



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**



Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”

COMPARACIÓN SINDROMÁTICA DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DE ACUERDO A LA ESTACIÓN DE NACIMIENTO EN UNA MUESTRA DE PACIENTES DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO “FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ”

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA**

PRESENTA:

IVAN ILDEFONSO RAMÍREZ OLIVAS

ASESORES DE TESIS

**DRA. CECILIA BAUTISTA RODRÍGUEZ
ASESOR TEÓRICO**

**DR. FÉLIX ARMANDO AMBROSIO GALLARDO
ASESOR METODOLÓGICO**



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.

AGRADECIMIENTOS

A los médicos psiquiatras que me apoyaron con sus conocimientos y su tiempo para la realización de este proyecto.

Dra. Cecilia Bautista Rodríguez

Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo

A dios por la vida y permitirme hacer lo que mas disfruto.

A mis padres por darme la vida y siempre apoyarme en cada uno de los proyectos aunque no siempre estén de acuerdo en ellos.

Ildfonso Ramírez Aréchiga

María Olga Olivas Pérez

A mis hermanos por su apoyo incondicional

Erika, Xochitl, Vladimir y Cesar

A mis amigos porque siempre encontraron la palabra correcta para levantarme

Omar, Gaby, Claudio, Christian, Juan, Ana Tere, entre muchos otros

A mis maestros por sus conocimientos, su tiempo, su apoyo y uno que otro regaño para recomponer el camino.

Dra. Cordero, Dra. Bautista, Dra. Ugarte, Dr. Ibarreche, Dr. López.

Pero sobre todo a mis amores porque siempre me han inspirado y han hecho que todo valga la pena.

Mi esposa Marlen Vibiana Navarrete Villegas y mi princesa Alexa Michelle

Ramírez Navarrete

ÍNDICE

ÍNDICE.....	i
LISTA DE TABLAS, GRAFICAS Y ABREVIATURAS.....	ii
RESUMEN.....	iii
INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO	
- ANTECEDENTES.....	2
- MARCO CONCEPTUAL.....	4
MÉTODO	
- JUSTIFICACIÓN y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
- OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
- HIPÓTESIS.....	36
- VARIABLES.....	36
- MUESTRA.....	37
- CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	37
- TIPO DE ESTUDIO.....	38
- INSTRUMENTOS.....	38
- PROCEDIMIENTO.....	42
- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	42
RESULTADOS.....	43
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIÓN.....	50
ANEXOS	
- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	52
- INSTRUMENTOS.....	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

<u>Tabla 1.</u>	
Características demográficas.....	44
<u>Tabla 2.</u>	
Asociación de sub-escalas PANSS y las diferentes variables socio-demográficas.....	46
<u>Grafica 1.</u>	
Distribución de la estación de nacimiento.....	45
<u>Grafica 2.</u>	
Distribución sub-escalas PANSS.....	47
<u>Figura 1.</u>	
Distribución mensual de los nacimientos en sujetos con esquizofrenia deficitaria y no deficitaria en tres muestras de conveniencia del hemisferio norte.....	32
<u>Figura 2.</u>	
Distribución mensual de los nacimientos en sujetos con esquizofrenia deficitaria y no deficitaria en dos muestras de prevalencia del hemisferio norte	32
<u>Figura 3.</u>	
Distribución mensual de los nacimientos en sujetos con esquizofrenia deficitaria y no deficitaria en cinco muestras de incidencia del hemisferio norte	33

ABREVIATURAS

5 HIA: Acido 5-hidroxiindolacetico
APA: American Psychiatric Association
BHE: Barrera hematoencefálica
BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale
CMV: Citomegalovirus
COMT: Catecol-O-Metiltransferasa
D2: Dopaminérgico tipo dos
D4: Dopaminérgico tipo cuatro
DNA: Acido desoxirribonucleico
DSM-IV TR: Manual diagnostico y estadístico de los trastornos mentales IV edición texto revisado
EUA: Estados Unidos de América
GABA: Acido gama-amino-butírico
HPFBA: Hospital psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez
IL: Interleucina
MDA: Malnondialdehido
MTHFR: Metilnetetrahidrofolato reductasa
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale
SNC: Sistema nervioso central
VHS: Virus del herpes simple

RESUMEN

ANTECEDENTES: Uno de las principales teorías etiofisiopatológicas de la esquizofrenia es que se trata de un síndrome clínico más que de una sola enfermedad y se ha propuesto que la psicopatología deficitaria o negativa define a un grupo de pacientes con una enfermedad diferente en la clínica, en las alteraciones neurobiológicas, en la respuesta al tratamiento y en su pronóstico. Se han identificado diferentes factores de riesgo entre los que destaca la estación del nacimiento que posiblemente este relacionado con los factores estresores del cerebro fetal. Se ha encontrado una asociación bien replicada entre los pacientes en los que predomina la sintomatología negativa con el nacimiento en los meses junio/julio, lo que contrasta con la asociación de la esquizofrenia y el nacimiento en el invierno sugiriendo una relación entre el medio ambiente y el tiempo de concepción. **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:** Aunque la asociación entre esquizofrenia y el nacimiento en invierno ha sido replicada en diversos estudios de manera constante, existe el reporte de algunos estudios acerca de la relación entre el nacimiento en verano asociado con la que se ha llamado esquizofrenia deficitaria donde hay un predominio de sintomatología negativa. Se han encontrado estudios con estos resultado, aunque no hay estudios similares en el país. Aunque en la actualidad no esta definido claramente como diagnosticar la esquizofrenia deficitaria de la no deficitaria si contamos con una serie de herramientas para poder distinguir entre los síntomas positivos, negativos y de psicopatología general en los pacientes con esquizofrenia, y tomando en consideración que lo mas característico de la esquizofrenia deficitaria es el predominio de síntomas negativos se puede entender que posiblemente los pacientes que nacen en verano tendrán un predominio de síntomas negativos sobre los nacidos en otras estaciones del año. Por todo lo anterior es conveniente realizar un estudio para valorar si se repite el fenómeno de la asociación entre nacer en el verano y la predominancia de síntomas negativos en los pacientes con esquizofrenia de nuestra unidad. El objetivo de este trabajo es tratar de determinar si existe asociación entre la estación de nacimiento y diferencias en la presentación clínica en una muestra de pacientes del hospital psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" con diagnostico de algún subtipo de Esquizofrenia. **HIPÓTESIS:** Se identificara que la estación del año al nacimiento estará en relación con variabilidad en las manifestaciones clínicas de una muestra de pacientes del hospital psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" con diagnostico de esquizofrenia. En esta variabilidad se encontraran más síntomas negativos según la escala PANSS en pacientes nacidos en los meses de verano comparativamente con los nacidos en otra estación del año. **RESULTADOS:** Se reclutaron 144 pacientes cuya distribución en relación a la estación de nacimiento fue la siguiente: Primavera 21%, Verano 24%, Otoño 31% e Invierno 24%. La edad de inicio de la esquizofrenia fue de los 10 a los 42 años, con una media de 22.89 y una DE de 8.012, no se encontraron diferencias con respecto a la estación de nacimiento ($p=0.644$). La edad de inicio fue menor en hombres (21años) que en mujeres (24años) de forma estadísticamente significativa ($p=0.031$). En relación al estado civil la edad de inicio fue de 21 años en solteros, 27 años en casados y 24 años en divorciados, esta diferencia fue significativa ($p=0.003$). En relación a la ocupación la edad de inicio fue mayor en los pacientes que ahora están empleados (26 años) en comparación con los desempleados (21años) con una $p=0.001$. Los síntomas positivos fueron mayores en las mujeres en relación a los hombres ($p=0.002$), no existió relación con el sexo en los síntomas negativos, psicopatología general y escala compuesta. No existió correlación ni asociación entre las diferentes subescalas del PANSS y la estación de nacimiento. **CONCLUSIONES:** En el presente estudio no se encontró diferencia entre la presentación clínica de acuerdo a las diferentes sub-escalas de la PANNS y la estación del nacimiento es decir la hipótesis planteada de manera inicial no resulto positiva. Esto podría ser debido a que el fenómeno observado en otros países sobre todo mas nórdicos no se repita en nuestros pacientes sobre todo porque las condiciones generales de las estaciones del año son diferentes a aquellos países y por lo tanto los factores de riesgo probables distintos o bien que sea un efecto secundario a que la muestra de pacientes se obtuvo del área de hospitalización del HPFBA en la cual la mayoría de los pacientes con el diagnostico de esquizofrenia tienen como principales motivos de internamiento la agudización de síntomas positivos tanto psicóticos como de desorganización y cuando la sintomatología negativa es predominante generalmente se manejan de manera ambulatoria por lo que tal vez la captación no fue la mas adecuada.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia, uno de los trastornos emblemáticos de la Psiquiatría, alrededor de la cual se han creado una serie de mitos, hipótesis y planteamientos de la más diversa índole, sigue siendo hasta en la actualidad en muchos aspectos desconocida.

La esquizofrenia es un síndrome clínico de psicopatología variable pero profundamente disruptiva, el cual involucra la cognición, emoción, percepción y otros aspectos del comportamiento. La expresión de estas manifestaciones varía a través del tiempo y en cada paciente, pero el efecto de la enfermedad es generalmente severo y crónico.

Al llamarlo síndrome estamos inherentemente aceptando que es un constructo basado en signos y síntomas específicos, independientemente de su etiofisiopatología. En la actualidad las teorías más aceptadas apuntan a que se trata de una serie de mecanismos fisiopatológicos con etiología distinta que llevan como mecanismo final común a la producción del trastorno.

Es por esto la inquietud de tratar de encontrar diferencias clínicas en relación a factores de riesgo en específico lo cual sugeriría mecanismos etiofisiopatológicos diferentes, que requieren manejo diferente y con los cuales el pronóstico variaría.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Uno de las principales teorías etiofisiopatológicas de la esquizofrenia es que se trata de un síndrome clínico más que de una sola enfermedad y la identificación de enfermedades específicas en el síndrome podría facilitar el avance del conocimiento y el desarrollo de tratamientos más específicos.⁽³²⁾

Kirkpatrick y sus colaboradores en diversos trabajos ha propuesto que la psicopatología deficitaria o negativa define a un grupo de pacientes con una enfermedad diferente a la esquizofrenia sin características deficitarias, difiriendo en la clínica, en las alteraciones neurobiológicas, en la respuesta al tratamiento y en su pronóstico. ^(28, 29, 30, 32)

Carpenter y sus colegas fueron los que propusieron el subtipo de la esquizofrenia definida por los síntomas negativos. Este grupo manifiesta persistentes síntomas negativos más que transitorios, los cuales fueron primarios o idiopáticos a la enfermedad. ⁽³²⁾

Según Kirkpatrick y sus colaboradores si la hipótesis de la enfermedad deficitaria es válida, las implicaciones son profundas ya que por ejemplo, primero la heterogeneidad genética de un síndrome clínico se reducirá si las enfermedades específicas son definidas, segundo, los estudios neuropatológicos serán más robustos si los estudios de cohorte no son consistes en los pacientes con diferentes enfermedades y tercero, estudios de neuroimagen podrían dirigir la hipótesis de la enfermedad más que la hipótesis del síndrome ⁽³²⁾ y según Theodore y sus investigadores es posible que los factores de riesgo específicos puedan predecir la ocurrencia de subtipos específicos de la esquizofrenia. ^(49, 53)

Kirpatrick y sus colaboradores han encontrado en diversos estudios que los grupos deficitarios es decir aquellos pacientes donde predominan los síntomas negativos primarios tienen diferentes factores de riesgo que los no deficitarios particularmente en lo que respecta a antecedentes heredofamiliares, con la presencia de anticuerpos contra el virus de la enfermedad de Borna y por último la estación de nacimiento lo cual sugiere que son diferentes las vías etiopatológicas ⁽³²⁾ y posiblemente una enfermedad diferente dentro de la misma esquizofrenia según el grupo de Messias y sus colaboradores ⁽¹⁵⁾

Según Bernard y sus colaboradores el modelo del neurodesarrollo de la esquizofrenia incluye en la etiología el impacto de los factores estresores del cerebro fetal, lo cual posiblemente este relacionado con la estación del año al nacimiento. ⁽⁴⁾

Según Kirkpatrick y sus colaboradores este subgrupo tiene una asociación bien replicada con nacimiento en los meses junio/julio, lo que contrasta con la asociación de la esquizofrenia y el nacimiento en el invierno. ⁽³¹⁾

En concreto, una elevada proporción de pacientes con esquizofrenia deficitaria probablemente fueron concebidos en el mes de enero. El modelo resultante sugiere la relación del medio ambiente y el tiempo (concepción en invierno) de adultos con esquizofrenia y pobre respuesta (síndrome deficitario). ⁽¹⁵⁾

Según Kirkpatrick y sus colaboradores los pacientes con esquizofrenia es más probable que nazcan en la temporada de invierno pero estos tienden a tener más síntomas positivos que negativos comparativamente con los pacientes nacidos en verano que se asocia con la llamada por Carpenter y sus colaboradores esquizofrenia deficitaria. ⁽³²⁾

MARCO CONCEPTUAL

Descripciones escritas de síntomas similares a los de la esquizofrenia se encuentran a lo largo de la historia de la humanidad, pero se vuelve una condición médica digna de estudio en el siglo XVIII. Para el siglo XIX los diversos trastornos psicóticos eran generalmente vistos como insanidad o locura, sustituyéndose gradualmente la creencia de que era una conducta que debía de castigarse por el de una enfermedad que requería atención médica y asistencial pero una aproximación capaz de integrar las diversas manifestaciones en síndromes clínicos definidos no existía. (14)

Un impedimento mayor para distinguir la esquizofrenia de otras formas de psicosis era la existencia de otras enfermedades comunes que producían este cuadro, como la psicosis sifilítica cuya identificación de la causa y el tratamiento permitió que Emile Kraepelin delineara los dos patrones mayores de psicosis, la maniaco-depresiva y la demencia precoz, agrupando en esta última categorías disparadas como hebefrenia, paranoia y catatonia, distinguiendo además el pobre pronóstico de este trastorno. (14)

En 1911 Eugen Bleuler reconoce que la demencia no era una característica usual de la demencia precoz sugiriendo el término Esquizofrenia, que significa escisión de la mente. Introdujo así también el concepto de síntomas primarios y secundarios para la esquizofrenia, donde los síntomas primarios (las llamadas cuatro A) eran Asociación anormal, comportamiento y pensamiento Autístico, Afecto anormal y Ambivalencia. (14)

El mayor modelo etiofisiopatológico de la Esquizofrenia es que es un síndrome clínico más que una entidad nosológica única, es decir aunque

comparten un numero suficiente de signos y síntomas comunes para diferenciarlo de otros pacientes con psicosis debe de existir mas de una entidad nosológica dentro de este síndrome. Este punto de vista se soporta por la existencia de numerosos factores de riesgo, la implicación de múltiples genes y la heterogeneidad en la presentación clínica, respuesta a tratamiento y el curso clínico. (45)

Existen otros modelos mas reduccionistas con menor validez que el anterior, donde factores causales únicos, genéticos, inmunoviológicos o psicológicos son incapaces de explicar por si solos este trastorno. Inclusive en el pasado existieron una serie de propuestas que no la consideraban una enfermedad como el proponer la teoría de reacción social en la cual era una reacción sana a un mundo insano o la teoría de Thomas Szasz en donde considera que la esquizofrenia es un mito que permite a la sociedad manejar el comportamiento desviado. (45)

Para entender la esquizofrenia debemos de verla de una manera integral donde se pongan de manifiesto los factores biológicos, psicológicos y sociales en interrelación estrecha. (45)

En resumen la esquizofrenia es apropiadamente reconocida como una entidad nosológica en la cual aunque es posible que una etiofisiopatología unificadora sea eventualmente descubierta para todos o la mayor parte de los casos, es mas probable que mas de un proceso etiofisiopatológico exista dentro del síndrome de la Esquizofrenia, siendo necesario un modelo que tome en cuenta desde los factores moleculares al nivel psicosocial de organización. (45)

La variabilidad en los criterios diagnósticos para esquizofrenia quedó al descubierto en los 60's cuando quedó convincentemente demostrado que los médicos en Estados Unidos usaban un constructo más amplio y menos definido de esquizofrenia a diferencia de su contraparte en el Reino Unido. Un considerable cuerpo de investigación durante los 60's y los 70's clarificaron muchas cuestiones diagnósticas y sentaron las bases para implementar el sistema diagnóstico de la American Psychiatric Association en su tercera edición con criterios diagnósticos basados en síntomas que demostraban suma fiabilidad. El Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders cuarta edición texto revisado y la decima edición de la clasificación internacional de enfermedades son extensiones de esta aproximación. (45)

Un sistema diagnóstico válido es esencial para propósitos epidemiológicos y clínicos y es una importante consideración inicial en el tratamiento, especialmente en la prevención de las reagudizaciones a largo plazo y terapia de mantenimiento, aunque un diagnóstico en el nivel sindromático no es adecuado para el estudio científico de las probables múltiples etiopatologías de la esquizofrenia. Para tratar de reducir la heterogeneidad del síndrome de la esquizofrenia ha sido la delineación de subtipos, como son desorganizado o hebefrénico, paranoide, catatónico y simple y aunque existen diferencias importantes entre estos como la edad de inicio, el patrón de desarrollo de síntomas que validan estos subtipos, los subtipos clásicos no proveen una fuerte heurística para el estudio de la etiología y fisiopatología. (45)

Los síntomas característicos de la esquizofrenia implican un abanico de disfunciones cognoscitivas y emocionales que incluyen la percepción, el

pensamiento inferencial, el lenguaje y la comunicación, la organización comportamental, la afectividad, la fluidez y productividad del pensamiento y el habla, la capacidad hedónica, la voluntad y la motivación y la atención. Ningún síntoma aislado es patognomónico de la esquizofrenia; el diagnóstico implica el reconocimiento de una constelación de signos y síntomas asociados a un deterioro de la actividad laboral o social. (13)

Los síntomas característicos pueden conceptualizarse como pertenecientes a dos amplias categorías: los positivos y los negativos. Los síntomas positivos parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales, mientras que los síntomas negativos parecen reflejar una disminución o pérdida de las funciones normales. Los síntomas positivos incluyen distorsiones o exageraciones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), la percepción (alucinaciones), el lenguaje y la comunicación (lenguaje desorganizado), y la organización comportamental (comportamiento gravemente desorganizado o catatónico). Estos síntomas positivos incluyen dos dimensiones distintas, que, a su vez, pueden estar relacionadas con mecanismos neurales subyacentes y correlaciones clínicas diferentes: la dimensión psicótica incluye ideas delirantes y alucinaciones, mientras que la dimensión de desorganización incluye el comportamiento y el lenguaje desorganizados. Los síntomas negativos comprenden restricciones del ámbito y la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), de la fluidez y la productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia), y del inicio del comportamiento dirigido a un objetivo (abulia). (13)

Las ideas delirantes son creencias erróneas que habitualmente implican una mala interpretación de las percepciones o las experiencias. Su contenido

puede incluir diversos temas. Las ideas delirantes de persecución son las más frecuentes, pero las ideas delirantes autorreferenciales también son corrientes. Si bien las ideas delirantes extrañas son consideradas especialmente típicas de la esquizofrenia, la rareza puede ser difícil de juzgar, especialmente a través de diferentes culturas. Las ideas delirantes se califican como extrañas si son claramente improbables e incomprensibles y si no derivan de las experiencias corrientes de la vida. Generalmente, se consideran extrañas las ideas delirantes que expresan una pérdida del control sobre la mente o el cuerpo por ejemplo las incluidas entre la lista de síntomas de primer rango de Schneider que incluyen la creencia de que los pensamientos han sido captados por alguna fuerza exterior o robo del pensamiento, que pensamientos externos han sido introducidos en la propia mente o inserción del pensamiento, o que el cuerpo o los actos son controlados o manipulados por alguna fuerza exterior llamadas ideas delirantes de control. (13)

Las alucinaciones pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial, pero las alucinaciones auditivas son, con mucho, las más habituales y características de la esquizofrenia. El contenido puede ser bastante variable, aunque son especialmente frecuentes las voces peyorativas o amenazantes. Algunos tipos de alucinaciones auditivas por ejemplo dos o más voces conversando entre ellas, o voces que mantienen comentarios continuos sobre los pensamientos o el comportamiento del sujeto han sido considerados especialmente características de la esquizofrenia y fueron incluidos en la lista de síntomas de primer rango de Schneider. (13)

El pensamiento desorganizado, trastorno formal del pensamiento o pérdida de las asociaciones ha sido considerado por algunos autores particularmente por Bleuler como la característica simple más importante de la esquizofrenia. Debido a que en el contexto clínico las inferencias acerca del pensamiento se basan principalmente en el lenguaje del sujeto, se debe de poner énfasis en el lenguaje desorganizado. El lenguaje de los sujetos con esquizofrenia puede presentar diversas formas de desorganización. El sujeto puede perder el hilo, saltando de un tema a otro el llamado descarrilamiento o pérdida de las asociaciones; las respuestas pueden tener una relación oblicua o no tener relación alguna con las preguntas llamándose tangencialidad; y, en raras ocasiones, el lenguaje puede estar tan gravemente desorganizado que es casi incomprensible y se parece a la afasia receptiva en su desorganización lingüística, siendo la incoherencia o ensalada de palabras). (13)

El comportamiento gravemente desorganizado puede manifestarse en varias formas, que comprenden desde las tonterías infantiloides hasta la agitación impredecible. Cabe observar problemas en cualquier forma de comportamiento dirigido a un fin, ocasionando dificultades en la realización de actividades de la vida cotidiana como organizar las comidas o mantener la higiene. El sujeto puede presentarse exageradamente despeinado, vestir de una forma poco corriente o presentar un comportamiento sexual claramente inapropiado, o una agitación impredecible e inmotivada. (13)

Los comportamientos motores catatónicos incluyen una importante disminución de la reactividad al entorno que, algunas veces, alcanza un grado extremo de falta de atención (estupor catatónico), manteniendo una postura rígida

y resistiendo la fuerza ejercida para ser movido (rigidez catatónica), la resistencia activa a las órdenes o los intentos de ser movido (negativismo catatónico), el asumir posturas inapropiadas o extrañas (posturas catatónicas) o una actividad motora excesiva sin propósito ni estímulo provocador (agitación catatónica). (13)

Los síntomas negativos de la esquizofrenia constituyen una parte sustancial de la morbilidad asociada con el trastorno. El aplanamiento afectivo es especialmente frecuente y está caracterizado por la inmovilidad y falta de respuesta en la expresión facial del sujeto, contacto visual pobre y reducción del lenguaje corporal. La alogia (pobreza del habla) se manifiesta por las réplicas breves, lacónicas y vacías. El sujeto con alogia parece tener una disminución de los pensamientos que se refleja en un descenso de la fluidez y la productividad del habla. La abulia está caracterizada por una incapacidad para iniciar y persistir en actividades dirigidas a un fin. Se ha sugerido que los síntomas negativos persistentes deben denominarse síntomas deficitarios. (13)

Existen una serie de síntomas asociados también a la esquizofrenia que aunque no son necesarios para el diagnóstico según el DSM-IV TR, si tienen relevancia clínica. (13)

El sujeto con esquizofrenia puede presentar afecto inapropiado, la anhedonia es frecuente y se manifiesta por una pérdida de interés o de placer, el humor disfórico puede tomar la forma de depresión, ansiedad o ira. Puede haber alteraciones del patrón de sueño. A menudo se observan alteraciones de la actividad psicomotora. Con frecuencia, las dificultades para concentrarse son evidentes y pueden reflejar problemas en la focalización de la atención o distraibilidad debida a la preocupación por estímulos internos. El sujeto puede

estar confuso o desorientado, o presentar un deterioro de la memoria durante un período de exacerbación de los síntomas activos o en presencia de síntomas negativos muy graves. La falta de conciencia de enfermedad es habitual y puede ser uno de los mejores predictores de mala evolución, quizá porque predispone al sujeto a un mal cumplimiento del tratamiento. Pueden presentarse despersonalización, des-realización y preocupaciones somáticas, que alcanzan a veces proporciones delirantes. En ocasiones se dan anormalidades motoras por ejemplo muecas, posturas o manierismos raros, comportamientos rituales o estereotipados. (13)

La esquizofrenia esta asociada con una amplia gama de alteraciones cognitivas, incluyendo alteración en la atención, procesamiento de la información, razonamiento y resolución de problemas, cognición social, velocidad de procesamiento, aprendizaje visual y verbal y memoria y funciones de memoria de trabajo. Estos en un futuro pueden ser usados para definir fenotipos de la esquizofrenia, además de que puedan representar marcadores tempranos de vulnerabilidad en sujetos de alto riesgo para el desarrollo futuro de esquizofrenia y podrían funcionar como la base para crear nuevos modelos en el desarrollo de tratamientos. (45)

La relación entre las alteraciones cognitivas y los otros síntomas de esquizofrenia es poco clara, de hecho existen una serie de estudios que han documentado la relativa independencia de las alteraciones cognitivas y los síntomas psicóticos, como ejemplo tenemos estudios clínicos que muestran que cambios grandes en los síntomas psicóticos pueden ocurrir sin la correspondiente mejora de la función cognitiva. (45)

La etiología de la esquizofrenia no se conoce pero si se sabe de una serie de factores de riesgo para padecer el trastorno quedando la duda pendiente y aun sin resolver si se debe a un trastorno del neurodesarrollo o bien a un proceso neurodegenerativo. (45)

Se ha analizado en diversos estudios los factores de riesgo ambientales y del neurodesarrollo para los trastornos del espectro de la esquizofrenia, con énfasis en anomalías físicas menores, en particular anomalías craneofaciales y variaciones dermatoglíficas. La alta prevalencia de estas anomalías entre los sujetos esquizofrénicos apoya la teoría del neurodesarrollo en la etiología de la esquizofrenia ya que se sugiere que tanto genéticamente como epigenéticamente se controla el desarrollo defectuoso de las estructuras embrionarias de origen ectodérmico, como el cerebro y la piel. Esto puede alterar el neurodesarrollo que a su vez puede causar que estos sujetos tengan un mayor riesgo para el desarrollo de esquizofrenia y trastornos relacionados. (34)

Una alteración genética en algunos mecanismos de maduración, tales como en la "poda cortical", expresados durante la adolescencia pueden explicar el retraso entre la lesión inicial y el inicio de la enfermedad. De acuerdo algunos autores, la mayoría de los pacientes esquizofrénicos presentan un cuadro clínico que se ajusta al modelo neurodegenerativo mejor que al modelo del neurodesarrollo. Esto es consistente con la disminución en la función de las personas previamente sanas, que progresan durante meses o años con exacerbaciones así como remisiones y expresiones mayores o menores de síntomas psicóticos y/o síntomas negativos, con sólo un pequeño grupo de pacientes que retornan al estado premórbido. (34)

El carácter familiar de la Esquizofrenia ha sido reconocido. Tiene una fuerte contribución genética, pero los factores genéticos por sí solos no son completamente responsables de la variación en la causa. Al igual que con otras enfermedades comunes como la hipertensión, el riesgo de desarrollar esquizofrenia es un producto de múltiples interacciones genéticas, no sólo entre sí sino también interactuando con factores ambientales. (49,53)

El estudio de los factores ambientales en la esquizofrenia puede tener implicación importante para la identificación de causas y la prevención del trastorno, ofreciendo el potencial de complementar y perfeccionar los actuales esfuerzos en los modelos explicativos del neurodesarrollo. (5)

La comunidad investigadora de la esquizofrenia ha compartido la creencia de que la incidencia de esquizofrenia muestra pequeñas variaciones, relacionadas con el dogma de que la esquizofrenia afecta a todos los individuos por igual independientemente del sexo, raza o nacionalidad. En la actualidad se tienen datos suficientes para sostener lo contrario. La relación entre géneros es favorable a los hombres en una relación de 1.4:1 sobre las mujeres. Los migrantes muestran una mayor incidencia de esquizofrenia, tres a cinco veces mayor que la población general. La distribución a lo largo del mundo es muy variable con una prevalencia que va de 7.7 a 43 por cada 100mil habitantes con una media de 15.2, es decir una prominente variación similar a la encontrada en otras enfermedades como la diabetes. (15, 21)

La incidencia a lo largo del tiempo ha cambiado, basándonos en textos históricos se ha especulado que la incidencia de esquizofrenia ha fluctuado a través de siglos y de hecho estudios empíricos recientes dan las bases para

sospechar esta situación, ya que estudios en el sureste de Londres entre 1965 y 1997 muestran que la incidencia de esquizofrenia en este sitio se doblaron durante las décadas de intervención. Esto se puede explicar en vista de los cambios dinámicos en la estructura poblacional (por ejemplo mayor edad de la población) y exposición a diversos factores de riesgo. (21)

El riesgo relativo es dos a cuatro veces mayor para aquellos nacidos en la ciudad sin saberse el porque de esta situación sin embargo se ha propuesto una mayor concentración de plomo en el aire y el suelo de las ciudades, las diferencias en el ámbito cultural, tales como la expectativa de salir de la familia de origen y definir un nuevo plan de vida, las diferencias en las prácticas al nacimiento, tales como la lactancia materna y el hacinamiento que podría permitir la propagación de las infecciones. (15, 21)

Se cree que el lugar donde se nace se encuentra altamente influenciado por la estación en que lo hace, ya que las personas que nacen en ciudad no se encuentra aumentado entre aquellos nacidos en verano, pero si en los nacidos en invierno. (38)

La acumulación de pruebas de estudios recientes sugiere que la exposición ambiental puede desempeñar un papel más importante en la etiopatogenia de esta enfermedad de lo que se pensaba. Esta base de conocimientos se está ampliando en gran medida como consecuencia de mejoras en la metodología de los estudios epidemiológicos, incluidas las investigaciones cohorte al nacimiento, y en la investigación preclínica que se ha inspirado en la literatura sobre exposiciones ambientales en modelos animales. (5)

Por mucho tiempo se ha sabido que los individuos con esquizofrenia es más probable que nazcan en los meses de invierno tanto en el hemisferio norte como en el sur. El riesgo relativo es pequeño, en el orden de 10% contra los nacidos en verano pero este hecho ha sido consistente. Una posible explicación es que las madres se encuentran pasando en el segundo trimestre de su embarazo en la época más alta de influenza, y que las infecciones durante este periodo incrementan el riesgo para padecer esquizofrenia en la descendencia. Otra explicación ofrecida por un estudio reciente es que los efectos estacionales pueden incrementar el riesgo propio de la esquizofrenia a través de la interacción con la vulnerabilidad genética. Diversos análisis han identificado que el presentar complicaciones en el parto pueden predisponer para la esquizofrenia como complicaciones en el embarazo como sangrado, diabetes gestacional, incompatibilidad Rh y pre eclampsia, anormalidades en el crecimiento y desarrollo fetal como bajo peso al nacimiento, malformaciones congénitas y disminución de la circunferencia cefálica y complicaciones al parto como atonía uterina, asfixia y cesárea de emergencia. (16)

La tendencia de que los pacientes con esquizofrenia sean más propensos que los controles a nacer en temporadas de invierno, más que en otras estaciones, se incrementa con la latitud y la severidad del clima en el invierno. Este efecto de la estación de nacimiento es menor o incluso inexistente en sitios cercanos al Ecuador. Por otra parte, el efecto de la estación de nacimiento tiende a ser más fuerte en los casos de la esquizofrenia en ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad o una disfunción en los movimientos suaves de búsqueda de los ojos, varias líneas de evidencia que sugieren es un indicador del

comportamiento de una mayor susceptibilidad genética. Así, la exposición prenatal o postnatal de las variables en los factores ambientales estacionales asociados con la latitud pueden contribuir al riesgo de la aparición de Esquizofrenia. Estos hallazgos plantean varias cuestiones importantes. (12)

Esta observación puede proporcionar una clave significativa acerca de las causas de la enfermedad si los factores específicos que causan el fenómeno pudieran ser determinados, incluso algunas hipótesis señalan que los mismos genes que predisponen a la esquizofrenia podrían suponer alguna ventaja para las personas que nacen en invierno como mayor resistencia a infecciones, alergias, resistencia a los traumatismos o cirugía, incremento de la robustez o de la sensibilidad al frío o mayor resistencia a las infecciones respiratorias o será acaso que las madres de los pacientes con esquizofrenia tienen tendencia a concebir en invierno. (34, 37, 48, 51)

Los estudios en el hemisferio sur han sido menos consistentes en sus resultados. Un estudio del noreste del Brasil indica que el período comprendido entre mayo y julio, tres meses después del pico de la temporada de lluvias, como un período de riesgo para la esquizofrenia. Los pacientes con esquizofrenia tenían un riesgo significativamente mayor de haber nacido en el período de riesgo en comparación con cualquiera de los grupos control. Existe una asociación significativa entre la temporada de lluvias en un mes y el nacimiento de los pacientes con esquizofrenia tres y cuatro meses más tarde. Este estudio corrobora los resultados de una importante estacionalidad en los nacimientos de los pacientes con esquizofrenia en el noreste de Brasil. (35)

Entre los candidatos a ser los posibles factores se encuentran las variables meteorológicas (como la temperatura ambiental), varias infecciones, hormonas maternas, calidad del espermatozoides, nutrición y toxinas externas. Una variación de la procreación, también podría tener un efecto. Entre los factores, los más extensamente estudiados son la temperatura y las infecciones virales. (34, 51)

Aunque se sugiere un mayor riesgo de esquizofrenia con clima frío, la mayor temperatura ambiental induce mutaciones de novo, hipótesis que por lo tanto sugeriría lo contrario pero se necesita más investigación para apoyar la hipótesis de la mutación de novo. (7)

Las implicaciones para la prevención y el descubrimiento de los mecanismos biológicos, como el estrés oxidativo, la apoptosis y la inflamación, se han investigado también. Los modelos animales en la activación inmune materna, han aportado evidencia de que esta exposición causa al cerebro y a los fenotipos de comportamiento cambios análogos a los hallazgos observados en los pacientes con esquizofrenia. (5)

La estación de nacimiento se ha asociado con varias características fisiológicas y psicológicas, incluyendo la búsqueda de novedades y la búsqueda de sensaciones. Rasgos similares se han asociado a polimorfismos genéticos en el sistema de la dopamina. La estación de nacimiento y los polimorfismos genéticos en los receptores de dopamina pueden influir de manera independiente y de forma interactiva en comportamientos similares a través de un efecto común en el sistema dopaminérgico. (11)

Los masculinos nacidos en invierno tienen más sensación de búsqueda que los masculinos no nacidos en invierno. Los modelos que incluyeron tanto el

genotipo y estación de nacimiento como variables, muestran un efecto en la interacción de la estación de nacimiento y el gen del receptor D4 al atrevimiento y un efecto en la interacción del gen del receptor D2 y D4 en la búsqueda de sensaciones. Estos resultados son consistentes con los anteriores hallazgos de que la estación de nacimiento se relaciona con la búsqueda de sensaciones y modifica la expresión comportamental de los polimorfismos genéticos de la dopamina. (11)

Se sabe que los rasgos esquizotípicos de personalidad pueden incrementar el riesgo para los trastornos del espectro de la esquizofrenia. Poco se sabe sobre las características de la vida temprana que predicen rasgos esquizotípicos más pronunciados. Se ha encontrado bajo peso de la placenta, bajo peso al nacer y menor circunferencia cefálica a los 12 meses que predicen elevados rasgos esquizotípicos positivos en mujeres. Por otra parte, la mayor edad gestacional, el estatus socioeconómico más bajo de la familia en la infancia, un embarazo no deseado, el nacimiento en otoño/invierno, tabaquismo materno durante el embarazo predicen el incremento de los rasgos esquizotípicos en las mujeres, algunos en hombres y algunos en ambos sexos. Los resultados apuntan a las similitudes en la etiología de los rasgos esquizotípicos y los trastornos del espectro esquizofrénico. Al igual que con los estudios que asocian el origen de la esquizofrenia con la vida prenatal, este resultado muestra que los factores de vulnerabilidad pueden tener su origen en el temprano ambiente sub-óptimo. Por lo tanto, estos hallazgos arrojan a la luz los orígenes tempranos de los trastornos del espectro de la esquizofrenia a través de la etiología de las características de la vulnerabilidad. (20)

Las variaciones estacionales se han relacionado con una variación en la ingesta de ácido fólico como una de las explicaciones de este efecto estacional. La Metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima esencial en la metilación del folato mediada por las reacciones de metilación de transferencia. Curiosamente, el gen MTHFR se ha relacionado con el riesgo de esquizofrenia en diversos estudios. Se ha investigado una interacción entre el polimorfismo MTHFR 677CC y el nacimiento en el invierno con el desarrollo de esquizofrenia. El nacimiento en el invierno (diciembre a febrero) se asoció con un aumento del 20% en el riesgo de esquizofrenia, pero el estudio del polimorfismo mencionado no ha mostrado resultados contundentes. (37)

El malondialdehído (MDA) es un marcador biológico del estrés oxidativo, uno de los marcadores más frecuentemente utilizados en la peroxidación de lípidos en la investigación sobre la esquizofrenia. Los datos sobre los niveles de MDA en la esquizofrenia son controvertidos. Existe un estudio en el cual el objetivo es estudiar la existencia de variaciones estacionales (invierno/verano) en los niveles séricos de MDA en pacientes con esquizofrenia. La media de los niveles séricos de MDA fue significativamente mayor en verano que en invierno. (36)

Entre las posibles explicaciones para la mayor prevalencia de sujetos con esquizofrenia en los meses finales de invierno e iniciales de primavera los más estudiados son las enfermedades infecciosas. (34)

De acuerdo a la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia, genes fisiopatológicamente relevantes en el desarrollo del cerebro se encuentran alterados en el segundo trimestre del embarazo llevando a subsecuentes

alteraciones en la maduración del cerebro, desorganización límbica, alteraciones neuroquímicas y disfunción del sistema monoaminérgico. Evidencia serológica reciente puntualiza que la exposición prenatal a un número de virus aumenta el riesgo de presentar esquizofrenia o autismo. Aun más hallazgos recientes de estudios in vivo e in vitro enfatiza la influencia de aumento de la señalización de citocina anti-inflamatoria en el desarrollo temprano del cerebro. (9)

Autores como Esquirol en 1838, noto trastornos psicóticos epidémicos involucrando a un gran número de individuos, también Kraepelin describió la locura “precoz” e hipotetizó que las infecciones “en los años de desarrollo” podría tener algún papel causal. Esta idea fue más tarde reforzada por la naturaleza endémica de varias infecciones bacterianas a comienzos de este siglo, como la sífilis, la tuberculosis, la fiebre tifoidea, el cólera y la influenza después de la epidemia de 1917. (34)

Muchas enfermedades infecciosas muestran un patrón estacional, con picos típicos de incidencia. La rubéola, por ejemplo, tiene picos en el otoño seguido de la infección materna durante la primavera (pico estacional para la rubéola en adultos). La estacionalidad de la anencefalia, anomalías congénitas y el retraso mental se explican de la misma manera. Sin embargo, los cambios estacionales o cualquier otro cambio del medio ambiente contribuyen a la etiología de la esquizofrenia pudiendo no necesariamente ocurrir durante el período prenatal. Todos los factores mencionados proporcionan claves que apuntan a la alteración bioquímica en la esquizofrenia. Esto sucede principalmente en primates, debido a la maduración retrasada del sistema nervioso central (SNC), con un desarrollo cerebral continuo dentro de la infancia temprana o tardía. Esto

da lugar a varios períodos críticos durante muchos meses e incluso años después del nacimiento. A largo del desarrollo se contribuye a que los cambios de un SNC ya vulnerable se vean afectados también por los efectos negativos del medio ambiente. (34)

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición materna al virus de la influenza y otros virus durante el segundo trimestre de la gestación se asocia con un aumento de incidencia de la esquizofrenia más tarde en la edad adulta. Sin embargo aún existe controversia acerca del papel de los virus en la etiología de la esquizofrenia. Esto se debe a la falta de evidencia directa de esta asociación, que podría ser demostrada mediante la identificación de un anticuerpo antiviral o el virus en sí mismo en el suero, en el líquido cefalorraquídeo o en el tejido cerebral de pacientes con esquizofrenia. Una dificultad adicional en la confirmación de esta teoría se deriva del largo período de tiempo desde la exposición gestacional al resultado (20 o 30 años más tarde). (34)

Wright y Murray revisaron la asociación de la influenza prenatal y la autoinmunidad en la esquizofrenia. Sin embargo, aun el mecanismo de daño en el sistema nervioso central viral no ha sido bien descrito. Se sabe que varios virus son neurotróficos como la influenza, virus de Epstein-Barr o el citomegalovirus y puede cruzar la barrera hematoencefálica. (34)

Estudios de población recientes evaluaron la las epidemias de influenza de 1954, 1957 y 1959 en Australia y Japón encontrando asociaciones positivas entre la exposición gestacional al virus y la esquizofrenia más tarde. Los estudios japoneses encontraron un mayor riesgo de esquizofrenia en mujeres. McGrath y colaboradores sugieren una diferencia relacionada con el mes de la exposición

viral (exceso de esquizofrenia en masculinos nacimientos cuatro meses después del inicio de la epidemia de 1954 y el nacimiento de mujeres 5 meses después de la epidemia de 1957, sin asociación a epidemia de 1959). Un factor de confusión en la relación de causalidad viral puede ser el uso materno de analgésicos para el tratamiento de infección viral durante la gestación. El uso de analgésicos se ha asociado con un aumento de riesgo de anencefalia y otros defectos congénitos del SNC. La asociación entre la disminución de uso de la aspirina en Finlandia y Escandinavia en los años sesenta y una menor incidencia de esquizofrenia más tarde en el 1990's aun debe ser confirmada por estudios adicionales. (34)

Una serie de estudios ecológicos sugieren que las personas cuyas madres se encontraban en el segundo trimestre del embarazo durante alguna epidemia de influenza tienen un riesgo más alto de tener hijos con esquizofrenia. La teoría de la infección durante el embarazo es consistente con la teoría del neurodesarrollo. Existe evidencia de que individuos con anticuerpos para *Toxoplasma gondii* tienen una tasa mas alta para esquizofrenia. Así también un estudio sugiere un aumento del riesgo relativo para esquizofrenia en individuos con infección documentada por el virus de rubeola durante el desarrollo fetal. Otro estudio prospectivo encontró riesgo mayor para los hijos de las madres que presentaban anticuerpos positivos para VHS. En un estudio en Brasil se estudio a una serie de pacientes que sufrieron meningitis durante la epidemia de 1971-1974 comparados con sus hermanos que no presentaron la meningitis encontrando que las personas que habían presentado la neuroinfección tenían cinco veces mas riesgo de presentar esquizofrenia, aunque la edad promedio de la meningitis fue de solo 26 meses de vida. (15)

Diversos grupos de estudio han mostrado cambios a nivel estructural y funcional del cerebro de roedores cuyas madres fueron expuestas a insultos virales durante la gestación. Aun mas el sistema inmune de pacientes con esquizofrenia muestra claros signos de sobre-activación y el tratamiento antiinflamatorio permite una mejoría de la sintomatología esquizofrénica. (9)

Cuando a las ratones hembras se exponen al virus de la influenza en la mitad del embarazo se encuentran alteraciones en el cerebro de los productos similares a los de los pacientes con esquizofrenia. (9)

La activación inmune materna en ratones embarazados produce anomalías en el comportamiento, histología y expresión genética que son reminiscentes de estos trastornos aunque el mecanismo se desconoce pero se ha encontrado que la IL-6 es crítica mediando el comportamiento y cambios transcripcionales en el futuro. La inyección de IL-6 en estos ratones produce déficit en la inhibición del pre-pulso y de la inhibición latente, comprobándose que es clave como intermediario en la disección molecular de las vías por las cuales se altera el cerebro fetal en la activación inmune materna pudiendo predisponer a esquizofrenia y autismo. (46)

La expresión de genes diversos asociados con la esquizofrenia o autismo incluyendo Sema3a, Trfr2 y Vldlr así como los niveles de proteínas de Foxp2 los cuales se encuentran alterados en los productos de los ratones que se les administro virus de la influenza sub-letal en el segundo trimestre del embarazo, con significativa alteración en los genes en las cortezas frontal, hipocampal y cerebelar de la progenie y estudios de neuroimagen muestran atrofia en diversas áreas cerebrales y adelgazamiento de la sustancia blanca en el cuerpo caloso.

Además los análisis neuroquímicos han mostrado niveles significativamente alterados de serotonina, ácido 5 hidroxindolacético y taurina. (44)

Se hipotetiza que esta misma infección por el virus de la influenza en el segundo trimestre en ratones puede llevar a patrones diferentes en expresión de genes cerebrales y defectos estructurales en el desarrollo cerebral ulterior. La expresión de genes asociados con la mielinización como Mbq, Mag y Plp1 se encuentran alterados así como niveles de proteínas de Mbp, Mag y DM20, además de que la neuroimagen cerebral revela atrofia significativa en el cerebelo, adelgazamiento de la sustancia blanca de la capsula interna y espesamiento del cuerpo calloso y pedúnculo cerebelar media derecha aparentemente asociado a la infección materna por el virus de la influenza. (43)

Se han encontrado a través de estudios epidemiológicos una serie de factores ambientales relacionados con los trastornos psicóticos mayores, pero el mecanismo a través del cual actúan a nivel molecular y celular en el cerebro humano para llevar a la psicosis es poco entendido. Es por todos conocido que ni los genes ni el ambiente por si solo tienen el suficiente influencia para dar lugar a la psicopatología por si solos, pero se cree que los factores ambientales que elevan el riesgo actúan al menos en cierta parte a través de mecanismo epigenéticos. (42)

La epigenética se refiere a la regulación reversible de varias funciones genómicas que ocurren de manera independiente a la secuencia de DNA, mediada principalmente a través de cambios en la metilación de DNA y estructuras cromatínicas. Este proceso es esencial en el desarrollo normal de las

células y su diferenciación y permite la regulación a largo plazo de la función genética a través de mecanismo no mutagénicos. (42)

Tradicionalmente, la investigación etiológica de la esquizofrenia se ha centrado en dilucidar la predisposición genética y los factores de riesgo ambientales. Se han sugerido numerosos factores de riesgo putativo pero con inconsistencias y limitaciones metodológicas de los estudios epidemiológicos que han hecho difícil la identificación aun de factores exógenos como la causa de la esquizofrenia. Por otra parte, cada vez hay más evidencia de que los factores de riesgo ambientales no puede jugar un papel tan importante en la esquizofrenia como previamente se sospechaba. Los argumentos de los estudios moleculares en epigenética pueden probablemente superar las complejidades de los estudios epidemiológicos tradicionales y puede convertirse en una línea productiva de la investigación en la comprensión de los mecanismos no genéticos de la esquizofrenia. (19)

Si los cambios epigenéticos causales para la esquizofrenia son identificados, el origen de tales epimutaciones no será inmediatamente evidente. Los estudios adicionales de la línea germinal y los tejidos que no están directamente afectados por la enfermedad tanto en individuos afectados como en los controles pueden ayudar a diferenciar lo heredado y las epimutaciones adquiridas. La siguiente tarea podría ser diferenciar entre cambios epigenéticos inducidos por procesos estocásticos en la maquinaria epigenética de las que son inducidas por algunos efectos ambientales específicos. (19)

Resultados preliminares del Enviro Gen un estudio realizado en Canadá para tratar de relacionar los factores genéticos y no genéticos han encontrado que

los antecedentes familiares de esquizofrenia y los factores de riesgo no genéticos no son independientes, exhibiéndose dos posibles trayectorias, en la primera una historia familiar para esquizofrenia incrementa el riesgo de estrés prenatal, complicaciones obstétricas y maltrato infantil y la segunda donde los nacimientos de pacientes con esquizofrenia en el invierno se asocia con el uso premórbido de sustancias especialmente en casos de no antecedentes familiares. El padecer de esquizofrenia y no haber nacido en invierno se relaciona con peor ajuste infantil en diversos dominios. (42)

El perfil epigenético de las células somáticas es heredado de las células madre a las células hijas durante la mitosis, así como también hay evidencia de que pueden ser heredados a través de la meiosis en las células sexuales lo cual significa que puede ser transmitido a través de generaciones. Mucha evidencia sugiere que el proceso epigenético puede ser influenciado por diversos factores ambientales por ejemplo la nutrición, factores físicos e incluso psicosociales. (42)

Existe evidencia considerable que soporta el papel de la epigenética en los trastornos psicóticos mayores. De notarse es la gran discordancia que existe entre los gemelos dicigóticos para este trastorno lo cual frecuentemente es atribuido a factores ambientales no compartidos y la epigenética provee una explicación alterna para estos trastornos. (42)

Un estudio reciente mostro que existen profundas diferencias epigenéticas a través del genoma de linfocitos periféricos a lo largo de la vida. En los pacientes con esquizofrenia se han encontrado una serie de genes específicos implicados en la esquizofrenia como en el gen del receptor D2 y de la COMT; aun mas las neuronas corticales mediadas por GABA expresan niveles elevados de DNA-

metiltransferasa-1 que se asocia con alteraciones epigenéticas, además de alteraciones en la neurotransmisión glutamérgica por la misma razón. (42)

Se ha propuesto que los trastornos psicóticos mayores aparecen lentamente como síntomas psicóticos subclínicos que se vuelven anormalmente persistentes cuando de manera sinérgica se combinan con diversas exposiciones al ambiente durante el desarrollo como factores pre y perinatales, abuso de cannabis y trauma psicosocial lo cual puede impactar a través de la epigenética en la sensibilización de neurotransmisores y el comportamiento. (42)

Independientemente de su etiopatología se han identificado una serie de subtipos de esquizofrenia para tratar de explicar la heterogeneidad. Los subtipos de esquizofrenia según el DSM-IV TR están definidos por la sintomatología predominante en el momento de la evaluación. Si bien las implicaciones pronósticas y terapéuticas de los subtipos son variables, los tipos paranoide y desorganizado tienden a ser, respectivamente, los de menor y mayor gravedad. El diagnóstico de un subtipo en particular está basado en el cuadro clínico que ha motivado la evaluación o el ingreso más recientes y, por tanto, puede cambiar con el tiempo. Los subtipos incluyen al paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado y residual. (13)

Una aproximación alternativa a la heterogeneidad sindromática, son los dominios del constructo de la psicopatología, en donde características clínicas importantes del síndrome son definidas y aquellas que son relativamente independientes de otras características se seleccionan como dominios formando la unidad básica del estudio. Los síntomas de la esquizofrenia usualmente se segregan en 3 complejos de síntomas semi-independientes, las alucinaciones y

los delirios, los síntomas de desorganización y los síntomas negativos. Los estudios longitudinales dan soporte para la independencia y estabilidad de estos dominios, al menos cuando los síntomas negativos son primarios a este proceso.

(45)

Los dominios de psicopatología han sido extensamente aplicados a la investigación principalmente los síntomas negativos, ya que estos difieren del resto en la heredabilidad, neuroanatomía, respuesta a los antipsicóticos, pronóstico a largo plazo, estación del año en que se nace y edad de inicio. Estos resultados nos dan esperanza de disminuir la heterogeneidad y proveer datos más decisivos en estudios de etiopatología y neuroanatomía así como del perfil de eficacia del tratamiento a usar. (45)

La heterogeneidad observada en la esquizofrenia es uno de los retos más grandes en esta condición. La variabilidad en la sintomatología, curso y desarrollo ha llevado a sospechar a muchos investigadores en la heterogeneidad etiológica de la esquizofrenia. (42)

El entendimiento de las variaciones en la incidencia de la esquizofrenia es un paso crucial en el descubrimiento de la etiología de este grupo de trastornos.

(23)

Aunque las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia son bien conocidas y la conceptualización como un síndrome nos permite distinguirla de otros estados psicóticos de una manera fiable, debido a que este síndrome probablemente representa más de un proceso patológico específicamente en la etiología, fisiopatología y tratamiento, los dominios de síntomas específicos ofrece un importante herramienta en la investigación. (45)

Si la esquizofrenia es un síndrome clínico más que una sola enfermedad, la identificación de enfermedades específicas en el síndrome podría facilitar el avance del conocimiento y el desarrollo de tratamientos más específicos. En diversos trabajos se propone que la psicopatología deficitaria o negativa define a un grupo de pacientes con una enfermedad diferente a la esquizofrenia sin características deficitarias. Estos subgrupos difieren en sus signos y síntomas, curso, por supuesto también en sus correlatos biológicos, respuesta al tratamiento y factores etiológicos. Estas diferencias no pueden ser atribuidas a síntomas psicóticos positivos más severos o a una mayor duración de la enfermedad en el grupo de deficitario. La interpretación alternativa de los pacientes con esquizofrenia deficitaria se encuentra en la posible explicación de que sea el extremo grave de un continuo en una sola enfermedad, pero no es compatible con los factores de riesgo y las características de los datos biológicos. (32)

Carpenter y sus colegas propusieron el subtipo de la esquizofrenia definida por los síntomas negativos. Este grupo manifiesta persistentes síntomas negativos más que transitorios, los cuales fueron primarios o idiopáticos a la enfermedad y no debido a factores secundarios de neurolepticos como la acinesia, anhedonia en la depresión, aislamiento social paranoide o preocupación con síntomas psicóticos. (32)

Los estudios que comparan al subgrupo de la esquizofrenia deficitaria con la esquizofrenia no deficitaria apoyan la hipótesis de que la esquizofrenia deficitaria es una enfermedad por separado. Las diferencias entre estos dos subgrupos no se explican por una mayor severidad de la psicosis en el grupo de déficit, o por diferencias en el sexo, raza o duración de la enfermedad. Si la

hipótesis de la enfermedad deficitaria es válida, las implicaciones son profundas. Por ejemplo, primero la heterogeneidad genética de un síndrome clínico se reducirá si las enfermedades específicas son definidas, segundo, los estudios neuropatológicos serán más robustos si los estudios de cohorte no son consistes en los pacientes con diferentes enfermedades y tercero, estudios de neuroimagen podrían dirigir la hipótesis de la enfermedad más que la hipótesis del síndrome.

(32)

Es posible que los factores de riesgo específicos puedan predecir la ocurrencia de subtipos específicos de la esquizofrenia. (49, 53)

Los grupos Deficitario y no deficitario han mostrado que difieren con tres factores de riesgo: historia familiar, la presencia de anticuerpos contra el virus de la enfermedad de Borna y la estación al nacimiento. Como es tradicional en la epidemiología, la segregación en la población en base a los factores de riesgo sugiere la existencia de diferentes vías etiofisiopatológicas a la enfermedad, aun cuando el mecanismo patológico es desconocido. Por ejemplo, la historia familiar y el riesgo genético ha sido utilizado para validar otros grupos de diagnóstico en la neuropsiquiatría antes de que los investigadores tuvieran conocimiento de algún gen específico, proteína, o anomalía histológica. (32)

En comparación con los familiares de los probando con esquizofrenia no deficitaria, los familiares de los pacientes con esquizofrenia deficitaria parecen tener un mayor riesgo de esquizofrenia. Además, los familiares no psicóticos de los probando con esquizofrenia deficitaria también muestran significativamente más aislamiento social que los familiares de probando con esquizofrenia no deficitaria. (32)

Hay un pequeño aumento en la prevalencia de anticuerpos contra el virus de la enfermedad de Borna en la esquizofrenia. Encontrándose que se asocia con la severidad de los síntomas negativos, pero no de los síntomas positivos, en un grupo de pacientes con esquizofrenia. (32)

El modelo del neurodesarrollo de la esquizofrenia incluye en la etiología el impacto de los factores estresores del cerebro fetal, lo cual posiblemente este relacionado con la estación del año al nacimiento. Los resultados de diversos estudios han mostrado que existe una diferencia significativa en los patrones de meses de nacimiento que se conecta con la probabilidad de esquizofrenia con síndrome deficitario contra no deficitaria. (4)

En algunos reportes, el nacimiento en verano ha sido asociado con la esquizofrenia deficitaria. La esquizofrenia deficitaria y la no deficitaria también difieren en varias otras maneras. La esquizofrenia deficitaria tiene un patrón estacional de nacimiento que difiere de la esquizofrenia no deficitaria. Este análisis apoya la noción de una enfermedad separada dentro de la esquizofrenia. (15)

Las personas con el subtipo deficitario de la esquizofrenia difieren de otras personas con esquizofrenia en relación con los factores de riesgo, signos y síntomas, correlatos biológicos, la respuesta al tratamiento y el curso de la enfermedad. Este subgrupo tiene una asociación bien replicado con nacimiento en los meses junio/julio, lo que contrasta con la asociación de la esquizofrenia y el nacimiento en el invierno. Lo que sugiere que el mismo factor estacional que contribuye al riesgo del síndrome deficitario en la esquizofrenia puede afectar el desarrollo cerebral y características de la personalidad en la población general. (31)

En concreto, una elevada proporción de pacientes con esquizofrenia deficitaria probablemente fueron concebidos en el mes de enero. El modelo resultante sugiere la relación del medio ambiente y el tiempo (concepción en invierno) de adultos con esquizofrenia y pobre respuesta (síndrome deficitario). (15)

Un exceso de nacimientos en invierno se ha asociado con la esquizofrenia, aunque las bases fisiológicas de esta relación no se conocen. Es particularmente interesante, por lo tanto, que los nacimientos en verano parecen tener un factor de riesgo para la forma deficitaria de la esquizofrenia. Esto ya se replicó en dos estudios de base poblacional de casos incidentes de la psicosis. (32)

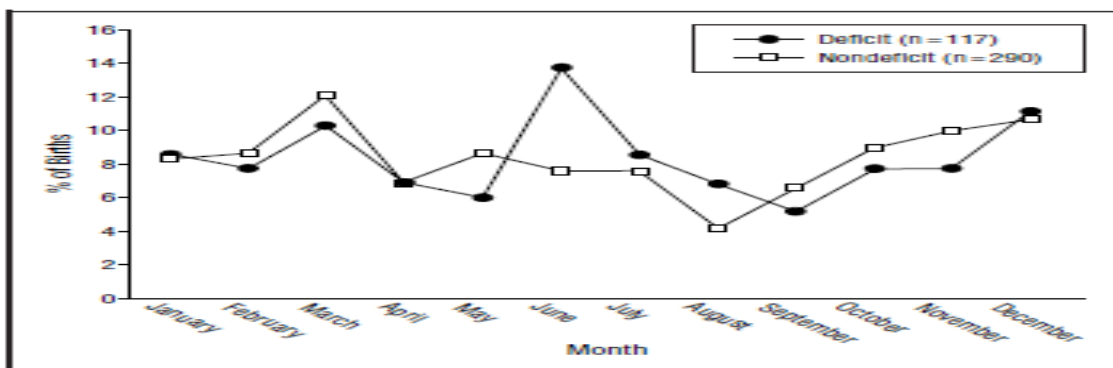


Figure 1. Monthly birth distribution in subjects with deficit and nondeficit schizophrenia in 3 northern hemisphere samples of convenience.

Distribución mensual de nacimiento en sujetos con esquizofrenia deficitaria y no deficitaria en 3 muestras de conveniencia del hemisferio norte

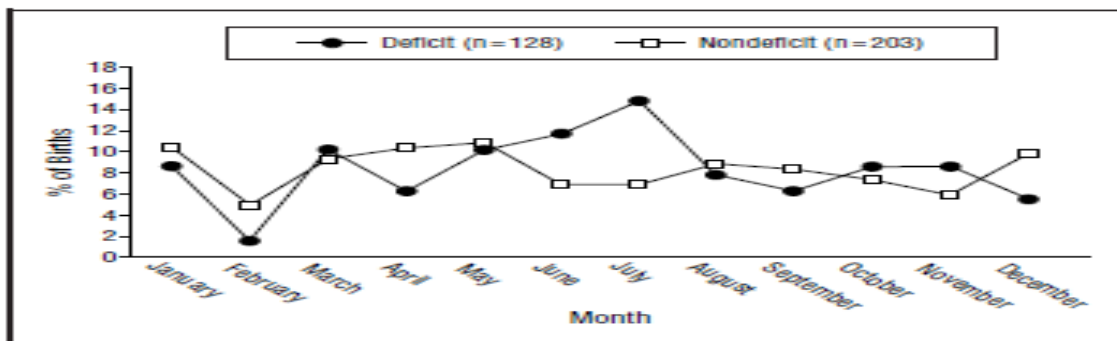


Figure 2. Monthly birth distribution in subjects with deficit and nondeficit schizophrenia in 2 northern hemisphere prevalence samples.

Distribución mensual de nacimiento en sujetos con esquizofrenia deficitaria y no deficitaria en 2 muestras de prevalencia del hemisferio norte

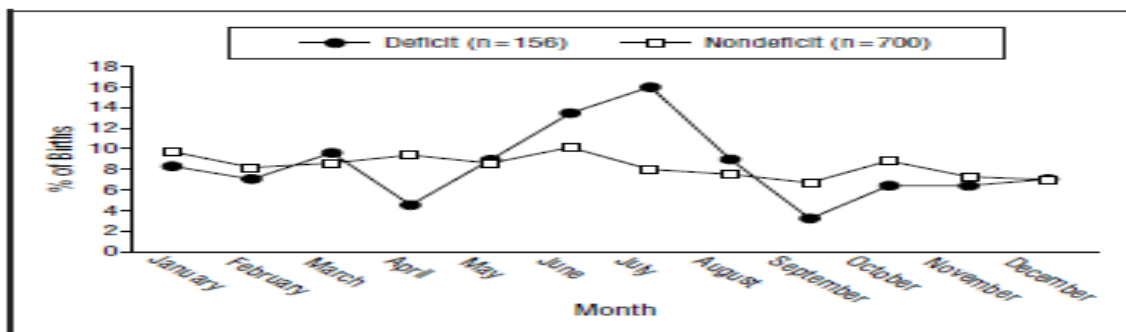


Figure 3. Monthly birth distribution in subjects with deficit and nondeficit schizophrenia in 5 northern hemisphere incidence samples.

Distribución mensual de nacimiento en sujetos con esquizofrenia deficitaria y no deficitaria en 5 muestras de incidencia del hemisferio norte

Estos hallazgos de un factor de riesgo específico para la forma de esquizofrenia deficitaria son consistentes con una revisión de la literatura que la asocia a la temporada de nacimiento, lo que sugiere que los sujetos esquizofrénicos nacidos en invierno tienen un promedio de un curso más benigno de la enfermedad que los nacidos en el resto del año. El factor de riesgo de nacer en verano es teóricamente interesante en comparación con la población general, el nacimiento de verano se asocia con un mayor riesgo para la forma de deficitaria de la esquizofrenia, mientras que el nacimiento de invierno aparece aumentar el riesgo para la esquizofrenia no deficitaria. (32)

MÉTODO

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque la asociación entre esquizofrenia y el nacimiento en invierno ha sido replicada en diversos estudios de manera constante, existe el reporte de algunos estudios acerca de la relación entre el nacimiento en verano asociado con la que se ha llamado esquizofrenia deficitaria donde hay un predominio de sintomatología negativa. Se han encontrado estudios con estos resultados en países como Estados Unidos de América (EUA), Irlanda, Inglaterra, Escocia y España (15, 35).

Se han realizado numerosos estudios comparativos entre los dos subgrupos de la esquizofrenia. Se concluye, con cierta consistencia, que el grupo deficitario constituye una entidad nosológica diferenciada del grupo no deficitario. Así, en el área clínica, los pacientes con esquizofrenia deficitaria presentan una mayor anhedonia (29), menor índice de depresión (30), menor ideación suicida (17) y delirios menos severos y con contenidos sociales (28).

También se ha descrito que los pacientes con esquizofrenia deficitaria, tienen un peor rendimiento funcional que los no deficitarios, en el período anterior a la aparición de los síntomas positivos (40).

Aunque en la actualidad no está definido claramente como diagnosticar la esquizofrenia deficitaria de la no deficitaria si contamos con una serie de herramientas para poder distinguir entre los síntomas positivos, negativos y de psicopatología general en los pacientes con esquizofrenia, y tomando en consideración que lo más característico de la esquizofrenia deficitaria es el predominio de síntomas negativos se puede entender que posiblemente los

pacientes que nacen en verano tendrán un predominio de síntomas negativos sobre los nacidos en otras estaciones del año.

Esta sintomatología negativa es de lo más complicado de tratar, empobrece el pronóstico y limita en demasía la funcionalidad de nuestros pacientes con esquizofrenia.

En nuestro país no se han tratado de replicar los mencionados estudios y de hecho en toda Latinoamérica solo se encontró un estudio con tales características realizado en Brasil en la década pasada con resultados similares a los estudios del cono norte.

Por todo lo anterior considero conveniente realizar un estudio para valorar si se repite el fenómeno de la asociación entre nacer en el verano y la predominancia de síntomas negativos en los pacientes con esquizofrenia de nuestra unidad ya que esto apoyaría la posición de una enfermedad diferente dentro de la misma esquizofrenia relacionada con diferentes factores de riesgo, lo cual es indudable que tiene repercusión en las manifestaciones clínicas, el tratamiento y sobre todo en el pronóstico, de nuestros pacientes.

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si existe asociación entre la estación de nacimiento y diferencias en la presentación clínica en una muestra de pacientes del hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” con diagnóstico de algún subtipo de Esquizofrenia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Se identificará la estación de nacimiento de una muestra de pacientes del hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” con diagnóstico de esquizofrenia
- Se identificarán características demográficas de una muestra de pacientes del hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” con diagnóstico de esquizofrenia

HIPÓTESIS

Se identificará que la estación del año al nacimiento estará en relación con variabilidad en las manifestaciones clínicas de una muestra de pacientes del hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” con diagnóstico de esquizofrenia.

En esta variabilidad se encontraran más síntomas negativos según la escala PANSS en pacientes nacidos en los meses de verano comparativamente a los nacidos en otra estación del año.

VARIABLES:

VARIABLE	Definición nominal
ESQUIZOFRENIA	<p>Proviene de raíces grecolatinas que significan escisión de la mente.</p> <p>Según el DSM-IV TR es un síndrome clínico que tiene una duración total de al menos 6 meses de duración con al menos un mes de síntomas de fase activa (o menos si son tratados adecuadamente) que produce disfunción y que no es debido a una condición medica general, a una sustancia o a un trastorno del estado de animo.</p> <p>Los síntomas de la fase activa incluyen al menos dos de los siguientes (uno si las ideas delirantes son extrañas o bien</p>

	<p>las alucinaciones son dos o mas voces que comentan entre ellas o el comportamiento del individuo):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ideas delirantes 2) Alucinaciones 3) Lenguaje desorganizado 4) Comportamiento gravemente desorganizado o catatónico 5) Síntomas negativos como alogia, abulia o aplanamiento afectivo.
ESTACIONES CLIMÁTICAS	<p>Las estaciones climáticas corresponden a 4 periodos del año que dependen de la cercanía al sol produciendo diferencias significativas en clima y en la vida del planeta.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Primavera 21 Marzo-20 junio 2) Verano 21 Junio- 20 Septiembre 3) Otoño 21 Septiembre-20Diciembre 4) Invierno 21Diciembre-20Marzo

VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

Sexo, edad cronológica, estado civil, escolaridad.

MUESTRA

Se realizó muestreo no probabilístico de casos consecutivos incluyéndose a 144 pacientes que se identificaron en el área de hospitalización en las primeras 24horas de su ingreso de septiembre 2010 a febrero 2011 con diagnostico de Esquizofrenia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Que cumplan criterios para diagnóstico de Esquizofrenia según el DSM IV-TR.
- Sexo: femenino y masculino.
- Edad: rango 18 a 60 años.
- Que acepten participar en el estudio firmando consentimiento informado.

EXCLUSIÓN

- Que tengan algún trastorno del estado del ánimo comórbido.
- Pacientes que rechacen participar en el protocolo.

ELIMINACIÓN:

- Que no se concluya la aplicación de instrumentos.
- Que no se cuente con los datos completos

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio descriptivo, observacional, transversal.

INSTRUMENTOS

Se corroborara el diagnóstico mediante los criterios diagnósticos del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, el DSM-IV TR, de la American Psychiatric Association.

La utilidad y credibilidad del DSM-IV exigen que se centre en objetivos clínicos, de investigación y educacionales, y se apoye en fundamentos empíricos sólidos. La prioridad ha sido la de proporcionar una guía útil para la práctica

clínica, otro objetivo de este documento, aunque adicional, es el de facilitar la investigación y mejorar la comunicación entre los clínicos y los investigadores.

Este manual es usado por clínicos e investigadores de muy diferente orientación (p. ej., investigadores biológicos, psicodinámicos, cognitivos, comportamentales, interpersonales y familiares). Lo usan psiquiatras, otros especialistas, psicólogos, asistentes sociales, enfermeras, terapeutas ocupacionales y de rehabilitación, consejeros y otros muchos profesionales de la salud.

El DSM-IV debe poder usarse en diferentes situaciones: pacientes ingresados, pacientes ambulatorios, hospital de día, psiquiatría de enlace, consulta privada y asistencia primaria.

Se trata también de un instrumento necesario para poder llevar a cabo y dar a conocer estudios estadísticos sobre salud pública.

El DSM-IV es producto de 13 grupos de trabajo, cada uno de los cuales posee plena responsabilidad sobre una sección de este manual. Esta organización fue diseñada para aumentar la participación de gente experta en cada uno de los campos. Se tomaron muchas precauciones a la hora de asegurar que las recomendaciones del grupo de trabajo reflejaran los conocimientos más vigentes y no fueran sólo las opiniones de sus miembros. Después de consultar de manera extensa con expertos y clínicos de cada materia, se seleccionó para el grupo de trabajo a aquellos miembros que representaran un amplio abanico de perspectivas y experiencias. Los miembros del grupo de trabajo aceptaron la idea de trabajar como grupo de consenso y no como abogados de los conceptos anteriores. Además, el grupo de trabajo debía seguir un proceso formal basado en las

pruebas disponibles. Los grupos de trabajo informaban al Comité Elaborador del DSM-IV, que constaba de 27 miembros, muchos de los cuales presidían asimismo algún grupo de trabajo. Cada uno de los 13 grupos de trabajo se componía de 5 (o más) miembros, cuyas opiniones eran analizadas por un grupo de entre 50 y 100 consejeros, escogidos por representar experiencias clínicas y de investigación, disciplinas, formación y ámbitos de actuación muy diversos. La participación de muchos expertos internacionales ha asegurado que el DSM-IV posea la más amplia gama de información y pueda aplicarse y usarse en todo el mundo. Se han realizado multitud de conferencias y reuniones con el fin de proporcionar una guía conceptual y metodológica para la elaboración del DSM-IV. Entre ellas, muchas han estado dedicadas a consultas entre los realizadores del DSM-IV y los de la CIE-10, con el fin de aumentar la compatibilidad entre los dos sistemas. Asimismo, han tenido lugar otras reuniones centradas en el papel de los factores culturales en el diagnóstico de las enfermedades mentales, en el diagnóstico geriátrico y en el diagnóstico psiquiátrico en los centros de asistencia primaria.

Se les aplicara la escala *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* que fue desarrollada por Kay y cols. en 1987 (25). Basada en la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, muchos de cuyos ítems incluye (39). Con objeto de evaluar la gravedad del síndrome positivo, del negativo, y de la psicopatología general del trastorno esquizofrénico; y de forma categórica clasificar el trastorno esquizofrénico en positivo, negativo o mixto.

En 1991 Kay diseñó una entrevista estructurada para la PANSS (SCID-PANSS), que mejora los parámetros de calidad de la misma (26). Se encuentra validada en nuestro medio por Peralta y colaboradores (41).

CARACTERÍSTICAS:

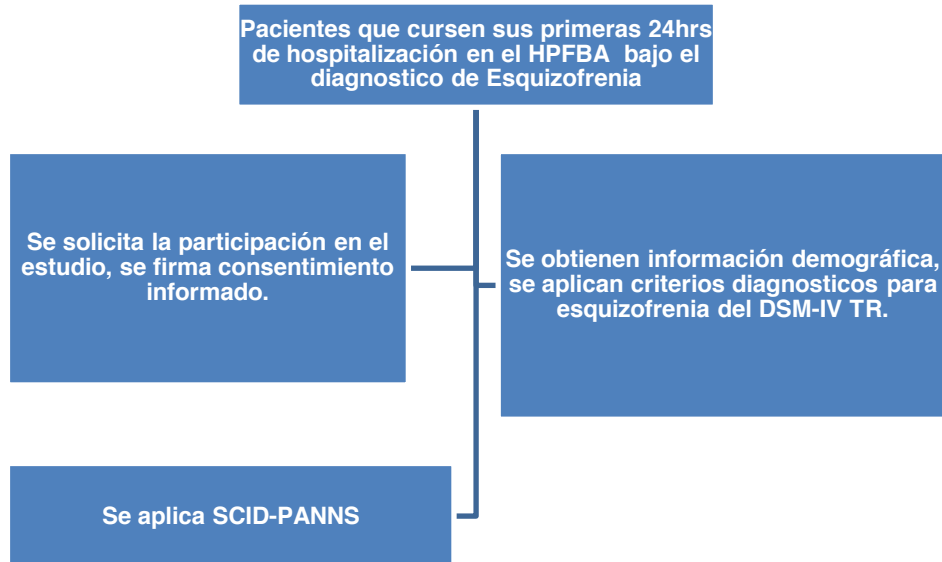
- Se evalúa mediante una entrevista semi-estructurada de 30-40 minutos de duración.
- Consta de 30 ítems que se puntúan de 1 (ausente) a 7 (extremo).
- Formada por tres sub-escalas: Positiva (PANSS-P) de 7 ítems, Negativa (PANSS-N) también de 7 y Psicopatología General (PANSS-PG) de 16 ítems. Se acepta una cuarta escala, la llamada compuesta (PANSS-C), que resulta de restar la puntuación de la negativa a la de la positiva.
- Buena validez inter-observador y de constructo, elevada consistencia interna (alfa de Cronbach de 0,73 para la escala positiva, de 0,83 para la negativa y de 0,87 para la de psicopatología general).
- Adecuada estabilidad test-retest.
- El coeficiente de correlación intraclase es de alrededor de 0,80 para las tres sub-escalas (40,33).

FIABILIDAD: La escala negativa posee mayor consistencia que la positiva al ser más homogénea y estar constituida por un único factor. La PANSS-P no presenta una dimensión unitaria, sino que está constituida por varios factores.

VALIDEZ: La comparación con otras escalas como BPRS, la SAPS y la SANS arroja buenos índices de validez concurrente. Entre la sub-escala positiva

de la PANSS y la SAPS $r = 0.77$ y entre la sub-escala negativa y la SANS $r = 0.77$. (3, 27, 52).

PROCEDIMIENTO



CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio representó un riesgo menor al mínimo para el paciente. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética en la Investigación del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez".

RESULTADOS

Se llevo a cabo un análisis de los datos a través del Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales SPSS versión 17, utilizando estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio.

Se reclutaron 144 pacientes con las siguientes características demográficas enlistadas en la Tabla 1.

En esta muestra se encontró que los hombres eran menores que las mujeres de forma significativa, con una media de edad en hombres de 32 y de 35 en mujeres ($p=0.052$). No se encontraron diferencias con respecto al estado civil ($p=0.226$), la ocupación ($p=0.402$) y la escolaridad (0.121) con respecto al sexo.

Existieron diferencias significativas ($p=0.009$) en la edad en relación al estado civil, los solteros tenían una media de edad de 32 años, los casados de 37 y los divorciados de 40.

También fue diferente la edad con respecto a la ocupación ($p=0.048$), siendo mayores los pacientes que trabajan con una media de edad de 35 en comparación con 32 años de los que no trabajaban.

La edad también fue diferente en relación a la escolaridad ($p=0.003$). La media de edad en pacientes sin escolaridad fue de 36 años, para pacientes que solo estudiaron primaria fue de 39 años, en pacientes de secundaria 29 años, de preparatoria 32 y de estudios profesionales 37 años.

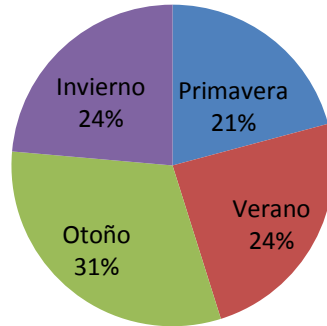
El estado civil fue diferente en relación a la ocupación ($p=0.001$). El 20% de los pacientes solteros trabajaban en comparación con el 71% de los casados y el 50% de los divorciados. La ocupación como es de esperarse fue diferente con respecto a la escolaridad, estando desempleados los pacientes que no tenían

ninguna escolaridad, en los demás el desempleo fue más homogéneo en 60 al 70% de los pacientes.

Tabla 1. Características demográficas			
		n	%
Sexo	Hombre	78	54.2
	Mujer	66	45.8
Edad	33.53 ± 9.78		
Estado civil	Soltero	112	77.8
	Casado	24	16.7
	Divorciado	8	5.6
Ocupación	Trabaja	43	29.9
	No Trabaja	101	70.1
Escolaridad	Ninguna	7	4.9
	Primaria	28	19.4
	Secundaria	54	37.5
	Preparatoria	41	28.5
	Profesional	14	9.7

La distribución de los pacientes en relación a la estación de nacimiento fue la siguiente:

Gráfico 1. Distribución de la estación de nacimiento



No se encontraron diferencias de acuerdo a las estaciones de nacimiento con respecto al sexo ($p=0.169$), estado civil ($p=0.084$), edad ($p=0.534$), ocupación ($p=0.616$) y escolaridad ($p=0.071$).

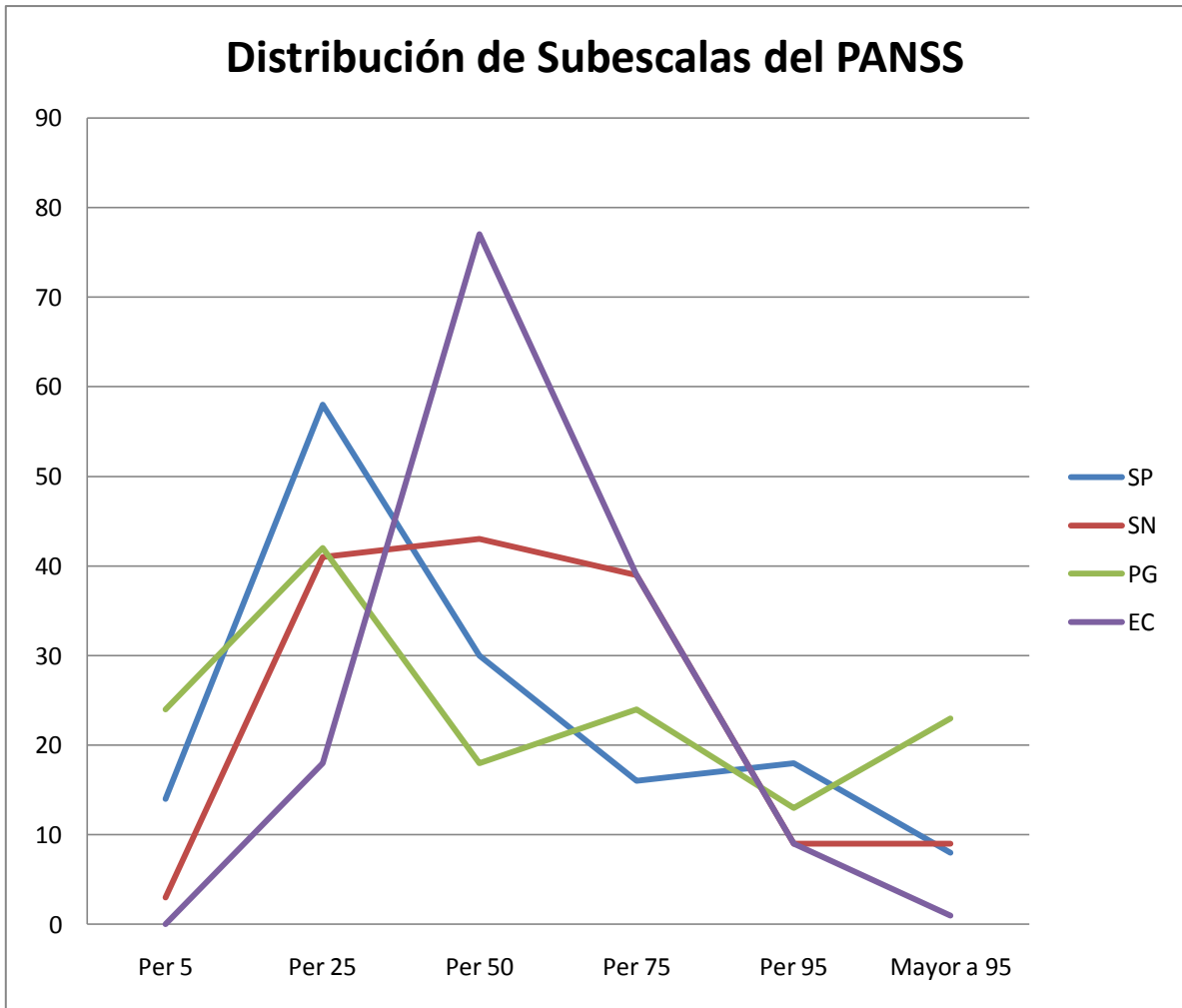
La edad de inicio de la esquizofrenia fue de los 10 a los 42 años, con una media de 22.89 y una DE de 8.012, no se encontraron diferencias con respecto a la estación de nacimiento ($p=0.644$). La edad de inicio fue menor en hombres (21 años) que en mujeres (24 años) de forma estadísticamente significativa ($p=0.031$). En relación al estado civil la edad de inicio fue de 21 años en solteros, 27 años en casados y 24 años en divorciados, esta diferencia fue significativa ($p=0.003$). En relación a la ocupación la edad de inicio fue mayor en los pacientes que ahora están empleados (26 años) en comparación con los desempleados (21 años) con una $p=0.001$. La escolaridad también fue diferente en relación a la edad de inicio ($p=0.001$), 27 años en pacientes sin escolaridad y primaria, 21 años en pacientes con secundaria, 19 años en preparatoria y 26 en pacientes con estudios profesionales.

En relación a las escalas de PANSS, las curvas se encuentran desplazadas a la izquierda, lo que implica una presencia menor de síntomas, únicamente la escala compuesta se encuentra en el percentil 50 lo que significa que hay un equilibrio en los síntomas negativos y positivos en este grupo de pacientes.

Los síntomas positivos fueron mayores en las mujeres en relación a los hombres ($p=0.002$), no existió relación con el sexo en los síntomas negativos, psicopatología general y escala compuesta. El estado civil y la edad no fueron un factor diferencial en las escalas del PANSS. Los síntomas positivos fueron mayores en los pacientes con más escolaridad en especial en los que tenían estudios profesionales. No hubo cambios en los síntomas negativos. La psicopatología general fue mayor en los pacientes sin escolaridad ($p=0.007$). En la escala compuesta se observó una puntuación más positiva en los pacientes con estudios profesionales ($p=0.002$). Con respecto a la ocupación únicamente se observaron diferencias en los síntomas positivos siendo mayores en los pacientes que no trabajan ($p=0.002$).

Tabla. Asociación de subescalas de PANSS y las diferentes variables socio-demográficas					
	P	p	p	p	p
Síntomas positivos	0.386	0.002	0.598	0.001	0.002
Síntomas negativos	0.154	0.482	0.072	0.247	0.067
Psicopatología general	0.137	0.024	0.051	0.007	0.947

Escala	0.505	0.053	0.600	0.002	0.629
compuesta					



No existió correlación ni asociación entre las diferentes subescalas del PANSS y la estación de nacimiento.

DISCUSIÓN

En el presente estudio que se analizaron 144 pacientes con el diagnóstico de Esquizofrenia, el 31% habían nacido en Otoño, el 24% en invierno y una cifra similar en Verano, con la cifra mas baja encontrada en Primavera. Esta cifra contradice a la mayoría de los estudios donde se han encontrado de manera consistente un mayor índice de nacimientos en la temporada de invierno.

Se encontró como en la mayoría de la literatura se encuentra reportado que los hombres tienen una edad de inicio de padecimiento menor que la de las mujeres con una diferencia de tres años (21:24), aunque en la literatura se reporta de cinco a diez años de diferencia en promedio. No se encontró ninguna diferencia entre la edad de inicio y las estaciones de nacimiento.

Así también se encontró lo que ya se encuentra descrito ampliamente en la literatura y que es predecible esperar como el hecho de que las personas con una edad de inicio superior tengan un mejor funcionamiento premórbido e inclusive ya desarrollada la enfermedad como en el estado civil donde a mayor edad de inicio el paciente tenía o había tenido una pareja estable (21 años en solteros, 27 años en casados y 24 años en divorciados, diferencia estadísticamente significativa [$p=0.003$]); mientras que en relación a la ocupación la edad de inicio fue mayor en los pacientes que ahora están empleados (26 años) en comparación con los desempleados (21 años) con una $p=0.001$.

En lo que respecta al sexo destaca la presencia de un mayor índice de sintomatología positiva en las mujeres en relación a los hombres ($p=0.002$), sin encontrarse mayor diferencia en la sintomatología negativa o de psicopatología

general. Este dato no se encontró reportado en ningún estudio de la literatura que fue revisada.

Los síntomas positivos fueron mayores en los pacientes con más escolaridad en especial en los que tenían estudios profesionales mientras que la psicopatología general fue mayor en los pacientes sin escolaridad ($p=0.007$) esto podría deberse a un fenómeno donde ya reportado que los pacientes que tienen una edad de inicio mas avanzada tienen mayores probabilidades de tener un nivel de estudios mas avanzado y a tener mas sintomatología positiva que negativa. En lo que respecta a la psicopatología general no se encontraron datos en la literatura para justificar este hecho.

No existió correlación ni asociación entre las diferentes sub-escalas del PANSS y la estación de nacimiento lo cual podría explicarse porque el fenómeno descrito en antecedentes y marco teórico donde los pacientes nacidos en verano tienen mas sintomatología negativa que positiva no se replique en nuestros pacientes o porque la muestra tomada para nuestro estudio no fue la mas adecuada por tratarse de pacientes que ya se encontraban hospitalizados y los cuales tenían como principal motivo de internamiento la agudización de sintomatología positiva.

CONCLUSIONES

En el presente estudio no se encontró diferencia entre la presentación clínica de acuerdo a las diferentes sub-escalas de la PANNS y la estación del nacimiento es decir la hipótesis planteada de manera inicial no resulto positiva.

Esto podría ser debido a que el fenómeno observado en otros países sobre todo mas nórdicos no se repita en nuestros pacientes sobre todo porque las condiciones generales de las estaciones del año son diferentes a aquellos países y por lo tanto los factores de riesgo probables distintos o bien que sea un efecto secundario a que la muestra de pacientes se obtuvo del área de hospitalización del HPFBA en la cual la mayoría de los pacientes con el diagnostico de esquizofrenia tienen como principales motivos de internamiento la agudización de síntomas positivos tanto psicóticos como de desorganización y cuando la sintomatología negativa es predominante generalmente se manejan de manera ambulatoria por lo que tal vez la captación no fue la mas adecuada.

En un futuro si se intentara replicar lo mas conveniente seria tomar la muestra de pacientes de un servicio como el de pre-consulta o consulta de primera vez donde los pacientes en muchos casos no tienen un diagnostico definido ni mucho menos un tratamiento instaurado que pudiera sesgar el estudio

Se encontraron otros datos de una manera no intencionada que son de llamar la atención como el hecho de que las mujeres tendían a presentar mas sintomatología negativa que los pacientes de sexo masculino y que no se replico el hecho tantas veces mencionado que los pacientes con esquizofrenia tienen mayor probabilidad de nacer en el invierno. Estos datos lógicamente se tendrían que tratar de replicar en estudios posteriores.

También se encontraron datos que se encuentran ampliamente descritos los pacientes con una mayor edad de inicio tendían a presentar datos de un mejor funcionamiento premórbido que los que tenían una edad de inicio inferior, que los pacientes de sexo masculino tienden a presentar una edad de inicio inferior que las de sexo femenino.

Anexos

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, _____, acepto participar de forma voluntaria y sin presión de algún tipo, en el protocolo de investigación "Comparación sindromática de pacientes con esquizofrenia de acuerdo a la estación de nacimiento en una muestra de pacientes del hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez" que se realiza en este Hospital, a cargo del Dr. Ivan Ildelfonso Ramírez Olivas.

Este estudio tiene el objetivo de evaluar las diferencias en la presentación clínica de acuerdo a la estación del nacimiento de pacientes hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" que cuenten con el diagnóstico de algún subtipo de Esquizofrenia. En este estudio se realizara una pequeña entrevista para corroborar el diagnóstico de algún subtipo de Esquizofrenia, de ser así se realizara una nueva entrevista estructurada de aproximadamente 50 minutos de duración donde se valorara la sintomatología presente en el momento actual.

Durante la breve entrevista que se le realizara, usted puede realizar las preguntas que considere necesarias en relación a lo que se le estará practicando y el médico encargado de la investigación contestará amablemente a todas y cada una de sus preguntas.

La información que se obtenga se mantendrá siempre dentro del ámbito de la confidencialidad y solo será del conocimiento del investigador y del personal médico de este Hospital y será identificada mediante una clave numérica.

La información que se obtenga de la presente investigación servirá para tratar de identificar factores de riesgo, diferentes estrategias de tratamiento y determinar con una mayor precisión el pronóstico de los pacientes con Esquizofrenia incluido en el DSM-IV TR.

El paciente podrá renunciar en cualquier momento, si así lo desea, sin que esto afecte su tratamiento ó el trato que recibe por parte del personal que labora en esta Institución.

En caso de que ocurriera algún episodio de agitación psicomotriz o agresividad por parte del paciente durante la evaluación, se notificara inmediatamente a los médicos encargados del área en dónde se esté evaluando y se dará por terminada la evaluación sin que esto afecte el tratamiento del paciente en esta unidad.

Este protocolo de estudio no tiene ningún costo para usted. El beneficio que se obtendrá será aumentar el conocimiento de l trastorno que se le este tratando, además de que en caso de encontrarse un diagnóstico o situación adicional se comentara con su medico tratante.

Si existiera alguna duda al respecto de la presente investigación se puede comunicar con toda confianza con el investigador principal Dr. Ivan Ildelfonso Ramírez Olivas al teléfono 5519204950.

Firma del paciente

Firma de un familiar o testigo

Firma de un familiar o testigo

Fecha: _____

■ Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia

A. *Síntomas característicos*: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

- (1) ideas delirantes
- (2) alucinaciones
- (3) lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
- (4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
- (5) síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

B. *Disfunción social/laboral*: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. *Duración*: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los periodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. *Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo*: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maniaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los periodos activo y residual.

E. *Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica*: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. *Relación con un trastorno generalizado del desarrollo*: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal:

Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): *especificar también si: con síntomas negativos acusados*

Episódico sin síntomas residuales interepisódicos

Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del periodo de observación); *especificar también si: con síntomas negativos acusados*

Episodio único en remisión parcial; *especificar también si: con síntomas negativos acusados*

Episodio único en remisión total

Otro patrón o no especificado

Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa

BIBLIOGRAFÍA

1. Angus W. MacDonald¹⁻³ and S. Charles Schulz What We Know: Findings That Every Theory of Schizophrenia Should Explain *Schizophrenia Bulletin* vol. 35 no. 3 pp. 493–508, 2009
2. Bart P. F. Rutten and Jonathan Mill. Epigenetic Mediation of Environmental Influences in Major Psychotic Disorders. *Schizophrenia Bulletin* vol. 35 no. 6 pp. 1045–1056, 2009
3. Bell M, Milstein R, Beam-Goulet J, Lysaker P, Cicchetti D. The positive and negative syndrome scale and the brief psychiatric rating scale. Reliability, comparability, and predictive validity. *J Nerv Mental Dis* 1992; 180: 723-8
4. Bernard J. Gallagher III, Brian J. Jones, Joseph A. McFalls, Jr. and Anthony M. Pisa. Schizophrenic subtype, seasonality of birth and social class: A preliminary analysis. *European Psychiatry*, Volume 22, Issue 2, March 2007, Pages 123-128
5. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2010 Oct 16.
6. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145:578-583.
7. Cheng JY, Ko JS, Chen RY, Ng EM. 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? *Schizophr Res*. 2008 Feb; 99(1-3):71-6. Epub 2007 Nov 26
8. Christina Dalman, M.D., Peter Allebeck, M.D. et al. Infections in the CNS during Childhood and the Risk of Subsequent Psychotic Illness: A Cohort Study of More Than One Million Swedish Subjects. *Am J Psychiatry* 2008; 165:59–65
9. Christine Wintera, Teri J. Reutimanb, Timothy D. Folsomb, Reinhard Sohrc, Rainer J. Wolfdd, S. Hossein Fatemi*,b, and Georg Juckel*, Dopamine and serotonin levels following prenatal viral infection in mouse - implications for psychiatric disorders such as schizophrenia and autism *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 October ; 18(10): 712–716
10. Da Fonseca D. Childhood of the schizophrenic patient. *Encephale*. 2009 Jan;35 Suppl 1:S2-5
11. Dan T. A. Eisenberg, Benjamin Campbell, et al. Season of Birth and Dopamine Receptor Gene Associations with Impulsivity, Sensation Seeking and Reproductive Behaviors. *PLoS ONE*, November 2007, Issue 11, pp 1-10.
12. Dennis K. Kinney, Pamela Teixeira et al. Relation of Schizophrenia Prevalence to Latitude, Climate, Fish Consumption, Infant Mortality, and Skin Color: A Role for Prenatal Vitamin D Deficiency and Infections? *Schizophrenia Bulletin* vol. 35 no. 3, 2009, pp. 582–595.
13. DSM-IV TR Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales cuarta edición texto revisado. Masson 1995 Págs. 280-296
14. Edward Shorter. A historical dictionary of Psychiatry. Oxford University Press 2005 pags267-280
15. Erick Messias, Brian Kirkpatrick, et al. Summer Birth and Deficit Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, Vol 61, Oct 2004, pp 985-989
16. Erick Messias, Chuan-Yu Chen, and William W. Eaton. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 September; 30(3): 323–338.
17. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptoms progression and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:351-356.
18. Fiona Mulvany, Eadbhard O'Callaghan et al. Effect of social class at birth on risk and presentation of schizophrenia: case control study. *BMJ VOLUME 323 15 DECEMBER 2001*, pp 198-1401.
19. Gabriel Oh and Arturas Petronis. Environmental Studies of Schizophrenia through the Prism of Epigenetics. *Schizophrenia Bulletin* vol. 34 no. 6, 2008, pp. 1122–1129.
20. Jari Lahti, Katri Raikkönen, et al. Early-life origins of schizotypal traits in adulthood. *The British Journal of Psychiatry* 2009 195: 132-137
21. John J. McGrath. Variations in the Incidence of Schizophrenia: Data versus Dogma. *Schizophrenia Bulletin* vol. 32 no. 1 pp. 195–197, 2006
22. John J. McGrath and Linda J. Richards. Why Schizophrenia Epidemiology Needs Neurobiology—and Vice Versa. *Schizophrenia Bulletin* vol. 35 no. 3, 2009, pp. 577–581.
23. John McGrath, Sukanta Saha. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine* 2004, 2:13.
24. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Research* 1988; 23: 99-110.
25. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANNS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2): 261-76.
26. Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, Williams JB, Fiszbein A, Gorelick A. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Comp Psychiatry* 1991; 32(4): 355-61.
27. Kay SR, Singh MM. The positive-negative distinction in drug-free schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 711-8.
28. Kirkpatrick B, Amador XF, Yale SA, Bustillo JR, Buchanan RW, Tohen M. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial, II: depressive episodes and persecutory beliefs. *Schizophr Res*. 1996; 20:79-90.
29. Kirkpatrick B, Buchanan RW. Anhedonia and the deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1990; 31:25-30.
30. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, Carpenter WT Jr. Depressive symptoms and the deficit syndrome of schizophrenia *Nerv Ment Dis* 1994; 182:452-455.
31. Kirkpatrick B, Messias E, LaPorte D. Schizoid-like features and season of birth in a nonpatient sample. *Schizophr Res*. 2008 Aug; 103(1-3):151-5.
32. Kirkpatrick, Brian MD; Buchanan, Robert W. A Separate Disease within the Syndrome of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, Volume 58(2), February 2001, pp 165-171.
33. Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. Five-factor model of schizophrenia. Initial validation. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 631-8.

34. M.I. Lobato, P. Belmonte-de-Abreu, et al. Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia. *Braz J Med Biol Res* 34(2) 2001, pag 155-163.
35. Messias E, Mourao C, Maia J, Campos JP, Ribeiro K, Ribeiro L, Kirkpatrick B. Season of birth and schizophrenia in Northeast Brazil: relationship to rainfall. *J Nerv Ment Dis.* 2006 Nov; 194 (11):870-3.
36. Morera AL, Intxausti A, Abreu-Gonzalez P. Winter/summer seasonal changes in malondialdehyde formation as a source of variance in oxidative stress schizophrenia research. *World J Biol Psychiatry.* 2009; 10, pages 576-80.
37. Muntjewerff JW et al. Effects of season of birth and a common MTHFR gene variant on the risk of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010 Nov 18.
38. Noriyoshi Takei, Pak C Sham, et al. Schizophrenia: increased risk associated with winter and city birth - a case-control study in 12 regions within England and Wales. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1995;49: 106-109
39. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 1962; 10: 799-912.
40. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANNS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; 53(1): 31-40.
41. Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1994; 22(4): 171-7.
42. Robert H. Yolken and E. Fuller Torrey. Viruses, Schizophrenia, and Bipolar Disorder. *Clinical microbiology reviews*, Jan. 1995, p. 131–145
43. S. Hossein Fatemia, b, c, Timothy D. Folsoma, Teri J. Reutimana, Desiree Abu-Odeha, Susumu Morid, Hao Huangd, and Kenichi Oishid. Abnormal expression of myelination genes and white matter volume abnormalities following prenatal viral influenza infection at E16 in mice. *Schizophr Res.* 2009 July; 112(1-3): 46–53.
44. S. Hossein Fatemia,b,c, Teri J. Reutimana, Timothy D. Folsoma, Hao Huangd, Kenichi Oishid, Susumu Morid, Donald F. Smeeee, David A. Pearcef, Christine Winterg, Reinhard Sohrh, and Georg Juckeli Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: Implications for genesis of neurodevelopmental disorders *Schizophr Res.* 2008 February ; 99(1-3): 56–70
45. Sadock, Benjamin J.; Sadock, Virginia A. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th Edition 2005 Lippincott Williams & Wilkins
46. Stephen E. P. Smith¹, Jennifer Li¹, Krassimira Garbett², Karoly Mirnics², and Paul H. Patterson¹ Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6 *J Neurosci.* 2007 October 3; 27(40)
47. Suzanne King, David Laplante Ridha Joobar, Understanding putative risk factors for schizophrenia: retrospective and prospective studies. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(5):342-8
48. Tennyson, A, Locksley Hall. Birth season and schizophrenia. *British medical journal*, London, Saturday 4 march 1978, pages 527
49. Theodore A. Stern, Jerrold F. Rosenbaum, Maurizio Fava, Joseph Biederman. *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry*, 1st ed. 2008 Mosby, Elsevier.
50. Theodore Lidz. A Psychosocial Orientation to Schizophrenic Disorders. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 58 (1985), 209-217.
51. Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res.* 2004 Jan;48(1):1-11
52. Von Knorring L, Lindströmöm E. The Swedish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANNS) for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 463-8.
53. William D. Carey. *Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine*, 2nd ed. 2010 Saunders, Elsevier