

## Factores de riesgo genéticos y no genéticos asociados con la esquizofrenia

### Genetic and Nongenetic Risk Factors Associated with Schizophrenia

Maydoli Cardet Escalona <sup>1</sup>, Olga Antonia Álvarez Estrabao <sup>2</sup>, José F Reyes Vega <sup>3</sup>

1. Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. Policlínica Alcides Pino Bermúdez. Holguín. Cuba.

2. Máster Asesoramiento Genético. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Asistente. Policlínica Alcides Pino Bermúdez. Holguín. Cuba.

3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Asistente. Hospital de Banes. Holguín. Cuba.

#### RESUMEN

**Introducción:** la esquizofrenia se encuentra entre las enfermedades psiquiátricas más severas, su prevalencia media en la población adulta con independencia de la raza o el país de origen se sitúa en torno al 1%. El municipio de Holguín presenta un número importante de pacientes.

**Objetivo:** determinar si existe agregación de la enfermedad al identificar la contribución de factores genéticos y describir el comportamiento de factores ambientales: antecedentes prenatales y perinatales, el nivel socio-económico y el funcionamiento familiar, asociados con la esquizofrenia.

**Métodos:** se realizó un estudio de 30 casos y 60 controles para determinar si existe agregación familiar en la esquizofrenia. El universo de estudio estuvo constituido por el total de individuos en el área de salud con el diagnóstico de esquizofrenia y antecedentes patológicos familiares de esta enfermedad. La información se recogió por medio de la entrevista.

**Resultados:** se evidenció que existe agregación familiar de la enfermedad en las familias estudiadas; los familiares de primer grado constituyeron los más afectados. Predominó el antecedente de desnutrición materna (22 casos para el 50,0% y 26

controles para el 38,2%) así como, el bajo peso al nacer (con 17 casos para el 30,8% y 18 para el 26,4% en los controles), que es significativo. El nivel socio-económico no fue significativo. Se demostró una fuerte asociación entre este factor de riesgo y la enfermedad en las familias disfuncionales que fueron las más frecuentes (19 en los casos para el 63,3%).

**Conclusiones:** la contribución de los factores genéticos fue determinante al predominar en las familias de primer grado afectadas, también es importante la influencia de los factores no genéticos y todo ello demuestra la necesidad de crear estrategias dirigidas al asesoramiento de las familias en riesgo de padecer esta enfermedad.

**Palabras clave:** factores de riesgo, esquizofrenia, genético y no genético, agregación familiar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Schizophrenia is among the most severe psychiatric disorders, the mean disease prevalence in the adult population is around 1%, without considering the race or country of study. The municipality of Holguín reports a significant number of patients.

**Objective:** to determine whether aggregation of the disease when identifying the genetic factors as well as to describe the behavior of environmental factors (prenatal and perinatal history, socio-economic level and family functioning) associated with schizophrenia.

**Methods:** an analytical study of 30 cases and 60 control patients to determine whether familial aggregation for schizophrenia. The study group consisted of the total number of individuals in the health area with a diagnosis of schizophrenia and pathological family history of this disease. The information was collected through an interview.

**Results:** the results showed that there was familial aggregation of the disease in the studied families, the first-degree relatives were the most affected ones. There was a predominance of maternal malnutrition history (22 cases for 50.0% and 26 controls for 38.2%) and the low birth weight with 17 cases for 30.8% and 18 of them for 26.4% in). The socioeconomic level was not significant. The results showed the strong association between this risk factor and the disease in dysfunctional families (19 cases to 63.3%).

**Conclusions:** the genetic factors was determinant and nongenetic factors showed the need for strategies aimed at counseling families at risk for this disease.

**Keywords:** risk factors, schizophrenia, genetic and non-genetic, familial aggregation.

## INTRODUCCION

Ciertas enfermedades frecuentes en el adulto producen gran parte de la morbilidad y mortalidad presentes en los países desarrollados, estas adquirirán probablemente más relevancia en el futuro debido al envejecimiento de la población <sup>1</sup>.

La esquizofrenia se encuentra entre dichos padecimientos. Uno de los modelos actuales define la esquizofrenia como una alteración cognitiva presente en todos los pacientes más allá de las distintas formas clínicas. Esta definición, denominada por Andersen, disimetría cognitiva, sería la consecuencia de una alteración de las conexiones entre las regiones cerebrales responsables de la coordinación y sincronización de las funciones cognitivas (circuito cortico-talámico-cerebelo-cortical) <sup>2</sup>.

La esquizofrenia se encuentra entre las enfermedades psiquiátricas más severas e incapacitantes, la prevalencia de la enfermedad en la población adulta con independencia de la raza o el país de origen se sitúa en torno al 1%. Sin embargo, algunos estudios, como los realizados por Gottesman, demuestran un aumento del riesgo para desarrollar la enfermedad en las familias de esquizofrénicos con una clara relación entre dicho riesgo y el grado de parentesco <sup>2-5</sup>.

La investigación genética comenzó a enfocarse en los trastornos psiquiátricos en la segunda mitad del siglo XX, a partir de diversos estudios epidemiológicos que mostraron la influencia de la herencia en el desarrollo de los trastornos mentales. De esta manera, se desarrollaron los primeros métodos analíticos para identificar los factores ambientales y genéticos involucrados en los procesos patológicos de muchas enfermedades crónicas <sup>3-7</sup>.

Desde 1996, la esquizofrenia se encuentra incluida en la lista de las diez causas más importantes de enfermedad y muerte en el mundo, en la que ocupa la posición 9. La alta prevalencia de la enfermedad en municipio Holguín y las severas consecuencias que sobre la salud produce con un estimado de 380 mil afectados motivó la realización de esta investigación con el objetivo de determinar si existe agregación familiar en la esquizofrenia al identificar la contribución de factores genéticos a la aparición de la enfermedad y el comportamiento de factores ambientales asociados.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles en la Policlínica Alcides Pino Bermúdez del Municipio Holguín en el año 2011. El universo estuvo constituido por 30 casos con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios diagnósticos de la Décima Clasificación de Enfermedades Mentales (CIE-10) y por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) <sup>8,9</sup>, con historia familiar positiva de esta enfermedad; en las familias se identificaron varios individuos afectados hasta la cuarta generación, pertenecientes al área de salud Alcides Pino del Municipio Holguín y consignados en el registro estadístico de enfermedades comunes existente en el Centro de Genética Municipal de Holguín, tomadas de la consulta externa de Psiquiatría de la referida policlínica.

Los casos fueron pareados con 60 controles en una relación de 2 a 1, según edad y sexo. Criterios de inclusión para los casos: manifestar de forma escrita su conformidad con la participación voluntaria en el estudio, diagnóstico confirmado de esquizofrenia según los criterios diagnósticos del DSM IV y el CIE 10, pertenecer al Municipio Holguín, específicamente al área de salud, y estar presente en el momento del estudio.

Criterios de exclusión: los que no desearon participar en la investigación, no haber sido contactados después de realizadas tres visitas a su hogar o por encontrarse ingresados en fase aguda de descompensación.

Criterios de inclusión para los controles: deseo expresado por escrito de formar parte de la investigación, no presentar el diagnóstico de esquizofrenia, pertenecer al Municipio Holguín y específicamente al área de salud.

Criterios de exclusión: no aceptación de la investigación, no ser contactados después de realizar tres visitas a su hogar.

Una vez ubicados los casos y controles, se les realizó a cada uno de ellos y a los familiares afectados de primer grado, una entrevista semiestructurada que fue aplicada por un Máster en Asesoramiento Genético. Se confeccionó el árbol genealógico que abarcó hasta cuatro generaciones, para ello se usó el software Cyrillic versión 3.0 (Cyrillic Software, reino Unido). La información se completó con los datos obtenidos de la historia familiar, además, se revisó la historia clínica personal de los sujetos bajo estudio.

Se diseñó un estudio de agregación familiar general de casos y controles considerando la estrategia familiar de la epidemiología genética, para lo cual se excluyeron del análisis estadístico a los 30 casos y 60 controles y se estudiaron a los miembros de cuatro generaciones de sus familias, en especial sus hermanos.

Se utilizó el paquete estadístico Epiinfo versión 6.0 mediante el cual se calculó el Chi Cuadrado ( $X^2$ ), por el método de Mantel Haenzel, utilizando como nivel de significación  $\alpha=0,05$ , el cálculo de productos cruzados (Odd Ratio)  $OR = (axd)/(bxc)$ , con IC del 95%, donde "a" y "b" fueron los familiares afectados de los casos y controles, respectivamente, mientras "d" y "c" los parientes no afectados de los controles y de los casos, respectivamente, lo cual permitió medir el grado de asociación. Los datos se agruparon en tablas de contingencia 2 x 2.

Los posibles factores de riesgo genético quedaron determinados a partir de los individuos afectados hasta el cuarto grado de parentesco; los factores de riesgo no genéticos se seleccionaron según lo descrito en la bibliografía: nivel socio económico (alto, medio y bajo), los antecedentes prenatales (infecciones maternas (virales o bacterianas), enfermedades crónicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías), nutrición materna (desnutridas, normopeso u obesas) y perinatales (bajo peso al nacer, hipoxia) relacionados con la aparición de la enfermedad, en los casos índices y controles con historia familiar positiva y el funcionamiento familiar (se aplicó el test cubano FF-SIL) (Prueba de Percepción del Funcionamiento Familiar) y según la puntuación otorgada a cada familia, se clasificaron en: familia funcional (de 70 a 57 puntos) y familia disfuncional (de 56 a 14 puntos), determinado por la falta de cooperación y ayuda, la atmósfera de tensión e inseguridad, además los matrimonios infelices.

Se reflejaron los datos en números absolutos y por cientos para una mejor comprensión.

## RESULTADOS

La agregación familiar de la enfermedad en casos y controles con antecedentes patológicos familiares de primer grado (tabla I) reflejó la existencia de un total de 58 afectos en ambos grupos, 45 que correspondían a los casos y solo 13 a los controles, su análisis estadístico arrojó  $X^2=24,16$ ,  $p=0,0009$ , con un  $OR = 4,82$ ; IC 95% = 3,19-21,1 que demuestra la fuerte asociación existente entre el factor de riesgo genético y la enfermedad.

**Tabla I.** Agregación familiar de casos y controles con historia familiar positiva de primer grado, con esquizofrenia

Historia familiar positiva en primer grado	Casos	Controles	Total
Enfermos	45	13	58
No enfermos	145	202	347
Total	190	215	405

Fuente: entrevista OR= 4,82 IC 95% = 3,19 -21,1  $X^2= 24,1$  p= 0,0009

La estimación de forma más específica en hermanos afectados (tabla II), donde  $X^2$  fue de 22,1, con una  $p=0,00002$ , que fue significativa y el OR= 8,21; IC 95% = 1,72-11,0), mostró que la esquizofrenia es ocho veces más probable en los hermanos de los enfermos que en los parientes de los no afectados.

**Tabla II.** Agrupación familiar de casos y controles según historia familiar positiva de hermanos con esquizofrenia

Historia familiar positiva en primer grado en hermanos	Casos	Controles	Total
Enfermos	26	6	32
No enfermos	57	108	165
Total	83	114	197

Fuente: entrevista OR= 8,21;  $X^2= 22,1$  p= 0,000002; IC 95% =1,72-11,0

Al hacer el análisis de los factores no genéticos se apreció la incidencia de los antecedentes prenatales y perinatales (tabla III), donde predominó un mayor número de individuos con antecedente de desnutrición materna, 22 casos para el 50,0% y 26 controles para el 38,2%, seguido del bajo peso al nacer como evento perinatal con 17 casos para el 30,8% y 18 para el 26,4% en los controles, los cuales aumentan el riesgo de la enfermedad y resultan significativos ( $p<0,01$ ).

**Tabla III.** Distribución de los antecedentes prenatales y perinatales en los casos y controles

Antecedentes	Casos		Controles		Odds Ratio	IC 95%	p
	No	%	No	%			
<b>Prenatales</b>							
Infecciones maternas	1	2,2	9	13,2	0,19	0,02-1,62	0,09
Enfermedades crónicas	2	4,3	6	8,8	0,64	0,12-3,39	0,60
Desnutrición materna	22	50,0	26	38,2	3,59	1,39-9,36	0,007*
<b>Perinatales</b>							
Bajo peso al nacer	17	30,8	18	26,4	3,05	1,22-7,57	0,001*
Hipoxia	2	4,3	9	13,2	0,40	0,08-2,00	0,25

Fuente: entrevista

\*  $p < 0,01$ 

En el comportamiento del nivel socio-económico en casos y controles (tabla IV), no se encontraron resultados significativos ( $p > 0,05$ ). En los casos predominó el nivel medio, con 16 para el 53,3%, de la misma forma se observó en los controles con 27 para el 45,0%, este hallazgo es el resultado de las acciones desarrolladas por el estado y sistema nacional de salud.

**Tabla IV.** Distribución de los casos y controles según el nivel socio-económico

Nivel Socioeconómico	Casos		Controles		Odds Ratio	IC 95%	p
	No	%	No	%			
Bajo	8	26,6	20	33,3	0,72	0,27-1,92	0,68
Medio	16	53,3	27	45,0	1,39	0,57-3,36	0,60
Alto	6	20,0	13	21,6	0,90	0,30-2,67	0,90

Fuente: entrevista

En la distribución de casos y controles según el funcionamiento familiar (tabla V) se evidenció que las familias disfuncionales fueron más frecuentes 19 (63,3%) en los casos. Sin embargo, en los controles la mayor proporción de sujetos fueron incluidos en el grupo de familias funcionales (43 para el 71,6%), el cálculo del OR = 4,36 demostró la fuerte asociación entre el factor de riesgo no genético y la enfermedad, resultado que se evidenció que un ambiente familiar favorecedor puede incidir en la aparición de esta afección.

**Tabla V.** Distribución de los casos y controles según funcionamiento familiar

Funcionamiento Familiar	Casos		Controles		Total	
	No	%	No	%	No	%
Funcional	11	36,6	43	71,6	54	60,0
Disfuncional	19	63,3	17	28,3	36	40,0
Total	30	33,3	60	66,6	90	100,00

Fuente: entrevista

OR = 4,36; IC 95% = 1,72-11,08; p = 0,001

## DISCUSIÓN

A partir de los hallazgos en el comportamiento genealógico, se decidió analizar la existencia o no de agregación familiar y la magnitud de la asociación de la agregación familiar de la enfermedad en casos y controles con antecedentes patológicos familiares de primer grado, se observó  $X^2=24,16$ , ( $p=0,0009$ ), una asociación significativa entre el antecedente familiar de primer grado y la enfermedad (esquizofrenia).

El cálculo del OR = 4,82 demostró la fuerte asociación entre el factor de riesgo genético y la enfermedad, esto implica que la esquizofrenia es aproximadamente 4,8 veces más probable que aparezca en los familiares de los enfermos que en los parientes de los no afectados <sup>10</sup>.

Los hijos de madres esquizofrénicas tienen el mismo riesgo que los hijos de padres esquizofrénicos, si ambos padres padecen la enfermedad, el riesgo en sus hijos fue del 45%, demostrándose una frecuencia aumentada <sup>11,12</sup>. Se realizó de forma más específica la estimación en hermanos afectados, lo cual fue significativo y el OR= 8,21, lo cual mostró que la esquizofrenia fue ocho veces más probable en los hermanos de los enfermos que en los parientes de los no afectados.

Esto coincide con estudios epidemiológico realizados en Irlanda por Waddington y Youssef en 1996, donde se halló un riesgo para la esquizofrenia en familiares de primer grado de 6,1% respecto a los familiares de los controles, el 1,4% <sup>11,12</sup>. Esto demostró que si una enfermedad tiene una base genética, los familiares de los individuos afectados presentan mayor riesgo. Este hallazgo se relaciona con la bibliografía consultada donde se refiere que los familiares de primer grado presentan un riesgo de padecer el trastorno diez veces superior al de la población normal <sup>11</sup>.



La esquizofrenia responde a principios etiológicos distintos que se fundamenta en un modelo causal multifactorial que implica un factor genético y factores no genéticos, aunque se desconoce la forma en que los factores ambientales interactúan con los genes para producir la enfermedad <sup>5,13</sup>.

En el estudio además de los factores genéticos, se hace referencia a varios factores no genéticos que pudieron estar en relación con la aparición de la esquizofrenia aparecidos en los antecedentes prenatales (desnutrición materna) y perinatales (bajo peso al nacer) los cuales resultaron significativos con OR=3,59 y 3,05 respectivamente, que muestran que la esquizofrenia es aproximadamente tres veces más probable que aparezca en los expuestos a estos factores de riesgo, esto evidenció como estas noxas pudieran influir en la aparición de la enfermedad. La literatura expone resultados similares al nuestro <sup>11-13</sup>.

El nivel socio-económico no fue significativo en el estudio ( $p<0,01$ ), pues predominó el nivel medio en los casos y controles, aspecto este relacionado con el nivel de desarrollo alcanzado hasta estos momentos por el estado y el sistema nacional de salud, que conjuntamente con los trabajadores sociales han puesto en marcha programas de apoyo y atención especial a los discapacitados, para incorporarlos a la vida familiar, social y laboral.

Estos proyectos hacen que mejore la calidad de vida de estos pacientes estos resultados difieren de los encontrados en la bibliografía revisada, donde se expone que los niveles socioeconómicos bajos son los más frecuentes en estos individuos enfermos, producto del deterioro que en su vida ocasiona la enfermedad con sus repercusiones económicas y sociales <sup>14-16</sup>.

Al hacer el análisis del funcionamiento familiar se evidenció el predominio de las familias disfuncionales determinado por las situaciones desfavorables del entorno familiar como la no existencia de cooperación y ayuda, la atmósfera de tensión e inseguridad, los problemas matrimoniales; el cálculo del OR = 4,36 demostró la fuerte asociación entre el factor de riesgo no genético y la enfermedad, esto implica que la esquizofrenia es aproximadamente 4,3 veces más probable que aparezca en los expuestos a este factor de riesgo <sup>17-19</sup>.

## CONCLUSIONES

Se evidenció una fuerte asociación entre los antecedentes patológicos familiares de primer grado y la enfermedad, la contribución de factores genéticos su aparición, así como la influencia de factores ambientales (no genéticos) como los antecedentes prenatales y perinatales y el funcionamiento familiar. Esto demostró la necesidad de crear estrategias dirigidas al asesoramiento de las familias de riesgo para su mejor prevención y tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mueller FR, Young DI, Emery 's. Genética médica. 10 ed. Madrid: Editorial Marban; 2001.
2. González Gutiérrez L. Caracterización clínica y genética de la esquizofrenia en descendientes de matrimonios consanguíneos en un área de salud del municipio Holguín. (Tesis). Holguín: Hospital Psiquiátrico Provincial de Holguín, 2003.
3. Bernardo N, San Juan J, Sen C. Reconceptualización de la esquizofrenia. Acta Esp Psiquiat. 2002; 4(31):10-17.
4. Henriete RV. Bases genéticas de la esquizofrenia: nature VRS nature. Act Psicol. 2003; 19(106): 144-52.
5. Collier DA, Vassos E, Holden S, Patch C, McGuire P, Lewis C. Advances in the genetics of schizophrenia: will high-risk copy number variants be useful in clinical genetics or diagnostics? Med Rep. 2009; 17(1): 61.
6. Crump S. La esquizofrenia, relaciones ambientales, genéticas y anatómicas, monografía. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2005.
7. Beckmann H, Franzek E. La heterogeneidad genética de la esquizofrenia Alcmeon. Rev Argent Clín Neuropsiquiat. 2001 [citado 16 oct 2010]; 112(6)  
Disponible en: [www.alcmeon.com.ar/9/36/Beckmann.htm](http://www.alcmeon.com.ar/9/36/Beckmann.htm)
8. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra: OMS; 1993.

9. DSM- IV. Manual de Diagnóstico estadístico de los trastornos mentales. Escala de actividad social y laboral (EEASL). España: Editorial Masson; 2001.
10. Bolúmen Mantrull F. Estudio de casos y controles. En: Piédrole G. Medicina Preventiva y Salud Pública. 10 ed. Barcelona: Editorial Masson; 2003. p. 113-122.
11. Abel KM. Foetal origins of schizophrenia: testable hypotheses of genetic and environmental influences. Br J Psychiatry. 2004; 184:390-392.
12. Núñez Copo AC, Rodríguez Chang JC. Caracterización de gemelos con esquizofrenia en el municipio de Santiago de Cuba. MEDISAN. 2010 [citado 25 sep 2012]; 14(1). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192010000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000100009&lng=es)
13. McKusick MD, Victor A. Mendelian inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders. Twelfth. 2009 [citado 15 ago 2009]; 3:1655. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim///foc>
14. Mortensen PB, Pedersen MG, Pedersen CB. Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? Psychol Med. 2010; 40(2):201-10.
15. Lyus VL. The importance of genetic counseling for individuals with schizophrenia and their relatives: potential clients' opinions and experiences. Am J Med Genet. 2007 [citado 10 ago. 2010]; 144B (8):1014-1021. Disponible en:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.30536/abstract;jsessionid=83471EF892438A6FEBA8C13988CC828C.d04t04?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>
16. Hunter MJ, Hippman C, Honer WG, Austin JC. Genetic counseling for schizophrenia: a review of referrals to a provincial medical genetics program from 1968 to 2007. Am J Med Genet A. 2010; 152(1):147-52.
17. Elizondo López JA. La enfermedad mental: Trastornos duales: esquizofrenia y adicciones. Rev socidrogalcohol. 2008 [citado 10 ago 2010]; 20(4) Disponible en: <http://personales.ya.com/laemental/artic23.html>

18. Mortensen PB, Pedersen MG, Pedersen CB. Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? *PsycholMed*. 2010 [citado 17 jul 2010]; 40(2):201-10.

Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199902253400803>

Recibido: 11 de octubre de 2012.

Aprobado: 27 de febrero de 2013.

Dra. *Maydoli Cardet Escalona*. Policlínica Alcides Pino Bermúdez. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: [maydoly@infomed.sld.cu](mailto:maydoly@infomed.sld.cu)