

Factores ambientales y genéticos asociados a la esquizofrenia paranoide en el área de salud "28 de septiembre"

Environmental and genetic factors associated to paranoid schizophrenia in "28 de septiembre" health area

MSc. Antonio César Núñez Copo^I; MSc. Carmen Frómata Montoya^{II}; MSc. Dulce Hechavarria Estenoz^{II}

^ICentro Municipal de Genética Médica. Santiago de Cuba. Cuba.

^{II}Centro Provincial de Genética Médica. Santiago de Cuba. Cuba.

RESUMEN

Introducción: la esquizofrenia es una enfermedad con una marcada expresividad variable, que sugiere la existencia de factores etiológicos y procesos fisiopatológicos heterogéneos y donde se considera cada vez más la hipótesis de la interacción gen-ambiente como su principal modo de transmisión.

Objetivo: determinar los posibles factores ambientales y genéticos asociados con en el debut de la esquizofrenia.

Método: se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles en el área de salud "28 de Septiembre" del municipio Santiago de Cuba, durante el cuatrimestre enero-abril de 2011, que incluyó 40 casos con diagnóstico de esquizofrenia paranoide seleccionados mediante muestreo aleatorio estratificado por sexo y a 80 controles sin este diagnóstico. Se aplicó la prueba de chi cuadrado, se calculó la oportunidad relativa (*odds ratio*) y el intervalo de confianza.

Resultados: el estado civil soltero resultó significativo al debut y en tres cuartas partes de los casos se constató algún acontecimiento estresante al inicio de la misma. 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, más significativo en el grupo de los casos, lo que explica la agregación familiar de la afección más frecuentemente en las personas que padecen la enfermedad.

Conclusiones: existió asociación de los antecedentes familiares de la enfermedad en los pacientes con esquizofrenia paranoide; hubo mayor porcentaje de personas afectadas en familiares de primer grado en ambos grupos; se observó agregación

familiar de la enfermedad; los antecedentes prenatales aumentaron el riesgo de la enfermedad y los patrones premórbidos desde la niñez resultaron altamente significativos.

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

ABSTRACT

Background: schizophrenia is an illness that is marked by a variable expressiveness which suggests the existence of heterogeneous etiological factors and physiopathological processes. A hypothesis of gene-environment interaction is being considered as its main way of transmission.

Objective: to determine the possible environment and genetic factors associated with the illness onset.

Methods: it carried out an analytical-observational study of cases and controls on the area "28 de Septiembre" of Santiago de Cuba during the four month period of January-April of 2011. It included 40 patients with a diagnosis of paranoid schizophrenia recorded on the Psychiatrist service selected randomly stratified by sex, as well as 80 controls without this diagnosis to determine the possible environmental and genetic factors that could have influenced on the appearance of the disease. Chi square test was applied and the relative opportunity (odds ratio) by trust interval.

Results: the civil status of single resulted significant at the appearing and three quarters of the cases studied presented a stressing event at the beginning of the disease. There was an association of the familiar antecedents of the affection in the cases. It was recorded a greater percentage affected persons in familiar of first degree in both groups difference that resulted to be more significant on the cases. It was also observed familiar addition of the affection more frequent on the cases than of the control.

Conclusions: it was demonstrated that there is an association of the family antecedents of the illness in all the cases. There was more percent of affected people in first degree families in both groups. Family illness aggregation was observed. Prenatal antecedents increase the risk and pre-morbid patterns since childhood were highly significant.

Key word: paranoid schizophrenia, genetic and not genetic factors, familiar antecedents, familiar aggregations.

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.¹

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.^{2,3}

Además de la heterogeneidad de los síntomas, las características clínicas, los correlatos neuroanatómicos, la evolución y pronósticos variables, así como las respuestas a los tratamientos, la esquizofrenia muestra una cierta prevalencia hereditaria poligénica combinada con varios factores socioambientales adversos en su expresión, avalado esto por diferentes estudios, en los cuales se registra una mayor frecuencia de personas esquizofrénicas entre los familiares de los pacientes afectados por el trastorno que en la población general, pero sin un patrón evidente de transmisión en la que la detección de los genes implicados constituye todavía un problema de investigación.²⁻⁵

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 dicha prevalencia es de 1,2 %, con un estimado de 380 000 pacientes diagnosticados con esquizofrenia.^{4,6}

Motivados por la acción discapacitante de la esquizofrenia paranoide, nos propusimos realizar este trabajo con el objetivo de determinar los posibles factores ambientales y genéticos asociados con el debut de dicha enfermedad.

MÉTODOS

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", perteneciente a la provincia de Santiago de Cuba, durante el período de enero a abril del año 2011.

Mediante un muestreo aleatorio estratificado por sexo, se seleccionaron 40 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia paranoide, de ellos 20 de cada sexo, que fueron incluidos en el grupo de los casos, mientras que por apareamiento (2 x 1), se escogieron 80 individuos que no tenían diagnóstico ni manifestaciones de esquizofrenia, los cuales constituyeron el grupo de control. Ambos grupos tenían en común el sexo, la edad y las condiciones socioambientales dentro de la misma comunidad.

Los participantes en el estudio seleccionados fueron visitados en sus hogares, donde se les explicó el propósito de nuestra investigación para así obtener su consentimiento informado y aplicarles una entrevista semiestructurada para evaluar los posibles factores de riesgo no genéticos asociados con el origen de la enfermedad.

Se estudiaron las siguientes variables epidemiológicas:

Género, estado civil, presencia de algún acontecimiento estresante relacionado con el inicio de la afección (divorcio, problemas personales, laborales, entre otros de forma abierta) aplicado al grupo de los casos.

De igual modo se consideraron los antecedentes obstétricos, aplicados en los grupos de los casos y los controles: entre lo prenatales (la malnutrición materna, el estrés intenso y enfermedades virales durante la gestación); entre los perinatales (parto eutócico transpélvico, instrumentado, por cesárea, hipoxia fetal crónica y/o conflicto

Rh); y entre los postnatales (aislamiento o agresividad durante la infancia y la inadaptabilidad escolar).

Con vistas a identificar los factores genéticos en los integrantes de la casuística se analizó el antecedente familiar de esquizofrenia cuando uno o más 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 que 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, donde se aplicó el porcentaje como medida de frecuencia relativa.

También se calculó el Ji cuadrado, con un nivel de significación de 0,05 y el intervalo de confianza (IC) con 95 % de confiabilidad, para saber 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 estudiados más de la mitad de ellos, 26 (65 %) eran solteros al inicio de la enfermedad, particularmente los hombres, con un total de 17 (85 %), hallazgo que resultó ser estadísticamente significativo ($p < 0,05$), *OR de 3,45*; IC= 1,25 a 9,66.

En el 60 % de los casos la edad de debut de la enfermedad, como la promedio, resultó ser un dato no significativo ($p > 0,05$), tampoco encontramos diferencias entre géneros.

Un total de 29 pacientes del grupo casos (72,5 %) 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 antecedente familiar de esquizofrenia estuvo presente en el 90 % de los casos, para un *OR de 39,0*, lo cual expresa la cantidad de veces que pudieron tener los casos de padecer la enfermedad con relación a los controles, con un IC= 10,91 hasta 153,7 y un nivel de significación de $p < 0,05$. Es decir que el riesgo de tener un familiar afectado resultó mayor en el grupo de los casos que en el grupo de los controles.

La agregación familiar se evidencia en la tabla 1, al identificar que los casos tienen 4 veces más probabilidad de padecer la enfermedad cuando se tiene un familiar de primera línea afectado, lo que demuestra la posible influencia del factor genético en el desarrollo de la esquizofrenia paranoide.

Tabla 1. Agregación familiar en ambos grupos

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

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

En la tabla 2 es posible comprobar que mientras más cercano sea el grado de parentesco del familiar con el caso, será mayor la probabilidad 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	Grupo Casos		Grupo Controles	
	Afectados	%	Afectados	%
Primero	46	46,9	17	40,5
Segundo	33	33,7	14	33,3
Tercero	19	19,4	11	26,2
Total	98	100	42	100

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

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

Tabla 3. Antecedentes obstétricos prenatales en ambos grupos

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

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

Un último patrón premórbido preocupante es aquel que existió desde la niñez, como pudieron ser la agresividad mal manejada, impulsividad, negativismo e inadaptación escolar; factores estos considerados como postnatales 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 del 95 % entre 14,37 y 203,57, lo cual resulta altamente significativo ($p < 0,01$) y nos indujo a pensar que este pudiera ser un factor que tiende a confundir, por lo que se estratificó con el antecedente familiar de esquizofrenia y sin él. (Tabla 4)

Tabla 4. Antecedentes postnatales en ambos grupos

Antecedentes Postnatales	Grupo Casos		Grupo Controles	
	No.	%	No.	%
Sí	31	77,5	5	6,2
No	9	22,5	75	93,8
Total	40	100	80	100

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

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

DISCUSIÓN

Se considera que debido a la enfermedad, la cual lleva a dificultades 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.^{7,8} En cuanto al estado civil, se nota que en las personas que ingresan por primera vez a los hospitales con el diagnóstico de esquizofrenia paranoide, existe un alto porcentaje de solteros, separados, divorciados o viudos,⁸ lo cual quedó demostrado en nuestro estudio, 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 existe diferencia cuantitativa entre uno y otro sexo respecto al diagnóstico de esquizofrenia, al hallarse afectados con la misma frecuencia; pero sí se establece la edad de comienzo de la misma, comprendida entre los 15 y 45 años, con cierta diferencia en el hombre (entre 15 y 25 años) que en la mujer (entre 25 y 35 años), y un comienzo de forma asolapado en uno y otro, pero más leve en las féminas.^{2,5,9}

Lo anterior se constató por nosotros 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 uno y otro sexo, acorde con lo expuesto en la literatura consultada.

La edad promedio al comienzo de la misma no resultó significativa ni tuvo valor diagnóstico, pues solo existió relación entre la edad de comienzo temprano con respecto a la evolución posterior de los cuadros de esquizofrenia y la respuesta al tratamiento.⁶ En otro estudio sociodemográfico tampoco se encontró como resultado significativo.¹⁰

Hasta el momento no se ha podido evaluar especificidad entre una noxa ambiental y el desarrollo de la esquizofrenia desde el punto de vista científico, 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.^{3, 5}

Estuvieron presentes ciertas condiciones psicosociales o factores estresantes (mas de uno) en el período de debut de la enfermedad en un elevado porcentaje de los casos, pero no quedaron evidenciadas estas causas como definitivas y más bien se corroboró lo planteado sobre la actuación de factores estresantes ambientales en el desencadenamiento de la enfermedad en individuos con labilidad genética para la misma, al tener antecedentes familiares positivos de esquizofrenia.¹¹

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.^{2, 3, 10}

En nuestro estudio el riesgo de recurrencia resultó ser de 39 veces más para los familiares de los casos sobre el de los controles para desarrollar la patología 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.^{2, 3}

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 % para los que tienen dos parientes esquizofrénicos, incrementándose la incidencia hasta un 47 % en gemelos monocigóticos (MZ).^{3, 4, 12, 13}

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.¹²

La posible influencia del factor genético en el desarrollo de la enfermedad se representó en la tabla 1 a través de la agregación familiar de la esquizofrenia en ambos grupos, donde los familiares de los casos tuvieron 4 veces más posibilidades de padecerla que los familiares de los controles cuando tuvieron un familiar afectado. Cuestión esta que se debe investigar en futuros estudios.

Lo antes expuesto quedó evidenciado en nuestra investigación con una diferencia del 6 % entre los familiares de primer grado de ambos grupos. Martín Reyes M y col., informaron 41,33 % de agregación familiar en su estudio¹⁰ y una heredabilidad de la esquizofrenia aproximada de 80 % Giugni M. et al.¹² En otros estudios la agregación familiar de la enfermedad no fue convincente, sin embargo, dada su compleja naturaleza, la forma de herencia aún sigue sin aclararse definitivamente a pesar de las numerosas evidencias que apoyan la existencia de un componente genético de susceptibilidad.²

Los estudios realizados 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.^{3, 14,15}

De ahí que el interés actual de las investigaciones se centre en posibles factores de riesgos prenatales y perinatales que agreden 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.¹⁴⁻¹⁶

Como revela nuestro estudio, los antecedentes prenatales desfavorables durante el embarazo aumentaron el riesgo de padecer o desarrollar la enfermedad, al resultar estos significativos, no siendo así los perinatales.

Por otro lado Parra S. y colaboradores en un estudio clínico comparativo no encontraron asociación entre el antecedente obstétrico desfavorable y el antecedente familiar de esquizofrenia.¹⁷

Ciertas experiencias vividas durante la infancia, incluyendo el abuso o traumatismos, también han sido implicadas como factores de riesgo de un diagnóstico de esquizofrenia más tarde en la vida.⁵ Mientras tanto, otras investigaciones realizadas establecieron que aproximadamente dos tercios de pacientes con esquizofrenia han sufrido abusos físicos y/o sexuales durante la infancia.^{18,19}

Los efectos de los antecedentes postnatales, como patrón premórbido preocupante, fueron expresivos de que no constituyen un factor confusor y que se tiene más posibilidad de desarrollar la enfermedad cuando están presentes los mismos conjuntamente con el antecedente familiar de la misma.

Con lo antes expuesto queda claro que se hace necesaria la elaboración de una estrategia de prevención con base poblacional, para dicha enfermedad en la Atención Primaria de Salud, basada en los elementos básicos del asesoramiento para modificar los factores de riesgo socio-ambientales conocidos en individuos con predisposición genética para la misma.

CONCLUSIONES

El estado civil soltero resultó ser significativo al debut de la enfermedad así como los factores estresantes, se demostró que existe asociación de los antecedentes familiares de la enfermedad en los casos donde hubo mayor porcentaje de personas afectadas en familiares de primer grado; aunque se observó agregación familiar de la enfermedad, esto no significa que solamente hubo participación de los factores genéticos. Los antecedentes prenatales aumentan el riesgo de la enfermedad y los patrones premórbidos desde la niñez resultaron altamente significativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lantigua Cruz A. Introducción a la Genética Médica. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2006.p. 204 -14.
2. Guizar Vázquez JJ. Genética clínica. 3 ed. México: Editorial El Manual Moderno; 2003.p. 251-7.
3. Martínez JA, Cuesta MJ, Peralta V. Etiología de la esquizofrenia: interacción genes-ambiente. Anales. 2005 [citado 23 diciembre 2010]; 20(2). Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol20/n2/revis2a.html>
4. 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*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.p. 28.
5. Moreno Cidoncha E. Esquizofrenia. [citado 23 diciembre 2010]. Disponible en: <http://www.psicologia-online.com/colaboradores/esther/esquizofrenia1/>
6. Sotolongo García Y, Oscar Menéndez JR, Valdés Mier MA, Campos Zamora M , Turró Mármol CM. Esquizofrenia, historia, impacto socioeconómico y atención primaria de salud. Rev Cubana Med Milit. 2004 [citado 23 diciembre 2010]; 33 (2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol33_2_04/mil08204.htm .
7. Servat PM, Lehmann SY, Harari AK, Gajardo IL, Eva CP. Evaluación neuropsicológica en esquizofrenia. Rev. chil. neuro-psiquiatr. 2005 [citado 23 diciembre 2010]; 43 (3): 210-6. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-92272005000300005&script=sci_arttext .
8. Zoch CE. Esquizofrenia: Temas en psiquiatría. Capítulo VI. Hospital Nacional Psiquiátrico, Costa Rica [citado 23 diciembre 2010]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/poblacion/esquizofrenia.htm> .
9. Martín García-Sánchez J C. Guía práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental. Murcia. 2009 [citado 22 abril 2011]. p 11-2. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_443_Esquizofrenia_Murcia.pdf
10. 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- 7.
11. Harrison PJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*. 2003 [citado 23 diciembre 2010]; 361 (9355): .417-9. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Esquizofrenia>
12. Giugni M, Bordones DI, Malave B, Grimón B, Monquet F, Joseph M. Herramienta de rehabilitación cognitiva en pacientes con esquizofrenia. Univ Cien Tecnol. 2009 [citado 19 de mayo de 2011]; 13(50):51-8. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/uct/v13n50/art07.pdf> .
13. Owen M, O'Donovan M, Gotesman I. Psychiatric Genetics and Genomics. Oxford: University Press; 2003. p. 247-66.

14. Moreno JL, Kurita M, Holloway T, Lopez J, Cadagan R, Martínez Sobrido L, et al. Maternal influenza viral infection causes schizophrenia-like alterations of 5-HT_{1A} and mGluR5 receptors in the adult offspring. *J Neurosci*. 2011 [citado 23 diciembre 2010]; 31(5): 1863-72. Disponible en: <http://portal.revistas.bvs.br/Transf.php?>
15. Mesa Castillo S, Gómez Barry H, González Núñez L. Presencia del virus en el Sistema Nervioso Central en fetos de madres esquizofrénicas: estudio con microscopía electrónica en el segundo trimestre de embarazo. *Rev Hosp Psiquiátrico de la Habana*. 2007 [citado 23 diciembre 2010]; 4(3). Disponible en: <http://www.revistahph.sld.cu/hph0307/hph030207.html>
16. Brown AS. Infección prenatal como factor de riesgo para la esquizofrenia. *Esquizofrenia Boletín* 32; 2006: 200-2.
17. Parra S, Crivillés S, Acebillo E, Soto JM, Santos T, Peláez R, et al. Esquizofrenia familiar y esporádica: un estudio clínico comparativo. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna*. 2005; 32(4): 174-8.
18. 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.
19. Are child abuse and schizophrenia linked?. *New scientist*. 2006 [citado 20 abril 2011]; 190(2556). Disponible en: <http://www.newscientist.com/article/dn9351-are-child-abuse-and-schizophrenia-linked.html>.

Recibido: 2 de enero de 2013.
Aprobado: 14 de febrero de 2013.

MSc. Antonio César Núñez Copo. Centro Municipal de Genética Médica. Email: Copo68@medired.scu.sld.cu