

Estudio descriptivo de una muestra de pacientes con esquizofrenia residentes en el departamento de Boyacá, Colombia

Zayda Lorena Corredor Rozo¹, Mayely Paola Sánchez Espinosa¹, Milena Rondón Lagos², Paola Liliana Páez Rojas³, Carolina Cortés Duque⁴, Ruth Maribel Forero Castro⁵

RESUMEN

La esquizofrenia, enfermedad multifactorial, tiene gran heterogeneidad genética y herencia compleja. En Boyacá, Colombia, se estudió un grupo de 20 pacientes esquizofrénicos (16 hombres y cuatro mujeres) y se establecieron las características socio-demográficas y clínicas y los factores genéticos y precipitantes. Se hicieron estudio citogenético y un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Hubo predominio del comienzo de la enfermedad en adultos jóvenes (promedio de edad en el momento de la aparición: 22,5 años). Predominaron la esquizofrenia paranoide (8/20) con modo de aparición progresivo (14/20). Se hallaron factores precipitantes en 15 pacientes: físicos en nueve, sociales en cinco y económicos en uno. Todos los cariotipos fueron normales. Los rasgos clínicos no se asociaron con las características socio-demográficas ni con los factores genéticos y precipitantes, lo que evidencia gran heterogeneidad en las formas de manifestación de la enfermedad. Se dio asesoría genética a los pacientes y sus familias y se les explicaron los resultados, el riesgo de recurrencias y el de padecer la enfermedad cuando se tiene un pariente afectado. Es necesario analizar una serie mayor de casos, para poder determinar si los factores evaluados influyen en el desarrollo de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia; Factores Genéticos; Factores Precipitantes; Multifactorial

¹ Bióloga, Facultad de Ciencias, Escuela de Ciencias Biológicas, Laboratorio de Biología Celular y Citogenética, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Grupo de estudios en Genética y Biología Molecular (GEBIMOL), Tunja, Colombia.

² Licenciada en Química y Biología, Magíster en Biología con énfasis en Genética Humana. Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Laboratorio de Biología Celular y Molecular, Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario, Bogotá, Colombia.

³ MD. Genetista, especialista en Bioética. Facultad de Medicina, Instituto de Nutrición, Genética y Metabolismo, Universidad el Bosque, Bogotá, Colombia.

⁴ MD. Psiquiatra. Centro Integral de Rehabilitación de Boyacá (CRIB). Docente de la Facultad de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja.

⁵ Licenciada en Biología, Magíster en Ciencias Biológicas con énfasis en Genética Humana. Máster en Biología y Clínica del Cáncer. Profesora Asistente de la Facultad de Ciencias, Escuela de Ciencias Biológicas. Laboratorio de Investigación en Biología Celular y Citogenética. Grupo de estudios en Genética y Biología Molecular (GEBIMOL), Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja.

Correspondencia: Zayda Lorena Corredor Rozo; lore_rozo@yahoo.com

Recibido: abril 18 de 2011

Aceptado: enero 23 de 2013

SUMMARY

Descriptive study of 20 patients with schizophrenia in Boyacá, Colombia

Schizophrenia is a multifactorial disease with high genetic heterogeneity and complex inheritance. In Boyacá, Colombia, we studied a group of 20 schizophrenic patients (16 men and four women) in order to establish their socio-demographic and clinical characteristics, and the genetic and predisposing factors. Cytogenetic studies and a descriptive analysis of qualitative and quantitative variables were done. More often the disease started in young adults (average age of initiation: 22.5 years). The predominant subtype (8/20) was paranoid schizophrenia, with progressive start (14/20). Predisposing factors were found in 15 patients, namely: physical in nine, social in five and economic in one. All karyotypes were normal. Clinical features did not associate with either the sociodemographic characteristics or the genetic and predisposing factors; this is evidence of the clinical heterogeneity of schizophrenia. Patients and their families received genetic counseling and explanations on the results, the possibility of recurrences and the risk of suffering the disease when a relative is affected by it. Further and larger studies are required in order to determine if the factors evaluated in this work have influence on the development of the disease.

KEY WORDS

Genetic Factors; Multifactorial; Precipitating Factors; Schizophrenia

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad multifactorial que hace parte de los trastornos psiquiátricos de mayor complejidad genética; su heredabilidad es variable y su prevalencia general aproximada es del 1% (1). Gottesman y Bertelsen, en 1989, plantearon que el miembro no afectado de una pareja de gemelos idénticos tiene un 50% de riesgo de desarrollar la enfermedad, los familiares en primer grado de consanguinidad tienen un riesgo del 5% al 16%, aquellos en segundo grado, del 2% al 5% y los del tercer grado, del 2% (2,3).

En diversas poblaciones del mundo se han hecho estudios descriptivos sobre la esquizofrenia, pero en Colombia, y particularmente en Boyacá, la información es insuficiente porque no hay reportes que caractericen la población con esquizofrenia. La trascendencia del entorno no puede pasar inadvertida en una población susceptible a esta enfermedad; por ello, la presente investigación pretende ser el primer estudio que compara el comportamiento de algunas características sociodemográficas y clínicas, y de factores genéticos y precipitantes en 20 pacientes boyacenses teniendo como referencia lo reportado en la literatura mundial. Además, se resalta la contribución al seguimiento y asesoramiento genético de los afectados y sus familias, como también el trabajo multidisciplinario entre el médico psiquiatra y el médico genetista en el enfoque clínico de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población: estudio de tipo descriptivo (4,5) en el que se analizó una población aleatoria de 20 pacientes, sin distinción racial y con diagnóstico confirmado de esquizofrenia según el DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (6) con códigos de Clasificación Internacional de Enfermedades -CIE-10 (7). Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico confirmado de esquizofrenia, nacidos y residentes en Boyacá, de cualquier sexo y edad, con algún grado de parentesco o sin él y libre participación de los familiares en el estudio mediante la firma del consentimiento informado. Se excluyeron las familias que no desearon participar en el estudio y los pacientes con datos clínicos o paraclínicos incompletos.

Evaluación de las características clínicas y los factores precipitantes: los pacientes fueron atendidos por consulta psiquiátrica y de genética médica. Se evaluó la frecuencia de factores predisponentes y precipitantes asociados en reportes previos a la enfermedad. Se evaluaron las siguientes variables: sociodemográficas (sexo, estrato social, escolaridad, lugar de nacimiento, lugar de residencia) (8), características clínicas: subtipo de esquizofrenia (6), sintomatología (negativos, positivos) (9), modos aparición de la enfermedad, edad de manifestación de los síntomas, medicamento con mejor respuesta (clozapina, haloperidol, pipotiazina, risperidona y sulpiride), factores genéticos (rasgos asociados al síndrome 22qDS (10) tales como: anomalía gastrointestinal, ocular, facial y del paladar) (10-15),

perímetro cefálico (16), enfermedad autoinmune (17), anomalías del sistema nervioso central) (10), antecedentes familiares de esquizofrenia o enfermedad mental, edad del padre cuando engendró al paciente (18), consanguinidad de los padres (19), complemento cromosómico y cariotipo (16,20-22), y factores precipitantes o eventos sociales y económicos (23), relaciones familiares (24), físicos (25), psicológicos y consumo de sustancias psicoactivas (26,27).

Estudio citogenético por bandeado GTG de alta resolución: a partir de las muestras de sangre periférica heparinizada, se obtuvieron preparados cromosómicos con metafases entre 550 y 850 bandas por genoma según el protocolo de Ikeuchi (1984) (28). Se leyeron 30 metafases y los resultados se reportaron según el

ISCN -2005 (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature*) (29).

Análisis estadístico: se hizo un análisis descriptivo de todas las variables cualitativas y cuantitativas con el paquete *SPSS Statistics 17.0® Windows XP*. Además, se hizo la prueba de probabilidad exacta de Fisher para determinar la asociación o independencia entre las siguientes variables: modo de aparición de los síntomas, tipo de síntoma, subtipos de esquizofrenia, consumo de sustancias psicoactivas, cantidad de medicamentos y complemento cromosómico. También se hizo análisis para determinar si había ($p < 0,05$) o no ($p \geq 0,05$) relación entre la edad del padre cuando engendró al paciente y la edad de aparición de los síntomas. Los datos se procesaron en el programa *Statgraphics Plus 5.0*. (30) (tabla 1).

Tabla 1. Asociación entre las variables evaluadas mediante la prueba exacta de Fisher. Ninguno de los valores de p mostró relación de dichas variables

Variable 1	Variable 2	p
Síntomas positivos y negativos	Subtipo de esquizofrenia (indiferenciada y paranoide)	0,36
	Subtipo de esquizofrenia (paranoide y residual)	0,22
	Subtipo de esquizofrenia (indiferenciada y residual)	0,43
	Modo de aparición de los síntomas (brusco y progresivo)	0,29
Síntomas positivos y desorganizados	Subtipo de esquizofrenia (desorganizada e indiferenciada)	0,24
	Subtipo de esquizofrenia (desorganizada y residual)	0,25
	Subtipo de esquizofrenia (indiferenciada y paranoide)	0,11
	Subtipo de esquizofrenia (paranoide y residual)	0,91
	Subtipo de esquizofrenia (indiferenciada y residual)	0,57
Síntomas negativos y desorganizados	Modo de aparición de los síntomas (brusco y progresivo)	0,15
	Subtipo de esquizofrenia (desorganizada e indiferenciada)	0,36
	Subtipo de esquizofrenia (desorganizada y paranoide)	0,11
	Subtipo de esquizofrenia (desorganizada y residual)	0,10
	Subtipo de esquizofrenia (indiferenciada y paranoide)	0,32
Complemento cromosómico	Subtipo de esquizofrenia (paranoide y residual)	0,67
	Subtipo de esquizofrenia (indiferenciada y residual)	0,29
	Modo de aparición de los síntomas (brusco y progresivo)	0,40
	Subtipos desorganizado e indiferenciado	0,43
	Subtipos desorganizado y paranoide	0,36
	Subtipos desorganizado y residual	0,6
	Subtipos indiferenciado y paranoide	0,73

Tabla 1 (continuación)

Complemento cromosómico (continuación)	Subtipos indiferenciado y residual	0,33
	Subtipos paranoide y residual	0,28
	Síntomas positivos	0,29
	Síntomas negativos	0,48
	Síntomas desorganizados	0,48
	Modo de aparición de los síntomas	0,32
Consumo de sustancias psicoactivas	Subtipo de esquizofrenia (desorganizada e indiferenciada)	0,6
	Subtipo de esquizofrenia (desorganizada y paranoide)	0,25
	Subtipo de esquizofrenia (desorganizada y residual)	0,6
	Subtipo de esquizofrenia (indiferenciada y paranoide)	0,25
	Subtipo de esquizofrenia (indiferenciada y residual)	0,6
	Subtipo de esquizofrenia (paranoide y residual)	0,46
	Cantidad de medicamentos consumidos	0,14
Edad del padre cuando fue engendrado el paciente	Modo de aparición de los síntomas	0,39
	Edad de aparición de los síntomas	0,9

Consideraciones éticas: esta investigación fue avalada por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario, según los lineamientos éticos exigidos, acordes con la Declaración de Helsinki (31) y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (32). Los pacientes, parientes o acudientes y testigos externos firmaron el consentimiento informado para participar en la investigación, que especificó los objetivos del trabajo, pautas, metodología, alcances y limitaciones.

Asesoramiento genético: los resultados citogenéticos se reportaron mediante interconsulta de genética médica; además, se asesoró a los pacientes y sus familias sobre los resultados referentes a la patogénesis de la enfermedad, la heredabilidad, el impacto de los factores precipitantes, los riesgos de recurrencia y el de padecer la enfermedad y la toma de decisiones informadas. Todo ello complementó el seguimiento psiquiátrico llevado a cabo en estos pacientes.

RESULTADOS

Características sociodemográficas: la muestra se conformó con 16 hombres y cuatro mujeres, con eda-

des entre 18 y 64 años (mediana 35,15 ± DS 12,6). Las edades de los hombres oscilaron entre 18 y 55 años (mediana 33 ± DS 11,6) y las de las mujeres entre 24 y 64 años (mediana 29,5 ± DS 18,4).

Quince de los pacientes (75%) residían en los mismos lugares de nacimiento y los cinco restantes, en otras localidades del mismo departamento. Diecisiete pacientes (85%) habían residido la mayor parte de su vida en áreas urbanas y los tres restantes, en zonas rurales. Trece (65%) pertenecían al estrato social bajo y siete (35%), al estrato medio. En cuanto al nivel de escolaridad, 10 pacientes (50%) cursaron algún grado de la secundaria, seis (30%) solo la primaria y cuatro (20%) tenían estudios universitarios. Todos los pacientes eran de piel blanca.

Características clínicas: ocho pacientes (40%) presentaron esquizofrenia paranoide (F20.0x), en cinco (25%) era indiferenciada (F20.3x), en cuatro (20%), desorganizada (F20.1x) y en tres (15%), residual (F20.5x). La edad de aparición de los síntomas estuvo entre los 14 y 44 años (mediana 22,70 ± DS 7,2). Mediante la prueba estadística de Fisher, no se encontró relación de esta variable con los subtipos de esquizofrenia ($p = 0,9668$).

El modo de aparición fue progresivo en 14 pacientes (70%) y brusco en seis (30%). Mediante la prueba exacta de Fisher, la presencia o ausencia de los síntomas no mostró asociación con el modo de aparición de la enfermedad (tabla 1).

Once pacientes (55%) tomaban solo un fármaco, ocho (40%) fueron medicados con dos o más y solo uno (5%) no consumía medicamento alguno.

Clozapina (Leponex®) fue el antipsicótico más formulado entre las alternativas que ofrece el Sistema de Salud (12 pacientes; 60%), seguido de haloperidol (Haldol®) (seis pacientes; 30%) y palmitato de pipotiazina (Piportil L4®); entre los medicamentos no cubiertos por el Sistema de Salud se encontró prescripción de risperidona (Rispedal®) (10%) y sulpiride (Dogmatil®) (5%).

Factores genéticos: se hallaron factores genéticos en 12 pacientes (60%), a saber: consanguinidad entre los familiares en tres, historia familiar de enfermedades mentales en seis y familiares con esquizofrenia en tres. La edad de los padres en el momento de la gestación estuvo entre los 20 y 60 años (mediana $36,00 \pm DS 13,03$). No se identificaron en ninguno de los pacientes rasgos fenotípicos asociados al síndrome 22qDS. Además, todos los pacientes presentaron cariotipos normales (46,XX en 4 y 46,XY en 16 [figura 1]). Es de anotar que en dos mujeres de 24 y 28 años y en un hombre de 31 años se observaron líneas celulares tetraploides en baja proporción, en un rango del 2% al 4% de clonalidad (92,XXXX[2]/46,XX[98], (92,XXXX[4]/46,XX[96], y 92,XXYY[4]/46,XY[96], pero por el tipo de anomalía no se las consideró como parte del cariotipo constitucional de los pacientes.

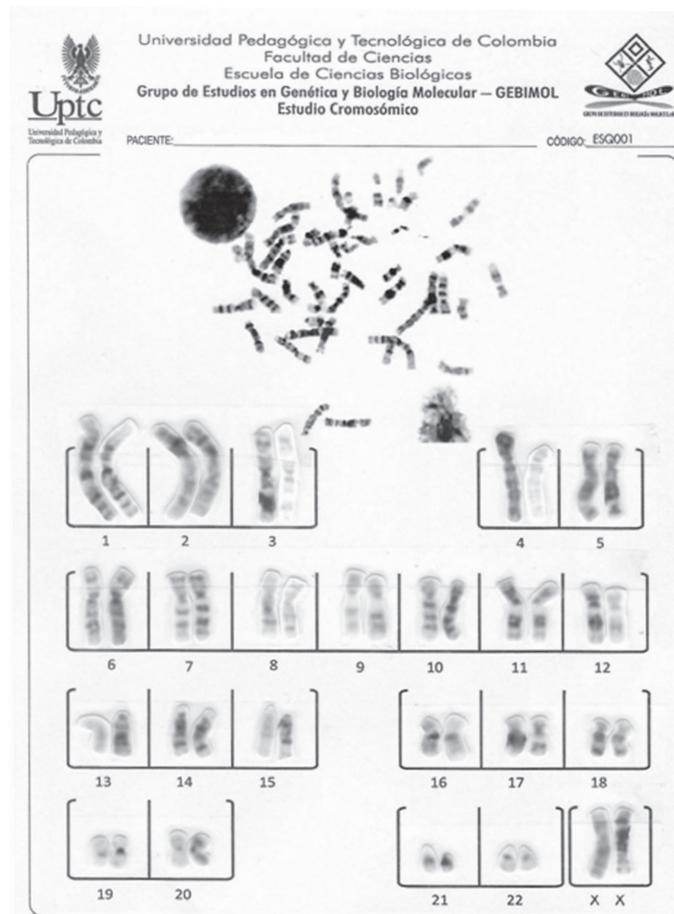


Figura 1. Cariotipo normal observado con aumento 100X en una mujer con esquizofrenia

Factores precipitantes: en nueve pacientes (45%) fueron factores físicos asociados con el trabajo en las fuerzas militares y de policía, estrés mental por estudio y situaciones laborales. En cinco (25%) fueron factores sociales asociados a la religión, la familia y las relaciones con el entorno. En un paciente (5%) fueron factores económicos y en los cinco restantes (25%) no se determinó un factor precipitante. Además, se encontró que 13 (65%) de los pacientes no consumieron ningún tipo de sustancia psicoactiva que pudiera haber repercutido en su enfermedad. Las variables evaluadas en el estudio con la prueba exacta de Fisher se observan en la tabla 1. Ninguno de los valores de p mostró relación entre ellas.

DISCUSIÓN

Características socio-demográficas: la mayoría de los pacientes fueron hombres (80%), tendencia observada en diferentes estudios (16,21,22,33-36), en los que se plantea que los hombres tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Dicha tendencia se explica por la interacción entre hormonas sexuales, diferencias en el neurodesarrollo y diferencias psicosociales.

En este estudio hallamos un alto porcentaje (85%) de pacientes que viven en zonas urbanas. Sundquist y colaboradores y Mortensen y colaboradores (37,38) concluyeron que el alto nivel de urbanización está asociado con un riesgo elevado de desarrollar psicosis y depresión. Una posible explicación es la exposición frecuente a infecciones durante el embarazo y la infancia por las difíciles condiciones de vida en las áreas urbanas (39). Otros estudios no han encontrado diferencias entre lo urbano y lo rural para la salud mental (40,41).

Trece pacientes (65%) eran de bajo nivel socioeconómico; se considera que este es un factor de riesgo porque puede llevar a demora en la búsqueda de tratamiento en la fase inicial de la enfermedad y, por lo tanto, a cronicidad del cuadro clínico o gravedad de los síntomas (42). Aun así esta desventaja no es causa suficiente ni necesaria para aumentar la probabilidad de desarrollar la enfermedad, ya que esta se puede encontrar en familias de cualquier nivel social (42,43).

Por limitaciones económicas y factores relacionados con las condiciones de vida y el entorno familiar el

80% de nuestros pacientes no tuvieron formación universitaria. El nivel de escolaridad tuvo influencia en la enfermedad, que pudo ser directa (pacientes que no continuaron su formación académica por el estrés debido al estudio); indirecta (pacientes que no la continuaron por un accidente) o nula (pacientes que no siguieron estudiando por convicciones culturales); en estos últimos se juzgó que hubo otro tipo de evento desencadenante.

Características clínicas: Luengo (44) y Contreras y colaboradores (45) reportaron que la esquizofrenia se manifiesta entre los 20 y 39 años. Según la Asociación Colombiana para la Salud Mental (ACSAM), la edad de aparición registrada para los hombres está entre los 15 y 25 años y para las mujeres de los 25 a los 30 años, rango en el que la población estudiada desarrolló su primer episodio psicótico, con un promedio de 22,65 años. De igual forma reporta que los trastornos mentales atacan en la adolescencia y la etapa de adulto joven, interfiriendo con el cumplimiento de importantes metas sociales, educativas y laborales, y que puede causar discapacidad para toda la vida.

En nuestros pacientes, la prevalencia de los subtipos de esquizofrenia, de mayor a menor, fue: paranoide (40%), indiferenciada (25%), desorganizada (20%) y residual (15%). Este resultado está de acuerdo con el de Contreras y colaboradores (45), quienes concluyeron que uno de los subtipos más frecuentes es el paranoide. Además Luengo (44) y Chinchilla (46) reportaron que la esquizofrenia del subtipo paranoide es la que produce menos deterioro funcional por ser la más productiva desde el punto de vista cognitivo y en la que menos se altera la capacidad volitiva (capacidad de iniciativa); por todo ello se la considera como el subtipo de mejor pronóstico con menor probabilidad de hacerse crónica. Otro estudio que muestra esta tendencia (47) resalta una elevada prevalencia de la esquizofrenia paranoide (12%) en una muestra de 82 pacientes. Espina y colaboradores (48) estudiaron 50 pacientes y encontraron la siguiente distribución por subtipos: paranoide (54%), indiferenciada (22%), residual (12%), desorganizada (10%) y simple (2%). Pese a que el subtipo paranoide es la forma más común de presentación de la esquizofrenia (45), es frecuente que a lo largo de la enfermedad el paciente pase con

cierta facilidad a otro subtipo (desorganizado, negativo, indiferenciado), por lo que el curso de la enfermedad resulta ser muy distinto a lo esperado (31,32,44,45). Contreras y colaboradores (45) plantean que probablemente un número importante de pacientes tengan episodios con sintomatología no correspondiente a un tipo único de esquizofrenia y que, por lo tanto, se diagnostique un mayor porcentaje de esquizofrenia indiferenciada; en su estudio de 297 pacientes esquizofrénicos la distribución por subtipos fue como sigue: indiferenciada (45%), paranoide (29,1%), desorganizada (15,9%) y otros (10,1%).

De nuestros pacientes, ocho (40%) presentaron síntomas positivos (esquizofrenia paranoide), cinco (25%) tuvieron síntomas simultáneos (esquizofrenia indiferenciada), en cuatro (20%) los síntomas eran desorganizados (esquizofrenia hebefrénica o desorganizada) y en tres (15%) los síntomas eran negativos (esquizofrenia residual). Sin embargo, Rosenthal y colaboradores (49), en su estudio de 29 pacientes, hallaron síntomas simultáneos en 58,6%, síntomas negativos en 24,1% y síntomas positivos en 17,3%. Espina y colaboradores (48) también encontraron mayor incidencia de síntomas simultáneos (58%), seguidos de síntomas negativos (30%) y de síntomas positivos (12%). Estas diferencias en cuanto a la frecuencia de los síntomas con respecto a nuestro estudio se pueden explicar porque la evolución de los pacientes con esquizofrenia es muy variable; es frecuente que los síntomas cambien a lo largo de la vida, comenzando con los positivos y luego, con el paso de los años, aparecen los negativos, desorganizados o simultáneos (44).

En nuestros pacientes la enfermedad se inició progresivamente en 14 pacientes (70%) y bruscamente en seis (30%). Ey y colaboradores han establecido que el comienzo de la esquizofrenia es lento en más de la mitad de los casos y agudo en 30% a 40% (50).

Durante el desarrollo de nuestro estudio los antipsicóticos más utilizados en Colombia eran la clozapina, el haloperidol y el palmitato de pipotiazina, por estar incluidos en el Plan Obligatorio de Salud (POS); cabe, sin embargo, reconocer la eficacia de los nuevos antipsicóticos, aún pendientes de incluir en dicho plan, cada uno de los cuales tiene indicaciones especiales. El costo adicional que representa su uso es una limi-

tación para los casos en que estarían justificados con el fin de lograr una mejor respuesta.

Mata y colaboradores (51) plantean que los neurolépticos atípicos se van introduciendo en los pacientes según los rasgos clínicos, el estado evolutivo y el grado de respuesta; además, el uso de varios tipos de ellos sigue siendo fundamental en el tratamiento, puesto que lo ideal es lograr el máximo beneficio en términos de mejoramiento de la enfermedad.

Factores genéticos: los padres de 13 pacientes (65%) tenían más de 30 años cuando los engendraron, y se ha establecido que esta condición puede incidir en el riesgo de desarrollar esquizofrenia, ya que se pueden presentar mutaciones *de novo* en la línea germinal paterna (52-55).

En cuanto a los antecedentes familiares de esquizofrenia, que tenían 12 de nuestros pacientes (60%), Robert y colaboradores (56) muestran la existencia de un umbral de adición de factores, por debajo del cual el rasgo no se expresa. Algunos individuos exceden dicho umbral, lo que está sustentado por dos modelos de segregación: 1) un gen recesivo de efecto mayor sumado a la participación de dos o tres genes de efecto menor y a la interacción con el ambiente; 2) muchos genes de efecto menor sumados a la interacción con el ambiente. Se sabe además que la consanguinidad entre primos, presente en tres de nuestros pacientes, es un riesgo para desarrollar esquizofrenia familiar (19).

En la tabla 2 se presentan los hallazgos citogenéticos de los pacientes, todos ellos normales, y se los compara con los informados en otras poblaciones de pacientes con esquizofrenia. Entre ellos, DeLisi y colaboradores (33) analizaron 46 pacientes e informaron que todos ellos presentaban cariotipos normales. Las demás investigaciones reportan cariotipos normales en 68% a 97,4% de los casos.

La técnica convencional usada por las siete investigaciones comprendió el protocolo estándar de cultivo de linfocitos de sangre periférica. Al extendido cromosómico le hicieron bandeado GTG, y se destacan dos trabajos en alta resolución (16,21). Para la lectura cromosómica analizaron de 20 a 30 metafases y en los casos de los mosaicismos llevaron el conteo a 100 metafases, criterio similar al utilizado en el presente estudio (tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los hallazgos citogenéticos convencionales de estudios mundiales en personas con esquizofrenia reportados entre 1988

	Presente estudio	Demirhan <i>et al.</i> 2003 Turquía	Toyota <i>et al.</i> 2001 Japón	Kunugi <i>et al.</i> 1999 Japón	Nicolson <i>et al.</i> 1999 Canadá	Kumra <i>et al.</i> 1998 EE. UU	Nanko <i>et al.</i> 1993 Japón	Delisi <i>et al.</i> 1988 EE. UU
Población total	20	134	161	250	47	38	120	46
Mujeres	4/20 (20%)	33/134 (24,6%)	62/161 (38,5%)	128/250 (51,2%)	19/47 (40,4%)	17/38 (44,7%)	61/120 (50,8%)	0/46 (0%)
Hombres	16/20 (80%)	101/134 (75,4%)	99/161 (61,5%)	122/250 (48,8%)	28/47 (59,6%)	21/38 (55,3%)	59/120 (49,2%)	46/46 (100%)
Edad (en años)	18-64	17-61	17-86	41,7 (promedio)	14,3 (promedio)	9-18	18-60	19-63
Cariotipo Normal	20/20 100%	91/134 (68%)	140/161 (87%)	235/250 (94%)	42/47 (89,4%)	37/38 (97,4%)	113/120 (94,2%)	46/46 (100%)
Cariotipo Anormal	0/20 (0%)	43/134 (32,0%)	21/161 (13,0%)	15/250 (6,0%)	5/47 (10,6%)	1/38 (2,6%)	7/120 (5,8%)	0/46 (0%)
Anomalía numérica universal	0/0 (0%)	0/43 (0%)	1/21 (4,7%)	2/15 (13,3%)	0/5 (0%)	0/1 (0%)	0/7 (0%)	0/0 (0%)
Anomalía estructural universal	0/0 (0%)	7/43 (16,3%)	5/21 (23,8%)	10/15 (66,7%)	5/5 (100%)	0/1 (0%)	4/7 (57,2%)	0/0 (0%)
Mosaico*	0/0 (0%)	36/43 (83,7%)†	15/21 (71,4%)	3/15 (20%)	0/5 (0%)	1/1 (2,6%)	3/7 (42,8%)	0/0 (0%)
Técnica (muestra)	B-GTG en SP AR (850B)	B-GTG en SP	B-GTG en SP AR (850B)	B-GTG en SP	B-GTG, FISH y Test de X Fragil en SP. AR	B-GTG en SP	B-GTG y B-C en SP	B-GTG y Test de X Frágil en SP
Lectura	30 metafases y 100 en mosaicismo	20 metafases y 100 en mosaicismo	30 metafases y 100 en mosaicismo	20-85 metafases	20 metafases	20 metafases	20 metafases y 100 en mosaicismo	30 metafases y 100 para X frágil

B (bandas), B-GTG, B-C (bandeos Giemsa-Trypsina y C), FISH (hibridación in situ con fluorescencia), SP (sangre periférica), AR (alta resolución)

* La incidencia de anomalías cromosómicas en mosaico para pacientes con esquizofrenia es del 31,5% de acuerdo a los siete valores registrados.

† Esta clasificación incluye mosaicismos con una o más anomalías estructurales o numéricas solamente en una célula 17/36 (47,2%), mosaicismos con al menos una de las anomalías en más de dos células 7/36 (19,4%) y mosaicismos con dos o más células en cada uno de los complementos hallados 12/36 (33,3%)

Con respecto a los hallazgos adicionales de tipo no constitucional, correspondientes a mosaicos de baja proporción con líneas celulares tetraploides, es de anotar que este tipo de anomalías también ha sido reportado en otros estudios como el de Demirhan y Tastermir (22), quienes informaron mosaicos con anomalías ploídicas, tales como: 47.XY,+mar[1]/hiperploidia.60[1]/46.XY[48],47.XX,+21[4]/hiperploidia[3]/46.XX[93], hiperploidia 54[1]/figura trirradial[1]/46.XY[68], hiperploidia 55[1]/46.XY,del(22)(q11)[1]/46.XY [18]. Además, Iourov y colaboradores (57) afirman que la esquizofrenia está probablemente asociada con un incremento de aneuploidías y poliploidías. En su estudio demostraron una alta incidencia de aneuploidías en mosaico en individuos con enfermedades psiquiátricas, y plantearon que este tipo de anomalías está presente en muestras de diferentes tejidos, principalmente del cerebral. Debido al tipo de anormalidad y a su baja proporción, es recomendable desarrollar estudios complementarios en biopsias de piel o tejidos gonadales, para establecer una interpretación citogenética y diagnóstica de dichos hallazgos, que permita ofrecer un asesoramiento genético mejor fundamentado a los pacientes y sus familiares (58). Finalmente, los heteromorfismos cromosómicos 9qh+ y 13ps+ fueron iguales a los reportados por Demirhan y Tastermir (22).

Factores precipitantes: en uno de los pacientes se observó como evento desencadenante la influencia del sistema familiar, característica que encaja dentro del rango de eventos ambientales que precipitan la enfermedad. Touriño y colaboradores (59) sustentan la influencia del factor familiar con diferentes teorías: 1) de la madre esquizofrenógena; 2) del doble vínculo; 3) del cisma y sesgo marital; 4) pseudomutualidad; 5) de la desviación de la comunicación. Estas teorías se basan en varios estudios poblacionales.

El factor económico fue determinante para dos pacientes. Sus limitaciones financieras y los sentimientos de fracaso al no poder continuar sus estudios superiores generaron una situación precipitante de estrés. Wiscarz y colaboradores (23) explican que entre las situaciones de estrés que se deben afrontar a lo largo de la vida se encuentran los factores económicos; el impacto de los bajos ingresos es muy grande en los grupos con riesgo de desarrollar un

trastorno psiquiátrico, y la opinión comúnmente sostenida es que el impacto de todos los demás factores de riesgo se multiplica con la pobreza. La relación de la pobreza y el estrés financiero grave con la mala salud también la documentaron Hoffman y colaborador (27).

El estrés causado por el entorno social y por los problemas laborales se observaron en tres de nuestros pacientes y uno más desarrolló su enfermedad debido a factores de tipo académico. Ballon y colaboradores (60) plantearon que la enfermedad se acelera por el mal funcionamiento en aspectos personales, sociales, emocionales y académicos como el trabajo, la independencia social y el noviazgo, considerando que estos son factores precipitantes de importancia que pueden predecir la salud mental en un adulto.

Las situaciones relacionadas con las fuerzas militares fueron el factor más frecuente en la población masculina de nuestro estudio; las sufrieron cuatro de los 16 hombres, con aparición de los síntomas entre los 18 y 25 años. Algunos pacientes manifestaron haber tenido perturbaciones durante su servicio militar y otros mostraron antipatía hacia los militares. El inicio de la esquizofrenia en el medio militar también ha sido estudiado en Perú: el Informe Defensorial n° 42 del 2002 "El derecho a la vida y a la integridad personal en el marco de la prestación del servicio militar en el Perú" muestra que los reclutas son sometidos a una situación de rigor severo, que contribuye a desencadenar cuadros de alteración de la salud mental. Se han documentado otras experiencias estresantes de tipo militar (44,61).

El abuso de drogas no es un factor causal de esquizofrenia, pero puede ser un detonante para el desarrollo más rápido de la enfermedad o para que el curso de esta lleve a mayor deterioro (62); en nuestro estudio siete pacientes (35%) habían consumido sustancias psicoactivas y posiblemente este factor ambiental contribuyó al desarrollo de la enfermedad. El desarrollo neurobiológico y el abuso de sustancias psicoactivas explican cómo la pérdida de neuronas con actividad dopaminérgica lleva a una hipofrontalidad mesocortical y con ello a la aparición de estados de anhedonia y disforia, que son factores de riesgo importantes para cronificar aún más la enfermedad o para alterar la funcionalidad que queda cuando aún hay síntomas positivos (63).

Este trabajo fue un primer acercamiento hacia la descripción clínica de la población con esquizofrenia de Boyacá. Se halló predominio de hombres y comienzo de la enfermedad en la etapa de adulto joven, con un promedio de aparición a los 22,5 años. Predominó la esquizofrenia paranoide (40%) con aparición progresiva (70%). Estadísticamente, las características clínicas no mostraron asociación o tendencia particular, lo que evidencia heterogeneidad y de ello se deduce que cada paciente tiene particularidades en las formas de manifestación de su enfermedad. Sin embargo, es necesario continuar con este tipo de estudios para analizar una serie más grande de casos, que permita determinar si los factores evaluados pueden influir en el desarrollo de la enfermedad y de esta manera proponer medidas preventivas que disminuyan su incidencia en Colombia.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección de Investigaciones de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia y a la Universidad del Rosario por el apoyo financiero del proyecto. Al profesor Leopoldo Arrieta MSc, director del grupo GEBIMOL de la UPTC por su respaldo en la investigación. A los psiquiatras del Centro de Rehabilitación Integral de Boyacá y del Centro de Convivencia y Apoyo a la Familia del municipio de Sogamoso por la remisión de los pacientes y el suministro de datos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mensah AK, De Luca V, Stachowiak B, Noor A, Windpassinger C, Lam STS, et al. Molecular analysis of a chromosome 4 inversion segregating in a large schizophrenia kindred from Hong Kong. *Schizophr Res*. 2007 Sep;95(1-3):228–35.
2. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Oct;46(10):867–72.
3. Austin J. Schizophrenia: an update and review. *J Genet Couns*. 2005 Oct;14(5):329–40.
4. Siegel S. Estadística no paramétrica, aplicada a las ciencias de la conducta. México D.F.: Editorial Trillas; 1978.
5. Thorndike R. Psicometría aplicada. México, D.F.: Editorial Limusa Noriega; 1995.
6. López J. DSM-IV Breviario, Criterios Diagnósticos DSM-IV. 4th ed. Barcelona: Masson S.A.; 2005.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington D.C.; 1994.
8. Pérez F, Graber M. Esquizofrenia. Santiago de Chile: Universidad de Chile; 2007.
9. Barlow D, Durand V. La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Psicología anormal, un enfoque integral. México D.F.: Editorial International Thomson; 2001. p. 465–501.
10. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 Oct 1;46(7):882–91.
11. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005 Nov 1;138(4):307–13.
12. Malaspina D, Warburton D, Amador X, Harris M, Kaufmann CA. Association of schizophrenia and partial trisomy of chromosome 5p. A case report. *Schizophr Res*. 1992 Jul;7(2):191–6.
13. Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child*. 1998 Oct;79(4):348–51.
14. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, et al. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002 Dec;71(6):1296–302.
15. Baker K, Baldeweg T, Sivagnanasundaram S, Scambler P, Skuse D. COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry*. 2005 Jul 1;58(1):23–31.
16. Nicolson R, Giedd JN, Lenane M, Hamburger S, Singaracharlu S, Bedwell J, et al. Clinical and neurobiological correlates of cytogenetic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999 Oct;156(10):1575–9.
17. Pinquier C, Héron D, de Carvalho W, Lazar G, Mazet P, Cohen D. [Microdeletion 22q11: apropos of case of schizophrenia in an adolescent]. *Encephale*. 2001;27(1):45–50.

18. Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet.* 1990 Feb;46(2):222–8.
19. González Gutiérrez L, Torralbas Blázquez M, Marcheco Teruel B, Blanco Caballería L, Liy Isada M V. Caracterización clínica y genética de la esquizofrenia en descendientes de matrimonios consanguíneos en un área de salud del municipio Holguín. *Correo Científico Médico de Holguín.* 2004;8(3).
20. Kunugi H, Lee KB, Nanko S. Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Res.* 1999 Nov 9;40(1):43–7.
21. Toyota T, Shimizu H, Yamada K, Yoshitsugu K, Meerabux J, Hattori E, et al. Karyotype analysis of 161 unrelated schizophrenics: no increased rates of X chromosome mosaicism or inv(9), using ethnically matched and age-stratified controls. *Schizophr Res.* 2001 Dec 1;52(3):171–9.
22. Demirhan O, Taştemir D. Chromosome aberrations in a schizophrenia population. *Schizophr Res.* 2003 Dec 1;65(1):1–7.
23. Stuart GW, Laraia MT. *Enfermería psiquiátrica: principios y práctica.* Madrid: Elsevier España; 2006.
24. Ventura J, Nuechterlein KH, Lukoff D, Hardesty JP. A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. *J Abnorm Psychol.* 1989 Nov;98(4):407–11.
25. Norman RM, Malla AK. Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *Br J Psychiatry.* 1993 Feb;162:161–6.
26. Cattell V. Poor people, poor places, and poor health: the mediating role of social networks and social capital. *Soc Sci Med.* 2001 May;52(10):1501–16.
27. Hoffman S, Hatch MC. Depressive symptomatology during pregnancy: evidence for an association with decreased fetal growth in pregnancies of lower social class women. *Health Psychol.* 2000 Nov;19(6):535–43.
28. Ikeuchi T. Inhibitory effect of ethidium bromide on mitotic chromosome condensation and its application to high-resolution chromosome banding. *Cytogenet Cell Genet.* 1984 Jan;38(1):56–61.
29. Shaffer L, Tommerup N. *International System for Human Cytogenetics Nomenclature ISCN.* Berna: Editorial Karger; 2005.
30. Statpoint Technologies. *Statgraphics Plus 5.0 Professional Edition User's Guide.* Affiliates y representantes Worldwide. Statistical Graphics Corp; 2009.
31. Asociación Médica Mundial. *Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.* 59ª Asamblea General. Seúl (Corea); 2008.
32. Colombia Ministerio de Salud. Resolución 8430: por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud; 1993. p. 12.
33. DeLisi LE, Reiss AL, White BJ, Gershon ES. Cytogenetic studies of males with schizophrenia. Screening for the fragile X chromosome and other chromosomal abnormalities. *Schizophr Res.* 1988;1(4):277–81.
34. Kumra S, Wiggs E, Krasnewich D, Meck J, Smith AC, Bedwell J, et al. Brief report: association of sex chromosome anomalies with childhood-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998 Mar;37(3):292–6.
35. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCaulley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med.* 2004 Apr 28;2:13.
36. Aleman A, Kahn RS, Selten J-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jun;60(6):565–71.
37. Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression: follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *Br J Psychiatry.* 2004 Apr;184:293–8.
38. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med.* 1999 Feb 25;340(8):603–8.
39. Romans-Clarkson SE, Walton VA, Herbison GP, Mullen PE. Psychiatric morbidity among women in urban and rural New Zealand: psycho-social correlates. *Br J Psychiatry.* 1990 Jan;156:84–91.
40. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Jan;51(1):8–19.

41. Parikh S V, Wasylenki D, Goering P, Wong J. Mood disorders: rural/urban differences in prevalence, health care utilization, and disability in Ontario. *J Affect Disord.* 1996 Apr 26;38(1):57–65.
42. Cooper B. Immigration and schizophrenia: the social causation hypothesis revisited. *Br J Psychiatry.* 2005 May;186:361–3.
43. Harrison G, Gunnell D, Glazebrook C, Page K, Kwieciński R. Association between schizophrenia and social inequality at birth: case-control study. *Br J Psychiatry.* 2001 Oct;179:346–50.
44. Luengo L. Comprender la esquizofrenia: guía psicoeducativa. Valencia: Generalitat Valenciana; 2000.
45. Contreras J, Montero P, Dassori A, Escamilla M, Raventós H. Caracterización de un grupo de pacientes con esquizofrenia en el Valle Central de Costa Rica. *AMC.* 2008;50(3):153–9.
46. Chinchilla M. Las esquizofrenias: sus hechos y valores clínicos y terapéuticos. Madrid: Elsevier España; 2007.
47. Palma C, Cañete J, Farriols N, Julià J, Soler F. Primeros episodios psicóticos: características clínicas y patrones de consumo de sustancias en pacientes ingresados en una unidad de agudos. *An Psicol.* 2005;21(2):286–93.
48. Espina A, Pumar B, Santos A, Gonzalez P, Garcia E, Ayerbe A. Correlación entre la emoción expresada por los padres de esquizofrénicos y su percepción por los hijos. *Rev Asoc Esp Neuropsiq.* 1999;19(71):393–406.
49. Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Miner CR. Positive and negative syndrome typology in schizophrenic patients with psychoactive substance use disorders. *Compr Psychiatry.* 1994;35(2):91–8.
50. Ey H, Bernard P, Brisset C. Tratado de psiquiatría. 8th ed. *Am J Psychiatry.* Barcelona: Masson S.A.; 2006. p. 402.
51. Agusten C, Cabasés JM. Análisis y costes de utilización de servicios de la esquizofrenia en Navarra durante los tres primeros años de la enfermedad. *Anales Sis San Navarra.* 2000;23((Supl1)):73–82.
52. Zammit S, Allebeck P, Dalman C, Lundberg I, Hemmingsson T, Owen MJ, et al. Paternal age and risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2003 Nov;183:405–8.
53. Sipos A, Rasmussen F, Harrison G, Tynelius P, Lewis G, Leon DA, et al. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ.* 2004 Nov 6;329(7474):1070.
54. Tsuchiya KJ, Takagai S, Kawai M, Matsumoto H, Nakamura K, Minabe Y, et al. Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population. *Schizophr Res.* 2005 Jul 15;76(2-3):337–42.
55. Perrin MC, Brown AS, Malaspina D. Aberrant epigenetic regulation could explain the relationship of paternal age to schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007 Nov;33(6):1270–3.
56. LN R, Roderick R, Huntington F, Álvarez Y. Thompson & Thompson: genética en medicina. 5th ed. Madrid: Elsevier España; 2004.
57. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Chromosomal mosaicism goes global. *Mol Cytogenet.* 2008 Jan;1:26.
58. Youssoufian H, Pyeritz RE. Mechanisms and consequences of somatic mosaicism in humans. *Nat Rev Genet.* 2002 Oct;3(10):748–58.
59. Touriño R, Inglott R, Baena E, Fernández J, Álvarez CA. Guía de intervención familiar en la esquizofrenia. 2nd ed. Barcelona: Glosa; 2007.
60. Ballon JS, Kaur T, Marks II, Cadenhead KS. Social functioning in young people at risk for schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2007 May 30;151(1-2):29–35.
61. Perú Instituto de Defensa Legal, Centro de Estudios y Promoción del Desarrollo. Personal militar en situación de vulnerabilidad en el Perú. Lima: IDL-DESCO; 2009.
62. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Kaplan Z, Caspi A, Yasvizky R, et al. Self-reported drug abuse in male adolescents with behavioral disturbances, and follow-up for future schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2003 Sep 15;54(6):655–60.
63. van Nimwegen L, de Haan L, van Beveren N, van den Brink W, Linszen D. Adolescence, schizophrenia and drug abuse: a window of vulnerability. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2005 Jan;(427):35–42.

