo (RR 1.28, 95% IC 1.07, 1.53); además de una diferencia de género durante el segundo trimestre de embarazo, siendo los hombres los que presentaban un riesgo relativo mayor.

Cuando tomamos en cuenta algún evento al que pudieron estar expuestos una serie de individuos pero no evaluamos específicamente a la persona involucrada, nuestros resultados pueden ser limitados. Es por eso que es importante citar un estudio reciente¹¹⁸ en el cual las personas sometidas a estrés fueron seguidas a lo largo del tiempo. Dicho estudio hace un seguimiento de una cohorte de mujeres embarazadas a quienes se les evaluó si algún familiar cercano murió o fue diagnosticado con alguna enfermedad grave como cáncer en los seis meses previos o durante el embarazo. Los autores encontraron que el riesgo de sufrir esquizofrenia se vio incrementado en mujeres cuyo familiar falleció durante su primer trimestre de embarazo (RR ajustado 1.67, IC 95% 1.02-1.73), esta asociación no se encontró en otros trimestres del embarazo ni cuando el estresor ocurrió en los seis meses previos.

4.2.2.11.1 Exposición prenatal a infecciones

Otra variable de exposición a nivel prenatal que se ha sido sugerida como factor de riesgo es la exposición a infecciones virales como la influenza, rubeola, herpes o infecciones parasitarias como toxoplasmosis. Se sugiere que la presencia de tales infecciones puede llevar a una elevación de citoquinas e interleucinas inespecíficas de tipo materno (TNF alfa, IL-1B, IL-6, IL-8) que producirían a su vez, alteraciones conducentes a la esquizofrenia^{119, 120}.

Uno de los virus más estudiados es el virus de la influenza, que comenzó a relacionarse con la esquizofrenia en estudios que evaluaban los lugares en los que ocurría

una epidemia de este virus, sin embargo los hallazgos han sido poco consistentes¹²¹; además es difícil considerar que alguien estuvo expuesto al virus durante la epidemia, ya que se requeriría de la confirmación serológica para asumir que así ocurrió.

Un estudio importante es el de Limosin¹²² y cols. que con un diseño de casos y controles evaluaron a 974 adultos con diagnóstico de Esquizofrenia (nacidos entre 1949-1979); y los compararon con familiares sin diagnóstico de esquizofrenia (emparejados, por género y cercanos al grupo de edad), con lo que se pudo calcular una razón de momios de 2.24 (I.C.=1.49-3.35). En forma significativa un mayor número de pacientes había sido expuesto durante el 5o. mes de embarazo al virus de la influenza (OR=1.61 I.C.=1.04-2.49).

Otro estudio, en el cual se llevó a cabo confirmación serológica encontró que la exposición a la influenza durante la gestación temprana se asoció a un incremento en el riesgo, tres veces mayor, de sufrir esquizofrenia. Además, la exposición específica durante el primer trimestre confirmó un riesgo 7 veces mayor¹²³.

El virus de la rubéola también se ha relacionado con la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos (riesgo de efectos teratogénicos a nivel neurológico). Un estudio que evaluó a miembros de una cohorte en Nueva York, observó que de los hijos de madres que sufrieron rubéola clínica y serológicamente confirmada durante el embarazo, un 20% fueron diagnosticados con esquizofrenia; es decir, el riesgo de sufrir la enfermedad estaría incrementado entre 10 y 20 veces con esta condición¹²⁴.

Algunos autores han asociado a la infección por virus del herpes simple tipo II durante el embarazo, con psicosis en los hijos, sin embargo, la definición de psicosis puede englobar diferentes condiciones lo que haría que estos resultados fueran cuestionables. Un estudio, llevado a cabo por Brown y colaboradores¹²⁵ evaluó a una cohorte de nacidos entre 1959 y 1967, con seguimiento para establecer el diagnóstico de esquizofrenia desde 1981 a 1997. Los autores tomaron muestras de suero a las madres en el último trimestre de embarazo (dichas muestras fueron congeladas para análisis posterior) y siguieron a 12.094 nacidos vivos. De todos los nacidos vivos, 60 pacientes fueron diagnosticados con un trastorno dentro del espectro de la esquizofrenia; sin embargo, los autores no encontraron una asociación entre la seropositividad IgG o los niveles de anticuerpos para el virus del herpes simple tipo 2 y el diagnóstico de esquizofrenia.

El *toxoplasma gondii* también es un teratógeno del sistema nervioso central, por lo cual también se ha relacionado con enfermedades neuropsiquiátricas. Se han evaluado los efectos de la infección materna por toxoplasma en el suero de madres en una cohorte de nacimientos del norte de California, en este trabajo se encontró que los anticuerpos IgG maternos elevados se asociaron a un incremento 2.5 veces mayor en el riesgo para padecer esquizofrenia.¹²⁶

El hecho de que algunas enfermedades virales se hayan relacionado con la presencia de esquizofrenia, llevó a la interrogación de si se trataba de la enfermedad como tal o del tratamiento que se utilizara para aliviar los síntomas. De ahí que algunos autores consideraran a la exposición prenatal a analgésicos como probable factor de riesgo para sufrir esquizofrenia. En un estudio llevado a cabo por Sorensen HJ y colaboradores¹²⁷, se evaluó la relación entre exposición prenatal a analgésicos y riesgo de esquizofrenia mediante los datos de la cohorte perinatal de Copenhague y el Registro Psiquiátrico central de Dinamarca. Se obtuvo información de 7,999 individuos durante el primero, segundo y tercer trimestre de embarazo; así mismo información en relación a la edad de la madre al momento del nacimiento, nivel socioeconómico, hospitalizaciones psiquiátricas tanto de los padres como de los sujetos de estudio y sobre infecciones virales en el segundo trimestre de embarazo. Los resultados de este trabajo indican una incidencia acumulada de esquizofrenia significativamente mayor en el grupo expuesto a analgésicos en el segundo trimestre de embarazo, que en aquellos no expuestos (5.6% vs 1.4%, $p < 0.001$). En general, la esquizofrenia materna fue el factor de riesgo más importante para sufrir la enfermedad (OR ajustado = 9.27, IC 4.7, 18.2), seguida por la exposición a analgésicos durante el segundo trimestre de embarazo (OR ajustado = 4.75, IC 1.9 -12). Los autores concluyen que independientemente del amplio espectro de factores de confusión, la asociación entre exposición prenatal a analgésicos y esquizofrenia existe. De hecho, el riesgo estimado de sufrir esquizofrenia en sujetos expuestos fue cuatro veces mayor, independientemente de otros factores.

4.2.2.11.1 Complicaciones obstétricas.

En el año de 1999 Hultman y colaboradores¹²⁸ realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de examinar los factores de riesgo prenatal y perinatal para el desarrollo subsecuente de esquizofrenia, psicosis afectiva y reactiva. El diseño de éste fue basado en el registro de un grupo de niños suizos nacidos entre 1973-1979. Los investigadores contaban con un registro de admisión hospitalaria entre los 15 y 21 años de edad con los diagnósticos principales de: esquizofrenia n=67, psicosis afectiva n=198 y psicosis reactiva n=292; todos los diagnósticos fueron realizados de acuerdo a los criterios de la CIE-9; para cada caso se seleccionaron 5 controles.

Las características y complicaciones del embarazo, parto y periodo neonatal fueron definidas de acuerdo a la CIE-8, entre ellas, las características de la madre: edad al nacimiento (menor a 19, 20-29, mayor a 30), paridad (1, 2 o mayor a 3); y se consideraron adicionalmente las características del producto: edad gestacional, peso y talla al nacimiento, circunferencia cefálica, presencia de asfixia e ictericia neonatal. Los factores del embarazo y del parto que fueron evaluados incluyeron: hipertensión arterial durante el embarazo, sangrado uterino, atonía uterina, ruptura prematura de membranas, desproporción céfalo-pélvica, extracción con fórceps, parto distócico, parto por cesárea y nacimiento gemelar. Se encontró que la esquizofrenia estuvo asociada en forma positiva con multiparidad (OR=2.0, I.C. 95%=1.0-3.8), sangrado materno durante el embarazo (OR= 3.5, I.C.= 1.2-10.3) y nacimiento en invierno tardío (OR= 1.4, I.C.= 1.0-2.0). Además, se reportó un incremento en el riesgo para psicosis en niños con parámetros de tamaño menores para su edad gestacional (OR=3.2, I.C.= 1.4-7.2), ser tercero o mayor en el orden de nacimiento (OR=3.6, I.C.=1.6-7.8) y la presentación sangrado al final del embarazo (OR=4.0, IC=1.1-13.7). Sin embargo una limitación importante de este estudio es el sesgo del recuerdo.

Otro estudio importante es el de Cannon y colaboradores¹²⁹, un estudio longitudinal muy ambicioso en el cual se siguió durante 30 años a los hijos de madres esquizofrénicas y se les comparó con un grupo control, iniciado el año de 1962 en Dinamarca; cerca del 90% de los 207 sujetos calificados como de “alto riesgo” y 104 sujetos de “bajo riesgo” fueron seguidos en forma exitosa desde su primera evaluación. El periodo de evaluación más reciente fue realizado en 1989, posterior al transcurso del máximo periodo de riesgo para el

desarrollo de esquizofrenia, con una edad promedio de 42 años, se estableció una asociación entre diferentes parámetros, principalmente funcionamiento y experiencia premórbidas como precursores de riesgo para el desarrollo de este trastorno

Este grupo de investigadores sugieren que el perfil de síntomas positivos y negativos tienen un diferente patrón de desarrollo en relación a la presentación de diferentes condiciones genéticas y medioambientales; en este estudio se observó una asociación significativa entre la presentación de síntomas positivos y complicaciones obstétricas en general, además de las variables de inestabilidad familiar e incremento del tamaño de los ventrículos cerebrales.

Como parte del Proyecto Nacional Colaborativo Perinatal de Maryland, Zornberg¹³⁰ realizó una investigación con el propósito de examinar la relación entre la esquizofrenia y otras psicosis no afectivas y las medidas de complicaciones hipóxico-isquémicas a nivel fetal y/o neonatal. Ésta consistió en el seguimiento de 693 individuos nacidos 1959 y 1966 durante 19 años (373 sujetos con complicaciones al nacimiento y 320 sujetos de comparación normales). Se encontró un riesgo relativo de 2.06 (I.C.= 1.43-2.97) para el desarrollo de un trastorno psicótico, después de haber descartado los trastornos del estado de ánimo, el riesgo se incrementó a 4.56 (I.C.=2.42-8.59).

La mayoría de los investigadores reportan una asociación positiva entre la presencia de complicaciones obstétricas y esquizofrenia, principalmente en estudios de casos y controles; estos trabajos están sustentados en el recuerdo a largo plazo de la madre para recordar los eventos durante el embarazo. En un estudio llevado a cabo por Buka y cols.¹³¹ se trató de probar la hipótesis con respecto al incremento del reporte para la presentación de complicaciones obstétricas por parte de las madres de pacientes con diagnóstico de trastornos psicóticos, como iniciativa del Proyecto Perinatal de Colaboración Nacional de Nueva Inglaterra, comparando registros médicos confiables con el reporte de las madres que fueron vueltas a contactar; la precisión con respecto al recuerdo materno difirió con respecto al tipo de evento específico durante el embarazo y fue poco específico para muchos eventos. Para el grupo utilizado como control, la información reportada fue muy similar a la que se reportó en los expedientes y lo contrario a lo que se pensaba el reporte de

las madres de sujetos afectados presentaron una incidencia menor de eventos obstétricos adversos en comparación con el registro médico.

En México, el estudio de casos y controles de Ramírez I.¹³², para evaluar el antecedente de complicaciones obstétricas fue realizado en una muestra de 60 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en el Instituto Mexicano de Psiquiatría, 60 sujetos pertenecientes a la población abierta y sin diagnóstico psiquiátrico (de acuerdo a la Entrevista Internacional Compuesta de Diagnóstico C.I.D.I.), además de un tercer grupo conformado por hermanos de los pacientes con esquizofrenia (185) fungieron como grupo control. Al finalizar este estudio no se identificó que alguna de las complicaciones obstétricas definitivas alcanzara diferencia significativa entre los tres grupos. Tampoco se encontró una relación entre “esquizofrenia familiar” y el antecedente de complicaciones obstétricas en los pacientes.

El porcentaje de complicaciones obstétricas definitivas fue el siguiente para cada uno de los grupos: 41.7% en pacientes con esquizofrenia, 27.6% en hermanos de pacientes y 23.3% en el grupo control.

La complicación obstétrica definitiva más común fue la alteración en la duración del trabajo de parto. La utilización de incubadora en el momento inmediato al parto, el empleo de maniobras de resucitación y la presentación de cianosis en el producto confirieron en conjunto un riesgo significativo para esquizofrenia (RR= 5, p=0.004).

Se ha propuesto una asociación entre la presentación de complicaciones obstétricas y una mayor probabilidad de presentar anomalías estructurales en los estudios de imágenes cerebrales (Falkai, Schneider)¹³³.

Existen otro tipo de trabajos que han relacionado alteraciones estructurales reportadas en la esquizofrenia con la presentación complicaciones obstétricas. Recientemente, Ebner y colaboradores¹³⁴, realizaron un estudio en el cual evaluaron a través de imágenes de resonancia magnética a 50 pacientes con esquizofrenia, 88 familiares de primer grado y 53 controles sanos; encontraron que existe una reducción en el volumen del hipocampo en el grupo de pacientes y en menor grado en sus familiares, lo que sugiere una influencia genética de este problema. En el grupo de pacientes con el antecedente de complicaciones obstétricas se observó una reducción bilateral.

5. JUSTIFICACIÓN.

El riesgo para presentar esquizofrenia en una familia con uno, dos o más casos se relaciona con el grado de proximidad biológica; entre más cercana es la relación, más alto es el riesgo, pero si el caso índice tiene un gemelo idéntico o ambos padres se encuentran afectados no encontramos una concordancia del 100%. Lo anterior sugiere que existe una exposición a condiciones ambientales no conocidas durante el desarrollo que influyen en la presentación del trastorno.

Los componentes del medio ambiente que pudiesen influir incluyen factores perinatales, psicosociales y físicos que experimenta el individuo desde su concepción, durante su desarrollo, el nacimiento y su maduración. Los gemelos idénticos experimentan diferentes condiciones perinatales, ambientes escolares distintos y aún dentro del hogar que pudieran contribuir a que en un individuo susceptible biológicamente se presente la enfermedad o se desarrolle ésta en una etapa más temprana. Por todo lo anterior- esto es, el origen multifactorial sugerido hasta el momento con respecto a esta entidad- se consideró pertinente realizar un proyecto que evalúe los principales factores de riesgo que han sido reportados en la literatura en forma aislada, además de la posibilidad de obtener datos en la población mexicana para contrastarlos con otras.

La esquizofrenia ocupa una prevalencia aproximada del 1% a nivel mundial, actualmente se encuentra dentro de las primeras 10 causas de discapacidad a nivel mundial de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, actualmente gran parte de los esfuerzos de la investigación en salud mental se encuentran dirigidos hacia la etiología y factores de riesgo para el desarrollo de este trastorno; uno de los aspectos más importantes se relaciona con la identificación de grupos de ultra alto riesgo y de casos en forma temprana, en forma consistente ha sido reportado que entre más temprano sea la identificación de este trastorno y por lo tanto, se implemente de manera oportuna un tratamiento integral; mayores serán las posibilidades de que el individuo alcance el estado de remisión, lo cual conlleva también implicaciones de tipo pronóstico, la evolución a largo plazo del trastorno será más favorable. En forma práctica, directa e indirecta, disminuiría la carga tanto de la familia como de los servicios de salud que se dedican a la atención de este tipo de trastornos. La caracterización de factores de riesgo podría contribuir a una identificación más temprana de este trastorno.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

De acuerdo a los antecedentes expuestos dado que tanto los pacientes con diagnóstico psiquiátrico dentro del espectro de la esquizofrenia y sus familiares de primer grado, específicamente, sus hermanos, comparten cierta predisposición genética, se buscarán diferencias en el patrón de exposición a factores medioambientales, principalmente aquéllos que interviene en etapas tempranas de la vida. En individuos susceptibles genéticamente para esquizofrenia se esperar encontrar en aquellos afectados (pacientes con trastorno esquizofrénico) una prevalencia mayor de antecedentes de exposición a riesgos medioambientales en etapas tempranas de la vida.

Dentro de los factores de riesgo medioambientales, tienen mayor oportunidad de ser caracterizados aquéllos de tipo biológico que intervienen en la etapa temprana de la vida, esto es, los factores gineco-obstétricos y pediátricos.

Pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores ginecobstétricos y pediátricos que confieren un riesgo para el desarrollo de la Esquizofrenia?

7. OBJETIVOS.

7.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar los factores pediátricos y ginecobstétricos que confieren un riesgo para el desarrollo de la Esquizofrenia.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Determinar la prevalencia de los diferentes factores gineco-obstétricos y pediátricos en un grupo de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia.

Determinar la prevalencia de los diferentes factores gineco-obstétricos y pediátricos en un grupo de sujetos control.

Comparar la presencia de los diferentes factores gineco-obstétricos y pediátricos identificados entre el grupo de pacientes y su grupo control.

8. HIPÓTESIS.

8.1 HIPÓTESIS GENERAL.

Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia presentarán de manera general una mayor prevalencia de factores de riesgo prenatales y perinatales, crisis convulsivas y traumatismo craneoencefálico en comparación con el grupo control (familiares de primer grado, hermanos de los pacientes).

8.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.

Los pacientes con esquizofrenia, presentarán una mayor prevalencia de factores de riesgo prenatales y perinatales (gineco-obstétricos) en contraste con el grupo control

La prevalencia de los factores gineco-obstétricos y pediátricos en los pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia será mayor al compararse con su grupo control, en forma específica:

- Antecedente de traumatismo craneoencefálico
- Historia de crisis convulsivas
- Nacimiento en invierno-primavera.
- Mayor edad paterna al momento del nacimiento.
- Mayor edad materna al momento del nacimiento.
- Menor peso al nacimiento

Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia tendrán una mayor prevalencia de complicaciones obstétricas en forma específica en contraste con su grupo control:

- Infecciones durante el embarazo.
- Preeclampsia
- Eclampsia
- Diabetes gestacional
- Sufrimiento fetal
- Nacimiento por operación cesárea.
- Parto distócico
- Utilización de incubadora,
- Cianosis neonatal
- Empleo de maniobras de resucitación

9 MATERIAL Y MÉTODOS.

9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Transversal, retrospectivo, comparativo de casos y controles.

9.2 POBLACIÓN.

Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que acuden al servicio de consulta externa (clínica de esquizofrenia) perteneciente a la dirección de servicios clínicos del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

9.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

GRUPO DE CASOS:

Criterios de inclusión.

- Pacientes con Trastorno Esquizofrénico (DSM-IV) que acudan al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.
- Pacientes de 18 a 55 años de edad, ambos sexos.
- Pacientes que cuenten con familiar de primer grado (preferentemente la madre) dispuesto a cooperar con el protocolo de estudio, que pueda leer y escribir.
- Pacientes clínicamente estables, sin riesgo de agitación o de presentar conducta disruptiva.
- Pacientes que acepten participar en el protocolo de estudio, vía carta de consentimiento informado.

GRUPO DE CONTROLES.

Criterios de inclusión.

- Familiares de primer (hermanos) grado del grupo de casos en los que se haya excluido cualquier diagnóstico psiquiátrico en eje 1.
- Sujetos de 18 a 55 años de edad, de cualquier sexo. Aparejados por sexo y cercanos al grupo de edad con el grupo de casos.

- Sujetos que cuenten con familiar de primer grado (preferentemente la madre) dispuesto a cooperar con el protocolo de estudio, que pueda leer y escribir.
- Sujetos que acepten participar en el protocolo de estudio, vía carta de consentimiento informado.

9.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

GRUPO DE CASOS:

- Pacientes de <18 o >55 años de edad, ambos sexos.
- Pacientes que no cuenten con familiar de primer grado dispuesto a cooperar con el protocolo de estudio, que no puedan leer y/o escribir.
- Pacientes con riesgo de agitación o de presentar conducta disruptiva.
- Pacientes que no acepten participar en el protocolo de estudio, vía carta de consentimiento informado.

GRUPO DE CONTROLES.

- Hermanos del grupo de casos con cualquier diagnóstico psiquiátrico en eje 1.
- Sujetos <18 o >55 años de edad.
- Sujetos que no cuenten con familiar de primer grado dispuesto a cooperar con el protocolo de estudio, que no puedan leer y/o escribir.
- Sujetos que no acepten participar en el protocolo de estudio, vía carta de consentimiento informado.

9.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL Y CONCEPTUAL DE VARIABLES.

Para los fines de este estudio se contemplaron las siguientes definiciones de variables:

-Antecedentes heredofamiliares de tipo psiquiátrico (trastornos del espectro de la Esquizofrenia y Bipolar). Utilizando la Guía de la Entrevista **FH-RDC** (Family History-Research Diagnostic Criteria)^{135 136},

Definición conceptual: Pertenece o relativo a la herencia, o que se adquiere por ella. Dicho de una inclinación, de una costumbre, de una virtud, de un vicio o de una enfermedad: que pasa de padres a hijos. En este estudio se hizo hincapié en particular para descartar trastornos psiquiátricos en eje I, de acuerdo al sistema de evaluación multiaxial eje 1 en familiares de primer grado (hermanos) de acuerdo Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales versión IV principalmente trastornos psicóticos y del espectro de la esquizofrenia. Se consideran familiares de primer grado: padres, hijos y hermanos del caso índice. En este estudio se evaluaron exclusivamente a hermanos de los pacientes.

Definición operacional.

Instrumentos de medición utilizados para identificación: SCID-1 (Entrevista Diagnóstica Clínica Estructurada para el eje I, MINI-Plus (Mini Internacional Neuropsychiatric Interview)¹³⁷ y FH-RDC.

Complicaciones obstétricas y perinatales.

Definición conceptual.

Complicaciones obstétricas y perinatales. Dificultad procedente de la concurrencia y encuentro de eventos diversos; relacionados con la parte de la medicina encargada del estudio de la gestación, el parto, el puerperio o los eventos que preceden o siguen inmediatamente al nacimiento.

Definición operacional.

Las complicaciones obstétricas y perinatales fueron enumeradas y se utilizó la Escala de complicaciones obstétricas/perinatales para su evaluación (Lewis y cols., traducción

Ramírez I). Se valoró en forma específica como presente o ausente. Este tipo de variables se codificaron en forma nominal.

-Variables consideradas durante el periodo de gestación:

Hospitalización.

Definición conceptual: Cualquier tipo de complicación durante el periodo de embarazo que ameritara manejo hospitalario.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Hipertensión arterial.

Definición conceptual: Incremento en la presión arterial igual o mayor a 140/90.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Edema.

Definición conceptual: Acumulación de líquido en los tejidos blandos debido a la infiltración, cede a la presión y es evidente por la hinchazón de pies y tobillos durante el embarazo.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Sangrado transvaginal.

Definición conceptual: Pérdida sanguínea que puede presentarse durante el periodo grávido o puerperal (superior a 500 ml) proveniente de genitales internos.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Preeclampsia.

Definición conceptual: Incremento en la presión arterial acompañado de edema, proteinuria o ambas que ocurre después de la semana 20 de gestación. Aumento de la presión sistólica 30 mm Hg o mayor, aumento en la presión diastólica 15 mm Hg o mayor.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Crisis convulsivas/ Eclampsia.

Definición conceptual: Desarrollo de crisis convulsivas debido a encefalopatía hipertensiva en una paciente preecláptica, para razones del estudio no se consideraron otras causas atribuibles.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

-VARIABLES RELACIONADAS CON EL PARTO.

Parto.

Definición conceptual: Conjunto de fenómenos que llevan a la expulsión del feto y los anexos al cabo de 38 semanas de amenorrea en forma habitual.

Inducción del trabajo de parto.

Definición conceptual: Consiste en la inducción de contracciones uterinas antes de que se inicie un trabajo de parto espontáneo con el propósito de provocar el nacimiento del feto, cuando los beneficios del nacimiento sobrepasen a permitir que el embarazo continúe.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Duración del trabajo de parto.

Definición conceptual: Duración mayor de 18-20 hrs. en forma habitual (multigestas – primigestas), una duración mayor calificó para un parto prolongado.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, se valoró la presentación de un trabajo de parto normal vs. anormal.

Presentación del producto.

Definición conceptual: Parte del producto que se aboca en el estrecho superior de la pelvis, que lo llena por completo y desencadena el trabajo de parto. Cualquier presentación diferente a la cefálica se consideró anormal en este estudio.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presentación normal presente o ausente.

Calificación del parto.

Definición conceptual: Calificación subjetiva propuesta por la madre para denominar su trabajo de parto: “difícil”, “fácil” o “normal”.

Definición operacional: variable nominal politómica.

Uso de fórceps.

Definición conceptual: Uso de un instrumento médico semejante a tenazas que sirve para retirar al feto cuando la madre no tiene suficiente fuerza para expulsarlo y ayudar a su extracción desde el canal de parto hacia el exterior. Está compuesto por dos palas metálicas que se articulan entre sí en su parte media, teniendo en un extremo los mangos y en el otro las cucharas o parte prensil, configuradas con una curvatura tal que se adaptan a la forma de la cabeza fetal y a las curvaturas de la pelvis femenina.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Empleo de cesárea.

Definición conceptual: Intervención quirúrgica para el nacimiento del feto, se extrae a través de una incisión en el abdomen y útero de la madre, suele utilizarse cuando podrían presentarse complicaciones médicas a causa de un parto vaginal.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Circular y/o prolapso del cordón umbilical.

Definición conceptual: Circular de cordón umbilical, enrollamiento del cordón umbilical alrededor del cuello del feto antes o al momento de nacer y que puede o no denotar alteración en la oxigenación. En el prolapso del cordón umbilical, el cordón aparece por el cuello uterino y se interpone entre éste y la parte presentada del feto.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Empleo de maniobras de reanimación.

Definición conceptual: Maniobras de soporte vital que se realizan en el neonato con diagnóstico de sufrimiento fetal, obedece a asfixia neonatal, paro o depresión de tipo respiratorio o cardíaco; El primer paso en la reanimación del recién nacido es aspirarlo y colocarlo en ambiente cálido. El segundo paso se dirige a la respiración, finalmente el tercer paso es optimizar la frecuencia y gasto cardíaco. Puede requerir el empleo de medicamentos y fluidos.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Ictericia neonatal.

Definición conceptual: Coloración “amarillenta” de la piel del neonato que denota inmadurez del sistema enzimático hepático, específicamente el sistema relacionado con la vía de la conjugación.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Cianosis neonatal.

Definición conceptual: Indica hipoxemia que puede estar originada por un fallo del sistema respiratorio, cardiovascular o de ambos.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Sufrimiento fetal.

Definición conceptual: Período de estrés, aquel que corresponde a una amenaza temprana del bienestar, con signos de advertencia de que se encuentra en un ambiente potencialmente dañino.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Utilización de incubadora.

Definición conceptual: Uso de dispositivo médico para proporcionar un ambiente en el que se requiere control de diferentes variables importantes para el desarrollo de recién nacidos que así lo requieren. Se utiliza habitualmente en productos prematuros que requieren un medio ambiente artificial que simule el útero materno.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Incompatibilidad Rh.

Definición conceptual: Complicación médica susceptible de presentarse en el caso de que la madre presente en su sangre ausencia del factor Rh (Rh-), siendo el padre portador en su sangre del factor Rh+, esto es; cuando el producto hereda el factor Rh del padre y sufre una respuesta inmune por parte de la madre; tiene que haber sensibilización previa por parte de la madre (un parto anterior o una transfusión sanguínea con factor Rh).

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Infecciones durante el embarazo.

Definición conceptual: Cualquier tipo de infección que se diagnosticó médicamente durante la gestación: sífilis, rubéola, influenza, citomegalovirus, toxoplasmosis, VIH (cada una de ellas fue codificada en forma dicotómica: presente o ausente).

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Estación de nacimiento.

Definición conceptual: Periodos del año en los cuales las condiciones climatológicas imperantes se mantienen relativamente estables, en una determinada región y durante cierto rango. Habitualmente duran tres meses, se denominan: primavera, verano, otoño e invierno.

Definición operacional: variable nominal politómica.

Edad paterna.

Definición conceptual: Edad cronológica del padre al momento del nacimiento del paciente.

Definición operacional: variable numérica continúa.

Edad materna.

Definición conceptual: Edad cronológica de la madre al momento del nacimiento del paciente.

Definición operacional: variable numérica continúa.

Orden de nacimiento.

Definición conceptual: Indica el orden en el cual el paciente nació con respecto a sus hermanos.

Definición operacional: variable numérica intervalar.

Peso al nacimiento.

Definición conceptual: Referente al peso en kilogramos del producto en el momento del nacimiento.

Definición operacional: variable numérica continúa.

-FACTORES DE RIESGO PEDIÁTRICOS.

Traumatismo craneoencefálico.

Definición conceptual: Registro de cualquier evento que implicara trauma en cráneo con pérdida del estado de alerta, clasificándose significativa si la duración fue mayor o igual a los 5 minutos. En el periodo de tiempo antes de que el sujeto cumpliera los 6 años de edad.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

Crisis convulsivas.

Definición conceptual: Registro de cualquier crisis convulsiva (febril o no) en el periodo de tiempo antes de que el sujeto cumpliera los 6 años de edad.

Definición operacional: variable nominal dicotómica, presente o ausente.

- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Tipo de esquizofrenia.

Definición conceptual: Categorizada de acuerdo a los criterios del DSM-IV en: paranoide, indiferenciada, residual o desorganizada. Variables numéricas continuas (número de sujetos que cumplieran con criterios diagnósticos en cada tipo por separado).

De acuerdo a la evaluación de la entrevista SCID-1 (Structural Clinical Interview for diagnosis on Axis I).

Definición operacional: variable nominal politómica.

Comorbilidad en eje 1.

Definición conceptual: Categorizado de acuerdo a los criterios del DSM-IVR en: trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada y fobia social.

Definición operacional: variable nominal politómica.

De acuerdo a la evaluación de la entrevista SCID-1 (Structural Clinical Interview for diagnosis on Axis I).

Uso y/o dependencia a sustancias.

Definición conceptual: Categorizado de acuerdo a los criterios del DSM-IVR en: abuso de alcohol, solventes, cannabis y/o cocaína.

Definición operacional: variable nominal politómica.

9.6 DESCRIPCIÓN DE ESCALAS E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.

Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID-I)

La SCID-I es una entrevista semiestructurada de aplicación por un clínico entrenado que se utiliza para evaluar la presencia de trastornos mentales con base en el DSM-IV, de forma más eficiente y simple que otros instrumentos^{138 139}.

El instrumento incluye información demográfica, historia laboral, motivo de la consulta (si aplica), historia del presente y de períodos pasados de enfermedad psiquiátrica, historia de tratamiento, evaluación de funcionamiento actual y preguntas abierta. Incluye en total 9 módulos diagnósticos: episodios afectivos, síntomas psicóticos, diferencial para síntomas psicóticos, diferencial para trastornos afectivos, uso de sustancias, ansiedad, trastornos somatomorfos, trastornos de la alimentación y trastornos de adaptación.

El entrevistador puede escoger eliminar módulos para enfocarse solamente en áreas de mayor interés diagnóstico para la realización de proyectos de investigación; para el estudio en cuestión se decidió otorgar un mayor énfasis en los trastornos psicóticos. El instrumento se aplicó a pacientes y sus controles (hermanos).

Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. plus)

La Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional es un interrogatorio breve y estructurado que fue desarrollado de manera conjunta por psiquiatras y clínicos de Estados Unidos de Norteamérica y europeos; contempla la evaluación de trastornos psiquiátricos de acuerdo con el DSM-IV y la Clasificación Internacional de Enfermedades no. 10 (apartado de trastornos mentales). El tiempo aproximado para aplicarla es de 15 a 20 minutos, por lo que permite una evaluación psiquiátrica estructurada precisa y breve para ensayos clínicos controlados y estudios epidemiológicos. También puede ser utilizada como punto de partida para indagar resultados, y como instrumento de tamizaje en una gran variedad de escenarios clínicos representativos.

Este instrumento ha sido validado en diferentes establecimientos clínicos y ha sido comparado con los siguientes instrumentos: Entrevista Clínica y Estructurada del DSM-IV (versión del paciente), la Entrevista Internacional Compuesta y Diagnóstica (C.I.D.I.); además de validarse por consenso en panel de expertos¹⁴⁰.

Guía de la Entrevista FH-RDC (Family History-Research Diagnostic Criteria),

Esta escala fue diseñada para investigar diagnósticos de tipo psiquiátrico en familiares de pacientes con diagnóstico principal en eje 1 (utilizando criterios del DSM III R). El Método de Historia Familiar FH-RDC ha demostrado ser un instrumento válido y confiable para el diagnóstico de esquizofrenia y trastornos psicóticos dentro del espectro de la esquizofrenia en familiares de primer grado de probandos con diagnóstico de esquizofrenia; destacando más por su especificidad que por su sensibilidad, con un valor predictivo positivo cercano al 70%^{141,142}.

Esta guía fue utilizada en el presente estudio para evaluar los antecedentes heredofamiliares de tipo psiquiátrico (trastornos del espectro de la Esquizofrenia y Bipolar).

El método de Historia familiar para diagnósticos psiquiátricos.

The Family History Method for Psychiatric Diagnoses. FH-RDC

Los criterios diagnósticos para Investigación con el método de Historia Familiar fueron diseñados con el propósito de permitir a los clínicos el uso de una serie de criterios consistentes para diagnosticar enfermedades psiquiátricas en familiares de sujetos índice cuando no es posible interrogar directamente a estos familiares.

El diseño de estos criterios parte de la necesidad de hacer concesiones ante la frecuente incapacidad que presentan con algunos informantes, al aportar información en forma detallada acerca de las alteraciones de tipo psiquiátrico que presentan otras personas, en este caso: los familiares.

Esta técnica ofrece la posibilidad de realizar en forma más eficiente un escrutinio en una gran cantidad de familiares para seleccionar un número de sujetos particulares que pudieran llegar a ser valiosos para la recolección directa de información para la investigación de la transmisión familiar de trastornos mentales.

Se incluye la descripción específica de criterios para los siguientes diagnósticos (en forma inicial): esquizofrenia crónica, trastorno esquizoafectivo en remisión, trastorno esquizoafectivo crónico, depresión mayor, trastorno maníaco, síndrome orgánico cerebral, psicosis funcional inespecífica, alcoholismo, abuso de drogas, personalidad antisocial. Además de permitir la codificación de hospitalizaciones y tratamientos psiquiátricos,

intentos de suicidio, suicidios, incapacidad social y edad de presentación del primer padecimiento.

El método de historia familiar es una técnica sencilla que el método de estudio familiar para recolectar información útil en la investigación psiquiátrica de la transmisión familiar genética y no genética de los trastornos. además de ser el único método viable cuando algunos familiares han fallecido. En forma adicional implica menores costos, mayor rapidez y eficiencia.

De acuerdo con Andreasen y cols.¹⁴³, el FH-RDC fue desarrollado y probado en diferentes pilotos a través de la colaboración de cuatro centros, se emplearon diferentes diagnósticos, utilizando una compilación de viñetas clínicas a partir del método de historia familiar en pacientes reales.

El acuerdo en el porcentaje de familiares enfermos utilizando el FH-RDC tiende a incrementarse en relación al aumento del número de informantes disponibles al compararse con el interrogatorio directo de éstos (Escala para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia a lo largo de la vida SADS-L).

El estudio inicial examinó dos aspectos de la confiabilidad: la habilidad de acuerdo de cada uno de los centros con relación a un diagnóstico preestablecido como estándar y la confiabilidad relativa de cada una de las categorías diagnósticas individuales. La confiabilidad mostró la tendencia a ser muy buena para la mayoría de las categorías diagnósticas (coeficiente $k > 0.6$).

Confiabilidad utilizando investigadores en forma conjunta.

Los resultados reportan un excelente grado de acuerdo entre ambos evaluadores para casi todos los apartados, categorías diagnósticas y los diferentes centros.

En otros estudio más reciente (1988) llevado a cabo por Zimmerman y cols.¹⁴⁴ se evaluó la confiabilidad prueba-reprueba

Se encontró un grado de acuerdo entre bueno y excelente para todos los diagnósticos. Los evaluadores mostraron buen nivel de confiabilidad para el diagnóstico de cualquier trastorno psiquiátrico.

En población mexicana, Vázquez A. y cols.¹²⁴, Zapata y cols.¹²⁵ hacen referencia a un estudio piloto en una muestra pequeña de pacientes encontrando un nivel de

concordancia bajo para la edad del paciente (FH-RDC vs. Método de Estudio Familiar). En contraste, el índice de acuerdos diagnósticos fue elevado para aquellos casos en los que se comparó la Historia y el Método de Estudio Familiar, sugiriendo un nivel de especificidad alto aún.

Además reportan un nivel de $k = 0.257$ para confiabilidad interinformante, que aún y cuando es relativamente bajo, explica la relación que guarda con la prevalencia. Por otro lado también guarda relación con el desacuerdo entre los informantes.

-Escala de complicaciones obstétricas (Lewis y cols.^{145, 146}, traducción Ramírez I¹²³).

Las escala de Lewis y Murray (1989) para evaluar complicaciones obstétricas y perinatales es un instrumento clínico válido y confiable, por lo que puede ser utilizado para obtener información en forma retrospectiva a partir de un informante primario para investigar la presentación de eventos adversos o complicaciones durante el embarazo o el parto.

La escala de Lewis y Murray evalúa la presentación de 14 complicaciones obstétricas.

Variables incluídas:

Infecciones durante el embarazo: rubéola/ sífilis.

Incompatibilidad Rh.

Preeclampsia severa.

Amenaza de aborto/ sangrado anteparto.

Ruptura prematura de membranas.

Alteración en la duración del trabajo de parto (acelerado/ prolongado).

Embarazo gemelar/ complicado.

Prolapso del cordón umbilical.

Edad gestacional < 37 semanas.

Cesárea, nacimiento complicado (parto distósico).

Presentación anormal.

Utilización de fórceps.

Anormalidad en el peso al nacimiento.

Utilización de incubadora.

Este instrumento clínico fue validado en forma convergente al ser comparado con la Escala de McNeil-Sjöström la Escala de Parnas. Se aplicaron los tres instrumentos a 70 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 70 controles sanos, a partir de una serie de nacimientos en un mismo hospital; se completaron los registros de los instrumentos en forma ciega; los registros a partir de informantes y se compararon con los expedientes que incluían registros de nacimientos hospitalarios.

La escala de Lewis y Murray mostró un nivel de acuerdo adecuado con la Escala de McNeil-Sjöström, encontrando una proporción mayor de complicaciones obstétricas y de eventos adversos en el parto y el periodo neonatal.

Un procedimiento subsecuente consideró la aplicación de estos instrumentos (a través del reporte parental) a 23 pares de gemelos monocigóticos discordantes y 10 pares de gemelos concordantes para el diagnóstico de esquizofrenia; en forma adicional se evaluaron 7 pares de gemelos monocigóticos normales; encontrando una diferencia significativa en la prevalencia de complicaciones obstétricas en los diferentes pares de gemelos¹³³La escala de Lewis y Murray para evaluar la presentación de complicaciones obstétricas / perinatales fue aplicada a una amplia muestra de pacientes (854) reclutados a partir de 11 diferentes centros de investigación, con el objetivo de encontrar la relación entre la presentación de este tipo de complicaciones, el antecedente heredofamiliar de psicosis y la edad de presentación de esquizofrenia; reportando una asociación significativa en relación a esta última; los sujetos con edad de inicio antes de los 22 años presentaron una probabilidad 2.7 veces mayor de tener un antecedente de presentación anormal durante el nacimiento y 10 veces mayor de haber sufrido una operación cesárea con complicaciones médicas.

10. PROCEDIMIENTO.

Utilizando la lista de pacientes vigentes de la clínica de Esquizofrenia como punto de partida, se seleccionaron 100 pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente con diagnóstico de Esquizofrenia; se realizó el diagnóstico específico del eje 1 con la entrevista SCID-1, además se consideró el consenso de diagnóstico por parte de al menos dos psiquiatras certificados por el Consejo Mexicano de Psiquiatría.

Concluida esta fase inicial, se procedió a recolectar en forma exhaustiva la información con respecto al apartado de antecedentes personales patológicos y condiciones de riesgo a través de la revisión de expediente clínico, se revisó el expediente clínico para completar y dirigir el interrogatorio dirigido al paciente y su familiar, el cual incluyó la evaluación de las siguientes variables: antecedente de traumatismo craneoencefálico, con o sin pérdida del estado de alerta; se determinó la duración aproximada de este evento (duración mayor o igual a 5 minutos) y secuelas posteriores desde el punto de vista neurológico y conductual; además de el antecedente de crisis convulsivas durante la infancia (antes de los 5 años de edad). Se aplicaron los diferentes instrumentos clinimétricos (FH-RDC y la escala de Lewis / Murray para evaluar complicaciones obstétricas) a un familiar de primer grado del paciente (preferentemente la madre). Para lo cual se concertó una cita como parte del estudio.

De acuerdo a los criterios del DSM IV (SCID-1) se indagó acerca del patrón de exposición a alcohol y otras sustancias (datos demográficos y clínicos). Se determinó la edad de inicio del padecimiento a partir de la presentación de síntomas psicóticos de acuerdo al reporte del paciente y/o sus familiares. También se aplicó la Entrevista SCID-1; especificando diagnóstico psiquiátrico principal y secundario.

De cada uno de los pacientes probando se eligió a un familiar de primer grado, a uno de sus hermanos, del mismo género y de edad más próxima; a través de la entrevista semiestructurada FH-RDC se identificó al miembro de la familia con los criterios para cumplir como control, al cual se descartó cualquier diagnóstico psiquiátrico en eje 1, a través de la entrevista MINI-PLUS (con base en los criterios diagnósticos del DSM-IV). Los cuales fueron entrevistados con la escala de Lewis / Murray para evaluar el antecedente de complicaciones obstétricas, en forma similar a lo realizado en el grupo de casos; se

interrogó a familiar directo con respecto a el antecedente de crisis convulsivas durante la infancia (antes de los 5 años de edad), traumatismo craneoencefálico con pérdida del estado de alerta significativa (mayor o igual a un periodo de 5 minutos).

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar (+/-) para las variables continuas.

Como pruebas de hipótesis para la comparación entre grupos (esquizofrenia y controles) se utilizó la Chi Cuadrada (χ^2) para contrastes de variables categóricas y la t de student para muestras independientes, utilizando al grupo diagnóstico como variable independiente.

Se realizaron análisis de regresión logística con el método “hacia atrás-condicional” para el cálculo de la probabilidad y riesgos de presentación del diagnóstico de esquizofrenia. Se llevó a cabo una codificación “dummy” de las variables incluidas en los modelos de regresión, en donde el “0” se asignó a los valores considerados de “no riesgo”, mientras que el “1” fue asignado a los valores considerados como de riesgo.

El nivel de significancia estadística se fijó con una $p \leq 0.05$.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El estudio se adapta a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki¹⁴⁷.

A todos los pacientes y sujetos control se les informó verbalmente de los procedimientos a realizar y se solicitó su consentimiento por escrito para su participación en el estudio guardando su confidencialidad y aprobación para reportar los resultados. Además, se pidió el consentimiento de un familiar y de un testigo, para garantizar el entendimiento y comprensión de los procedimientos a seguir para la realización del estudio.

En relación a la confidencialidad, a cada uno de los expedientes de los pacientes y sujetos control que aceptaron participar se les asignó un código numérico, por lo que el nombre y datos generales de identificación no aparecerán en ninguno de los reportes que surjan de la investigación.

13. RESULTADOS

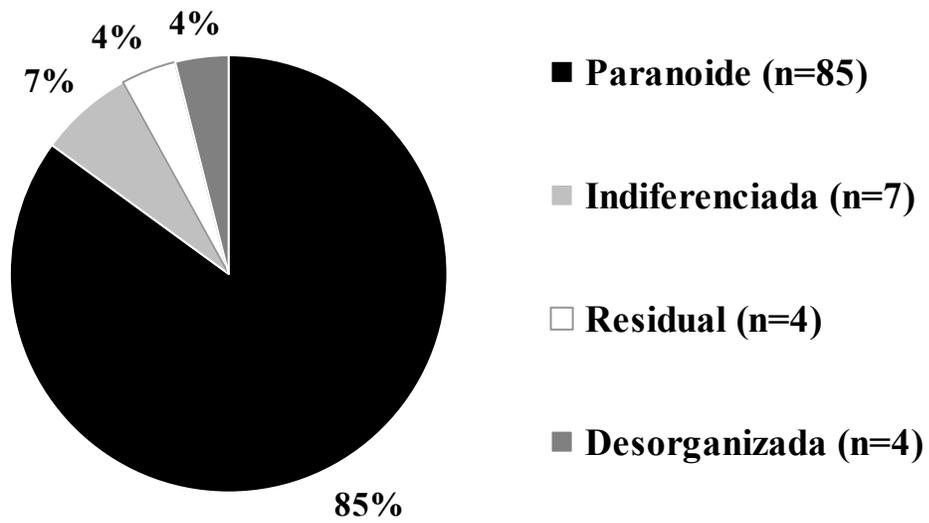
13.1 Características demográficas y clínicas de la muestra

Se incluyeron un total de 100 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia y sus 100 hermanos más próximos en edad y sin el diagnóstico de esquizofrenia. El 62.5% (n=125) de los sujetos eran hombres y el 37.5% (n=75) restante fueron mujeres, con una edad promedio de 35.9 ± 9.5 años (rango: 18-55 años).

El 66.0% (n=66) de los pacientes eran hombres, en contraste con el 59.0% (n=59) de los familiares, sin que esta diferencia fuera significativa ($\chi^2=1.0$, 1 gl, $p=0.30$). De la misma forma, la edad al momento del estudio fue similar entre los pacientes (35.4 ± 9.1 años) y los familiares incluidos (36.4 ± 9.8 años) ($t=0.73$, 198 gl, $p=0.46$).

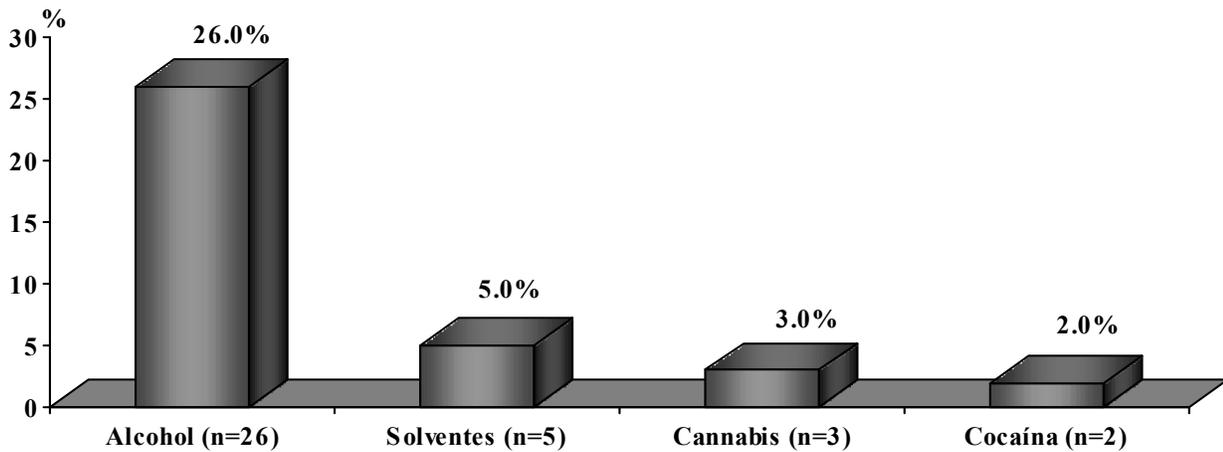
En la Gráfica 1 se muestra la distribución de los subtipos de esquizofrenia que presentaron los pacientes incluidos en el estudio. El tiempo promedio de evolución del padecimiento fue de 11.1 ± 6.2 años (rango 1-40 años). El 20.0% (n=20) de los pacientes presentaron comorbilidad con un trastorno depresivo mayor, mientras que el 12.05% (n=12) tuvieron comorbilidad con un trastorno de ansiedad generalizada y 5.0% (n=5) con fobia social.

Gráfica 1. Distribución diagnóstica de los pacientes incluidos



Además, se observó comorbilidad con abuso de sustancias, siendo el alcohol la sustancia de abuso más frecuente en los pacientes (Gráfica 2).

Gráfica 2. Comorbilidad con abuso de sustancias



13.2 Antecedentes pediátricos y características del nacimiento

En la Tabla 1 se muestran los antecedentes pediátricos y las características del parto entre grupos.

Tabla 1. Antecedentes pediátricos y características del nacimiento entre grupos.

	Esquizofrenia n=100		Controles n=100		Estadística
	n	%	n	%	
T. Craneoencefálico					$\chi^2= 51.4, 1 \text{ gl},$ $p<0.001$
Si	45	45	2	2	
No	55	55	98	98	Fisher < 0.001
Crisis Convulsivas					$\chi^2= 15.6, 1 \text{ gl},$ $p<0.001$
Si	17	17	1	1	
No	83	83	99	99	Fisher < 0.001
Parto					$\chi^2= 0.03, 1 \text{ gl}, p=0.86$
Hogar	20	20	19	19	
Hospital	80	80	81	81	
Estación de Nacimiento					$\chi^2= 23.7, 3 \text{ gl},$ $p<0.001$
Primavera	46	46	16	16	
Verano	15	15	34	34	
Otoño	20	20	22	22	
Invierno	19	19	28	28	
Cesárea					$\chi^2=4.0, 1 \text{ gl}, p=0.04$
Si	16	16	7	7	
No	84	84	93	93	Fisher = 0.07
	Media	D.E.	Media	D.E.	Estadística
Edad Paterna	33.8	9.3	32.8	7.5	$t=-0.9, 198 \text{ gl}, p=0.38$
Edad Materna	27.3	5.6	28	6.4	$t=-0.9, 198 \text{ gl}, p=0.38$
Orden de Nacimiento	3.1	2.9	3.0	2.3	$t=-0.4, 198 \text{ gl}, p=0.66$
Peso al Nacer (kgs)	3.0	0.5	3.1	0.3	$t=0.9, 198 \text{ gl}, p=0.38$

Como puede observarse, los pacientes con esquizofrenia presentaron con mayor frecuencia traumatismos craneoencefálicos y crisis convulsivas en la infancia. El 75.5% (n=34) de los traumatismos craneoencefálicos observados en los pacientes con esquizofrenia fueron con pérdida del estado de alerta menor a 5 minutos. De la misma forma, se observó un mayor número de nacimientos en primavera y una tendencia al nacimiento por cesárea en los pacientes con esquizofrenia.

13.3 Complicaciones obstétricas

El antecedente de complicaciones obstétricas fue reportado en el 47% (n=47) de los pacientes con esquizofrenia, en contraste con el 10% (n=10) de los sujetos en el grupo de familiares (control). Con excepción de la presencia de convulsiones durante el embarazo, inducción al parto y eclampsia, el resto de las complicaciones obstétricas evaluadas fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con esquizofrenia (Tabla 2). En ninguno de los grupos se reportaron antecedentes de rubéola o sífilis durante el embarazo, ni incompatibilidad RH.

Tabla 2. Complicaciones obstétricas entre grupos

	Esquizofrenia n=100		Controles n=100		Estadística
	n	%	n	%	
Hospitalización					
Si	8	8	1	1	$\chi^2=5.7$, 1 gl, p=0.01 Fisher = 0.01
No	92	92	99	99	
Hipertensión Arterial					
Sí	9	9	1	1	$\chi^2=6.7$, 1 gl, p=0.009 Fisher = 0.01
No	91	91	99	99	
Edema					
Si	16	16	0		$\chi^2=17.4$, 1 gl, p<0.001 Fisher = 0.003
No	94	94	100	100	
Convulsión embarazo					
Si	0		1	1	$\chi^2=1.0$, 1 gl, p=0.32
No	100	100	99	99	
Inducción al parto					
Si	6	6	3	3	$\chi^2=1.0$, 1 gl, p=0.30
No	94	94	97	97	
Sangrado Transvaginal					
Si	15	15	0		$\chi^2=16.2$, 1 gl, p<0.001 Fisher < 0.001
No	85	85	100	100	
Preeclampsia					
Si	10	10	0		$\chi^2=10.5$, 1 gl, p=0.001 Fisher = 0.001
No	90	90	100	100	
Eclampsia					
Si	0		1	1	$\chi^2=1.0$, 1 gl, p=0.31
No	100	100	99	99	

13.4 Características relacionadas con el parto

En la Tabla 3 se desglosan las principales características relacionadas con el parto, en donde se observaron diferencias significativas entre grupos, siendo los pacientes con esquizofrenia los que reportaron con mayor frecuencia dificultades durante el parto.

Tabla 3. Características relacionadas con el parto entre grupos

	Esquizofrenia		Controles		Estadística
	n=100		n=100		
	n	%	n	%	
Duración trabajo parto					
Normal	49	49	94	94	$\chi^2=49.7, 1 \text{ gl}, p<0.001$ Fisher < 0.001
Anormal	51	51	6	6	
Presentación producto					
Normal	85	85	97	97	$\chi^2=8.8, 1 \text{ gl}, p=0.003$ Fisher = 0.005
Anormal	15	15	3	3	
Calificación parto					
Normal/Fácil	49	49	96	96	$\chi^2=55.4, 1 \text{ gl}, p<0.001$ Fisher < 0.001
Difícil	51	51	4	4	
Uso de Fórceps					
Si	11	11	1	1	$\chi^2=8.8, 1 \text{ gl}, p=0.003$ Fisher = 0.005
No	89	89	99	99	
Circular y/o Prolapso					
Si	8	8	1	1	$\chi^2=5.7, 1 \text{ gl}, p=0.01$ Fisher = 0.03
No	92	92	99	99	
Resucitación					
Si	11	11	3	3	$\chi^2=4.9, 1 \text{ gl}, p=0.02$ Fisher p=0.04
No	89	89	97	97	

Ictericia					
Si	4	4	0		$\chi^2=4.0$, 1 gl, $p=0.04$
No	96	96	100	100	Fisher $p=0.12$
Cianosis					
Si	14	14	0		$\chi^2=15.0$, 1 gl, $p<0.001$
No	86	86	100	100	Fisher $p<0.001$
Sufrimiento fetal					
Si	41	41	6	6	$\chi^2=34.0$, 1 gl, $p<0.001$
No	59	41	94	94	Fisher $p<0.001$
Uso de incubadora					
Si	19	19	4	4	$\chi^2=11.0$, 1 gl, $p=0.001$
No	81	81	96	96	Fisher = 0.001

13.5 Modelo de regresión para la predicción de esquizofrenia

Se utilizó el análisis de regresión logística con el método de selección “hacia atrás condicional” para el cálculo del riesgo conferido por las variables pediátricas y ginecobstétricas para la aparición de esquizofrenia.

Para poder determinar las variables a incluir en el modelo, inicialmente se realizaron análisis independientes de cada una de ellas en donde se observaron diferencias significativas entre grupos de acuerdo a las comparaciones realizadas anteriormente. Las variables que, de forma independiente confirieron un mayor riesgo para la aparición de esquizofrenia se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Variables de predicción para esquizofrenia: Regresión logística inicial.

Variables Independientes	β	D. E. β	Exp (B)	IC 95% Exp (B)	p
T. Craneoencefálico	3.7	0.7	40.0	9.4 – 171.6	<0.001
Crisis Convulsivas	3.0	1.0	20.3	2.6 – 155.0	0.004
Estación de nacimiento	0.9	0.3	2.4	1.3 – 4.2	0.003
Complicaciones Obstétricas	2.1	0.4	8.0	3.7 – 17.1	<0.001
Hospitalización por CO	2.1	1.0	8.6	1.1 – 70.2	0.04
T. Parto Anormal	3.5	0.7	32.7	7.6 – 140	<0.001
Hipertensión Arterial	2.3	1.1	9.8	1.2 – 78.9	0.03
P. Anormal del Producto	1.7	0.6	5.7	1.6 – 20.4	0.007
Parto mayor a 24 hrs	2.8	0.5	16.3	6.5 – 40.6	<0.001
Calificación Parto Difícil	3.2	0.5	25.0	8.5 – 73.1	<0.001
Uso de Fórceps	2.5	1.0	12.2	1.5 – 96.7	0.02
Sufrimiento Fetal	2.2	0.5	9.6	3.3 – 27.4	<0.001
Circular/ Prolapso Cordón	2.1	1.1	8.6	1.1 – 70.2	0.044
Reanimación	1.4	0.7	4.0	1.1 – 14.8	0.038
Uso de Incubadora	1.8	0.6	6.3	1.7 – 23.2	0.005

Una vez determinadas estas variables, que de forma independiente, confieren un riesgo para la esquizofrenia, se procedió a incluirlas de forma conjunta en un modelo de regresión logística.

La ecuación de regresión logística fue capaz de clasificar correctamente al 86.5% de los casos. La ecuación resultó de forma general, más precisa al predecir a los sujetos sin esquizofrenia (93.0%) que a los pacientes con esquizofrenia (80.0%). El modelo de regresión logística fue significativo de acuerdo al modelo estadístico de Hosmer y Lemeshow ($p=0.70$) y predice el 66.0% de la variación del fenómeno.

El procedimiento incluyó únicamente 5 variables predictoras para el desarrollo de esquizofrenia (Tabla 5).

Tabla 5. Variables de predicción para esquizofrenia: Modelo de regresión logística.

Variables Independientes	β	D. E. β	Exp (B)	IC 95% Exp (B)	p
T. Craneoencefálico	3.7	0.8	39.1	8.3 – 183.3	<0.001
Crisis convulsivas	3.3	1.1	27.0	3.0 – 240.9	0.003
Calif. Parto Dificil	2.5	0.73	12.3	2.9 – 51.4	0.001
T. Parto Anormal	2.4	1.2	10.7	1.0 – 111.3	0.05
Sufrimiento fetal	1.5	0.8	4.6	0.93 – 22.7	0.06
Reanimación	3.2	1.5	0.04	0.002 – 0.73	0.03

14. DISCUSIÓN

El objetivo de la presente investigación fue determinar los factores gineco-obstétricos y pediátricos que confieren un riesgo para el desarrollo de esquizofrenia.

La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se encontró alrededor de los 36 años, este grupo se encontró incluido en mayor porcentaje por hombres, aún y cuando la prevalencia a nivel general es similar para ambos géneros; el resultado de este estudio probablemente se deba a un posible sesgo en la selección de la muestra; este trastorno suele ser más grave e incapacitante en los hombres, por lo que es más probable que este grupo solicite ayuda psiquiátrica (por cuenta propia o por coacción familiar) con mayor frecuencia en una institución de tercer nivel como en la cual se llevó a cabo el reclutamiento de pacientes.

Los grupos de comparación (controles) fueron equiparables al grupo de casos en cuanto a proporción por sexo, además tanto los pacientes como sus hermanos contaban con edades similares, lo cual es una fortaleza para el estudio contemplando que el rango de edad para riesgo de desarrollar un trastorno esquizofrénico (para el grupo control) hubiera transcurrido para el momento de la investigación. Aún y cuando no podemos descartar la presentación de trastornos denominados de inicio tardío, fuera del rango habitual de inicio para la esquizofrenia.

Al buscar que los grupos de comparación fueran próximos en cuanto a edad también podemos asumir al menos en la teoría, que las condiciones de atención pre y perinatal era similares, de acuerdo a los avances que se han presentado en cuanto a la medicina y la tecnología con el transcurso del tiempo; además de una mejoría en la calidad de la atención médica ginecobstétrica y pediátrica.

El diagnóstico más prevalente en la muestra de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia fue el subtipo paranoide (85%), lo cual corresponde a lo reportado en diversos estudios realizados tanto en México¹⁴⁸ como a nivel mundial¹⁴⁹.

De manera general se encontró una mayor prevalencia de factores de riesgo ginecobstétricos y pediátricos en el grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, dentro de los factores de riesgo pediátricos se pudo comprobar una mayor prevalencia de

traumatismo craneoencefálico, con pérdida del estado de alerta menor a los 5 minutos; además de la presencia de crisis convulsivas durante la infancia temprana.

El antecedente de traumatismo craneoencefálico durante la infancia temprana en pacientes con esquizofrenia es corroborado en otros estudios, los cuales han encontrado una asociación con este evento, en forma independiente a un rango de edad específico^{150, 151}.

La prevalencia significativa de crisis convulsivas como antecedente en la infancia temprana en los pacientes con esquizofrenia coincide con lo reportado a nivel internacional^{95, 98, 99, 100-103}. El antecedente de crisis convulsivas y traumatismo craneoencefálico significativo han sido factores de riesgo estudiados con anterioridad y caracterizados como relevantes para el desarrollo de otros trastornos psicóticos, aquéllos secundarios a condición médica; particularmente en la epilepsia del lóbulo temporal (epilepsia esquizofrenia-like).

Los hallazgos epidemiológicos sugieren una mayor proporción de nacimientos para pacientes con esquizofrenia durante las estaciones de invierno/primavera al ser comparados con la población general, una revisión sistemática de estudios realizados en el hemisferio norte encontró una correlación menor pero significativa entre la estación del nacimiento y la latitud; por lo que los patrones de estacionalidad de nacimiento para esquizofrenia podría variar de acuerdo a la situación geográfica¹⁵².

La estación de nacimiento como factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia ha sido discutida en otras investigaciones, algunos autores proponen que dicho riesgo solo puede ser considerado pertinente en países que se encuentran en latitudes geográficas altas, en aquellos países con clima frío; lo cual se ha vinculado a múltiples factores de riesgo asociados que podrían actuar o no de manera interdependiente: variables meteorológicas, temperatura ambiental¹⁵³, mayor riesgo de exposición a infecciones virales¹⁵⁴ o toxinas exógenas, mayor riesgo de sufrir alguna complicación perinatal, mayor edad paterna, inducción de mutaciones de novo, calidad de la esperma, hormonas maternas¹⁵⁵, calidad nutricional¹⁵⁶; hábitos de procreación, pero se requiere de una mayor cantidad de estudios rigurosos desde el punto de vista metodológico para poder vislumbrar algo más consistente.

Para este estudio se encontró una mayor prevalencia de nacimientos para pacientes con esquizofrenia, durante las estaciones de primavera y verano; lo cual no coincide con la literatura internacional, atribuible a la situación geográfica de México. Recordando que la

mayor parte de la investigación en este rubro se ha realizado en países cuya localización geográfica difiere en latitud con respecto al nuestro.

Complicaciones obstétricas.

Se encontró una prevalencia mayor de complicaciones perinatales de manera general en el grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia; la frecuencia de complicaciones obstétricas en el grupo control fue del 10%, lo cual coincide con los reportes nacionales de morbilidad materna en la población general¹⁵⁷.

En forma específica las condiciones obstétricas en las cuales fue más fuerte esta asociación hacen referencia al momento específico del nacimiento, esto es; en el momento del parto: una alteración en la duración del trabajo de parto, la presentación anormal del producto, uso de fórceps, circular y/o prolapso del cordón umbilical, el empleo de maniobras de resucitación, la presencia de cianosis en el producto y uso de incubadora; por lo tanto, cualquier condición que se traduzca en sufrimiento o hipoxia neonatal.

Dentro de las explicaciones plausibles para la asociación de complicaciones obstétricas y el desarrollo subsecuente de esquizofrenia se encuentra la propuesta de un modelo animal realizado por Schmitt y cols.¹⁵⁸ que trata de replicar los efectos de hipoxia neonatal (resultado de complicaciones obstétricas) sobre los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato) los cuales presentan una distribución importante en estructuras críticas en esquizofrenia: el hipocampo y corteza prefrontal (estructuras anatómicas muy vulnerables a la hipoxia); actualmente la hipótesis glutamatérgica (vía receptores NMDA) cobra cada vez mayor importancia como complementaria a la hipótesis dopaminérgica (predominante en la actualidad).

La relación entre la presentación de complicaciones obstétricas y el desarrollo de esquizofrenia ha sido expuesta a debate durante mucho tiempo, Kelly y cols.¹⁵⁹ proponen una relación “dosis-dependiente”; entre mayor número de complicaciones obstétricas definitivas en un individuo susceptible, mayor será el riesgo para el desarrollo de este trastorno, sugiriendo incluso una menor edad para el inicio del padecimiento (fenómeno de anticipación). Otros estudios corroboran la prevalencia alta de complicaciones obstétricas en pacientes con diagnóstico de trastorno esquizofrénico (Byrne¹⁶⁰, Bain¹⁶¹).

Para esto, en forma adicional también se ha sugerido un efecto a sinérgico en la interacción gen – medioambiente que podría llevar a un incremento en la sensibilidad del sistema neurotransmisor dopaminérgico del circuito límbico, lo cual es apoyado por los modelos biológicos de vulnerabilidad estrés que proponen una vulnerabilidad y riesgo genético para un desequilibrio a nivel de este neurotransmisor; por lo tanto: un incremento en la biodisponibilidad de la dopamina a nivel del circuito mesolímbico, un incremento en el nivel de síntesis estriatal y de la reactividad relacionada con el estrés, a la vez se presenta una deficiencia en el sistema mesocortical. En resumen, se reúne una combinación de 2 situaciones: una disfunción cortical prefrontal y desinhibición subcortical.

Una de las explicaciones propuestas para explicar el desarrollo del trastorno esquizofrénico es la llamada hipótesis del neurodesarrollo, Murray¹⁶², propuso en 1992 un subtipo específico al que llamó “esquizofrenia congénita” como consecuencia del desarrollo aberrante del cerebro durante la vida fetal y el periodo neonatal ; este tipo de pacientes presentan un grado mayor de alteraciones estructurales cerebrales y de deterioro cognitivo, predominantemente son hombres (considerando en forma pertinente el sesgo en la selección de la muestra para este estudio), tienen un inicio del trastorno más temprano, un pronóstico más pobre y reflejan la descripción original de Kraepelin de “*dementia praecox*”

Las complicaciones ginecobstétricas y pediátricas son un tipo de estresores que podrían representar un daño en una etapa temprana a nivel de estructuras cerebrales críticas (hipocampo, sistema límbico y lóbulo frontal), accesibles de ser evaluadas longitudinalmente desde el punto de vista de neuropsicología y de estudios de imágenes cerebrales^{163, 164} (prevención y detección temprana).

La relación entre esquizofrenia y el antecedente de operación cesárea no llegó a un grado significativo, aún y cuando estadísticamente podemos hablar acerca de una tendencia a favor de este tipo de asociación; sin embargo si es posible de verificar en la literatura internacional, destacando como esta complicación obstétrica (cesárea/parto distócico) como la más prevalente en el estudio de casos y controles realizado por Verdoux y cols.¹⁶⁵

A diferencia de lo referido en los antecedentes no se encontró algún tipo de asociación entre la presencia de esquizofrenia y las siguientes variables: mayor edad

paterna y/o materna, orden del nacimiento o menor peso al nacimiento. Estas variables se han reportado en forma consistente en la literatura como probables factores de riesgo.

La edad de los padres de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia suele ser menor, esto es, suelen ser más jóvenes al momento de procrear, algo habitual de observar en forma empírica en nuestra práctica cotidiana, lo cual coincide con lo reportado en los resultados de este estudio.

Los resultados en relación al rango de edad de los padres pueden obedecer a las diferencias culturales de los diferentes países. Otra explicación es la posible influencia de alguna variable meteorológica que actúe en forma sinérgica con la edad de los padres, pues la mayor parte de la información proviene de países desarrollados y ubicados en diferentes latitudes extremas, de nuestro país; Cheng y cols.¹⁶⁶ proponen que la latitud (mayor latitud, menor temperatura) ejerce un efecto moderador sobre la edad paterna para conferir en conjunto un mayor riesgo para el desarrollo de esquizofrenia.

La presencia de complicaciones obstétricas, el antecedente de crisis convulsivas y traumatismo craneoencefálico significativo no solo incrementan la probabilidad de que se presente un trastorno esquizofrénico en un individuo susceptible, estudios más recientes sugieren también un incremento en el desarrollo de un subtipo de trastorno esquizofrénico más grave, con pobre respuesta a tratamiento y un grado de disfunción psicosocial más severa.

LIMITACIONES.

El sesgo del recuerdo de la madre es una de las limitaciones importantes de este estudio, dado que la mayoría de ellas pudieran presentar limitaciones para recordar con mayor detalle algún tipo de complicación o evento significativo para el hijo que padece algún tipo de padecimiento mental, y por lo tanto relacionarlo con algún comportamiento anormal durante la infancia y darle alguna asociación causal en el futuro; al hacer la comparación con el hijo sano. En el estudio de McIntosh y cols.¹⁶⁷ se comparó la información aportada por la madre con el registro del expediente médico (apartado de antecedentes obstétricos y pediátricos), encontrando que la información reportada fue muy similar a la que se reportó por escrito en el momento del nacimiento y contrario a lo que se pensaba el reporte de las

madres de sujetos afectados presentaron un reporte menor de eventos obstétricos adversos en comparación con el registro médico.

Otra limitante es que no se contempló la posibilidad del desarrollo de algún trastorno psicótico de inicio tardío (una forma de presentación menos frecuente) en el grupo control, que no coincide con la edad promedio¹⁶⁸, por lo cual al momento del estudio no se puede descartar en ninguno de los controles la posibilidad de desarrollar esquizofrenia u otro tipo de trastorno psicótico en una etapa de su vida más tardía.

Se han realizado otro tipo de estudios^{169, 170}, los cuales contemplan la asociación de eventos adversos de tipo obstétrico y otro tipo de trastornos psiquiátricos adicionales al diagnóstico de esquizofrenia: trastorno bipolar, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno esquizoafectivo y trastorno depresivo mayor, encontrando una prevalencia elevada para la presentación de eventos obstétricos adversos, por lo que probablemente se trate de factores de riesgo inespecíficos, incluso para psicosis.

Existe un mayor número de estudios publicados que sugieren una fuerte asociación entre el antecedente de complicaciones obstétricas y el desarrollo de esquizofrenia, en contraste con otros en los cuales no se identifica esta asociación¹⁷¹.

Este estudio cuenta con las limitantes ya establecidas en todos los estudios de casos y controles, al recabar la información en forma retrospectiva tiende a sobreestimar riesgo en forma general, valida de nuevo lo reportado en la bibliografía y literatura internacional; estudios prospectivos de tipo longitudinal corroboran la asociación entre complicaciones obstétricas y factores de riesgo pediátricos, con el desarrollo de esquizofrenia; con implicaciones incluso en causalidad; por tratarse de estudios de seguimiento (cohortes).

Finalmente la limitante más importante en este tipo de estudios no se contempla la posibilidad de alteraciones preexistentes en el feto (relacionadas con el neurodesarrollo) que lo predispongan a tener un mayor número de dificultades al momento del nacimiento, de manera que no pueda conducirse de manera adecuada y tener un adecuado desempeño durante su primer tarea al momento del parto; por lo tanto toda la serie de complicaciones obstétricas resultarían siendo una consecuencia de ello y a la vez contribuyendo con un efecto deletéreo añadido al déficit preexistente.

15. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y PROPUESTAS PARA INVESTIGACIONES FUTURAS.

Actualmente una gran parte de la investigación en esquizofrenia se encuentra dirigida hacia el estudio de los grupos de ultra alto riesgo, aún sigue siendo cuestionable desde el punto de vista ético la necesidad de proporcionar a estos individuos tratamiento farmacológico¹⁷². Estos grupos ameritan un seguimiento a largo plazo, con el propósito de realizar la identificación y diagnóstico temprano de trastornos psicóticos, lo cual tendría en forma hipotética un impacto significativo en un mejor pronóstico a largo plazo. La detección de síntomas prodrómicos, la identificación de una disminución en el nivel de funcionamiento en individuos susceptibles con factores de riesgo hereditarios y/o medioambientales específicos permitirán optimizar y orientar nuestros esfuerzos hacia los niveles de prevención.

La prevención en esquizofrenia a niveles secundario y terciario (limitación del daño y rehabilitación) es susceptible a realizar en la práctica clínica diaria; esta población se caracteriza por presentar recaídas frecuentes del trastorno en el transcurso de su vida.

Aún no hemos podido llegar al nivel de definir desde el punto de vista etiopatogénico a esta entidad, motivo por el cual se considera aún dentro del grupo de trastornos y no en el grupo de enfermedades; en la medida que se pueda caracterizar a la esquizofrenia utilizando criterios más objetivos, con ayuda de la tecnología al servicio de la investigación en neurociencias esperamos poder vislumbrar la posibilidad de realizar prevención primaria.

Dentro de las medidas de prevención una de las propuestas contempla la implementación de un programa de registro válido y confiable de complicaciones gineco-obstétricas en todo hospital general, lo cual permitiría la realización del seguimiento en forma longitudinal de aquellos individuos con factores de riesgo identificables para el desarrollo de esquizofrenia, susceptibles de beneficiarse de intervenciones no farmacológicas (entrenamiento de habilidades psicosociales) aún en las etapas más tempranas e incluso antes de que se presenta la llamada fase prodrómica.

En teoría es factible realizar prevención primaria, conforme se logró un acervo de conocimiento mayor con respecto a las bases biológicas de este trastorno, en lo cual no solo la parte correspondiente a la atribución genética tendrá un papel fundamental. Debemos

recordar que existe un componente medioambiental que contribuye a la presentación de la esquizofrenia; aún siendo difícil de estudiar, los indicadores parecen sugerir una influencia determinante en las etapas más tempranas de la vida.

La presentación de complicaciones específicas en el momento del nacimiento confiere un riesgo muy importante para el desarrollo de un trastorno esquizofrénico durante la adolescencia o la edad adulta temprana (edad típica para el inicio de este grupo de trastornos).

Actualmente la contribución a nivel nacional de las complicaciones de tipo obstétrico y perinatales a las tasas de morbilidad hospitalaria en el grupo de mujeres es del 20% (Informe del INEGI y Secretaría de Salud 2005), a esto habría que agregar otro efecto en el recién nacido cuyo impacto no se identifica sino hasta después de haber transcurrido un periodo mayor a una década o varias.

Se debe ponderar el papel del personal médico en las salas de toco-cirugía en relación a la posibilidad de que se presenten complicaciones obstétricas, potenciales de ser prevenidas, al considerar que los factores más importantes se encuentran relacionados y convergen de forma directa al momento mismo del nacimiento: alteración en la duración del trabajo de parto, presentación anormal del producto, calificación de “parto difícil” por parte de la madre, uso de fórceps, presencia de circular y/o prolapso del cordón umbilical, presencia de cianosis neonatal, sufrimiento fetal, empleo de maniobras de resucitación y utilización de incubadora.

En forma ulterior es posible la identificación y registro de situaciones de riesgo durante la infancia temprana, principalmente: presentación de crisis convulsivas y traumatismo craneoencefálico con pérdida del estado de alerta; lo cual permitirá la conformación de cohortes en las cuales puedan identificarse en forma oportuna la aparición de signos tempranos de esquizofrenia.

En forma adicional; es necesario proponer estudios integrales que contemplen la interacción factores de riesgo desde el punto de vista genético y medioambientales, con la plausibilidad biológica pertinente que nos permita llegar a una asociación en última instancia de tipo causal; el último nivel nos llevaría a demostrar la modificación de la expresión genética por un factor ambiental y el desarrollo de psicopatología subsecuente.

Estos factores de riesgo probablemente inespecíficos para el desarrollo de psicopatología, agregan al panorama de salud mental el riesgo de desarrollar un trastorno dentro del espectro de la esquizofrenia; la cual como se ha mencionado es un trastorno que impone limitaciones serias en el funcionamiento psicosocial de quien la padece, no existiendo la posibilidad de alcanzar un estado denominado “cura”, solamente un control, la mayoría de las veces solo en forma parcial.

Por último, la investigación de la presentación de diferentes factores de exposición medioambientales de exposición en etapas tempranas de la vida o aquéllos de efecto a nivel prolongado, en un trastorno con una etiopatogenia tan compleja como la esquizofrenia podría redefinir en un futuro la clasificación diagnóstica, permitiendo una mejor identificación y caracterización de subtipos específicos de este trastorno. Los sistemas de diagnóstico y clasificación en psiquiatría cuentan con criterios sindromáticos, se sugiere que en forma subsecuente incluirán otro tipo de parámetros más “duros”.

Los estudios de factores de riesgo medioambientales tendrán que incluir implicaciones a nivel funcional, con orientación al efecto que puedan ejercer a nivel del desarrollo de circuitos neurales en la edad temprana y adulta, el funcionamiento a nivel neuroendócrino y de neurotransmisores, esto es; la series de combinaciones de eventos que moldean la aparición de psicopatología ulterior (contemplando las áreas afectiva, motivacional y cognitiva, de mayor interés en los últimos años); entonces tal vez, podremos estar más cerca de entender cabalmente el origen y desarrollo de este trastorno.

16. BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ World Health Organization. Geneva. Schizophrenia and Public Health. Edition 1998. English.
- ² Tandon R, Keshavan M. y cols. "Just the Facts: What we know in 2008: Part 1: Overview. Schizophrenia Research; 100: 4-19, 2008.
- ³ Messias EL, Chuan-Chu Ch, Eaton WW: Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. Psychiatr Clin N Am; 30:323-338, 2007.
- ⁴ De la Fuente R., Medina-Mora ME, Caraveo J. Salud Mental en México. IMP/FCE México 1997.
- ⁵ Warner R., de Girolamo G. Geneva: World Health Organization.
- ⁶ Warner R. Recovery from schizophrenia and the schizophrenia model. Curr Opin Psychiatry. Review. 22(4): 374-380.
- ⁷ McGrath J, Saha S, Welham J et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Medicine 2: 13, 2004.
- ⁸ Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. Arch Gen Psychiatry, 60(6): 565-575, 2003.
- ⁹ Tandon R., Keshavan M. y cols. "Just the Facts: What we know in 2008: Epidemiology and etiology. Schizophrenia Research; 102: 1-18, 2008.
- ¹⁰ Ciompi L. Catmnestic long- term study on the course of life and aging of schizophrenics. Schizophr Bull 60(4): 606-618, 1980.
- ¹¹ Niendam T., Bearden C. y cols. Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome. Schizophrenia Research, 84: 100-111, 2006.
- ¹² Braw Y, Bloch Y, Mendelovich Sh et al. Cognition in young schizophrenia outpatients: Comparision of first episodes with multi episode patients. Schizophr Bull, 34(3): 544-554, 2008.
- ¹³ Lysaker P., Tsai J., Yanos P. Associations of multiple domains of self-esteem with four dimensions of stigma in schizophrenia. Schizophrenia Research, 98: 194-200, 2008.
- ¹⁴ Emsley R., Rabinowitz J. y cols. Remission in early psychosis: Rates, predictors and clinical and functional outcomes correlates. Schizophrenia Research, 89: 129-139, 2007.
- ¹⁵ Foldemo A, Gulberg M, Ek AC et al. Quality of life and burden in parents of outpatients with schizophrenia. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 40(2): 133-8, 2005.
- ¹⁶ Goeree R, Farahati F, Burke N et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. Curr Med Res Opin, 21(12): 2017-28, 2004.
- ¹⁷ Chisholm D, Gureje O, Saldivia S. Schizophrenia treatment in the developing world: an interregional and multinational cost-effectiveness analysis. Bull World Health Organ;86(7):542-51, 2008.
- ¹⁸ Harris A., Brennan J., Anderson J. y cols. Clinical profiles, scope and general findings of the Western Sydney First Episode Psychosis Project. Aust N Z J Psychiatry;39:36-43. 2005.

-
- ¹⁹ Harley M., Kelleher I. Cannabis use and childhood trauma interact interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychol Med*; 9: 1-8. 2009.
- ²⁰ Tsuang M., Stone W. *British Journal of Psychiatry* 2001. 178 (suppl. 40) s18-s24
- ²¹ Last JM, ed. *A Dictionary of Epidemiology*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2001.
- ²² Kaplan and Sadock. *Textbook of Psychiatry*. 1995. Section 14.2
- ²³ Messias E., Chen CY. *Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. Psychiatr Clin North Am*;30(3):323-38.2007.
- ²⁴ Crow TJ. The emperors of the schizophrenia polygene have no clothes. *Psychol Med*;21:1-5, 2008
- ²⁵ Bertram L. Genetic research in schizophrenia: new tools and future perspectives. *Schizophr bull*, 34(5): 806-812, 2008.
- ²⁶ Bhagwagar Z, Kane J: The biology of schizophrenia. *CME/CE review*, 2006.
- ²⁷ Shih LA, Belmonte PL. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry*.;16(4):260-83. 2004.
- ²⁸ Tsuang M, Stone W, Faraone S. Schizophrenia: a review of genetics studies. *Harv review psychiatr* Nov/Dec, 1999.
- ²⁹ Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM et al. The Roscommon family study, I: Methods, diagnosis and probands and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 50: 527-40, 1993.
- ³⁰ Kendler K. Diehl S. The Genetics of Schizophrenia: A current, Genetic, Genetic-Epidemiologic Perspective. *Schizophr Bull* 19:261, 1993.
- ³¹ Thapar A., Harold G. The contribution of gene-environment interaction to psychopathology. *Dev Psychopathol*;19(4):989-1004. 2007.
- ³² Kendler KS. Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 140: 1413-25, 1983.
- ³³ Prescott CA, Gottesman II. Genetically mediated vulnerability to schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 16: 245-67, 1993.
- ³⁴ Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia: risk in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 867-72, 1989.
- ³⁵ Heston LL. Psychiatric disorders in foster home-reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry*, 112: 819-25, 1966.
- ³⁶ Ketty SS, Rosenthal D, Wender PH et al. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *J Psychiatry research*, 6 (suppl 1): 345- 62, 1968.
- ³⁷ Ketty SS. Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish National sample. *Schizophr Bull*, 14: 217-22, 1988.
- ³⁸ Gottesman II. *Schizophrenia Genesis: the origin of madness*. New York: WH Freeman 1991.

-
- ³⁹ Onstad S, Skre I, Torgersen S et al. Subtypes of schizophrenia – evidence from a twin family study. *Acta Psych Scand*, 84(2): 203-6, 1991.
- ⁴⁰ Kinney DK, Holzman PS, Jacobsen B, et al. Thought disorder in schizophrenic and control adoptees and their relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 475-9, 1997.
- ⁴¹ Bove EA. Cognitive performance and basic symptoms in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. 4:321-9, 2008.
- ⁴² Braff DL, Greenwood TA. Advances in endophenotyping schizophrenia. *World Psychiatry*.7(1):11-18. 2008.
- ⁴³ Allen NS, Bagade S. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*. 40(7):827-34. 2008.
- ⁴⁴ Remington G. Alterations of dopamine and serotonin transmission in schizophrenia. *Prog Brain Res*;172:117-40. 2008
- ⁴⁵ Lo WS, Xu Z, Yu Z y cols. Positive selection within the Schizophrenia-associated GABA(A) receptor beta2 gene. *PLoS ONE*. 23;2(5). 2007.
- ⁴⁶ Shi J, Gershon E, Liu Ch: Genetics associations with schizophrenia: meta-analysis of 12 candidate genes. *Schizophr res*, 104: 96-107, 2008.
- ⁴⁷ Almasy L, Gur RC. A genome screen for quantitative trait loci influencing schizophrenia and neurocognitive phenotypes. *Am J Psychiatry*;165(9):1185-92. 2008.
- ⁴⁸ Pearlson GD, Folley BS. Schizophrenia, psychiatric genetics, and Darwinian psychiatry: an evolutionary framework. *Schizophr Bull*;34(4):722-33.2008.
- ⁴⁹ Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H. Localization of susceptibility locus for schizophrenia on chromosome e. *Nature* 336: 164-167, 1988.
- ⁵⁰ Pulver AE, Lasseter VK, Kashter et al. Schizophrenia: a genome scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes. *Am J Psych Gen* 60: 252-60, 1995.
- ⁵¹ Kalsi G, Curtis D, Brynjolfsson et al. Exclusion of linkage between schizophrenia and the putative chromosome 3p24-p26 susceptibility locus. *Psychiatr Genet*, 6: 148, 1996.
- ⁵² Liu CM, Hwu HG, Lin MW et al. Suggestive evidence for linkage of schizophrenia to markers at chromosome 15q 13-14 at Taiwanese families. *Am J Med Gen* 105(8): 658-61, 2001.
- ⁵³ Shifman S., Bronstein M. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 71(6):1296-302. 2002.
- ⁵⁴ Hywell JW, Owen MJ, O'Donovan M: Is COMT a susceptibility gen for schizophrenia? *Schizophr bull*, 33(3): 635-641, 2007.
- ⁵⁵ Brzustowics LM: NOS1AP in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 10(2): 158-63, 2008.
- ⁵⁶ Sullivan P. Schizophrenia genetics: the search for a hard lead. *Curr Opin Psychiatry*, 21:157-60, 2008.
- ⁵⁷ Castle DJ, Wessely S, Murray RM. Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and associations with premorbid variables. *Br J Psychiatry*, 162:658-64, 1993.

-
- ⁵⁸ Kendler KS, Walsh D. Gender and schizophrenia: Results of an epidemiologically –based family study. *Br J Psychiatry*, 167(2): 184-192, 1995.
- ⁵⁹ Walker EF, Lewine. Sampling biases in studies of gender and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 19:1, 1993.
- ⁶⁰ Leung A.,Cheu P Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*;401:3-38. 2000.
- ⁶¹ Canuso CM,Pandina G.Gender and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*;40(4):178-90. 2007.
- ⁶² Stevens JR, Wyatt R J. *Br J Psychiatr* 151: 131, 1987.
- ⁶³ Eaton W, Harrison G. Ethnic disadvantage and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 407:38-43, 2000.
- ⁶⁴ Warner R. Time trends in schizophrenia: changes in obstetrics risk factors with industrialization. *Schizophr Bull*, 21: 483-500, 1995.
- ⁶⁵ Kendell R, Adams W. Unexplained Fluctuations in the risk for schizophrenia by month and year of birth. *Br J Psychiatr.* 158: 758, 1991.
- ⁶⁶ O’Callaghan E., Gibson T. Season of birth in Schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 158. 1991.
- ⁶⁷ Beckmann H, Franzak E. Season of birth effect reveals the existence of etiologically different groups of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 32:375-378, 1992.
- ⁶⁸ Rakic P. Specification of cerebral areas. *Science*, 421:170–6, 1988.
- ⁶⁹ St-Hilaire A, Holowka D, Cunningham H. Explaining variation in the premorbid adjustment of schizophrenia patients: the role of season of birth and family history. *Schiz Res.*73:39-48 2005
- ⁷⁰ KinneyDK, Jacobsen B, Jansson L. Winter birth and biological family history in adopted schizophrenics. *Schizophr Res.* 44:95-103. 2000.
- ⁷¹ Takagai S. Kawai M. Increased rate of birth complications and small head size at birth in winter-born male patients with schizophrenia. *Schizophr Res.*83:303-5.2006.
- ⁷² Suvisaari JJ, Haukka JK. No association between season of birth of patients with schizophrenia and risk of schizophrenia among their siblings. *Schizophr Res.* 66(1):1-6. 2004.
- ⁷³ Davies G, Welham J, Chant D, et al. A systematic review and meta-analysis of Northern hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 29(3): 587-93, 2003.
- ⁷⁴ MalaspinaD, Harlap S. Advancing paternal age and the risk of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58: 361-367. 2001.
- ⁷⁵ Sipos, A., Rassmussen F. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *British Medical Journal* 329: 7474 1070-1073. 2004.
- ⁷⁶ Dohrenwend B, Levav I. Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science* 255: 946-55. 1992.
- ⁷⁷ Cantor-Graae E. The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings. *Can J Psychiatry.* 52(5):277-286. 2007.
- ⁷⁸ Seltén JP, Cantor-Graae E. Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry*, 191(suppl 51): s9-s12, 2007.

-
- ⁷⁹ Fearon P., Morgan C. Environmental factors in schizophrenia: the role of migrant studies. *Schizophrenia* 32(3): 405-8. 2006.
- ⁸⁰ Edgerton R, Cohen A. Culture and schizophrenia: the DOSMD challenge. *Br J Psychiatr* 164: 222, 1994.
- ⁸¹ Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 162: 12-24, 2005.
- ⁸² Veling W, Selten J, Veen N et al. Incidence of schizophrenia among ethnic minorities in the Netherlands: a four-year first-contact study. *Schizophr Research*, 86: 189-193, 2006.
- ⁸³ Howes ED, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III the final pathway. *Schizophr Bull.* 35(3):549-62. 2009.
- ⁸⁴ Ellason JW, Ross C: Childhood trauma and psychiatric symptoms. *Psychological reports*, 80:447-450, 1997.
- ⁸⁵ Norman R, Malla A. Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *Br J Psychiatr* 162:161. 1993.
- ⁸⁶ Rosenberg SD, Lu W, Mueser K et al. Correlates of adverse childhood events among adults with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatric services*, 58:245-253, 2007.
- ⁸⁷ Weber K, Rockstroh B, Borgelt J et al. Stress load during childhood affects psychopathology in psychiatric patients. *BMC Psychiatry*, 8(63), 2008.
- ⁸⁸ Morgan C, Fisher M. Environmental factors in schizophrenia: Childhood trauma, a critical review. *Schizophr bull*, 33(1): 3-10, 2007.
- ⁸⁹ Harrison G., Fouskakis D. Association between psychotic disorder and urban place of birth is not mediated by obstetric complications or childhood socio-economic position: a cohort study. *Psychological med.* May 2003. 33:4 723-730.
- ⁹⁰ Os Van, Hanssen M. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am J Psychiatry* 160:3. 2003.
- ⁹¹ Krabbendam L, Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence conditional on genetic risk. *Schizophr bull*, 31: 795-799, 2005.
- ⁹² McCreadie RG: Breastfeeding and schizophrenia: preliminary results and hypotheses. *Br J Psychiatry*, 170: 334- 7, 1997.
- ⁹³ Torrey EF, Yolken RH. Could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats? *Schizophr bull*, 21(2): 167-71, 1995.
- ⁹⁴ Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13(4):533-4. 2001.
- ⁹⁵ Jaskiw GE, Jenny JF. Limbic cortical injury sustained during adulthood leads to schizophrenia-like syndrome. *Schizophr Res* 58(2-3): 205-12. 2002.
- ⁹⁶ Nielsen AS, Mortensen PB, O'Callaghan et al. Is head injury a risk factor for schizophrenia? *Schizophrenia res*, 55: 93-98, 2002.

-
- ⁹⁷ Abdel Malik P., Basset A. Childhood head injury and illness expression on familial schizophrenia. International Congress on Schizophrenia Research. 2003.
- ⁹⁸ Deb, Lyons. Rate of psychiatric illness 1 year after traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 156(3): 374-8. 1999.
- ⁹⁹ Malik A., Husted J, Chow E et al. Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families. *Arch Gen Psychiatr.* 60;3: 231-236, 2003.
- ¹⁰⁰ Harrison G., Whitley E. Risk of schizophrenia and non-affective psychosis among individuals exposed to head injury: case contro study. *Schizophrenia Res.* 88: 119-126. 2006.
- ¹⁰¹ Bennounna M., Green VB. Cholinergic hypothesis in psychosis following traumatic brain injury and cholinergic hypothesis in schizophrenia: a link? *Encephale.* 33:616-20. 2007.
- ¹⁰² Zhang Q. Sachdev PS. Psychotic disorders and traumatic brain injury. *Curr Psychiatry Rep.* 3:197-201. 2003.
- ¹⁰³ Reid AY, Galic MA. Febrile seizures: current views and investigations. *Can J Neurosci.* 36(6): 679-86.
- ¹⁰⁴ McDonald C., Deenen B.. Meta-analysis of brain volumes in unaffected first-degree relatives of patients with schizophrenia overemphasizes hippocampal deficits. *Arch Gen Psychiatr* 64: 297-304. 2007.
- ¹⁰⁵ Verita CM, Butler NR. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth I. *Br Med J* 290:1307-10. 1987.
- ¹⁰⁶ Greenwood R, Holding J . Long term intelectual and behaviorial outcomes of children with febrile convulsions. *N Eng J Med.* 338: 1723-28. 1998.
- ¹⁰⁷ Vestergaard M, Pedersen CB. Febrile seizures and risk of schizophrenia. *Schizophr Res.* 73:343-9. 2005.
- ¹⁰⁸ Breadjaker SR, Mortensen PB. Epilepsy and non organic, non affective psychosis. National Epidemiologic study. *Br J Psychiatry.* 172:235-8. 2007.
- ¹⁰⁹ Hyde TM, Weinberger DR..Seizures and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 23:611-22. 1997.
- ¹¹⁰ Qin P, Xu H. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ.* 2;331(7507):23. 2005.
- ¹¹¹ Foong J. Epilepsy or a family history of epilepsy increases the risk of schizophrenia or schizophrenia-like psychosis. *Evid Based Ment Health.*9(1):23. 2006.
- ¹¹² Qin P., Xu H. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psicosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ* 23:1-6. 2005.
- ¹¹³ Hyde TM, Weinberger DR. Seizures and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 23(4):611-22. 1997.
- ¹¹⁴ Mandyam CD, Crawford EF, Eisch AJ, et al. Stress experienced in utero reduces sexual dichotomies in neurogenesis, microenvironment, and cell death in the adult rat hippocampus. *Dev Neurobiol,* 2008.
- ¹¹⁵ Philips DI: Programming of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long term effects of the fetal environment? *J Int Medicine,* 261(5): 453-460.
- ¹¹⁶ Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus KR et al. Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry,* 8:71, 2008.

-
- ¹¹⁷ Van Os J, Seltén JP: Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of the Netherlands. *Br J Psychiatry*, 172(4): 324-326, 1998.
- ¹¹⁸ Khashan A, Abel K, McNamee R et al. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry* 65(2): 146-152, 2008.
- ¹¹⁹ Brown A: Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr bull*, 32(2): 200-202, 2006.
- ¹²⁰ Ashdown H., Dumont Y. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 11:47-55. 2006.
- ¹²¹ Bagalkote H: Maternal influenza and schizophrenia in the offspring. *Int J Ment Health*, 29:3-21, 2001.
- ¹²² Limosin F., Rouillon F. *Acta Psychiatr Scand* : 107 : 331. 2003.
- ¹²³ Brown AS, Begg MD, Gravenstein S et al: Serologic evidence for prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 61: 774-780, 2004.
- ¹²⁴ Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedmann J et al: Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49:473-486, 2001.
- ¹²⁵ Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry Ch et al. No evidence of relation between maternal exposure to herpes simplex virus type 2 and risk of schizophrenia? *Am J Psychiatry* 163: 2178-2180, 2006.
- ¹²⁶ Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry Ch et al. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*, 162: 767-773, 2005.
- ¹²⁷ Sorensen HJ, Mortensen EL, Reinisch JM, Mednick SA: Association between prenatal exposure to analgesics and risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry*: 185:366-371, 2004.
- ¹²⁸ Hultman CM., Sparén P. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ* vol. 318. 13 february 1999.
- ¹²⁹ Cannon TD, Mednick SA. The schizophrenia high-risk project in Copenhagen: Three decades of progress. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Vol.87 Suppl. 370 -33. 1993.
- ¹³⁰ Zornberg G., Buka S. Hypoxic-Ischemia-Related Fetal/Neonatal Complications and Risk of Schizophrenia and Other Nonaffective Psychoses: A 19-Year Longitudinal Study *Am J Psychiatry* 157; 2: 196. 2000.
- ¹³¹ Buka L. Goldstein JM. Maternal recall of pregnancy history: accuracy and bias in schizophrenia research. *Schizophr Bull*. 26(2):335-50. 2000.
- ¹³² Ramírez Iraida. Historia de complicaciones obstétricas en un grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Proyecto de tesis maestría en ciencias médicas UNAM 1998.
- ¹³³ Falkai P., Schneider Axmann T. Influence of genetic loading, obstetric complications and premorbid adjustment on brain morphology in schizophrenia: a MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 253(2):92-9. 2003
- ¹³⁴ Ebner F, Tepest R, Dani I et al. The hippocampus in families with schizophrenia in relation to obstetric complications. *Schizophr research*, 104: 71-78, 2008.

-
- ¹³⁵ Vázquez AI, Ortega SH. Confiabilidad y validez de la Historia familiar (FH-RDC). Tesina para la obtención del grado de especialidad en Psiquiatría. Depto. de Psiquiatría, Psicología Médica y Salud mental de la facultad de medicina de la UNAM. México, (1998).
- ¹³⁶ Zapata MC, Ortega SH. Alteraciones psiquiátricas en familiares de pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico: Historia familiar” Tesis para obtención de grado de especialidad en Psiquiatría. Depto. de Psiquiatría, Psicología Médica y Salud mental de la facultad de medicina de la UNAM. México, (1998).
- ¹³⁷ Sheehan DV, Lecrubier Y. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clinical Psychiatry* 59 Suppl 20:22-33. 1998.
- ¹³⁸ First M, Spitzer R. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version. Washington, D.C.: American Psychiatric Press 1996.
- ¹³⁹ American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington , DC : American Psychiatric Association. 2000.
- ¹⁴⁰ Sheehan DV, Lecrubier Y, The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57. Review. 1998.
- ¹⁴¹ Fogelson DL, Nuechterlein KH. Validity of the family history method for diagnosing schizophrenia, schizophrenia-related psychoses, and schizophrenia-spectrum personality disorders in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Schizophr Res*. 68:309-17. 2004.
- ¹⁴² Li G, Silverman JM. Validity of the family history method for identifying schizophrenia-related disorders. *Psychiatry Res*. 70(1):39-48. 1997.
- ¹⁴³ Andreasen N., Endicott J. The Family History Method Using Diagnostic Criteria. *Arch Gen Psychiatry*. 34: 1229-1235. 1977.
- ¹⁴⁴ Zimmerman M., Coryell W. The reliability of the Family History Method for Psychiatric Diagnoses. *Arch Gen Psychiatry*. 45: 320-322. 1988.
- ¹⁴⁵ McNeil TF, Lewis SW. Obstetric complications as antecedents of schizophrenia: empirical effects of using different obstetric complication scales. *J Psychiatr Res*. 28(6):519-30. 1994.
- ¹⁴⁶ Verdoux H, Geddes JR. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry*. 154(9):1220-7. 1997.
- ¹⁴⁷ Fischer BA. A summary of important documents in the field of research ethics. *Schizophr Bull*. 32(1):69-80. 2006.
- ¹⁴⁸ Caraveo J. La prevalencia de los trastornos psiquiátricos en la población mexicana: Estado Actual y Perspectivas. *Salud Mental*. 19(Supl. 2): 8-13. 1996.
- ¹⁴⁹ Addington D, Bouchard RH. Clinical practice guidelines: treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 50:7s-57s. 2005.

-
- ¹⁵⁰ Harrison G, Whitley E. Risk of schizophrenia and other non-affective psychosis among individuals exposed to head injury: case control study. *Schizophrenia Res.* 88(1):119-126. 2006.
- ¹⁵¹ Myin –Germeyns I, Lardinois M. Childhood trauma and psychosis : a problem of sensitisation ? *Schizophrenia Res.* 102/1-3 Suppl 2 (2008) 168. 2008.
- ¹⁵² Davies G, Whelman J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 29(3):587-93. 2003.
- ¹⁵³ Cheng JY, Ko JS. Meta-regression analysis using latitude as moderator of paternal age related schizophrenia risk: high ambient temperature induced de novo mutations or is it related to the cold? *Schizophrenia Res.* 99(1-3):71-6. 2008.
- ¹⁵⁴ Limosin F., Fruntes V. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a pathogenesis model? *Med Science Monit.* 14(6): 71-77. 2008.
- ¹⁵⁵ Procopio M., Davies RJ. The hormonal environment in utero as a potential aetiological agent for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 256(2):77-81. 2006.
- ¹⁵⁶ Tochigi M., Okazaki Y. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res.* 48(1):1-11. 2004.
- ¹⁵⁷ Hu D, Bertozzi SM. The costs, benefits, and cost-effectiveness of interventions to reduce maternal morbidity and mortality in Mexico. *PLoS ONE.* 2(1). E750. 2007.
- ¹⁵⁸ Scmitt A, Stark M. Effects of postnatal hypoxia on NMDA receptor binding and gene expression of units as an animal model for obstetric complications in the pathophysiology of schizophrenia. *International Congress on Schizophrenia Research.* 115. 2003.
- ¹⁵⁹ Kelley BD, Fenney L. Obstetric adversity and age at first presentation with schizophrenia: evidence of a dose-response relationship. *Am J Psychiatry;* 161(5):920-2. 2004.
- ¹⁶⁰ Byrne M, Bowne R. Labour and delivery complications and schizophrenia: case-control study using contemporaneous labour ward records. *Br J Psychiatry.* 176: 531-6. 2000.
- ¹⁶¹ Bain M, Juszczak E. Obstetric complications and affective psychosis: two cases control studies based on structured obstetric records. *Br J Psychiatry.* 176:523-6. 2000.
- ¹⁶² Murray RM, O’Callaghan E. A neurodevelopment approach to the classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 18 (2): 219-332.
- ¹⁶³ Weiss A, DeWitt I. Anterior and posterior hippocampal volumes in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 73(1): 103-112. 2005.1 February 2005 (Vol. 73, Issue 1, Pages 103-112)
- ¹⁶⁴ Meisenzahl E.M., Koutsouleris N. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: A voxel based morphometric study. *Schizophrenia Res.* 104(1):44-60. 2008.
- ¹⁶⁵ Verdoux H., Geddes JR. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry.* 154(9): 1220-7. 1997.

-
- ¹⁶⁶ Cheng J. Ko J. Meta regression analysis using latitude as moderator of paternal age related schizophrenia risk: High ambient temperature induce de novo mutations or is it related to the cold? *Schizophr Res.* 99:71-76. 2008.
- ¹⁶⁷ McIntosh AM, Holmes S. Maternal recall bias, obstetric history and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 181:520-5. 2002.
- ¹⁶⁸ David Castle, Pak Sham, Robin Murray. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophrenia Research.*33(3):179-183.
- ¹⁶⁹ Handan G. Woerner M. Obstetric complications in schizophrenia, schizoaffective disorder and normal comparison subjects. *Schizophrenia Res* 40:237-43. 1999.
- ¹⁷⁰ Nosarti C Hultman CM. Preterm birth and psychiatric outcome in adolescence and early adulthood: a study using the swedish nacional registers. *Schizophr Res.* 98: 76.
- ¹⁷¹ Done DJ Johnstone JC. Complications of delivery and pregnancy in relation to psychosis simple. *Br Med Journal* 202.1576-80. 1991.
- ¹⁷² Keshavan M., Vaibhav A. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophr Res.* 79:45-57. 2005.

17. ANEXOS. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

México, D.F. a ____ de _____ del 200__.

Actualmente se realiza, por parte del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” y de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México un estudio acerca de algunos factores importantes que se asocian a los trastornos psiquiátricos crónicos, para lo cual se solicita su cooperación. Por lo que le pediremos que responda algunas preguntas sencillas que se refieren a aspectos pasados, así como antecedentes de usted y su familia.

La información que usted nos propocione será estrictamente confidencial y de gran utilidad para el avance del conocimiento en el campo de la psiquiatría.

Gracias por su cooperación.

Atentamente.

Dr. Raúl I. Escamilla Orozco. Dr. Gerardo Heinze Martin
Responsables de la Investigación.

Clínica de Esquizofrenia.

Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” Calzada México-Xochimilco
no. 101 México D.F. 14370 Tel: 56442811, 56557120 Ext. 351,352 o 355.

Nombre: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Firma:
