

112396



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y SALUD
MENTAL**

**FACTORES DE RIESGO PRENATALES ASOCIADOS A
ESQUIZOFRENIA EN ADOLESCENTES MEXICANOS DEL HOSPITAL
PSIQUIÁTRICO INFANTIL "JUAN N. NAVARRO": UN ESTUDIO DE
CASOS Y CONTROLES.**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. SORINA GÓMEZ GONZÁLEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIZACIÓN EN
PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA

TUTOR TEÓRICO:

DR. JORGE ESCOTTO MORETT

TUTOR METODOLÓGICO:

DR. JORGE CARAVEO ANDUAGA

TUTOR ADJUNTO:

DR. CARLOS AVIÑA CERVANTES

0351827



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

**FACTORES DE RIESGO PRENATALES ASOCIADOS A
ESQUIZOFRENIA EN ADOLESCENTES MEXICANOS DEL
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL "JUAN N. NAVARRO": UN
ESTUDIO DE CASOS-CONTROLES.**

TÉSIS QUE PRESENTA

DRA. SORINA GÓMEZ GONZÁLEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIZACIÓN DE
PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA

TUTORES DE TÉSIS

DR. JORGE CARAVEO ANDUAGA

(TUTOR METODOLÓGICO)

DR. JORGE ESCOTTO MORETT

(TUTOR TEÓRICO)

DR. CARLOS AVIÑA CERVANTES

(TUTOR ADJUNTO)

Vo. Bo.

DR. ALEJANDRO DÍAZ MARTÍNEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO

México, D.F., Febrero de 2004.



Agradezco

A mis tutores, por sus sugerencias y enseñanzas:

Dr. Jorge Escotto Morett

Dr. Jorge Caraveo Anduaga

Al personal del Hospital, por su apoyo para la realización de la tesis.

A todos mis profesores durante la especialidad.

A la familia Llamas Núñez, por hacerme parte de ellos.

A mis amigas, por escucharme y ayudarme todo el tiempo:

Ross y Nena.

A mis padres, que han sido un pilar importante en mi formación.

A Iván, quien le ha dado esperanza, comprensión y amor a mi persona.

A Sebastián, quién le ha dado luz a mi pensamiento.

... a la Dirección General de Evaluación...
... a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Solano Gómez González
FECHA: 8-11-05
FIRMA: [Firma]

ÍNDICE

CONTENIDO:		PÁGINA
I.	TÍTULO.....	1
II.	MARCO TEÓRICO.....	2
	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	2
	ANTECEDENTES.....	2
	JUSTIFICACIÓN.....	7
	HIPÓTESIS.....	7
	OBJETIVO GENERAL.....	7
	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
III.	SUJETOS Y MÉTODOS.....	9
IV.	RESULTADOS.....	11
V.	DISCUSIÓN.....	17
VI.	BIBLIOGRAFÍA.....	19

**FACTORES DE RIESGO PRENATALES ASOCIADOS A ESQUIZOFRENIA EN
ADOLESCENTES MEXICANOS DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL
"JUAN N. NAVARRO": UN ESTUDIO DE CASOS-CONTROLES.**

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿Los antecedentes prenatales son factores de riesgo para la presentación de esquizofrenia en la población de adolescentes mexicanos del Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro" en comparación a controles sanos y controles con trastorno de ansiedad?

ANTECEDENTES

El término psicosis implica un serio trastorno en un individuo que refleja síntomas patológicos específicos, por ejemplo, trastornos del pensamiento, alucinaciones, ideas delirantes (1). La naturaleza de los procesos psicológicos y neurobiológicos subyacentes al fenómeno psicótico en niños y adolescentes continúa siendo un importante tópico para la investigación (2). Varios trastornos psiquiátricos pueden estar asociados a psicosis, incluyendo esquizofrenia, trastornos afectivos, trastornos psicóticos inducidos por sustancias y otros.

La esquizofrenia es el trastorno psicótico más típico que inicia en la adolescencia o en el adulto joven. Cuando este trastorno inicia en la infancia, el pronóstico es pobre y es una pesada carga tanto para el niño como para la familia (3). afortunadamente la esquizofrenia es muy poco común en niños.

La esquizofrenia ha sido reconocida como un trastorno devastador para los pacientes y sus familiares, es uno de los más importantes problemas de salud pública (4), y aunque ha habido un avance sustancial en la investigación tanto diagnóstica como terapéutica, así como en los sustratos neurobioquímicos y neuroanatómicos de la enfermedad, la etiología y los mecanismos patogénicos permanecen aún inciertos (5). Uno de los obstáculos a que esto permanezca oscuro es en cierta forma lo heterogéneo de la expresión clínica de la enfermedad.

A pesar de ello el entendimiento de las causas de la esquizofrenia se ha incrementado desde la década pasada, llegando a la conclusión de que la esquizofrenia es un síndrome del neurodesarrollo, que se expresa clínicamente con signos y síntomas que abarca una gran área de funciones mentales, siendo la cognición, el pensamiento, el lenguaje, el afecto, la sensopercepción y la conación las más involucradas (4).

La hipótesis de la alteración del neurodesarrollo presenta las siguientes evidencias (6): a) existen muchos estudios que manifiestan un aumento de las alteraciones en el embarazo y en el parto así como, la exposición a virus en esas etapas; b) estudios postmortem manifiestan anomalías en el cerebro que indican una alteración en el neurodesarrollo en el segundo y tercer trimestres del embarazo; c)

modelos animales han demostrado que lesiones hipocampales producen efectos a largo plazo (en la vida adulta); d) deficiencias neuropsicológicas en familiares no psicóticos de primer grado de pacientes con esquizofrenia; e) un mayor número de síntomas negativos en familiares no psicóticos de esquizofrénicos; f) hay evidencias de que el cerebro del paciente esquizofrénico presenta alteraciones morfológicas incluso antes de iniciarse los síntomas psicóticos.

Sin embargo las causas del daño al neurodesarrollo no han sido de todo elucidadas, siendo la causa genética la que más se ha asociado a ello, pero que por sí sola no puede explicar el proceso (7). Por ello se han propuesto otras causas ambientales que se han asociado a la esquizofrenia, aunque en menor grado, todas ellas repercutiendo directamente sobre el desarrollo del sistema nervioso central, en determinadas etapas, estas causas son en orden de importancia, el trauma obstétrico (8, 9, 10), infecciones virales, desnutrición de la madre en el embarazo (11, 12, 13) e incompatibilidad sanguínea (14).

Nancy Andreasen propone al modelo etiológico de la esquizofrenia como algo similar al cáncer (4). Esto es, que la esquizofrenia es la consecuencia de múltiples factores los cuales incluyen algunas combinaciones de factores genéticos y factores ambientales que afectan la regulación de los genes que gobiernan las funciones del cerebro o que afectan directamente a éste (15). Esta combinación resulta en anomalías en el desarrollo y maduración del sistema nervioso.

Por tal razón la etiología de la esquizofrenia se ha estudiado desde un punto de vista multifactorial, varias teorías tratan de explicar por qué en una gran mayoría de los pacientes inicia en la adolescencia o en la vida adulta joven. En la segunda década de la vida se ha demostrado la mielinización en la lámina medular superior a lo largo de la superficie del lóbulo temporal medial en sujetos normales. Estos cambios están confinados a la formación hipocampal la cual contiene fibras que se originan del giro cingular anterior (16). Un incremento en la mielinización de los axones que se originan en la región cingular podrían contribuir en un cambio en el circuito del lóbulo límbico dentro de la formación hipocampal que podría ser potencialmente el "gatillo" del inicio del síndrome esquizofrénico (17). Durante la adolescencia hay una "eliminación" de las sinapsis en la corteza cerebral en la primera y segunda décadas (18). Algunos creen que la excesiva eliminación de las sinapsis durante la adolescencia puede ser una causa próxima para el inicio de la esquizofrenia (19). Desde 1980 hay estudios que sugieren que las proyecciones dopaminérgicas en estas edades se incrementan en la corteza prefrontal medial (20, 21). La infiltración de las fibras dopaminérgicas en la corteza cerebral se continúan hasta el inicio de la vida adulta, y esta asociado con un incremento de la interacción de estas fibras con proyecciones neuronales e interneuronales (22). Se cree que la dopamina actúa como un neuromodulador inhibitorio, por lo cual un incremento en la acción de estas fibras podría causar que las células GABA fueran menos activas (23, 24). La dopamina podría causar una descompensación significativa del circuito intrínseco dentro de la región cingular anterior especialmente bajo situaciones de estrés (25). Este modelo del neurodesarrollo llega a ser particularmente intrigante, ya que hay evidencia que estas

proyecciones dopaminérgicas sobre neuronas gabaérgicas están presentes en la esquizofrenia (26). Las alteraciones mencionadas pueden estar presentes desde el nacimiento o tiempo después. Incluso si están presentes desde el nacimiento puede ser heredado o por estrés in útero asociado a complicaciones obstétricas. (27, 28, 29, 30). Se sugiere que la exposición a estrés incrementa la respuesta tardía durante la edad adulta, y tal mecanismo puede contribuir a la aparición de circuitos defectuosos durante los pródromos de esquizofrenia (31). Otro importante sistema que puede contribuir a la instalación de la esquizofrenia durante la adolescencia es la enorme proyección de la amígdala a la corteza cingular anterior (32). El estrés prenatal se ha asociado con un incremento permanente en el contenido y liberación de factor liberador de corticotropina por la amígdala (33). Una administración crónica de factor liberador de corticotropina en la vida temprana está asociado con una selectiva pérdida de neuronas en el sector CA3 del hipocampo (34). Es notable que una variedad de cambios incluyendo pérdida de interneuronas, han sido detectados en el sector CA2 y CA3 tanto en esquizofrenia como en trastorno bipolar (35).

Estas anomalías dado el momento en que suceden en la etapa del desarrollo no son focalizadas, pero involucran al sistema de neurotransmisores, lo que será clave posteriormente en la expresión clínica de la patología (36).

En cuanto a los estudios en genética se ha encontrado que los familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo de desarrollar esquizofrenia 10 veces más que la población general (37, 38). El riesgo excesivo de desarrollar esquizofrenia ocurre principalmente entre los hijos y hermanos de los pacientes. Sin embargo, "la familiaridad" de una enfermedad no necesariamente indica un efecto genético y puede ser debido a factores ambientales.

Los resultados de un estudio de adopción en Dinamarca mostraron que el riesgo de esquizofrenia entre los familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos adoptados era 8 veces mayor que entre los familiares biológicos de pacientes adoptados sin esquizofrenia (39). Estudios preliminares de otro gran estudio de adopción en Finlandia coincidieron con estos hallazgos (40). Un incremento en el riesgo de esquizofrenia, en ausencia de contacto alguno con familiares biológicos, indican que la agregación familiar de la esquizofrenia es debido a factores genéticos y no a algún aspecto del ambiente familiar. Desde luego, dada la adopción, los factores de riesgo prenatales no pueden ser descartados (41).

Doce estudios de gemelos con esquizofrenia han sido realizados, los cuales muestran que el riesgo para esquizofrenia en el gemelo del sujeto con esquizofrenia es substancialmente mayor para los gemelos monozigotos que para los dicigotos (42). La media de concordancia en gemelos monocigotos es de 46% (comparado con 14% en gemelos dicigotos) (43), en los descendientes de los gemelos monocigotos discordantes se ha encontrado el mismo riesgo para desarrollar el trastorno (44), incrementando la posibilidad que el gemelo monocigoto no afectado pueda representar un genotipo no expresado. Los

factores genéticos son sin duda alguna predominantes pero hay evidencia que los factores no genéticos pueden estar involucrados en la etiología de la esquizofrenia. La media estimada de la proporción de la responsabilidad atribuible a factores no genéticos en esquizofrenia es 0.18 (42).

Ciertos trastornos psiquiátricos y trastornos de personalidad, conocidos como espectro de esquizofrenia, son genéticamente asociados a esquizofrenia. El más importante es el trastorno de personalidad esquizotípico, y el riesgo relativo para este trastorno en los familiares de primer grado de sujetos con esquizofrenia comparados con controles es alrededor de cinco (45, 46). Los padres de pacientes con esquizofrenia tienen un alto riesgo de cursar con trastorno de personalidad esquizotípica más que los hermanos, sugiriendo que los individuos que heredan esta vulnerabilidad genética son responsables para la permanencia de esquizofrenia en la población (38). Dentro del cluster de síntomas y signos los cuales comprenden el diagnóstico del trastorno de personalidad esquizotípico predicen la vulnerabilidad genética para esquizofrenia (47). Otros trastornos los cuales forman parte del espectro de esquizofrenia son el trastorno esquizoafectivo (48), el trastorno de personalidad paranoide (46), y el trastorno de personalidad esquizoide (41, 45). Los trastornos de ansiedad o alcoholismo se han encontrado en familiares de pacientes con esquizofrenia comparados con familiares de controles indicando que la transmisión genética de la esquizofrenia y del espectro de esquizofrenia es relativamente específica y no incluyen una responsabilidad generalizada para todos los trastornos psiquiátricos (41, 45, 49).

Factores psicosociales y biológicos pueden interactuar con la vulnerabilidad genética para incrementar el riesgo para esquizofrenia. Resultados iniciales en Finlandia en un estudio de adopción de esquizofrenia mostró un gran riesgo de psicosis entre los hijos biológicos de madres esquizofrénicas quienes fueron colocados en hogares adoptivos con un pobre funcionamiento que entre aquellos que fueron colocados en hogares adoptivos con buen funcionamiento (40). Una serie de análisis en estudios de alto riesgo en Copenhagen mostró que las complicaciones durante el nacimiento pueden interactuar con factores genéticos para incrementar el riesgo de esquizofrenia (39, 50, 51).

La búsqueda del "gene de la psicosis" (52), tiene dificultades importantes, incluyendo la falta de fenotipo válido; la posibilidad de heterogeneidad genética; la posibilidad de efectos ambientales que actúen solos o en combinación con factores genéticos; y la falta de un nuevo conocimiento acerca del modo exacto de transmisión (42).

Después de un reporte falso positivo de la asociación con el cromosoma 5 (53), el interés se ha centrado sobre el cromosoma 22 (54), y particularmente sobre el cromosoma 6 (55). En un gran estudio de 265 familias irlandesas se encontró la evidencia para la asociación con el cromosoma 6p24-22 usando un modelo de un amplio fenotipo y heterogeneidad genética (55). Este locus confiere la susceptibilidad para esquizofrenia en el 15-30 % de las familias estudiadas.

Los estudios de asociación de alelos, los cuales comparan la frecuencia de alelos marcados en una muestra de pacientes comparados con controles pareados étnicamente, son otros métodos usados para examinar el pequeño efecto de los genes (53). Se ha encontrado una asociación entre HLA A9 y esquizofrenia, pero este efecto es débil (OR 1.6), y su significado es incierto (56). Otra promesa para el futuro es el uso del nuevo desarrollo de polimorfismo del DNA para examinar los genes candidatos (genes que codifican para proteínas las cuales son a priori involucradas en la patogénesis de la esquizofrenia), por ejemplo, genes involucrados en el neurodesarrollo (57). Este enfoque ofrece la posibilidad de elucidar la causa de la esquizofrenia a nivel celular, un puente entre la epidemiología y las ciencias básicas.

Las complicaciones obstétricas (CO) son cada vez más asociadas como un factor ambiental para el desarrollo de la esquizofrenia (8, 58). En un meta-análisis de 20 estudios de casos-controles (8), se encontró que los individuos expuestos a CO tenían dos veces más el riesgo de desarrollar esquizofrenia que los controles. La edad materna, signos de toxemia, ruptura prematura de membranas, parto instrumentado, peso bajo al nacer, disminución en la circunferencia de la cabeza e incompatibilidad Rh se han encontrado como complicaciones obstétricas más asociadas(14). Una historia de CO generalmente, aunque no en forma consistente, se presenta en pacientes de género masculino, entre pacientes sin historia familiar de psicosis y en pacientes que han nacido en invierno (58). Así mismo, en otro estudio (59), se demostró que la multiparidad, el sangrado durante el embarazo, y un bajo peso al nacer para la edad gestacional están asociados con un alto incremento del riesgo de esquizofrenia de inicio temprano en hombres.

Otros estudios se han replicado, para comprobar lo previamente mencionado, es así, que se ha encontrado (60), que en el siguiente orden: la preeclampsia, la cesárea y las malformaciones están asociadas al desarrollo de esquizofrenia.

Matsumoto (61), reportó que una historia positiva para CO se asocia con el desarrollo de esquizofrenia de inicio en la infancia. Es mismo autor en otro estudio (62), demuestra que individuos expuestos a complicaciones obstétricas tienen alrededor de 3.2 veces más asociación para el desarrollo de esquizofrenia que aquellos sin una historia de complicaciones obstétricas.

En otro estudio de meta-análisis (63), se encontraron diferencias significativas entre sujetos con esquizofrenia y sujetos controles, que de acuerdo al tamaño del efecto son las siguientes: diabetes en el embarazo, peso al nacer < 2000 gr., cesárea de urgencia, malformaciones congénitas, atonía uterina, incompatibilidad Rh, asfixia, sangrado en el embarazo, peso al nacer < 2500 gr. y preeclampsia.

Amore (64), reporta que las CO asociadas al desarrollo de esquizofrenia son ruptura prematura de membranas, amenaza de aborto y trabajo de parto de más de 36 horas.

Debido a la alta prevalencia de la esquizofrenia es importante tener en cuenta los factores de riesgo que pudieran hacer vulnerable a la población a padecer este trastorno, y determinar cual es la población que esta en mayor riesgo para padecerlo, así como la detección del paciente potencial, detectar la persona preesquizofrénica o con diagnóstico de esquizotaxia (60).

En base a lo anterior llegamos a la conclusión que actualmente lo único que podemos hacer con respecto a la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos que se encuentran dentro de este espectro, es la prevención terciaria, que es la rehabilitación del paciente con el cuadro psicótico ya manifiesto, por lo tanto, es importante reconocer factores de riesgo que puedan contribuir al desarrollo de esquizofrenia en nuestra población.

Debido a que es un estudio retrospectivo, hay sesgo en cuanto a la información, sin embargo es un intento de comparar los factores de riesgo de la población mexicana con los reportados en la literatura mundial, esto debido a la falta de registros de embarazo y nacimiento con los que cuentan otros países.

JUSTIFICACIÓN

Este estudio será una contribución hacia la detección de la población vulnerable para desarrollar esquizofrenia, detectando factores de riesgo asociados a la presentación de la misma en la población de adolescentes mexicanos.

HIPOTÉSIS

- I. En comparación con individuos que no presentan esquizofrenia, adolescentes mexicanos que desarrollan este trastorno tienen mayores antecedentes de factores de riesgo prenatales, como son: enfermedades metabólicas (preeclampsia, diabetes mellitus y otras), sangrado uterino, amenaza de aborto, amenaza de parto pretermino, parto pretermino, e *incompatibilidad Rh*.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo prenatales asociados a la presentación de esquizofrenia en la población de adolescentes mexicanos del Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro".

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- II. Determinar factores de riesgo prenatales asociados a la presencia de esquizofrenia, entre los cuales consideramos enfermedades durante el embarazo (preeclampsia, diabetes mellitus y otras), sangrado uterino, amenaza de aborto, amenaza de parto pretermino, parto pretermino, e incompatibilidad Rh.
- III. Comparar los resultados obtenidos con dos grupos control, en los cuales uno tendrá un padecimiento psiquiátrico (Trastorno de ansiedad) y otro grupo control sano
- III. Comparar los resultados con los reportados en la literatura mundial

SUJETOS Y MÉTODO

El estudio fue realizado en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro" de la Ciudad de México.

Decidimos incluir dos controles por cada caso. Se determinó el tamaño de la muestra de acuerdo a la prevalencia de complicaciones obstétricas reportada en la población general que es del 30%, con un resultado del tamaño de la muestra representativo de 42 sujetos por grupo (65). Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes en los que sus madres no conocían todos los datos requeridos, o que no son las madres biológicas. El total de la muestra se dividió en tres grupos:

CASOS

A través del registro epidemiológico del Hospital, se realizó la búsqueda de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia; una vez obtenido el reporte, nos abocamos a la búsqueda de expedientes en el archivo clínico, corroborando los diagnósticos clínicos de esquizofrenia de acuerdo a los criterios del DSM-IV (66). Se incluyeron pacientes de ambos géneros de 11 a 17 años, los cuales están *acudiendo regularmente al hospital*. El periodo del estudio fue de 6 meses, del 1 de julio al 31 diciembre del 2003. Todos los diagnósticos fueron realizados por psiquiatras infantiles experimentados. Se corroboró la existencia de la madre biológica para la entrevista.

CONTROLES PSIQUIÁTRICOS

Se obtuvo también los datos de un grupo control con un diagnóstico psiquiátrico, pareado por edad y sexo, con diagnósticos de trastornos de ansiedad de acuerdo a los criterios del DSM-IV (66), pacientes también del hospital. Realizándose durante el mismo período de tiempo mencionado previamente, encontrándose con diagnósticos de trastornos de ansiedad no especificado, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de crisis de angustia, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de ansiedad por separación. También este grupo control había sido valorado por psiquiatras infantiles experimentados. Se obtuvo la cooperación de la madre biológica para realización de la entrevista.

CONTROLES SANOS

Los controles sanos fueron participantes voluntarios o familiares de los sujetos con esquizofrenia o de los controles con ansiedad, también fueron pareados por edad y sexo.

INFORMACIÓN EVALUADA

A las madres de los tres grupos se les realizó una entrevista, corroborándose además la información en el expediente clínico, tomándose los datos demográficos tales como edad, género, ocupación, nivel socioeconómico; así mismo se anotó tanto en los casos como en los controles con ansiedad el subtipo de trastorno de acuerdo al DSM-IV (66).

Se realizó un cuestionario el cual se aplicó a las madres de los casos y de los controles, precisándose como ausente o presente cualquiera de las siguientes complicaciones prenatales u obstétricas: preeclampsia, diabetes gestacional, sangrado transvaginal, amenaza de aborto, amenaza de parto pretermino, parto pretermino, incompatibilidad Rh, infección de vías urinarias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los tres grupos se compararon estadísticamente. La asociación entre los antecedentes de complicaciones prenatales y la presencia de esquizofrenia se midió a través de la Razón de Momios u Odds Ratio, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Como en la mayoría de las comparaciones el número de antecedentes fue reducido, se utilizó la prueba exacta de Fisher para obtener la *Razón de Momios corregida*, así como los intervalos de confianza precisos. Los análisis se realizaron en el programa EPI-INFO y com.

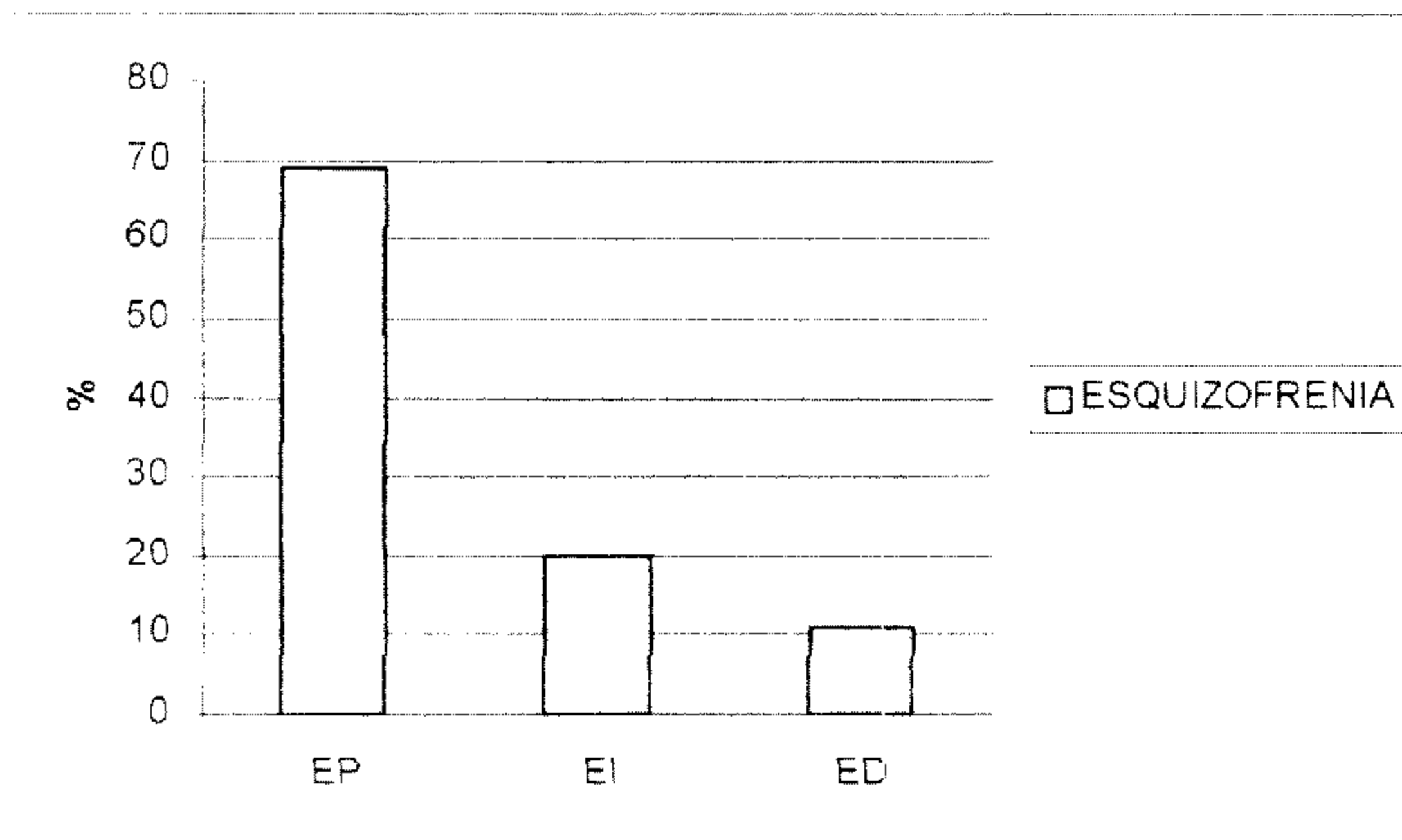
RESULTADOS

Se obtuvo la información completa de 138 sujetos, 46 con diagnóstico de esquizofrenia, 46 controles con diagnóstico de trastorno de ansiedad y 46 controles sanos. Todos pareados por edad y sexo, con una edad promedio de 16.15. El promedio de hombres fue del 78%, en relación al 22% de mujeres en cada uno de los grupos. Los datos demográficos se observan en la tabla 1. Encontrándose el 80% del grupo de esquizofrenia con un nivel socioeconómico (NSE) bajo y el 20% con un NSE medio. Por otro lado, los pacientes con ansiedad muestran el 72% con un NSE bajo y el 28% con nivel socioeconómico medio y, finalmente el grupo control sano, observándose el 76% con nivel socioeconómico bajo y el 24% con nivel socioeconómico medio. En cuanto a la ocupación es importante mencionar que el grupo de esquizofrenia no tiene ninguna ocupación en el 72% de la casos, en relación con un 11% de los pacientes con ansiedad y un 2% de los controles sanos.

	ESQUIZOFRENIA (DS)	ANSIEDAD (DS)	SANOS (DS)
n	46	46	46
EDAD	16.15 (1.19)	16.15 (1.19)	16.15 (1.19)
HOMBRES	78%	78%	78%
MUJERES	22%	22%	22%
NSE			
BAJO	80%	72%	76%
MEDIO	20%	28%	24%
ALTO	-	-	-
OCUPACIÓN			
ESTUDIANTE	19%	85%	78%
EMPLEADO	9%	4%	20%
NINGUNA	72%	11%	2%

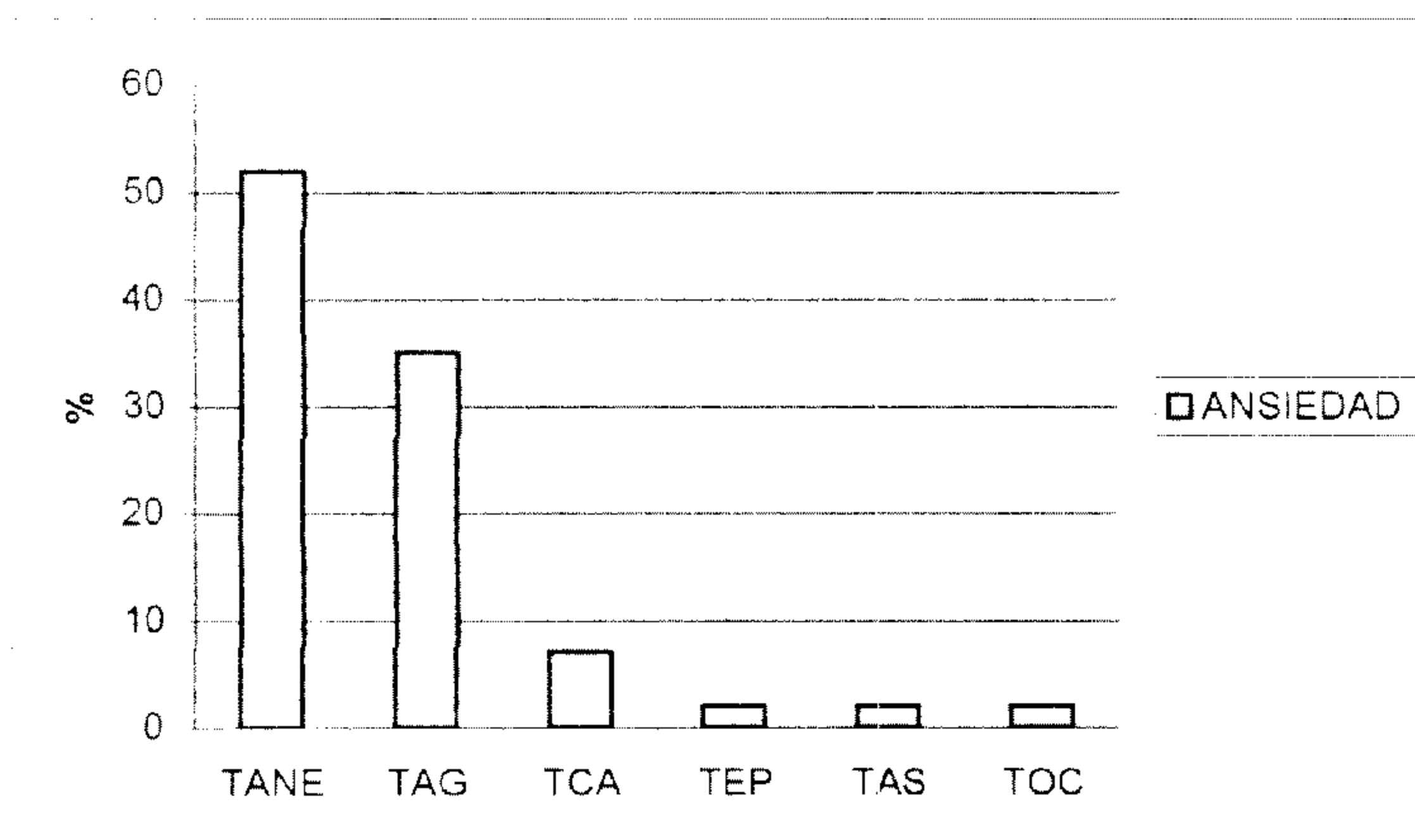
Tabla 1. Características demográficas por diagnóstico

En cuanto a los subtipos de esquizofrenia se encuentran representados en la gráfica 1, de los cuales el 69% corresponde a esquizofrenia paranoide, el 20% a esquizofrenia indiferenciada y el 11% a esquizofrenia desorganizada.



Gráfica 1. Porcentajes de los subtipos de Esquizofrenia. Esquizofrenia paranoide (EP). Esquizofrenia indiferenciada (EI). Esquizofrenia desorganizada (ED).

En cuanto al grupo de ansiedad, los subtipos los observamos representados en la gráfica 2, en la cual encontramos que el 52% correspondieron a trastornos de ansiedad no especificados, el 35% a trastorno de ansiedad generalizada, el 7% a crisis de angustia, el 2% a trastorno de estrés postraumático, el 2% a trastorno de ansiedad por separación, y por último el 2% a trastorno obsesivo compulsivo.



Gráfica 2. Porcentajes de los subtipos de trastornos de ansiedad. Trastorno de ansiedad no especificado (TANE), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de crisis de angustia (TCA), trastorno por estrés postraumático (TEP), trastorno de ansiedad por separación (TAS), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

La tabla 2, muestra la frecuencia de cada complicación obstétrica y la asociación obtenida en términos del OR, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), para cada una de las variables prenatales, comparando el grupo de casos y el grupo control de ansiedad; dentro de sus resultados, no se observó asociación alguna.

TIPO DE COMPLICACIÓN OBSTÉTRICA	ESQUIZOFRENIA	ANSIEDAD	OR	IC 95%
	N= 46	N=46		
	N (%)	N (%)		
PREECLAMPSIA	3 (6.5)	3 (6.5)	0.24	0.08-0.64
DIABETES GESTACIONAL	2 (4.3)	2 (4.3)	0.21	0.06-0.57
SANGRADO TRANSVAGINAL	3 (6.5)	-	0.13	0.02-0.43
AMENAZA DE ABORTO	5 (10.8)	1 (2.1)	0.25	0.08-0.64
AMENAZA DE PARTO PRETERMINO	4 (8.6)	4 (8.6)	0.32	0.12-0.76
PARTO PRETERMINO	2 (4.3)	1 (2.1)	0.13	0.02-0.43
INCOMPATIBILIDAD RH	2 (4.3)	-	0.09	0.01-0.35
IVU	5 (10.8)	6 (13)	0.42	0.18-0.93

Tabla 2. Frecuencias y Odds ratios (OR) con Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%) para las complicaciones obstétricas entre el grupo de Esquizofrenia y los controles de ansiedad.

Por otro lado, también en la tabla 3 se observa la frecuencia de cada complicación obstétrica y la asociación obtenida en términos del OR, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), para cada una de las variables prenatales, comparando el grupo de casos y el grupo de controles sanos. Dentro de los resultados, no se observó asociación alguna entre la exposición a complicaciones obstétricas y la presencia de esquizofrenia.

TIPO DE COMPLICACIÓN OBSTÉTRICA	ESQUIZOFRENIA	SANOS	OR	IC 95%
	N= 46	N=46		
	N (%)	N (%)		
PREECLAMPSIA	3 (6.5)	-	0.13	0.02-0.43
DIABETES GESTACIONAL	2 (4.3)	-	0.09	0.01-0.35
SANGRADO TRANSVAGINAL	3 (6.5)	1 (2.1)	0.17	0.04-0.51
AMENAZA DE ABORTO	5 (10.8)	2 (4.3)	0.28	0.10-0.70
AMENAZA DE PARTO PRETERMINO	4 (8.6)	-	0.18	0.05-0.55
PARTO PRETERMINO	2 (4.3)	1 (2.1)	0.13	0.02-0.43
INCOMPATIBILIDAD RH	2 (4.3)	-	0.09	0.01-0.35
IVU	5 (10.8)	-	0.21	0.06-0.58

Tabla 3. Frecuencias y Odds ratio (OR) con Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%) de las complicaciones obstétricas entre el grupo de Esquizofrenia y los controles sanos.

En la tabla 4, observamos las frecuencias para cada complicación obstétrica así como la asociación obtenida en términos del OR, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), entre el total de pacientes psiquiátricos y los controles sanos, estos resultados no demuestran asociación alguna entre la exposición a complicaciones obstétricas y la presencia de enfermedad psiquiátrica.

TIPO DE COMPLICACIÓN OBSTÉTRICA	PACIENTES PSIQUÁTRICOS N= 92 N (%)	SANOS N=46 N (%)	OR	IC 95%
PREECLAMPSIA	6 (13)	-	0.18	0.06-0.44
DIABETES GESTACIONAL	4 (8.6)	-	0.15	0.05-0.40
SANGRADO TRANSVAGINAL	3 (6.5)	1 (2.1)	0.12	0.03-0.36
AMENAZA DE ABORTO	6 (13)	2 (4.3)	0.24	0.09-0.54
AMENAZA DE PARTO PRETERMINO	8 (17.3)	-	0.23	0.09-0.52
PARTO PRETERMINO	3 (6.5)	1 (2.1)	0.12	0.03-0.36
INCOMPATIBILIDAD RH	2 (4.3)	-	0.06	0.01-0.25
IVU	11 (23.9)	-	0.30	0.14-0.63

Tabla 4. Frecuencias y Odds ratio (OR) con Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%) de las complicaciones obstétricas entre el grupo de pacientes psiquiátricos y los controles sanos.

En la tabla 5, observamos las frecuencias así como la asociación obtenida en términos del OR, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), para el total de las complicaciones obstétricas entre los grupos de casos y los controles de ansiedad, dando por resultado un OR de 1.01 (IC 95% 0.73-1.41), que tampoco implica una asociación entre la exposición a complicaciones obstétricas y el padecer esquizofrenia.

ENTIDAD DIAGNÓSTICA	ESQUIZOFRENIA	ANSIEDAD	OR	IC 95%
	N= 46	N=46		
	N (%)	N (%)		
TOTAL DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS	26 (56.5)	17 (36.9)	1.01	0.73-1.41

Tabla 5. Odds ratio (OR) e Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%) para el número de complicaciones obstétricas totales entre el grupo de casos y el grupo control de ansiedad.

En la tabla 6, observamos las frecuencias así como la asociación obtenida en términos del OR, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), para el total de las complicaciones obstétricas entre los grupos de casos y controles sanos, obteniéndose por resultado un OR de 1.09 (IC 95%, 0.55-2.16), que tampoco asocia la exposición a complicaciones obstétricas con la presencia de esquizofrenia.

ENTIDAD DIAGNÓSTICA	ESQUIZOFRENIA	SANOS	OR	IC 95%
	N= 46	N=46		
	N (%)	N (%)		
TOTAL DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS	26 (56.5)	4 (8.6)	1.09	0.55-2.16

Tabla 6. Odds ratio (OR) e Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%) para el número de complicaciones obstétricas totales entre el grupo de casos y el grupo control de sanos.

DISCUSIÓN

La identificación de factores capaces de influir en el pronóstico de una enfermedad es de suma importancia para la actividad clínica diaria. Por un lado, porque facilita la toma de decisiones en cuanto a procedimientos diagnósticos o tratamientos y, por otro, porque el conocer la posible evolución de un paciente concreto permitirá informarlo sobre el curso clínico de su enfermedad.

Hay evidencias sólidas que sugieren que las causas de la esquizofrenia se centran en los factores que influyen en el desarrollo del sistema nervioso central (4). El factor genético es el más fuertemente vinculado (7), sin embargo en las últimas décadas también se han contemplado factores que se presentan en el período de la gestación y que se han asociado a la presencia de esquizofrenia (63).

Nuestro estudio no cumplió con las expectativas esperadas en la hipótesis. Ninguna de las variables a estudiar para determinar la asociación con la presencia de esquizofrenia (preeclampsia, diabetes gestacional, sangrado transvaginal, amenaza de aborto, amenaza de parto pretermino, parto pretermino, incompatibilidad Rh e infección de vías urinarias) determinó una asociación con la presencia de la enfermedad.

Prácticamente todos los valores de OR fueron menores a uno, salvo en las tablas 5 y 6, cuando se comparan el total de complicaciones obstétricas entre los casos y los controles se obtiene un OR mayor a uno, sin embargo los valores de los intervalos de confianza muestran en su límite inferior un valor menor a uno, lo cual nos conduce a determinar que la asociación no es significativa.

Por otra parte, habrá que tomar a consideración el resto de las comparaciones, ya que, dados los resultados de OR, con IC del 95%, en las tablas 1, 2, 3 y 4, que muestra un valor menor a 1, con el IC en sus límites inferior y superior también menor a uno, lo que implica que la exposición a estos factores se asocian con una "significativa protección" para esquizofrenia. En éste último punto debemos ir con mucho cuidado. En primer lugar, tenemos que tomar en cuenta que uno de los sesgos para este resultado podría ser el número reducido de la muestra tanto de los casos como de los controles; es muy importante recordar que el tamaño de la muestra se obtuvo basándonos en la prevalencia general, mostrada en el estudio de Jones et. al. en 1998 (65), y no individualmente para cada una de las complicaciones obstétricas, por lo tanto tenemos un primer sesgo en el cálculo del tamaño de la muestra. Por lo cual una consideración importante es aumentar el tamaño de la muestra, basando el cálculo en la prevalencia de cada una de las complicaciones obstétricas para reducir el sesgo, y por supuesto continuar con este estudio.

En segundo lugar tenemos que considerar que también la información dada por las madres de los casos y controles puede verse menguada por el tiempo que ha pasado desde el embarazo hasta el día de hoy. En México no contamos con una

base de datos que contengan los registros de las condiciones del embarazo y del nacimiento de cada mexicano, lo cual hace que el estudio en relación a complicaciones obstétricas asociados sea muy difícil, y no se puedan utilizar escalas como la de McNeil-Sjöstrom (58) en la cual se valora y se califica la presencia de factores de riesgo obstétricos para esquizofrenia basándose en datos muy específicos de registros de nacimiento.

Los resultados de este estudio son discordantes en comparación a los resultados reportados en la literatura mundial (8, 14, 58, 59, 60, 61, 62, 63 y 64), en los cuales hay una alta asociación de los factores obstétricos como factor de riesgo para esquizofrenia, incrementando el riesgo de 2 a 3.2 más veces.

Es de interés mencionar que hay dos estudios de cohorte históricos (12 y 67), en la que el análisis no encuentra una asociación significativa. Sin embargo el número de pacientes con esquizofrenia también fue pequeño en estos estudios.

Nuestra conclusión de estos hallazgos no sostiene la hipótesis de la asociación entre exposición a complicaciones obstétricas y esquizofrenia, como factores de vulnerabilidad para la presentación de ésta última.

A pesar de estas conclusiones, reiteramos nuevamente la necesidad de continuar en la investigación de este estudio, calculando el tamaño de la muestra para cada una de las complicaciones obstétricas, y de esta manera obtener una muestra apropiada.

Queda abierto este estudio para su continuidad y, sobre todo para aquellos que tengan un interés especial en los trastornos que se encuentran dentro del espectro de la esquizofrenia y su asociación neurobiológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Volkmar FR, Becker DF, King RA, McGlashan TH (1995). Psychotic Processes. In Handbook of Developmental Psychopathology, Vol. 2. Cicchetti D, Cohen D, eds. New York. Wiley, pp. 512-534.
- 2) Asarnos RF, Asamen J, Granhalm E, Sherman T (1994). Cognitive/Neuropsychological studies of children with schizophrenia disorder. Schizophr Bull 20:647-669.
- 3) McGuire TG (1990). Measuring the economic costs of schizophrenia. Schizophr Bull 17:375-388.
- 4) Andreasen N (1999). Understanding the causes of schizophrenia. New England Journal of Medicine 340:645-647.
- 5) Tsuang M, Stone W, Faraone S (2000). Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. Am J Psychiatry 157:1041-1050.
- 6) Tsuang M, Stone W, Faraone S (2000). Towards the prevention of schizophrenia. Biol Psychiatry 48:349-356.
- 7) Cardno A, Marshall E, Caid B, Macdonald A, Ribchester T, Davies N (1999). Heritability estimates for psychotic disorders. Arch Gen Psychiatry 56:162-168.
- 8) Geddes J, Lawrie S (1995). Obstetric complications and schizophrenia a metaanalysis. Br J Psychiatry 167:786-793.
- 9) Cannon T, Mednick S, Parnas J, Schulsinger F, Vestergaard A (1993). Developmental brain anomalies in the offspring of schizophrenia mothers, I: contributions of genetic and perinatal factors. Arch Gen Psychiatry 50:551-564.
- 10) Murray R, Lewis S, Reveley A (1985). Toward an aetiological classification of schizophrenia. Lancet 1:1023-1026.
- 11) Hultman C, Öhman A, Cnattingius S, Wiwselgren I, Lindström L (1997). Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. Br J Psychiatry 170:128-133.
- 12) Buka S, Tsuang M, Lipsitt L (1993). Pregnancy delivery complications and psychiatric diagnosis. Arch Gen Psychiatry 50:151-156.
- 13) Tsuang M (2000). Genes, environment and mental health wellness. Am J Psychiatry 157:489-491.

- 14)Hultman C, Ihman A, Cnattingius S, Lindström L (1997). Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 170:128-133.
- 15)Maier W, Schwab S, Rietschel M (2000). The genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 13:3-9.
- 16)Benes FM, Turtle M, Khan Y, Farol P (1994). Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch Gen Psychiatry*, 51:477-484.
- 17)Benes FM (2000). Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Rev*, 31:251-269.
- 18)Huttenlocher PR (1994). Synaptogenesis in human cerebral cortex. In: Dawson G, Fischer KW, editors. *Human behavior and the developing brain*. New York: The Guilford Press; pp. 137-152.
- 19)Feinberg I (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 17:319-334.
- 20)Verney C, Berger B, Adrien J, et al (1982). Development of the dopaminergic innervation of the rat cerebral cortex. A light microscopic immunocytochemical study using anti-tyrosine hydroxylase antibodies. *Brain Res*, 281:41-52.
- 21)Kalsbeek A, Voorn P, Buijs RM, et al (1988). Development of the dopaminergic innervation in the prefrontal cortex of the rat. *J Comp Neurol* , 269:58-72.
- 22)Benes FM, Vincent SL, Molloy R (1993). Dopamine-immunoreactive axon varicosities form nonrandom contacts with GABA-immunoreactive neurons of rat medial prefrontal cortex. *Synapse*, 15:285-295.
- 23)Bunney BS, Chiodo LA (1984). Mesocortical dopamine systems: further electrophysiological and pharmacological characteristics. In: Descarries L, Reader TA, Jasper HH, editors. *Monoamine innervation of the cerebral cortex*. New York: Alan R. Liss; pp. 263-277.
- 24)Benes FM, Berretta S (2001). GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 25:1-27.
- 25)Roth RH, Tam SY, Ida Y, et al (1988). Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. *Ann NY Acad Sci*, 537:138-147.
- 26)Benes FM (1998). Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophr Bull*, 24:219-230.

- 27) Jacobsen B, Kinney DK (1980). Perinatal complications in adopted and non-adopted schizophrenics and their controls: preliminary results. *Acta Psychiatr Scand*, 238:103-123.
- 28) Brixey SN, Gallagher BJD, McFalls JA Jr, Parmelee LF (1993). Gestational and neonatal factors in the etiology of schizophrenia. *J Clin Psychol*, 49:447-456.
- 29) Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT (2000). The problem of obstetrical complications and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26:249-256.
- 30) Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT (2000). Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry*, 157:196-202.
- 31) Fride E, Dan Y, Feldon H, et al (1986). Effects of prenatal stress on vulnerability to stress in prepubertal and adult rats. *Physiol Behav*, 37:681-687.
- 32) Van Hoesen GW, Morecraft RJ, Vogt BA (1993). Connections of the monkey cingulate cortex. In: Vogt BA, Gabriel M, editors. *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*. Boston: Birkhauser; pp. 249-284.
- 33) Cratty MS, Ward HE, Johnson EA, et al (1995). Prenatal stress increases corticotropin-releasing factor (CRF) content and release in rat amygdala minces. *Brain Res*, 675:297-302.
- 34) Brunson KL, Eghbal-Ahmadi ME, Bender R, et al (2001). Long-term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98:8856-8861.
- 35) Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS (1998). A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives [see Comments]. *Biol Psychiatry*, 44:88-97.
- 36) De Lisi L (1999). A critical overview of recent investigations into the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 12:29-39.
- 37) Maier W, Lichtermann D, Minges J, et al (1993). Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia: results of a controlled family study. *Arch Gen Psychiatry*, 50:871-83.
- 38) Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D (1993). The Roscommon Family Study. I: Methods, diagnosis of probands and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50:527-40.

- 39) Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK (1994). Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III criteria, in the provincial and national samples of the Danish adoption study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51:456-68.
- 40) Tienari P (1991). Interaction between genetic vulnerability and family environment: the Finnish adoptive study of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 84:460-5.
- 41) Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, et al (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. *Arch Gen Psychiatry*, 51:442-55.
- 42) Kendler KS, Diehl SR (1995). Schizophrenia: genetics. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry VI*. Vol 1. Baltimore: Williams and Wilkins, pp.:942-57.
- 43) Gottesman II, Shields J. *Schizophrenia, the epigenetic puzzle* (1982). Cambridge: Cambridge University Press.
- 44) Gottesman II, Bertelsen A (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal twins. *Arch Gen Psychiatry*, 46:867-72.
- 45) Parnas J, Cannon TD, Jacobsen B, et al (1993). Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers: results from the Copenhagen high-risk study. *Arch Gen Psychiatry*, 50:707-14.
- 46) Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al (1993). The Roscommon family study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50:781-8.
- 47) Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D (1995). Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon family study: their factor structure and familial relationship with psychotic and affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 52:296-303.
- 48) Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al (1993). The Roscommon family study. II. The risk of nonschizophrenic, nonaffective psychosis in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50:645-52.
- 49) Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al (1993). The Roscommon family study. IV. Affective illness, anxiety disorders and alcoholism in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50:952-60.
- 50) Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, et al (1993). Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I: Contributions of genetic and environmental factors. *Arch Gen Psychiatry*, 50:551-64.

- 51) Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, et al (1994). Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. II: Structural brain characteristics of schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 51:955-62.
- 52) Crow TJ (1991). The search for the psychosis gene. *Br J Psychiatry*, 158:611-4.
- 53) Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, et al (1988). Localisation of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*, 336:164-7.
- 54) Vallada HP, Gill M, Sham P, et al (1995). Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia. *Am J Med Genet*, 60:139-46.
- 55) Straub RE, Maclean CI, O'Neill A, et al (1995). A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosomes 6p 24-22: evidence for genetic interogeneity. *Nature Genetics*, ii:287-93.
- 56) McGuffin P, Owen M, Farmer AE (1995). Genetic basis of schizophrenia. *Lancet*, 346:678-82.
- 57) Jones P, Murray R (1991). The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br J Psychiatry*, 158:615-23.
- 58) McNeil TF (1995). Perinatal risk factors and schizophrenia: Selective review and methodological concerns. *Epidemiologic Reviews*, 17:107-112.
- 59) Hultman C et al (1999). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ*, 318:421-426.
- 60) Dalman C et al (1999). Obstetric complications and the risk of schizophrenia: A longitudinal study of a National birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 56:234-240.
- 61) Matsumoto H, Takei N, Kachi K y Mori N (1999). Childhood-onset schizophrenia and obstetric complications: a case-control study. *Schizophr Res*, 38:93-99.
- 62) Matsumoto H, Takei N, Saito F et al (2001). The association between obstetric complications and childhood-onset schizophrenia: a replication study. *Psychol Med*, 31:907-914.
- 63) Cannon M et al (2002). Obstetric complications and schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *Am J Psychiatry*, 159:1080-1092.
- 64) Amore M, Balista C, DiFasio C, et al (2002). Obstetric complications and breast feeding in schizophrenia. *J Nerv Mental Dis*, 190:705-707.

- 65) Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, et al (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry*, 155:355-64.
- 66) Asociación Psiquiátrica Americana (1994). *DSM-IV Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Edit. Masson 4/a Edición. Barcelona.
- 67) Done DJ, Johnstone EC, Frith CD, et al. (1991). Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British Perinatal Mortality Survey sample. *BMJ*. 302:1576-1580.