

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ASESORADO POR: DRA. AMY CASTRO DE REYES

**AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LAS CAUSAS GENÉTICAS DE
LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS DE AMERICA Y EUROPA DE 1990-
2013.**



INTEGRANTES

AMEZQUITA MORAZAN, CHRISTOPHER

GOMEZ REYES, CATERIN LUCIA

TERRONES GONZALEZ, JUAN MANUEL

HUINAC PEREZ, KATERYN MICHELLE

CHOCON CHETE, LUIS CARLOS

RAMOS PINEDA, MISELIN ROSARIO

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, 25 DE SEPTIEMBRE DEL 2013

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno mental que dificulta al individuo diferenciar la realidad y fantasía. Según sus características se puede identificar distintos tipos de Esquizofrenia (paranoide, catatónica, desorganizada e indiferenciada) y los tipos de síntomas según su gravedad (positivos y negativos). Las causas de la esquizofrenia según hipótesis pueden ser por diversos factores, por ejemplo biológico, psicosociales, ambientales y genéticos. Por falta de conocimiento de las causas genéticas dentro de la población propensa a padecer de Esquizofrenia, al criterio de los investigadores la presente investigación tuvo como objetivo general informar los avances en el conocimiento sobre las causas genéticas de la esquizofrenia, en adultos de América y Europa, en los últimos 23 años; y los objetivos específicos, el determinar cuáles son los factores genéticos que causan la esquizofrenia e identificar cuál es la población más propensa a padecer esquizofrenia en América y Europa. La metodología utilizada fue la recopilación de información verídica. Dentro de la monografía se expuso los siguientes avances: la heredabilidad de la esquizofrenia, La esquizofrenia, un trastorno de etiología poligénica, Consorcio de genética sobre la esquizofrenia y el ErbB4. Se pudo concluir que la causa genética de la Esquizofrenia es poligénica ya que todas las teorías expuestas se refieren a distintos genes afectados. Se identificó que las personas que son más susceptibles a padecer esquizofrenia son aquellas en las que no importando género se encuentran expuestos a diversos factores aumentando las posibilidades de desarrollar la enfermedad.

Palabras clave: esquizofrenia, desorden mental, avances, causas genéticas, población propensa, poligénico, Proyectos Genoma Humano, genes.

INDICE

INTRODUCCION	1
Capítulo I	4
CONCEPTOS BASICOS SOBRE ESQUIZOFRENIA	
A. Tipos de Esquizofrenia	4
1. Paranoide	4
2. Desorganizada	4
3. Catatónica	5
4. Indiferenciada	5
B. Síntomas	5
1. Los Síntomas Positivos	5
2. Los Síntomas Negativos	5
C. Causas	6
D. Tratamientos	6
E. Epidemiología	6
Capítulo II	8
ANTECEDENTES SOBRE ESQUIZOFRENIA	

Capítulo III	11
ETIOLOGIA DE LA ESQUIZOFRENIA	
A. Factores Ambientales	11
B. Factores Psicosociales	12
C. Factores Biológicos	13
1. La Teoría Dopaminérgica	13
2. Daño Cerebral	13
D. Factores Genéticos	14
1. Heredabilidad de la Esquizofrenia	15
2. La esquizofrenia, un trastorno de etiología poligénica	15
3. Consorcio de genética sobre la esquizofrenia	16
4. La interacción de factores externos, influyen la genética del Esquizofrénico	17
5. ErbB4, Interneuronas corticales y esquizofrenia	18
6. Otros genes implicados en la esquizofrenia	19
CONCLUSIONES	20
RECOMENDACIONES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	23
APENDICES	27
ANEXOS	28

INDICE DE TABLAS

Tabla No. 1	
Polimorfismos de nucleótido único en los alelos	33
Tabla No. 2	
Riesgo familiar para el desarrollo de esquizofrenia (Kandel, 1995)	34
Tabla No. 3	
Genes potenciales en la esquizofrenia	35

INDICE DE FIGURAS

Figura No. 1	
Factores de riesgo de la esquizofrenia	30
Figura No. 2	
Comparación de un sector selecto, estableciendo factores de riesgo en la esquizofrenia.	31
Figura No. 3	
Comparación entre un cerebro normal y otro con alteraciones morfológicas de un paciente con esquizofrenia.	32

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental, en el que los individuos no logran distinguir entre lo que es real e irreal en su entorno, de tal forma que su percepción de la realidad se encuentra distorsionada, como señala David B. Merrill, Profesor Clínico asistente de Psiquiatría, de Columbia University Medical Center, New York. Algunos de los síntomas para identificar la enfermedad son las alucinaciones, el delirio, trastornos de los pensamientos y estado emocional de la persona, y se pueden clasificar como positivos y negativos, como afirma el Dr. Felipe Ortuño, del Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, de la Clínica Universidad de Navarra. Además, dependiendo de los síntomas, la esquizofrenia puede ser de varios tipos, siendo los más comunes: catatónica, paranoica, desorganizada e indiferenciada.

Se han propuesto varias hipótesis, que buscan explicar las causas de la esquizofrenia, como la hipótesis dopaminérgica, que explica que los esquizofrénicos presentan elevados niveles de dopamina a nivel cerebral, dando como resultado, un comportamiento anormal o alterado. Además, otras hipótesis apuntan a factores psicosociales como los causantes de esquizofrenia en personas adultas. Pero la hipótesis génica, es la que mayor auge ha tenido últimamente, a partir del Proyecto Genoma Humano, que abrió el camino hacia el entendimiento de los genes que tienen un papel fundamental en el padecimiento de la esquizofrenia.

A criterio y a opinión de los investigadores se considera que existe falta de conocimiento de las causas genéticas de la esquizofrenia en la población propensa a padecerla, por tanto se ha decidido desarrollar los siguientes objetivos:

Objetivo General

1. Informar cuáles son los avances en el conocimiento sobre las causas genéticas de la esquizofrenia, en adultos de América y Europa, en los últimos 23 años.

Objetivos Específicos

2. Determinar cuáles son los factores genéticos que causan la esquizofrenia.
3. Identificar cuál es la población más propensa a padecer esquizofrenia en América y Europa.

Dentro de la investigación se desea determinar los factores genéticos, es decir, cuáles son los genes específicos que están relacionados en el padecimiento de la esquizofrenia y cuál es su efecto en la salud del enfermo. Es necesario tener conocimiento sobre cómo los genes juegan un papel crucial en la esquizofrenia, para poder brindar información a los pacientes, o bien a la población en general, y se puedan tomar medidas para cambiar factores de riesgo tales como el ambiente familiar, el estrés, las condiciones perinatales, pero principalmente, tener conocimiento de la historia familiar y mantener un nivel óptimo de bienestar mental.

En el presente trabajo, se distinguen tres capítulos, describiéndose en cada uno, elementos esenciales y relevantes respecto al tema; los capítulos son los siguientes:

Capítulo I: Conceptos Básicos sobre Esquizofrenia

En éste capítulo se describen conceptos necesarios para que el lector tenga mayor comprensión sobre la esquizofrenia y para la presentación de los avances sobre la misma, en capítulos posteriores.

Capítulo II: Antecedentes sobre la Esquizofrenia

En éste capítulo se presenta un bosquejo de investigaciones anteriores, cuando se comenzaban a realizar las primeras descripciones sobre la esquizofrenia.

Capítulo III: Etiología de la Esquizofrenia

Aunque antes de los 90's ya habían indicios de un origen génico de la esquizofrenia, no es hasta el inicio del *Proyecto Genoma Humano*, en 1990, cuando se comienzan a realizar valiosos aportes sobre genes candidatos y posibles causantes de la

esquizofrenia. En éste capítulo se describen las investigaciones más relevantes respecto a lo susodicho.

Se espera que el lector se agrade y satisfaga de la información proporcionada dentro de la monografía e igualmente que le sea de utilidad para proseguir con investigaciones, ya que puede tener la confianza de las referencias bibliográficas utilizadas.

CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un desorden o alteración mental compleja, que dificulta que las personas que la padecen, puedan establecer diferencias entre lo que es real e irreal a su alrededor, como lo describe David B. Merrill, Profesor Clínico asistente de Psiquiatría, de Columbia University Medical Center, New York. (1) Afecta a un porcentaje muy reducido de la población entre 0.5-0.7% como lo indicó en 1992 la National Comorbidity Survey (como se verá más adelante) y puede incapacitar a los afectados para realizar sus labores y desarrollo social. (2)

A. Tipos de esquizofrenia

Es común escuchar sobre la esquizofrenia, pero ésta comprende un conjunto de trastornos esquizofrénicos, que se clasifican según los síntomas; el tipo que comúnmente se presenta es el paranoide, aunque existen otros tipos, cabe mencionar algunos:

1. Paranoide. Como indica Nicolás A. Hernández, en su *Manual de Psicoterapia cognitivo-conductual para trastornos de la salud*, (3) es el tipo más común, identificado por los síntomas generales de la esquizofrenia como delirios o alucinaciones auditivas en el contexto; estos delirios son especialmente de persecución o de grandeza, que junto a la ira y la desesperación constituyen conductas violentas.
2. Desorganizada. En este tipo, se presentan alteraciones en la conducta del individuo, ya que hay desorientación hacia un objeto. El lenguaje se encuentra desorganizado y con afecto inapropiado. La esquizofrenia desorganizada, suele encontrarse en individuos con una personalidad pre mórbido empobrecido que se inicia precozmente, como se describe en Psiquiatría, de Meneghello J. (4)

3. Catatónica. Este tipo de esquizofrenia se caracteriza por la inmovilidad de la persona (catalepsia), postura rígida y una reacción negativa a cualquier intento de moverlos de su estado de inercia, además de adopción de muecas extrañas en su rostro y en ocasiones no se ve influenciado por alguna manifestación externa, como señalan P. Roselló y T. De Vicente M, en la revista *Psiquiatría Biológica* (5)
4. Indiferenciada. Es la clasificación que se le suele dar a aquel tipo de esquizofrenia, que presenta varios síntomas generales de la misma, como los delirios, alucinaciones o incoherencias, pero no son específicos para los tipos mencionados anteriormente, según Morris C, Maisto A, en el libro *Psicología*. (6)

B. Síntomas

Dada la sintomatología de la esquizofrenia, se puede distinguir entre los síntomas positivos y negativos, pero la terminología no es muy afortunada, ya que ningún síntoma de la enfermedad puede ser considerado positivo, el concepto que da base a esta distinción es el grado y el área psicológica que afecta la esquizofrenia, como se describe en *Psiquiatría*, de Meneghello J. (4)

1. Los síntomas positivos. Se presentan en episodios agudos, y disminuyen o desaparecen en períodos interepisódicos (7); algunos de estos síntomas son las alucinaciones, el delirio y los trastornos formales del pensamiento. (4)

Según el Dr. Felipe Ortuño, del Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, de la Clínica Universidad de Navarra, los síntomas positivos son aquellas manifestaciones anormales que experimentan o hacen los pacientes, como los delirios o alucinaciones. (8)

2. Los síntomas negativos. Son los reflejos de una pérdida total de las funciones mentales normales de una persona con esquizofrenia (3), se presentan tanto en el episodio como en el período interepisódico, siendo más notable en éste último (7), entre los síntomas están los aplanamientos afectivos, la alogia, apatía, anhedonia y el déficit de la atención por parte de la persona, según Meneghello J, en *Psiquiatría* (4)

Estos síntomas, hacen pensar que el individuo está perdiendo sus capacidades cognitivas como pensar o sentir, o bien, realizar ciertas actividades con normalidad, como afirma el Dr. Ortuño. (8)

C. Causas

Aunque los primeros indicios del conocimiento de una mente dividida o enfermedad mental, se dieron en Grecia antigua, y que además, llevó a la hoguera a muchas personas por ser consideradas poseídas por el demonio, durante la edad media (9); no fue hasta 1860, cuando se realizó la primera descripción de una enfermedad degenerativa llamada “*demenccce precoce*” por Benedict Morel (7), a partir de éste hecho, se marca el inicio de un conjunto vasto de investigaciones, en busca de la comprensión de la esquizofrenia, término acuñado por Bleuler, un psiquiatra suizo. (10)

Uno de los temas más intrigantes de la esquizofrenia ha sido las causas, aunque actualmente con el avance de la tecnología, y por tanto de la ciencia, se han logrado dar pasos agigantados en el conocimiento de las mismas, principalmente en lo que respecta al campo de la genética.

Se presentarán los avances y propuestas de la etiología de la esquizofrenia en el capítulo III.

D. Tratamientos.

Desde las primeras descripciones de pacientes con esquizofrenia, se han utilizado diversos tratamientos, algunos vigentes hoy en día: Tratamiento farmacológico, electro-convulsión y psicosocial. Para ampliar más, véase *APÉNDICE A*.

E. Epidemiología

A partir de un estudio piloto sobre la esquizofrenia, realizado por la OMS en 1968 y presentado en 1973, se aceptaba que la frecuencia de la esquizofrenia era de 1% en la población. Sin embargo, estudios más recientes como el de National

Comorbidity Survey de Estados Unidos (1992), refieren que la cifra es menor, entre 0.5 y 0.7%, en los individuos de 15 y 54 años. (7)

La prevalencia mundial oscila entre 0.9 a 3.8 casos por 1000 habitantes y la incidencia varía de 0.16 y 0.28 por 1000 habitantes. Se determinó que la prevalencia es similar a nivel mundial, evidenciando la vulnerabilidad heredada de la enfermedad, a pesar de la variabilidad cultural, socioeconómica y étnica, como indican Hernán V, William R, Jaime B, et al; en *Fundamentos de Medicina: Psiquiatría*. (11)

Hay que resaltar que en estudios realizados en México, como el de Survey en Estados Unidos, indican que no hay una diferencia significativa respecto a la relación del género y la esquizofrenia, sin embargo, un hallazgo muy frecuente en los estudios del surgimiento de la esquizofrenia, es que la misma se manifiesta más temprana en hombres que en mujeres. La edad de inicio en los hombres es de 15 y 25 años, pero en las mujeres es de 25 y 35 años, como se señala en el *Manual Específico de Esquizofrenia, México* (7), teniendo el hombre peores períodos psicóticos que las mujeres.

Hace unos años, existía la creencia que la esquizofrenia se presentaba de forma igual en países desarrollados y subdesarrollados, no obstante, actualmente estas cifras han ido en decremento en las sociedades industrializadas, pero la porción de los habitantes que la padecen, suelen pertenecer a una clase socioeconómica baja.(7) Sin embargo, se ha identificado que la población de áreas industrializadas tiene mayor propensión de padecer esquizofrenia respecto a poblaciones de áreas rurales; la diferencia reside en la densidad poblacional y la migración, de manera que las áreas industrializadas y urbanas son más exigentes, afectando el bienestar mental y aumentando las probabilidades de padecer esquizofrenia de la población que presenta predisposición genética. (11)

ANTECEDENTES SOBRE LA ESQUIZOFRENIA

Las primeras descripciones e intentos en entender la esquizofrenia, se realizaron casi paralelas al surgimiento de la psiquiatría; cabe destacar algunos científicos en elaborarlas: Emil Kraepelin, Eugen Bleuler, Benedict A. Morel y Karl Ludwig Kahlbaum, pero también han colaborado otros científicos tales como Adolf Meyer, Harry Stack Sullivan, Gabriel Langfeldt, Kurt Schneider y Karl Jasper. (12)

Emil Kraepelin y Eugen Bleuler son dos figuras claves en la historia de la esquizofrenia. (13)

En 1860 Benedict Morel utilizó por primera vez el término de *demencia precoz* como resultado de un caso clínico, en donde un joven presentaba deficiencias en sus facultades psíquicas y memoria a corto plazo, después de vivir una niñez prodigiosa. El joven presentaba el antecedente de una madre que había sufrido cuadros psicóticos. Morel consideró que era una consecuencia heredobiológica degenerativa y llamó al estado del paciente como *demence precoce*. (7)

En 1871 Hecker describió la hefebrenia, distinguiéndola de la demence precoce. Definió que los rasgos característicos de la hefebrenia eran su aparición ligada a la pubertad, aparición cambiante (melancolía, manía y confusión), la rápida evolución del padecimiento que termina en un debilitamiento psíquico y una forma característica del deterioro terminal. (7)

En 1874 Kahlbaum aisló o describió la catatonia, estableciendo tres síntomas que describían la enfermedad: la melancolía, que representa la última consecuencia de un contacto prolongado con circunstancias penosas, la manía y el estado estuporoso asociado a flexibilidad cética. Kahlbaum supuso que la catatonia era el síntoma de una enfermedad de la estructura cerebral. (7) El trabajo realizado por Kahlbaum lo llevó a

cabo presentando 26 casos, en los que no pretendía describir una nueva enfermedad sino elucidar los límites clínicos de la *melancholia attonita*, sin embargo, otrora se determinó que solo diez casos eran de catatonía. (10)

En 1899 Kraepelin relacionó los tres desórdenes descritos: la hefebrenia, la catatonía y la paranoide, al igual que Morel, los denominó *dementia praecox*. (12) Hizo una descripción extraordinaria de los rasgos clínicos y se opuso siempre a cualquier teoría que intentara explicar la conducta del paciente desde un punto de vista psicológico. (7)

En 1911 Bleuler consideró que el trastorno de base era un desplazamiento de la personalidad y un trastorno del pensamiento. Difirió de Kraepelin sobre la edad de inicio y la evolución del padecimiento al mencionar que este proceso podría detenerse en cualquier momento y desaparecer en gran parte. Clasificó los síntomas de la esquizofrenia en primarios (autismo, alteración de las asociaciones del pensamiento, ambivalencia y aplanamiento afectivo) y secundarios (alucinaciones e ideas delirantes). Planteó que los síntomas primarios se relacionaban con causas orgánicas, mientras que los síntomas secundarios eran atribuidos a las alteraciones psicológicas. (7) Fue Bleuler quien acuñó el término de *esquizofrenia* al conjunto de síntomas descritos por autores ulteriores que le llamaban demencia. La introducción de este neologismo, fue influenciado por la teoría psicodinámica y la asociacionista. (10)

Langfeldt quiso hacer una clasificación entre los pacientes y los dividió según los síntomas psicóticos mayores en dos grupos, los que sufrían realmente esquizofrenia y los que sufrían una psicosis esquizofreniforme. (13)

En 1959, Kurt Schneider para diferenciar la esquizofrenia de otras psicosis, jerarquizó los síntomas fundamentales y accesorios de Bleuler, en un conjunto de experiencias psicóticas, que llamó de *primer orden o rango*. A pesar que Scheneider trató de limitarse a lo clínico respecto a los síntomas de primer orden, no pudo negar que éstos tuvieran en común rasgos fenomenológicos, y que consistieran en una pérdida de los límites del yo; de manera que, añadió a los “*trastornos del yo*” el deterioro kraepeliniano y la desorganización bleuriana, constituyendo éstos uno de los pilares del concepto de esquizofrenia, vigente hoy día. (14)

En 1975 Strauss expuso que existían dos tipos diferentes de esquizofrénicos, los que presentaban sintomatología positiva (ideas delirantes y alucinaciones) y los que presentaban sintomatología negativa (aplanamiento afectivo, abulia, etc.). (7)

En 1980 Crow especificó los síntomas y dividió la enfermedad en dos. Organizó la información y propuso los tipos I y II de la esquizofrenia, donde el tipo I presenta predominio de los síntomas positivos, mientras que el tipo II predominio de los síntomas negativos. Años más tarde Andreasen según los estudios realizados por Crow propuso el tipo III, que mezclaba los tipos anteriores, por considerar que era la condición más frecuente que se observaba en la práctica. (7)

En los inicios de los noventa, con el surgimiento del *Proyecto Genoma Humano* (véase ANEXO 1) el camino de la psiquiatría cambió su rumbo, y junto a ella, la comprensión de las causas de la esquizofrenia. Dicho proyecto representó un logro colosal para la ciencia en general, que ha permitido determinar una diversidad de loci mutados, implicados en muchas patologías, dentro de ellas, la esquizofrenia.

ETIOLOGIA DE LA ESQUIZOFRENIA

El planteamiento de modelos hipotéticos, que intentan explicar las posibles causas de la esquizofrenia es muestra del ardua tarea de los científicos en su afán de conocer dichas causas, además, por medio de los modelos se trata de dar una perspectiva más amplia de ésta enfermedad mental. Los modelos se han basado en aspectos biológicos, genéticos, sociales, psicológicos, pero todos apuntan a dar una explicación más objetiva y precisa, aunque es muy debatido que haya sólo una causa. (Ver Figura No.1)

A. Factores ambientales

Los factores ambientales pueden influir con mayor frecuencia en los pacientes con esquizofrenia que en personas que no la tienen; se cree que el traumatismo obstétrico eleva el riesgo 4 o 6 veces de sufrir esquizofrenia. El trauma obstétrico en la mayoría de los casos conlleva a una hipoxia neonatal, que perjudica la formación del hipocampo y el tálamo, y durante el desarrollo postnatal se observa la manifestación de la sintomatología característica de la esquizofrenia, como se describe en el Manual Específico de Esquizofrenia, México. (7)

En un artículo sobre la *Etiología de la Esquizofrenia*, Pablo V, y Alan R, (15) indican que las complicaciones durante el parto, como la utilización de fórceps, están vinculadas a un desarrollo postnatal anormal, ya que pueden causar daños en el cráneo o encéfalo, que repercutirán en enfermedades mentales, como la esquizofrenia.

La infección viral prenatal es también una causa probable; entre los virus involucrados se encuentra el virus de la influenza y el de la citomegalovirus, las infecciones causadas por estos virus durante el desarrollo prenatal, aumentan el riesgo de sufrir esquizofrenia en comparación a un embarazo normal. También es

posible que la infección por el *virus bona*, pueda ser la causa de la esquizofrenia, puesto que se encuentra en casi el 45% de los esquizofrénicos, según el Dr. Marco Fernández Carral, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, del Hospital Central de Asturias, Oviedo. (16) La infección de éste virus suele suceder durante la etapa perinatal. Otros factores implicados, menos estudiados y determinados son la desnutrición prenatal, la incompatibilidad a RH o a grupos sanguíneo y la exposición a sustancias tóxicas en la etapa de gesta (7) (ver Figura No. 2)

B. Factores Psicosociales

Aunque los genes y sus implicaciones biológicas, junto a la interacción con el ambiente juegan un papel crucial en la esquizofrenia, se debe tomar en cuenta que el ser humano es un ser eminentemente social, (17) y no se le puede concebir como una entidad aislada. Es por ello importante resaltar que la sociedad y la estructura psíquica del individuo, son factores también importantes en el desarrollo de la esquizofrenia, ésta relación, genotipo-ambiente representa una base sólida respecto a posibles causas.

Según la hipótesis social, el estrés es un factor determinante en la esquizofrenia, y es más común en personas de un nivel socioeconómico bajo, que debido a la mala nutrición, pérdida de trabajo, malas condiciones de residencia y deficiente sanidad, están propensos a manifestar indicios psicóticos (16) que probablemente darán paso al desarrollo de esquizofrenia, como señala el Dr. Fernández Carral.

Según el estudio de Ronald Laing, la familia es una agente social causante de la esquizofrenia, ya que por medio de ciertas características como la atmósfera de la familia donde hace falta comunicación entre los miembros, (18) cuando los padres no son capaces de establecer una relación afectiva con el niño, ya sea por la ausencia del padre o el comportamiento sobreprotector de la madre, acompañado de actitudes de rechazo, agresividad, abuso, etc., (16) provocan un gran impacto en la psique del niño, que después de cierto tiempo, tendrá sus repercusiones, desarrollando conductas psicóticas, y al final, esquizofrenia.

Integrando los conceptos, según un modelo teórico (6) los factores genéticos predisponen a la esquizofrenia, y la interacción familiar y el estrés de la vida activan ésta predisposición.

C. Factores biológicos

En el ámbito biológico hay varias propuestas, aunque dentro de las más influyentes se encuentran la teoría dopaminérgica y el daño cerebral.

1. La teoría dopaminérgica

Hace 46 años, se propuso que los elevados niveles de dopamina a nivel cerebral, estaban relacionados con la esquizofrenia. En 1996, se comprobó dicha propuesta, puesto que a un grupo de pacientes psicóticos, se les administró dosis de anfetaminas, presentando liberación excesiva de dopamina, como expresan Di Forti, Lappin y Murray en *European Neuropsychopharmacology*. (19)

La desregulación de dopamina, está relacionada con la sintomatología negativa y cognitiva de la esquizofrenia. Se pudo observar el aumento de la expresión estriatal de los receptores D2, en los ratones con deterioro cognitivo de la memoria de trabajo y de la flexibilidad conductual; dicho hallazgo, nos guía a comprender a partir de una base molecular, el déficit cognitivo de los esquizofrénicos y los antipsicóticos para tratarlos. (19) Es decir, más que una elevada concentración de dopamina a nivel cerebral, la esquizofrenia se relaciona con la hipersensibilidad de los receptores D2 dopaminérgicos, según el Dr. Fernández Carral. (16)

2. Daño cerebral

Una de las teorías más populares sobre las causas de los síntomas negativos de la esquizofrenia, es en la que dichas causas son el resultado de algunos daños a la estructura del cerebro. Evidencias como el trabajo realizado por Richard H. Hall, Profesor de Ciencia de la información y Tecnología en *Missouri S&T's Psychology Department* muestra que los síntomas positivos son únicos de la esquizofrenia, pero los negativos, son similares con otros desórdenes

neurológicos, que resultan del daño cerebral. Además, muestran que el daño más importante en el cerebro de un esquizofrénico es el que se localiza en el córtex prefrontal. (20)

Otras investigaciones sugieren que patologías en varias áreas del encéfalo, están implicadas en el inicio de la esquizofrenia; algunas de estas investigaciones demuestran que los pacientes esquizofrénicos crónicos presentan ventrículos alargados, que son cámaras del cerebro que se llenan de líquido cerebroespinal; los investigadores creen que este crecimiento anormal de los ventrículos se debe a la degeneración de las neuronas alrededor de dichas cavidades, como se expresa en *Psicología*, de C. Morris y A. Maisto. (6) (ver Figura No.3)

D. Factores Genéticos

El conocimiento de los posibles factores genéticos involucrados en el padecimiento de la esquizofrenia aún son muy confusos, pero intentos realizados por varios investigadores han permitido comprender y ampliar más el concepto de esquizofrenia.

Dentro de los avances más destacados respecto a los factores genéticos, se encuentran aquellos que involucran a subtipos moleculares de receptores dopaminérgicos, y a la anticipación genética.

Se ha hablado anteriormente de la teoría dopaminérgica, en la que un aumento anormal de los niveles de dopamina, puede manifestarse en conductas esquizoides. Sin embargo, investigaciones más actuales apuntan que la *anticipación genética* juega un papel importante en el desarrollo de esquizofrenia, en la que una patología o trastorno se presenta de generación en generación, cada vez más precoz y grave, como lo indica el Dr. Aranzazu Fernández y Dr. Miguel González, del servicio Vasco de Salud. (21) La importancia de lo susodicho radica en la expansión de trinucleótidos (CTG/CAG), que trae como consecuencia la expansión del DNA; se ha observado dicha expansión en otros padecimientos como el síndrome del cromosoma X frágil, el distrofia miotónica, la atrofia muscular espinobulbar, etc. (21)

Es importante mencionar que hay otros estudios, de gran valor, que han aportado información valiosa para la comprensión holística sobre las causas genéticas de la esquizofrenia, sin aislar la importancia que tiene el ambiente y la sociedad en su desarrollo.

1. La heredabilidad de la esquizofrenia.

Una de las observaciones comunes del padecimiento de esquizofrenia es en la que ambos padres tienen esquizofrenia, que describe un mecanismo de transmisión genética, y el individuo homocigoto tiene una concordancia con la esquizofrenia del 40-50%, por el contrario, en los individuos dicigóticos, la concordancia es menor, de 6-10% como indican Pablo V. Gejman, Alan R. Sanders, miembros de *Center for Psychiatric Genetics*, en un artículo sobre “La etiología de la esquizofrenia”, en la revista SciELO. (15) En estudios similares, con gemelos, se determinó que si un *gemelo idéntico* desarrolla esquizofrenia, el otro, tiene 50% de probabilidades de padecerla; pero si un *gemelo fraterno* la padece, el otro gemelo sólo tendrá un 15% de probabilidades de desarrollarla, indicando que la herencia tiene un papel importante en la esquizofrenia. (22) Los riesgos de la heredabilidad varían con el grado de parentesco, por ejemplo, en la población general el riesgo es de 0.5-1%, pero el riesgo en familiares de primer grado el riesgo se incrementa de un 3.1 a 16.9%, según datos proporcionados por Hernán V, William R, et al; en *Fundamentos de Medicina: Psiquiatría*. (11) (obsérvese Tabla No.1)

2. La esquizofrenia, un trastorno de etiología poligénica.

El modo más probable de heredar la esquizofrenia es multigénico, y cada gen que está involucrado, tiene un papel mínimo, de tal forma que, fue necesario el análisis combinado de múltiples muestras clínicas y base de datos de GWAS (Genome Wide Association Study) para detectar señales genómicas individuales pequeñas, cuyo resultado, junto a un estudio epidemiológico fue un modelo poligénico de la esquizofrenia, en el que muchos loci en el genoma humano, con un efecto muy pequeño, incrementan el riesgo de la enfermedad en forma sustancial, que además explica una fracción de heredabilidad. (15)

Uno de los locus de gran susceptibilidad, es el localizado en el cromosoma 1p21.3, en cuya región se encuentra microARN 137, que es un regulador del desarrollo neural. Hay además otros cuatro loci, regulados por el microARN 137, susceptibles en la esquizofrenia, este hallazgo, indica que anomalías en la regulación del micro ARN 137 tiene repercusiones en el padecimiento de esquizofrenia. (15)

Hay evidencias que las variaciones de número de copia (CNV), como deleciones o inserciones cromosomales predisponen a la esquizofrenia, dichos cambios, suelen ser más profundos que las modificaciones puntuales, puesto que afectan a uno o más genes.

Se ha propuesto que la esquizofrenia tiene un efecto negativo sobre la fertilidad, pero ha sido muy controversial, ya que si la misma es heredable, ¿cómo ha prevalecido en la población? La respuesta se puede dar por medio de la hipótesis en la que la esquizofrenia es causada por mutaciones *de novo*, en la línea germinal paterna. (15) El mecanismo implicado, es probablemente un error de copia, como lo postuló Lionel Penrose (15), su hipótesis es sólida, por la edad avanzada del padre, los descubrimientos de asociación *de novo* de CNVs y la esquizofrenia. (15)

Evidencias actuales sugieren que los CNVs relacionados con la esquizofrenia (13) son: 2p16.3, 3q29, 7q36.3, 1q21.1, 15q13.2, 16p11.2, 16p13.11, 17q12, 22q11.21 y 16p13.11 (Ver Tabla No.2)

Se ha hallado, la relación entre una traslocación cromosómica balanceada y un fenotipo en el que se incluye la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión recurrente, de tal forma que, esta traslocación permite la disrupción de un gen llamado DISC1 que provoca susceptibilidad a la aparición de esquizofrenia y el trastorno bipolar.

3. Consorcio de genética sobre la esquizofrenia.

Durante los últimos años el Consorcio sobre la genética de la Esquizofrenia ha realizado estudios para la comprensión a la compleja base genética de esta enfermedad. Con ello ha buscado caracterizar los 12 endofenotipos característicos de la Esquizofrenia con medidas neurofisiológicas y neurocognoscitivas.(23)

El estudio consistió en utilizar varias familias con un individuo esquizofrénico y al menos un hijo no esquizofrénico, y ambos padres. Durante el estudio se evaluaron a los esquizofrénicos, los genotipos en dos fases y también los endofenotipos.

El resultado del estudio fue la identificación de 12 endofenotipos en donde se lograron localizar distintos segmentos alterados, los cuales fueron:

- a) Con una probabilidad logarítmica (LOD) de 4 el endofenotipo 3p14 que altera la realización de tareas antisádicas.
- b) Con un (LOD) de 3.5 el endofenotipo 1p36 para el reconocimiento de las emociones.
- c) Con un (LOD) menor de 2.2 los endofenotipos 2p25 y 16q23 para el procesamiento espacial, los endofenotipos 2q24 y 2q32 para la destreza sensomotora, el endofenotipo 5p15 para el propulsor de inhibición, el endofenotipo 8q24 para el aprendizaje, el endofenotipo 10q26 para el rendimiento, los endofenotipos 10q26 y 12p12 para la memoria y el endofenotipo 14q23 para el reconocimiento de letras y números. (23)

En conclusión se obtuvieron 12 regiones importantes para la esquizofrenia y se identificaron varios genes de potencial interés neurobiológico. Sin embargo para darle importancia a los resultados es necesario más estudio de replicación y evaluación de genomas. (23)

4. La interacción de factores externos, influyen la genética del esquizofrénico.

La degradación ambiental en los dos primeros trimestres de gestación aumenta el riesgo de que un bebe sufra esquizofrenia. Científicos americanos

lograron identificar una docena de mutaciones genéticas que no son hereditarias, y que durante la gesta, elevan el riesgo de sufrir esquizofrenia; para lograr llegar a esta conclusión es necesario un estudio más exhaustivo sobre los *exomas*.

Los investigadores del centro médico de la Universidad de Columbia, secuenciaron un total de 231 *exomas* de pacientes con esquizofrenia y sus padres sanos, de origen americano y sudafricano. Se lograron contabilizar un total de 146 mutaciones *de Novo* gracias al equipo de María Karayiorgou que también logró identificar cuatro genes que son responsables de una gran cantidad de errores genéticos, estos son LAMA2, DPYD, TRRAP Y VPS39 que son genes que elevan riesgo a desarrollar la esquizofrenia. Sin embargo, se sabe que habitualmente la esquizofrenia aparece en la adolescencia y adultez, pero se concluyó que las mutaciones descubiertas no son hereditarias y afectan genes que se encuentran en expresión durante la gesta del feto. Entre los factores ambientales Karayiorgou citó a la malnutrición y/o una infección. (24)

5. ErbB4, Interneuronas corticales y Esquizofrenia

Recientemente, Oscar Marín y Beatriz Rico, investigadores del Instituto de Neurociencias de Alicante, España, realizaron una investigación sobre las causas moleculares de la esquizofrenia, cuyo nombre es "ErbB4, Interneuronas corticales y Esquizofrenia".

En base a un equipo multidisciplinar, los investigadores tratan de elucidar el papel que tienen ciertos genes, como el ErbB4, que codifica para una familia de proteínas llamadas *Tirosina quinasa*. Beatriz explica que: "La corteza cerebral es la región más compleja de nuestro cerebro, responsable de nuestra capacidad de razonamiento, del lenguaje y el comportamiento social". (23) Su funcionamiento depende de las conexiones neuronales, las sinapsis ya sea excitatorias o inhibitorias, según se siga o se detenga la actividad neuronal. Hace tres años, los investigadores encontraron que el gen ErbB4 se expresa de forma precisa en una población de interneuronas (inhibitorias) de la corteza en desarrollo. (25)

Experimentando con ratones, que se habían modificado genéticamente, los investigadores descubrieron que el gen ErbB4 es importante para que las neuronas realicen un número normal de conexiones. Por tanto, aquellos ratones mutados, que no tenían ErbB4, presentaron un aumento excesivo de sincronizaciones de las neuronas, dichos cambios se presentan también en los pacientes esquizofrénicos, que han sido relacionados con los déficits cognitivos de la enfermedad. (25)

6. Otros genes implicados en la esquizofrenia

En un reciente meta-análisis, realizado por Shi y colaboradores (11), se encontraron 12 genes asociados a la esquizofrenia, siendo los de mayor asociación: DRD4, SLC6A4 (transportador de serotonina), y GABRB2 (receptor GABA), de manera que con éstos hallazgos, se puede sustentar la relación que tiene la esquizofrenia con la alteración de la neurotransmisión de dopamina y serotonina y el papel inhibitorio del GABA.

Otras investigaciones proponen a partir de datos estadísticos, ciertos genes implicados en la esquizofrenia (véase Tabla No.3).

Se ha acuñado un término, denominado **esquizotaxia** (11) que alude a una tendencia intrínseca a que un fenotipo se manifieste clínicamente, cuando haya interacción con el ambiente. Cuanto mayor sea la esquizotaxia en un individuo, mayor será la determinación genética en la aparición de la esquizofrenia en el mismo, que además, se presentará más precoz y con menor contribución de los factores ambientales.

CONCLUSIONES

1. Los avances en el conocimiento de las causas genéticas de la esquizofrenia en adultos de América y Europa en los últimos 23 años son:
 - a) La esquizofrenia es heredable, si algún familiar cercano presenta o presentó la misma.
 - b) La esquizofrenia es de etiología poligénica, es decir, muchos genes mutados con un efecto ínfimo, están involucrados en su desarrollo.
 - c) Las malas condiciones prenatales pueden modificar los genes que se expresan durante la gesta, aumentando las probabilidades de sufrir esquizofrenia.
 - d) Los factores ambientales influyen en la predisposición genética de las personas, aumentando los riesgos de desarrollar esquizofrenia.

2. Los factores genéticos que causan la esquizofrenia son:
 - a) La anticipación genética, acompañada de la expansión de trinucleótidos de CTG/CAG, en el genoma.
 - b) La heredabilidad, expresada en la predisposición genética.
 - c) Los CNVs involucrados en la esquizofrenia.

- d) Los 12 endofenotipos con segmentos alterados, que afectan las actividades cognitivas de los pacientes con esquizofrenia.
 - e) Las alteraciones del gen ErbB4, que codifica para las tirosinas quinasa, en las interneuronas.
 - f) Doce genes, de los cuales DRD4, SLC6A4, GABRB2, tienen un papel esencial en la neurotransmisión de serotonina, dopamina e inhibición de GABA.
3. La población más propensa a padecer esquizofrenia en América y Europa son:
- a) Los individuos con edades comprendidas entre 15 y 54 años; que viven en áreas industrializadas con alta densidad poblacional y que están expuestos al estrés; y/o presentan una historia familiar con antecedentes de esquizofrenia.

RECOMENDACIONES

- A. Se recomienda a la población que está expuesta a mucha carga de estrés, que tome en consideración factores estresores, ya que estos pueden aumentar las posibilidades de padecer la esquizofrenia.

- B. Se recomienda a los médicos conocer los antecedentes hereditarios de las familias con pacientes esquizofrénicos, para poder informar las posibilidades que existen para los demás descendientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. University of Marylan Medical Center. Factores geneticos de la esquizofrenia, [Internet]. 2013. 2012 [cited 2013 April 30]. Available from: http://www.umm.edu/esp_ency/article/000928.htm
2. Lozano JA. Neuromedicinas y enfermedades genéticas [Internet]. España. 2008 [cited 2013 Agu.08]. Available from: http://cienciaysalud.laverdad.es/9_2_75.html
3. Hernández NA. Manual de psicoterapia cognitivo: Conductual Para Trastornos De La Salud [Internet]. 2007. p. 376 páginas. Available from: [http://books.google.com.gt/books?id=EzlwZg_aH6AC&pg=PA84&dq=tipos+de+esquizofrenia&hl=es&sa=X&ei=fjTYUemvLYG88wS0rYHgDA&ved=0CCwQ6AEwAA#v=onepage&q=tipos de esquizofrenia&f=false](http://books.google.com.gt/books?id=EzlwZg_aH6AC&pg=PA84&dq=tipos+de+esquizofrenia&hl=es&sa=X&ei=fjTYUemvLYG88wS0rYHgDA&ved=0CCwQ6AEwAA#v=onepage&q=tipos+de+esquizofrenia&f=false)
4. Meneghello J. Psiquiatría y psicología de la infancia y adolescencia. Buenos Aires [argentina]. Argentina: Médica Panamericana; 2000: vol. 49 p.548-53
5. Rosello P, Muñoz V. Esquizofrenia catatónica. *Psi. Biológica* (España). 2002 Sep; 09 (05) Available from: <http://zl.elsevier.es/es/revista/psiquiatria-biologica--46/esquizofrenia-catatonica-complicaciones-medicas-asociadas-e-indicacion-13041448-notas-clinicas-2002>
6. Morris CG, Maisto AA. Trastornos esquizofrénicos. *Psicología*. 13th ed. México: Pearson; 2009. p. 538–40.
7. Secretaría de Salud. PROGRAMA ESPECÍFICO DE ESQUIZOFRENIA [Internet]. México; 2002. Available from: http://www.ssm.gob.mx/pdf/salud_mental/guias_tecnicas/esquizofrenia.pdf
8. Sánchez F. Esquizofrenia. [En línea] Madrid; Clínica Universidad de Navarra; 2013 [accesado 22 de sep. de 2013]. Disponible en: <http://www.cun.es/area-salud/enfermedades/psiquiatricas/esquizofrenia>

9. Mesa Castillo S. ESQUIZOFRENIA ASPECTOS BIOPSIICOSOCIALES DE LA ENFERMEDAD. IMPORTANCIA DE UNA PRUEBA BIOLÓGICA DIAGNÓSTICA [Internet]. 2005 [cited 2013 Aug 24]. Available from: http://www.wpanet.org/uploads/Education/Contributions_from_ELN_Members/esquizofrenia.pdf

10. Aldaz JA, Vazquez C, comps. Esquizofrenia: fundamentos psicológicos y psiquiátricos de la rehabilitación [Internet]. Madrid: Siglo Veintiuno España Editores; 1996. p. 122–5. Available from: http://books.google.com.gt/books?id=Xgc_Kk4zUGwC&pg=PA122&lpg=PA122&dq=historia+de+la+esquizofrenia&source=bl&ots=EZjec4JGnz&sig=TmcYev69K_jE_dtf6BdFy8vjnRxx&hl=es&sa=X&ei=57IXUqK9C-rC2wWtn4DoBw&ved=0CEkQ6AEwAw#v=onepage&q=historia de la esquizofrenia&f=false

11. Vélez A H, Rojas M W, Borrero R J, Restrepo M J. Esquizofrenia. Fundamentos de Medicina: Psiquiatría. 5th ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010. p. 142–53.

12. Sotolongo García Y, Óscar Menéndez JR, Valdéz Mier MÁ, Campos Zamora M, Turró Mármol CM. Esquizofrenia, historia, impacto socioeconómico y atención primaria de salud. Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2004;2(33). Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol33_2_04/mil08204.htm

13. Psicólogos de Argentina. Esquizofrenia [Internet]. Argentina; Available from: <http://www.psicosargentinos.com.ar/esquizofrenia.html>

14. Novella EJ, Huertas R. El Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una Aproximación a la Historia de la Esquizofrenia. Clínica y Salud [Internet]. 2010;21(3):205–19. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180615360002>

15. Gejman P V, Sanders AR. La etiología de la esquizofrenia. SciELO [Internet]. 2012;72(3). Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000300007

16. Fernández Carrel M. Esquizofrenia [Internet]. 2004 [cited 2013 Jul 7]. Available from: <http://www.lasalud.com/pacientes/esquizofrenia.htm>

17. Aragó J. El hombre como ser social y moral. Introducción a la Psicología. 2ª ed. p. 162–90.

18. Vargas JE. Esquizofrenia: Aspectos ideológicos y análisis conductual aplicado. Rev. virtual (México) 2008; 12 Available from: <http://www.incocr.org/biblioteca/0047.pdf>
19. Forti M, Lappin JM MR. La Esquizofrenia Aparece como Consecuencia de Diversas Causas Genéticas y Ambientales [Internet]. 2007 [cited 2013 Jul 8]. Available from: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/psiqweb509.htm>
20. Hall R. Potential Causes of Schizophrenia [Internet]. 1998 [cited 2013 Jul 6]. Available from: http://web.mst.edu/~rhall/neuroscience/07_disorders/schizo_cause.pdf
21. Fernández Rivas A, González Torres MÁ. TEORIA DE LA ANTICIPACION GENETICA EN LA ESQUIZOFRENIA: A PROPOSITO DE UN CASO CLINICO. España; 2000. Available from: http://www.psiquiatria.com/congreso_old/mesas/mesa7/conferencias/7_ci_d.htm
22. Morris CG, Maisto AA. Bases biológicas de la conducta. Psicología. 13th ed. México: Pearson; 2009. p. 82–4.
23. Greenwood TA, R. Swerdlow N, Cadenhead K s., Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, et al. Genome-Wide Linkage Analyses of 12 Endophenotypes for Schizophrenia. Am J Psychiatry [Internet]. 2013;521–32. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=1669964>
24. Universal E. Factores ambientales influyen en esquizofrenia. México; 2012 Oct 5; Available from: <http://www.eluniversal.com.mx/articulos/73922.html>
25. CSIC. Óscar Marín y Beatriz Rico, del Instituto de Neurociencias, premiados por la Fundación Caja Rural de Granada. Valencia; 2013 May 28;2. Available from: <http://www.dicv.csic.es/arxius/30-05-2013 NP IN Premio Oscar Marin y Batriz Rico.pdf>
26. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente [Internet]. 1a edición. Barcelona; 2009. Available from: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_495_Esquizofr_resum_cast_2009.pdf
27. Luz L, Yoldi M. Terapia Electro-convulsiva [Internet]. Mexico; 2012. Available from: <http://psiquiatria-mexico.com/para-pacientes/tratamientos/terapia-electroconvulsiva/>

28. Mallada Porta P. GENÉTICA Y PSIQUIATRÍA [Internet]. 2012 [cited 2013 Aug 8]. Available from: <http://www.cnpm.es/web/genetica-y-psiQUIATRIA>
29. Sullivan PF. The genetics of schizophrenia. PLoS medicine [Internet]. 2005 Jul [cited 2013 Aug 24];2(7):e212. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1181880&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Pasantes H. De neuronas emociones y motivaciones: el cerebro activo funcional pero distorsionado [en línea] Mexico 1997 (accesado 24 de agosto de 2013). Disponible en : http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/158/html/sec_8.html

APENDICE A

TRATAMIENTOS PARA LA ESQUIZOFRENIA

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Inhiben las alteraciones en el sistema de los pacientes en los primeros síntomas

Reducir la mayor parte de los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios, conductas extrañas)

Es posible añadir antidepresivos como complemento de los antipsicóticos cuando los síntomas depresivos cumplen los criterios sindrómicos

TRATAMIENTO ELECTRO-CONVULSIONANTE

Actúa incremento del umbral convulsivo y a una disminución de la duración de las convulsiones

Los pacientes con esquizofrenia persistente, crónica y resistente a los neurolepticos, podrían beneficiarse de una TEC

Puede ser ocasionalmente útil cuando existe un episodio psicótico apreciable y el trastorno está caracterizado por síntomas catatónicos o afectivos.

TRATAMIENTO PSICOSOCIAL

Las desventajas sociales de la esquizofrenia se encuentran la falta de formación adecuada, la pobreza de habilidades sociales, la carencia de ayudas sociales, el estigma y la falta de comprensión por parte de la sociedad en general

No se debe dejar atrás no excluir debido a que una de las principales dificultades de la persona esquizofrénica es la dificultad para socializar.

Fuente: Documento compilado de las siguientes fuentes (26) y (27).

ANEXO 1

GENÉTICA Y PSIQUIATRÍA

Los rápidos avances en la identificación del genoma humano han abierto una ventana al cerebro. Desde el conocimiento del genoma en 2001 se sabe que el ADN de todas las personas es idéntico en un 99,9%. Esta sola diferencia del 0,1% en combinación con los factores ambientales, es lo que hace único a cada ser humano.

Los objetivos biomédicos del Proyecto Genoma Humano (PGH) son caracterizar la variabilidad genética que existe en la población mundial y desarrollar la tecnología para permitir el análisis a nivel genómico de los individuos.

El genoma humano contiene aproximadamente unos 20.000-25.000 genes descritos. Este esfuerzo internacional del PGH favorece el desarrollo de estudios genéticos.

El PGH también contempla programas para formar científicos y médicos para que sean capaces de utilizar las herramientas y recursos producidos por el PGH y así favorecer el desarrollo de estudios genéticos que puedan mejorar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y en definitiva la salud del ser humano.

Las enfermedades tienen habitualmente un componente causal genético y otro ambiental. Dependiendo de la patología predominará uno sobre otro, pero han de tenerse los dos en cuenta:

$$\text{Fenotipo} = \text{Genotipo} + \text{Ambiente}$$

En esta ecuación el signo "+" debe entenderse no tan solo como la suma de genética y ambiente, si no de la interacción entre ambos.

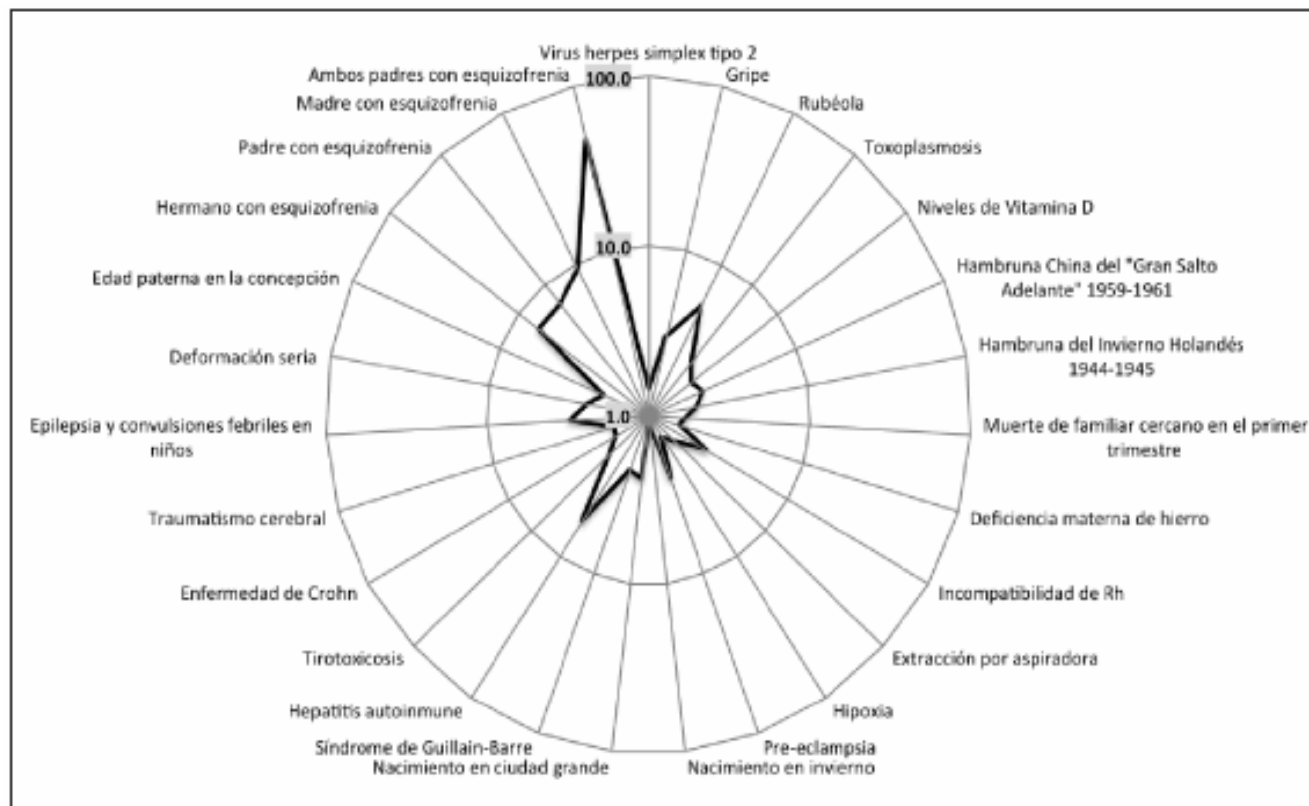
En la historia clínica del paciente, encontramos datos del fenotipo como información demográfica, signos vitales, perfiles bioquímicos, test de capacidades mentales y enfermedades concomitantes. Y también datos ambientales tales como hábitos nutricionales, infecciones, tabaquismo, alcoholismo, exposiciones profesionales y tratamientos farmacológicos.

Los datos relacionados con el factor genético son raramente conocidos, aún así en la historia clínica es posible encontrar datos de este tipo relacionados con los antecedentes familiares de enfermedad. Se están realizando grandes esfuerzos en el campo de la genética para poder lograr un mayor conocimiento de las causas de las enfermedades, en nuestro caso médico psiquiátricas, y con ello poder dar a cada paciente el tratamiento más oportuno. En esta línea se están ya realizando en determinados pacientes estudios genéticos buscando el perfil farmacológico de máxima eficacia y con el menor número de efectos adversos. Ello en un futuro próximo conducirá al desarrollo de fármacos personalizados.

ANEXO 2

FIGURA NO.1. Factores de riesgo de la esquizofrenia.

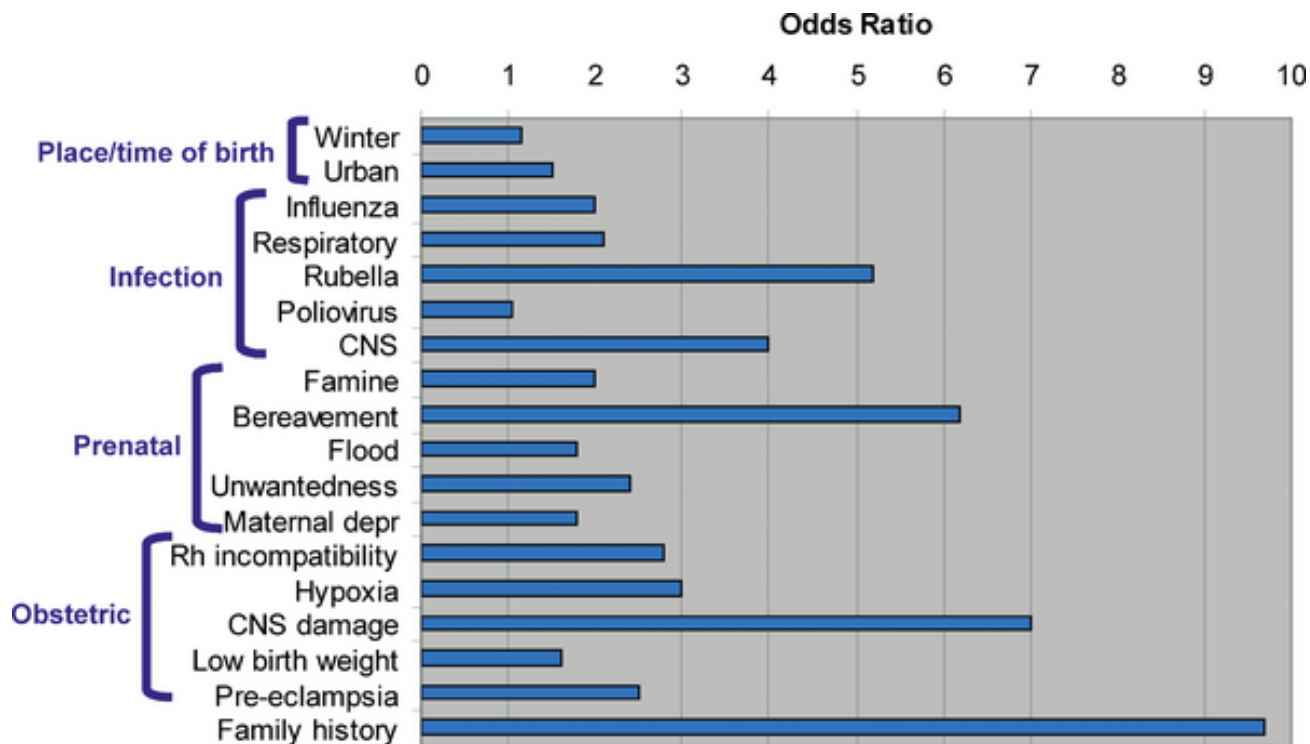
Factores de riesgo, que influyen en el desarrollo y padecimiento de la esquizofrenia.



Fuente: Tomado de "La etiología de la esquizofrenia" por P. Gejman, A. Sanders, 2012, Fundación Revista Medicina (Buenos Aires), Volumen 72, No 3, pág. 2 (15)

FIGURA NO.2. Comparación de un sector selecto, estableciendo factores de riesgo en la esquizofrenia.

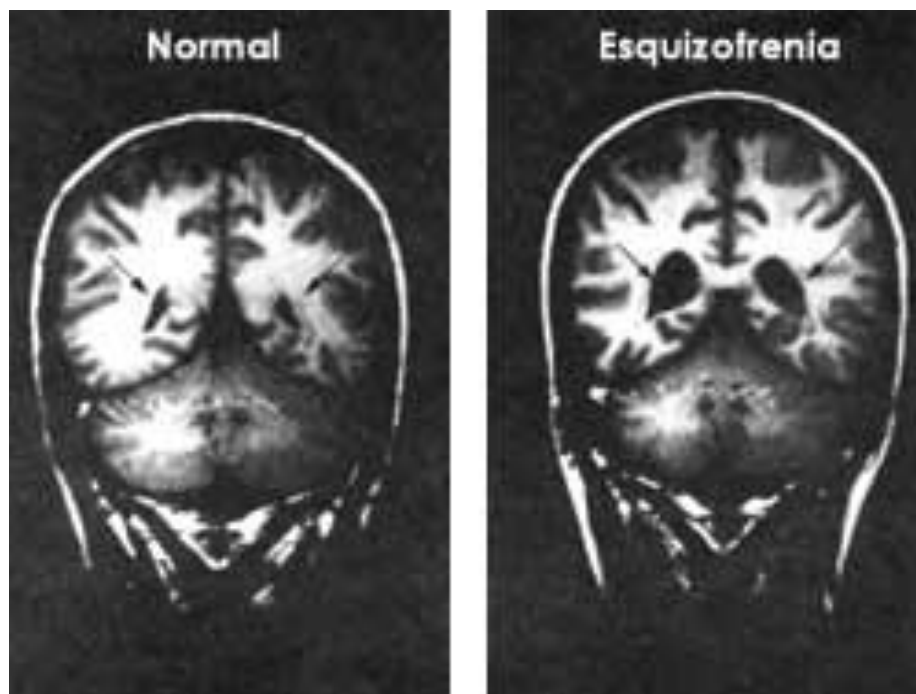
En la figura se muestran los factores de riesgo de la esquizofrenia, los cuales muestran a la familia, enfermedades, lugar de nacimiento, sexo, como determinantes para estar propenso a padecer esquizofrenia.



Fuente: Tomado de "La genética de la esquizofrenia" por P. Sullivan, 2005, PLoS Med, Volumen 2, No 7. (29)

FIGURA NO.3. Comparación entre un cerebro normal y otro con alteraciones morfológicas de un paciente con esquizofrenia.

Nótese el alargamiento de los ventrículos señalados con flechas, indicando una disminución de las capas neuronales.



Fuente: Tomado de " Los grandes trastornos de la conducta: Esquizofrenia y Autismo," por H. Pasante, 1997, El cerebro activo, funcional pero distorsionado. (30)

ANEXO 3

TABLA NO.1. Riesgo familiar para el desarrollo de esquizofrenia. (kandel, 1995)

Probabilidad o riesgo de padecer esquizofrenia, dependiendo del grado de parentesco.

Parentesco	Similitud genética	Riesgo
Gemelo idéntico	100%	46%
Hijo de dos pacientes	-	46%
Gemelo dicigótico	50%	14%
Hijo de un paciente	50%	13%
Hermano	50%	10%
Sobrino o sobrina	25%	3%
Esposo	0%	2%
Población general	0%	1%

Fuente: Tomado de “Fundamentos de Medicina: Psiquiatría” p.142-151. V. Hernán, Et al. 2010. Medellín. Corporación para Investigaciones Biológicas. (11)

TABLA NO.2. Polimorfismo de nucleótido único en los alelos.

Se en enumeran los SNP involucrados en la esquizofrenia.

SNP	Cr	Mb	P	OR (95% CI)	Gen	Distancia (kb)
rs1625579	1p21.3	98.3	1.59×10 ⁻¹¹	1.12 (1.09-1.16)	<i>microRNA 137 (MIR137)</i>	intragénico
rs17662626	2q32.3	193.7	4.65×10 ⁻⁸	1.20 (1.13-1.26)	<i>prostate-specific transcript 1 (PCGEM1)</i>	343
rs2239547	3p21.1	52.8	7.83×10 ⁻⁴	1.12 (1.08-1.16)	<i>inter-alpha (globulin) inhibitor H4 (ITIH4)</i>	intragénico
rs2021722	6p21.3-p22.1	30.3	2.18×10 ⁻¹²	1.15 (1.11-1.19)	<i>tripartite motif containing 26 (TRIM26)</i>	intragénico
rs10503253	8p23.2	4.2	4.14×10 ⁻⁸	1.11 (1.07-1.15)	<i>CUB and Sushi multiple domains 1 (CSMD1)</i>	intragénico
rs7004633	8q21.3	89.8	2.75×10 ⁻⁸	1.10 (1.07-1.14)	<i>matrix metalloproteinase 16 (MMP16)</i>	421
rs10994359	10q21.2	61.9	2.45×10 ⁻⁸	1.22 (1.15-1.29)	<i>ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin G) (ANK3)</i>	intragénico
rs7914558	10q24.32-q24.33	104.8	1.82×10 ⁻⁴	1.10 (1.07-1.13)	<i>cyclin M2 (CNNM2)</i>	intragénico
rs548181	11q24.2	125.0	8.87×10 ⁻⁷	1.11 (1.07-1.16)	<i>STT3, subunit of the oligosaccharyltransferase complex, homolog A (S. cerevisiae) (STT3A)</i>	1
rs4765905	12p13.33	2.2	7.01×10 ⁻⁴	1.11 (1.07-1.15)	<i>Canales de Ca, voltaje-dependientes tipo, L (CACNA1C)</i>	intragénico
rs17512836	18q21.2	51.3	1.05×10 ⁻⁴	1.23 (1.14-1.31)	<i>transcription factor 4 (TCF4)</i>	intragénico
Gen	Evidencia de pleotropia (via estudios de GWAS y/o CNV)					Bibliografía
<i>MIR137</i>	Retraso mental para MIR137 y también para DPYD, <i>dihydropyrimidine dehydrogenase</i>					55-60
<i>PCGEM1</i>	No					
<i>ITIH4</i>	Para trastorno bipolar, también para genes adyacentes, ergo, <i>ITIH3</i>					33,61
<i>TRIM26</i>	La región MHC está asociada con numerosas enfermedades autoinmunes, infecciosas, inflamatorias					
<i>CSMD1</i>	Autismo, problemas de aprendizaje, posiblemente para disfunción cognitiva					62,63
<i>MMP16</i>	Autismo					64
<i>ANK3</i>	Trastorno bipolar					6
<i>CNNM2</i>	No					
<i>STT3A</i>	No					
<i>CACNA1C</i>	Trastorno bipolar; posiblemente depresión, retraso en el desarrollo, narcolepsia					33, 65, 67-69
<i>TCF4</i>	Síndrome de Pitt-Hopkins					29, 70-74

Fuente: Tomado de "La etiología de la esquizofrenia" por P. Gejman, A. Sanders, 2012, Fundación Revista Medicina (Buenos Aires), Volumen 72, No 3, pág. 5 (15)

TABLA NO.3. Genes potenciales en la esquizofrenia.

Genes seleccionados, a partir de datos estadísticamente significativos, que están implicados en la esquizofrenia.

NO.	CROMOSOMA	LOCUS
1	5	5p11p13
2	6	p22-24
3	8	P21-22
4	10	10p15p11
5	13	13q32
6	22	22q13.1
7	X	DXYS14

Fuente: Tomado de “Fundamentos de Medicina: Psiquiatría” p.142-151. V. Hernán, Et al. 2010. Medellín. Corporación para Investigaciones Biológicas. (11)