

## Factores ambientales y genéticos asociados a la esquizofrenia en un área de salud de Santiago de Cuba.

## Environmental and genetic factors associated to schizophrenia in a health area in Santiago de Cuba.

Antonio César Núñez Copo,<sup>I</sup> Carmen Frómeta Montoya,<sup>II</sup> Dulce Hechavarria Estenoz.<sup>III</sup>

### Resumen

Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles en el área de salud “28 de Septiembre” de Santiago de Cuba durante el cuatrimestre enero-abril de 2011, que incluyó a 40 individuos con diagnóstico de esquizofrenia paranoide registrados en el servicio de Psiquiatría y seleccionados mediante muestreo aleatorio estratificado por sexo, así como a 80 controles sin este diagnóstico, con el objetivo de determinar los posibles factores ambientales y genéticos que pudieran haber influido en el debut de la enfermedad. Se aplicó la prueba de ji cuadrado con un nivel de significación de 0,05, se calculó la oportunidad relativa (Odds ratio) y el intervalo de confianza. El estado civil soltero resultó significativo al debut y en tres cuartas partes de los casos se constató algún acontecimiento estresante al inicio de enfermedad. Hubo asociación de los antecedentes familiares de la afección en los casos; se registró un mayor número de familiares de primer grado afectados en ambos grupos, aunque resultó más significativo en los casos. Se recomienda trabajar sobre la base de modificar factores de riesgo socio ambientales conocidos, en pacientes con predisposición genética a la enfermedad desde el nivel primario de salud.

**Palabras clave:** Esquizofrenia paranoide, factores genéticos y no genéticos, antecedentes familiares, agregación familiar.

### Abstract

An analytical observational study of cases and controls was carried out in the health area “28 de Septiembre” (“September 28”) in Santiago de Cuba during January-April 2011, including 40 individuals diagnosed as being paranoid schizophrenic. All of them were registered in the Psychiatry service and were selected by sex using a stratified random sampling. A total of 80 normal individuals as controls were also selected, in order to determine the possible environmental and genetic factors that might have influenced on the onset of the disease. The  $\chi^2$  square test with a significance level equal to 0,05, was applied, calculating the odds ratio and the confidence interval. The marital status single turned out to be significant at the onset of the disorder and in three fourths of the cases some stressing event had taken place triggering said onset. An association of familial antecedents of the disorder was found for the cases, registering a larger number of first degree relatives affected in both groups, although it was more significant for the cases. It is recommended to work on the modification of known socio-environmental risk factors from the primary healthcare level, for those patients having genetic predisposition to the disorder.

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

<sup>I</sup> Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctor en Medicina. Especialista en Segundo Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Centro Municipal de Genética. Santiago de Cuba. Cuba. E-mail: [copo68@medired.scu.sld.cu](mailto:copo68@medired.scu.sld.cu).

<sup>II</sup> Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciada en Enfermería. Centro Provincial de Genética Médica. Santiago de Cuba. Cuba.

<sup>III</sup> Máster en Ciencias en Atención Primaria de Salud. Especialista en Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Santiago de Cuba. Cuba.

## Introducción

En los últimos años la morbilidad y mortalidad por enfermedades comunes del adulto han influido notablemente en los indicadores de salud y en la calidad de vida de la población al ubicarse en los primeros lugares, superando así a las enfermedades monogénicas.<sup>1,2</sup> Entre ellas figura la esquizofrenia, como una de las afecciones de mayor impacto en la salud pública mundial, cuyo origen - no precisado aún-, fluctúa desde una hipótesis dopaminérgica hasta una viral.<sup>3,4</sup>

Además de la heterogeneidad de los síntomas, las características clínicas, los hallazgos neuroanatómicos, la evolución y pronósticos variables, así como las respuestas diferentes a los tratamientos entre individuos, esta enfermedad muestra cierto grado de aparición preferencial en determinadas familias, combinado con varios factores socioambientales adversos en su expresión. Esto es avalado por diferentes estudios, en los cuales se registra una mayor frecuencia de individuos enfermos entre los familiares de pacientes afectados por el trastorno que en la población general, pero sin un patrón evidente de transmisión. La detección de los genes implicados constituye un problema de investigación aún.<sup>1,3-8</sup> Desde 1996 la esquizofrenia se encuentra incluida en la lista de las diez causas más importantes de enfermedad y muerte en el mundo, con una prevalencia mundial que oscila entre 0,5 y 1,5 % con escasas variaciones entre los países; en nuestro país es de un 1,2 % con un estimado de 380 mil enfermos.<sup>5,9,10</sup>

Motivados por lo discapacitante de la enfermedad y lo importante de esclarecer cuán importantes son los factores genéticos y su interacción con los ambientales en la génesis de la enfermedad nos propusimos realizar este trabajo.

## Método

Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles, cuyo universo estuvo compuesto por 293 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia registrados en el servicio de Psiquiatría del policlínico "28 de Septiembre" de la provincia Santiago de Cuba, durante el período enero-abril de 2011. Mediante un muestreo aleatorio estratificado por sexo, se seleccionaron 40 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia paranoide, 20 de cada sexo, que fueron los casos, mientras que por apareamiento 2 x 1 se escogieron 80 individuos no diagnosticados, sin manifestaciones de esquizofrenia, que tuvieron en común con los casos el sexo, la edad y similares condiciones socioambientales dentro de la misma comunidad.

Para evaluar los posibles factores de riesgo no genéticos asociados con el origen de la enfermedad se contemplaron las siguientes variables epidemiológicas: género (el biológico en masculino y femenino), estado civil (soltero, casado, divorciado o viudo al comienzo de la enfermedad y no en el momento de la investigación), presencia de algún acontecimiento estresante relacionado con el inicio de la afección (divorcio, problemas personales, laborales, entre otros de forma abierta) aplicado a los casos. De igual modo se consideraron los antecedentes obstétricos (definidos como aquellos que ocurrieron durante el embarazo y el parto) aplicados en los casos y los controles; entre lo prenatales (la malnutrición materna, el estrés intenso y enfermedades virales durante la gestación), entre los perinatales (parto eutóxico transpélvano, instrumentado, por cesárea, hipoxia fetal crónica y conflicto Rh) y entre los postnatales (aislamiento o agresividad durante la infancia y la inadaptabilidad escolar).

Con vista a identificar los factores genéticos en los integrantes de la casuística se analizó el antecedente familiar de esquizofrenia cuando uno u otros familiares estuvieran afectados por la enfermedad. Se indagó el comportamiento genealógico calculando el porcentaje que representaron los enfermos en los familiares de ambos grupos según el grado de parentesco: primero, segundo y tercero, así como el porcentaje que corresponde a cada uno de ellos mediante la elaboración del árbol genealógico con la intención de calibrar la magnitud, mayor o menor, de la predisposición hereditaria en ambos grupos. Se diseñó un estudio de agregación familiar general de casos y controles, del que se excluyó a los propósitos y se estudiaron los familiares de forma general presentaran o no la enfermedad con la finalidad de identificar los que tuvieron historia familiar positiva. Una vez obtenida la información necesaria, se procesó a través del paquete estadístico SPSS versión 10.1 y con sus resultados se confeccionaron tablas de 2 entradas, donde se aplicó el porcentaje como medida de frecuencia relativa. También se calculó el *Ji cuadrado*, con un nivel de significación de 0,05; el intervalo de confianza (IC) con 95 % de confiabilidad con el propósito de demostrar si había asociación o no con respecto a los casos, así como el "odds ratio" (OR) estimado y por intervalos de confianza para evaluar la magnitud de asociación entre variables.

## Resultados

De los individuos enfermos estudiados más de la mitad, el 65 % (26/40) eran solteros al inicio de la

enfermedad, particularmente los hombres con el 85 % (17/20), hallazgo que resultó ser estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ),  $OR$  de 3,45; IC = 1,25 a 9,66.

No se encontró diferencias en la edad de debut de la enfermedad entre géneros ( $p > 0,05$ ).

En el 72,5 % de los casos se presentó algún tipo de acontecimiento considerado como estresante en el debut de la enfermedad, entre los que predominaron los problemas personales con un 30 %, seguidos del divorcio con el 15 %.

El riesgo de tener un familiar afectado resultó mayor en los casos que en los controles. El antecedente familiar de esquizofrenia estuvo presente en el 90 % de los casos, para un  $OR$  de 39,0 y un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

Se evidenció agregación familiar para la enfermedad, al identificar que los casos tienen casi 4 veces más probabilidad de padecer la enfermedad cuando se tiene un familiar de primera línea afectado (Tabla 1).

**Tabla 1.** Agrupación preferencial de la esquizofrenia.

Expuestos	Afectados	No afectados	Total
Familiares	98	267	365
Casos			
Familiares	42	425	467
Controles			
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>692</b>	<b>832</b>

OR = 3,71     $p < 0,01$     IC = 2,47; 5,61

Fuente: Entrevista.

En la tabla 2, es posible comprobar que cuanto más cercano es el grado de parentesco del familiar con el propósito, mayor probabilidad tiene de ser igualmente afectado porque el número de genes a compartir es mayor.

**Tabla 2.** Grado de parentesco de los familiares afectados en ambos grupos.

Grado de parentesco	Casos		Controles	
	Afectados	%	Afectados	%
Primero	46	46,9	17	40,4
Segundo	33	33,6	14	33,3
Tercero	19	19,3	11	26,1
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>100,0</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Calculado sobre la base del total de familiares afectados en ambos grupos.

Fuente: Entrevista.

Los antecedentes obstétricos prenatales de malnutrición materna, estrés intenso y enfermedad viral aumentan el riesgo para padecer la enfermedad, al resultar significativos con un  $OR = 7,21$  contrario a los perinatales (Tabla 3).

**Tabla 3.** Antecedentes obstétricos prenatales en ambos grupos.

Antecedentes obstétricos prenatales	Casos		Controles		
	No.	%	No.	%	
Sí	11	27,5	4	5,0	
No	29	72,5	76	95,5	
<b>Total</b>		40	100,0	80	100,0

OR = 7,21     $p < 0,01$     IC = 1,91; 32,93

Fuente: Entrevista.

Un último patrón premórbido preocupante es aquel que existió desde la niñez como la agresividad mal manejada, impulsividad, negativismo e inadaptación escolar; factores estos considerados como posnatales (Tabla 4), y que al ser analizados, se presentaron en el 77,5 % de los casos y solo en el 6,2 % de los controles, lo que determinó una razón de 51,67 con un intervalo de confianza (IC) al 95 % entre 14,37-203,57 que resultó altamente significativo ( $p < 0,01$ ) y nos indujo a pensar que este pudiera ser un factor confusor, por lo que se estratificó dicho componente con el antecedente familiar de esquizofrenia y sin él.

**Tabla 4.** Antecedentes posnatales en ambos grupos.

Antecedentes posnatales	Casos		Controles		
	No.	%	No.	%	
Sí	31	77,5	5	6,2	
No	9	22,5	75	93,8	
<b>Total</b>		40	100,0	80	100,0

OR = 51,67     $p < 0,01$     IC = 14,37; 203,57

Fuente: Entrevista.

Al determinar la razón de productos cruzados (OR) crudo para los dos estratos, el valor fue 31,04 y al aplicar la prueba de Mantel-Haenszel fue de 17,96 con IC de 9,61 - 54,60; lo que permitió concluir que el mismo no constituye un factor confusor y que existen 17,96 más posibilidades de padecer esquizofrenia paranoide cuando se está expuesto al antecedente posnatal.

## Discusión

Se considera que debido a la enfermedad, que implica

dificultad en las relaciones interpersonales y tendencia marcada al aislamiento, estas personas prefieren quedarse solteros o si se casan, debido a la incapacidad de afrontar las responsabilidades y obligaciones propias del matrimonio, se presentan separaciones y divorcios frecuentes. En cuanto al estado civil, se nota que en las personas que ingresan por primera vez a los hospitales con el diagnóstico de esquizofrenia existe un alto porcentaje de solteros, separados, divorciados o viudos.<sup>11</sup> Esto concuerda con lo encontrado en nuestra casuística, donde más de la mitad de los individuos afectados por la enfermedad estaban solteros al debut de la misma.

Es válido destacar que en la literatura consultada no se reporta diferencias cuantitativas entre uno y otro sexo respecto al diagnóstico de esquizofrenia, al hallarse afectados con la misma frecuencia, pero sí se establecen diferencias en la edad de comienzo de la misma en función del sexo: en el hombre entre 15 y 25 años, en la mujer entre 25 y 35 años, y un comienzo más leve en las féminas.<sup>1,3,5,6,8</sup>

Lo anterior se constató en este estudio al ser el grupo de edades entre 15 y 34 años el más representado para ambos géneros al comienzo de la enfermedad, sin diferencias significativas entre sexos.

La edad promedio al comienzo de la misma no resultó significativo ni tuvo valor diagnóstico, pues solo existe relación entre la edad de comienzo temprano con respecto a la evolución posterior de los cuadros de esquizofrenia y la respuesta al tratamiento.<sup>9</sup> En otros estudios sociodemográficos tampoco se encontró como significativo.<sup>12,13</sup>

La esquizofrenia es considerada una enfermedad compleja de origen multifactorial, involucra a factores genéticos, neuroendocrinos, inmunológicos, ambientales, psicológicos y sociales. Actualmente es indudable que tiene una base genética importante.

Hasta el momento no se ha podido evaluar especificidad entre una noxa ambiental y el desarrollo de la esquizofrenia, al no poderse explorar la estabilidad de los datos epidemiológicos, por centrarse el interés en los acontecimientos vitales estresantes, la expresividad emocional y la interacción de estos factores con la vulnerabilidad a la enfermedad, así como sus efectos sobre el inicio de los síntomas y el pronóstico.<sup>4,7,8</sup>

En este estudio en un elevado porcentaje de los casos están presentes ciertas condiciones psicosociales o factores estresantes, más de uno, en el período debut de la enfermedad, lo que corrobora lo planteado sobre la actuación de factores estresantes ambientales en el desencadenamiento de la enfermedad en individuos

con predisposición genética para la misma al tener antecedentes familiares positivos de la misma.<sup>15</sup> El peso relativo de cada uno de estos factores está lejos de ser precisado y es objeto de continuos debates. Un factor de riesgo para la esquizofrenia es el antecedente familiar de la enfermedad, ya que los hijos de padres afectados representan un grupo vulnerable para desarrollar la enfermedad, que se incrementa cuando ambos padres la padecen.<sup>7,13</sup>

Este estudio también aporta evidencias de la agregación familiar en la enfermedad dado que se encontró que los familiares de los casos tienen casi 4 veces más posibilidad de padecer la enfermedad que los familiares de los controles cuando tienen un familiar afectado. El riesgo de recurrencia resultó ser de 39 veces mayor para los familiares de los casos respecto a los controles para desarrollar la enfermedad al tener un familiar afectado.

Los estudios de adopción y de gemelos son los que hasta la actualidad brindan información más específica sobre los factores genéticos de la esquizofrenia.<sup>16</sup> En Europa, los primeros estudios evidenciaron un riesgo de morbilidad desde 6,6 hasta 8,1 % en los parientes de primer grado de los pacientes con esquizofrenia; en otros, el riesgo promedio fue del 0,8 % para la población general, un 12 % para quien tiene un pariente afectado y de un 39 % con dos parientes esquizofrénicos; la incidencia se incrementa hasta un 47 % en gemelos monocigóticos (MZ).<sup>13,16</sup>

Los estudios en familias demuestran un riesgo de padecer el trastorno 10 veces superior en los parientes de primer grado de los individuos afectados por la esquizofrenia, al ser comparados con los no afectados, el cual disminuye en la medida que se aleja el grado de parentesco con el enfermo.<sup>7</sup>

Martín Reyes y cols. informaron 41,33 % de agregación familiar en su estudio<sup>12</sup>. Giugni M y cols, por su parte, reporta una heredabilidad para la esquizofrenia de 80 %.<sup>13</sup>

Respecto los factores no genéticos relacionados con la enfermedad numerosos estudios sugieren que ciertos factores ambientales físicos como las agresiones al feto durante el período del neurodesarrollo en que se produce la migración de células nerviosas al córtex cerebral, pueden aumentar el riesgo de la enfermedad. Esta hipótesis se refuerza por la evidencia de las alteraciones en la epigénesis durante el segundo trimestre y los trastornos en estructuras hipocámpicas y parahipocámpicas en los esquizofrénicos, zonas muy sensibles a la hipoxia. Pero también podría tratarse de una alteración genética del desarrollo que predispusiera al embrión a padecer complicaciones

obstétricas, o la consecuencia de conductas de riesgo de la madre por pertenecer al espectro de la enfermedad.<sup>1, 4, 17, 18</sup>

El interés actual de las investigaciones se ha centrado en posibles factores de riesgo prenatales y perinatales que agrede al feto y pueden aumentar el riesgo de padecer la enfermedad como infecciones por virus influenza durante el primer trimestre del embarazo, desnutrición materna o asfixia perinatal.<sup>17-19</sup>

En nuestro estudio los antecedentes prenatales desfavorables durante el embarazo aumentaron el riesgo de padecer o desarrollar la enfermedad. No así los perinatales. Otros autores, como Parra, S y cols. en un estudio clínico comparativo no encontraron asociación entre el antecedente obstétrico desfavorable y el antecedente familiar de esquizofrenia.<sup>20</sup>

Eventos postnatales, como ciertas experiencias vividas durante la infancia, incluyendo el abuso o traumatismos, también han sido implicadas como

factores de riesgo para el debut de esquizofrenia más tarde en la vida. Paul Hammersley y John Read reportan que aproximadamente dos tercios de pacientes con esquizofrenia han sufrido abusos físicos y/o sexuales durante la infancia.<sup>21,22</sup>

En el estudio, al evaluar los efectos de los antecedentes posnatales, se encontró una mayor posibilidad de desarrollar la enfermedad cuando están presentes los mismos conjuntamente con el antecedente familiar de esquizofrenia.

Los resultados de este trabajo sustentan la utilidad de establecer una estrategia preventiva con base poblacional para esta enfermedad en nuestro municipio basada en los elementos básicos del asesoramiento genético, con el fin de disminuir la aparición de casos nuevos, evitar complicaciones en las personas ya enfermas, con énfasis en su rehabilitación en la atención primaria de salud.

## Referencias bibliográficas

1. Mueller FR, Young DI. Emerys, Genética Médica. 10 ed. Madrid: Marban Libros; 2001: 209 - 22.
2. Lantigua Cruz A. Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006: 204 -14.
3. Guizar- Vázquez J J. Genética Clínica, 3ra ed. México: Editorial El Manual Moderno; 2003: 251-257.
4. Martínez JA, Cuesta MJ, Peralta V. Etiología de la esquizofrenia: Interacción genes-ambiente. Anales del Sistema Sanitario de Navarra [en línea] 1997 [fecha de acceso 23 de diciembre 2010]; 20(2). URL disponible en: <http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/7456>
5. Freudenreich O, Weiss AP, Goff DC. Psychosis and schizophrenia. In: Stern TA, Rosenbaum JF, Fava M, Biederman J, Rauch SL, eds. Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry. 1st ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2008.
6. O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ. Recent advances in the genetics of schizophrenia. Human Molecular Genetics. 2003; 12 Spec (2):R125-33.
7. Mónica Servat P., Yael Lehmann S., Karen Harari A., Luis Gajardo I., Pedro Eva C. Evaluación neuropsicológica en esquizofrenia. Rev chil neuro-psiquiatr. 2005;43(3):210-216.
8. Moreno Cidoncha E. Esquizofrenia. [en línea] [fecha de acceso 23 de diciembre 2010]. URL disponible en: <http://www.psicologia-online.com>.
9. Sotolongo García Y, Oscar Menéndez J R, Valdés Mier M A, Campos Zamora M, Turró Mármol C M. Esquizofrenia, historia, impacto socioeconómico y atención primaria de salud. Rev Cubana Med Milit. 2004;33(2).
10. Gerstein, Paul S. Emergent Treatment of Schizophrenia. [en línea] [fecha de acceso 17 de agosto de 2010] URL disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/805988-overview>.
11. Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: A Review. Am Fam Physician. 2007;75(12):1821-1829.
12. Agustench C. Analysis and cost of utilisation of the schizophrenia services in Navarro during the first three years of the disease. [en línea] [fecha de acceso 23 de mayo de 2011]. URL disponible en: <http://www.cfnavarro.es/salud/anales/>.
13. Martín Reyes M, Mendoza Quiñónez R, Díaz de Villalvilla T, Lombo P, Padrón Fernando A, Valdez Sosa M. Transmisión familiar de los síntomas positivos y negativos en la Esquizofrenia familiar y esporádica. Actas Esp Psiquiatr. 2004;32(6):353-57.
14. Giugni M, Bordones Dl, Malave B. Herramienta de rehabilitación cognitiva en pacientes con esquizofrenia. UCT [en línea] 2009 [fecha de acceso 23 de mayo de 2011]; 13(50): 051-058. URL disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1316-48212009000100007&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-48212009000100007&lng=es&nrm=iso).
15. Harrison, PJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. Lancet. 2003;361 (9355):417-19.
16. Owen, M., O'Donovan M., Gottesman, I. Psychiatric Genetics and Genomics. Oxford: University Press; 2003. pp. 247-266.

ISBN 0198564864.

17. Moreno JL, Kurita M, Holloway T, Lopez J, Cadagan R, Martinez-Sobrido L, Garcia-Sastre A, Gonzalez-Maeso J. Maternal influenza viral infection causes schizophrenia-like alterations of 5-HT<sub>1</sub> in A and mGlu<sub>5</sub> in receptors in the adult offspring. *J Neurosci*. 2011; 31(5):1863-72.
18. Mesa Castillo, S; Gómez Barry, H; González Núñez, L. Presencia de virus en el Sistema Nervioso Central en fetos de madres esquizofrénicas: estudio con microscopía electrónica en el segundo trimestre de embarazo. *Rev Hosp Psiquiátr La Habana*. 2007;4(3).
19. Brown AS. Infección prenatal como factor de riesgo para la esquizofrenia. *Esquizofrenia Boletín*. 2006;32:200-2.
20. Parra, S. Crivillés, S. Acebillo, E. Soto, JM. Santos, T. Peláez, R. Guillamat. Esquizofrenia familiar y esporádica: un estudio clínico comparativo. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna*. 2005; 32(4):174-178.
21. Schenkel LS; Spaulding WD, Dilillo D, Silverstein SM. Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: Relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. *Schizophrenia Research*. 2005;76(2-3):273-86.
22. Are child abuse and schizophrenia linked? *New scientist* [en línea] 2006 [fecha de acceso 23 de mayo de 2011];190(2556). URL disponible en: <http://www.newscientist.com/article/mg19025563.800>.