

¿La esquizofrenia empieza en la adolescencia?

Gustavo Héctor Vázquez ¹

Resumen

La esquizofrenia es una grave enfermedad mental que se encuentra asociada a una importante morbilidad, a diferencia de otras enfermedades, los síntomas esquizofrénicos en general no se presentan por décadas. En la mayoría de los pacientes, el inicio manifiesto de la enfermedad está precedido por los síntomas prodrómicos, que incluyen síntomas positivos, negativos, afectivos y aislamiento social.

Existen diversas teorías sobre la etiopatogenia de la esquizofrenia, algunas de ellas basadas en factores genéticos, ambientales (por ejemplo, stress), disfunciones moleculares y alteraciones en el desarrollo y en la migración neuronal.

Una interesante hipótesis sostiene la influencia de un agente neuropatógeno de tipo viral durante el desarrollo fetal. Esta noxa ambiental dañaría la migración neuronal programada. La exposición al virus de la influenza hacia el quinto mes de la gestación implicaría la asociación con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia en la edad adulta. En este trabajo presentamos una revisión bibliográfica de los artículos previos más destacados sobre el tema, para luego realizar un análisis sobre más de 500 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios del DSM-IV. Los resultados apoyan la hipótesis de que la estación de nacimiento estaría asociada con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia.

Palabras clave: esquizofrenia, inicio, evolución, síntomas prodrómicos, fecha de nacimiento, infecciones virales

Abstract

Schizophrenia is considered a severe mental disorder that is associated with significant morbidity, unlike other mental disorders, the symptoms of schizophrenia often do not manifest for decades. In most patients, the formal onset of schizophrenia is preceded by prodromal symptoms, including positive symptoms, negative symptoms, mood symptoms and social withdrawal.

There are several theories about the etiopathogenesis of schizophrenia. Some focused on different factors such as genetic, environmental (e.g. stress), molecular, maldevelopment and alterations in the normal pathways of neuronal migration.

1. Profesor Titular de Neurociencias. Facultad de Humanidades y Ciencias Sociales. Universidad de Palermo. E-mail: gvazquez@palermo.edu

Supported by several international studies, there is an interesting hypothesis that suggests the influence of a neurophatogen virosic agent acting on the fetus. This enviromental noxa would damaged the programed neuronal migration. The exposure to influenza virus by the fifth month of gestation is supposed to be associated with schizophrenia in adult life.

We have first done an update and revision of previous papers in the matter, then followed by the analyses of more than 500 patients with schizophrenia (according with to DSM-IV criteria). The results supported the hypothesis that season of birth is associated with increased risk for schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, onset, course, prodromal symptoms, birthdate, viral infections

Introducción

La entidad clínica que denominamos en nuestros días con el nombre de esquizofrenia fue delineada a principios del siglo XX por Eugen Bleuler. El entonces discípulo del psiquiatra alemán Emil Kraepelin rebautizó de esta manera a la entidad nosológica descrita por su maestro como “demencia precoz” ya que observaba que no todos los pacientes empezaban con la enfermedad en edades tempranas (o precoces) de la vida así como tampoco no todos terminaban en estado “demencial”, algunos lograban recuperarse casi por completo.

A su vez el término al que alude la “demencia precoz” (y su sucesor la “esquizofrenia”) describe no a una, sino a varias enfermedades al mismo tiempo: Kraepelin había agrupado bajo esta denominación común a tres enfermedades que por entonces nacieron como diferentes: la psicosis paranoide descrita por él mismo, la catatonía delimitada por Kalbhaum, y la hebefrenia estudiada por Hecker. Algunos rasgos sintomatológicos primordiales comunes así como la evolución y desenlace final de las mismas le sirvió como fundamento para su posterior fusión en una única entidad clínica.

En nuestros días, y a partir de las modernas clasificaciones psicopatológicas como el CIE 10 y el DSM-IV, consideramos a la esquizofrenia como una patología severa, de curso crónico y con diferentes manifestaciones clínicas sintomatológicas, que incluyen a los llamados síntomas positivos (como delirios y alucinaciones), los síntomas negativos (como la anhedonia, avolición y desapego social), los síntomas cognitivos (trastornos del lenguaje, atención y función ejecutiva) e incluso los síntomas afectivos (disforia, depresión y ansiedad).

En este trabajo se hará una revisión general de la sintomatología temprana de la esquizofrenia y sus potenciales factores etiopatogénicos, entre ellos en especial la potencial participación de los factores infecciosos durante las etapas embrionarias del desarrollo. Sobre este punto se presentará una revisión bibliográfica de los artículos previos más destacados sobre el tema, para luego realizar un análisis propio sobre más de 500 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios del DSM-IV.

Acerca del inicio de la enfermedad

A pesar de la complejidad en cuanto a la sintomatología clínica (y como consecuencia directa al diagnóstico correcto) de este trastorno, quizás el verdadero punto de atención debería estar dirigido hacia el momento en que se desencadena la enfermedad. Sabemos del deterioro orgánico, psicológico y social del paciente esquizofrénico desde hace muchos años, y uno de los principales objetivos y centro de debate en nuestros días en la comunidad científica es lograr alcanzar una detección precoz de los síntomas iniciales para poner en práctica las acciones terapéuticas necesarias a fin de evitar o amortiguar el desencadenamiento manifiesto de la enfermedad. Hacia este modelo preventivo se están volcando todos los esfuerzos en materia de salud física en general y de salud mental en particular. La esquizofrenia es una enfermedad que clásicamente se inicia en

las edades tempranas de la adolescencia, con una prevalencia del 1% en la población general, y que es diagnosticada habitualmente cuando se pone en evidencia en forma de “brote esquizofrénico”, episodio psicótico agudo con manifestaciones sintomatológicas, en general, de la vertiente positiva.

Síntomas precursores tempranos

Sin embargo, múltiples estudios confirman la preexistencia de síntomas precoces que se constituyen en los precursores tempranos de la enfermedad. Entre ellos no sólo están los síntomas clásicos (por ejemplo, los síntomas positivos que datan de hasta 3 años antes del primer episodio psicótico o los síntomas negativos, que se remontan hasta 5 años previos al diagnóstico en agudo) sino que la manifestación de estos síntomas psicóticos que conforman el brote o primer episodio está precedida por una disfunción en distintas áreas a saber: motora, interpersonal y cognitiva. Podemos por lo tanto considerar que existe una vulnerabilidad constitucional para la esquizofrenia que influye sobre la conducta mucho antes del inicio de los síntomas clínicos.

Diversos estudios documentados a través de películas de video familiares dan cuenta de la aparición de un síndrome disquinético, es decir, la presencia inicial hacia los 2 años de edad y con un pico máximo hacia los 4 años, de posturas anormales de las manos, movimientos coreoatéticos, hipotonicidad, y falla de los movimientos asociados, significativos en estos primeros años de vida y que luego desaparecen sin dejar rastros hacia los 8 años de edad. Estos precursores neuromotores se acompañan además de la presencia mensurable de disfunciones cognitivas y sociales muy tempranas y cursan con un agravamiento paulatino y constante hacia la adolescencia, así como también de trastornos del pensamiento que se empiezan a manifestar en general hacia alrededor de los 10 años de edad. Todo este espectro sintomatológico premórbido ha sido detectado y sistematizado a partir de los estudios retrospectivos de los pacientes esquizofrénicos, del seguimiento de la población general y de la población de más alto riesgo para padecer esta enfermedad, como son los hijos de madres que padecen esquizofrenia.

Acerca del origen de la enfermedad

Todos estos datos nos indican que la enfermedad que conocemos como esquizofrenia se inicia mucho tiempo antes del diagnóstico que los equipos de salud mental realizan cuando el paciente es ingresado a una unidad hospitalaria o sanatorial con un “síndrome de descompensación psicótica aguda” o brote esquizofrénico. Entonces es posible imaginar que quizás los factores genéticos sean determinantes para el desarrollo de esta patología, sin embargo está comprobado que aunque compartamos el 100% del material genético con un paciente esquizofrénico (como en el caso de los hermanos gemelos univitelinos), nuestra probabilidad de padecer esa misma enfermedad se eleva al 48%, muy por encima de la media poblacional (1%), pero muy por debajo de la probabilidad para una enfermedad puramente genética. Es decir que cuanto

más genes compartamos con un paciente esquizofrénico, más probabilidades de ser esquizofrénico tendremos, pero indudablemente los factores ambientales también deberán contribuir para su presentación posterior. En este sentido existen múltiples reportes que asocian la posibilidad de padecer esquizofrenia con haber transcurrido un parto distóxico (es decir, largo y complicado), o que las condiciones familiares, socioculturales y educativas tempranas nos hayan sido desfavorables. Sin embargo, y una vez más, tampoco estos factores son determinantes por sí solos. Es decir que estamos sin lugar a dudas ante la presencia de una enfermedad de etiología plurifactorial: tanto genética como ambiental. Con respecto a este último punto cabe destacar que no todos los “factores ambientales” son perinatales (como un parto complicado o hipoxias durante el nacimiento) o postnatales (como por ejemplo factores psicológicos en los primeros años de vida), debemos tener en cuenta la potencial existencia de factores ambientales intrauterinos, es decir, que se encuentren presentes durante el desarrollo cerebral embrionario.

Teorías sobre los agentes patógenos tempranos

Como hemos mencionado suscitadamente, existen diversas teorías sobre la etiopatogenia de la esquizofrenia, algunas de ellas basadas en factores genéticos, ambientales (por ejemplo, stress), disfunciones moleculares y alteraciones en el desarrollo y en la migración neuronal. Una interesante hipótesis sostiene la influencia de un agente neuropatógeno de tipo viral durante el desarrollo fetal. Esta noxa ambiental dañaría en primer término la migración neuronal programada, y luego, en un segundo momento, podría alterar la correcta expresión genética de diferentes productos neuronales. La exposición al virus de la influenza hacia el quinto mes de la gestación implicaría la asociación con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia en la edad adulta.

Incidencia de factores virales durante el embarazo

Se postula desde hace ya varios años la teoría de que aparentemente existiría alguna relación entre la fecha de nacimiento y la posibilidad de desarrollar una esquizofrenia. Según varios autores (entre ellos Pulver, Sham y Mednick), una posible infección viral durante la maduración cerebral fetal en el segundo trimestre de gestación sería de importancia etiológica para la patogénesis de un subgrupo específico de esquizofrenias, las llamadas “esquizofrenias congénitas” (Murray y O’Callaghan, 1992). Dichos autores sostienen que este subgrupo se produciría como consecuencia del desarrollo aberrante del cerebro durante la vida fetal y neonatal. Estos pacientes muestran cambios estructurales en sus cerebros (Zipursky y Degreef), son predominantemente hombres, con un inicio temprano de la enfermedad y pobre recuperación, reflejando la descripción original de Kraepelin de la demencia precoz.

Por otro lado, podemos inferir que más allá de lo estrictamente morfológico, diferentes noxas ambientales (por ejemplo, virales) pueden también modificar el estado funcional metabólico de las células nerviosas.

La interacción de los eventos químicos, térmicos y otros de tipo físico que se producen como respuesta de cualquier organismo ante un agente infeccioso son indudables. Éstos influirían de manera directa en la expresión genética (y por consiguiente en el posterior funcionamiento) del metabolismo celular, actuando en las etapas más tempranas de migración y de procesos de selección de tipos y funciones neuronales. Sería demasiado extenso enumerar a todos los autores y sus trabajos sobre este tema, por lo que nos limitaremos a destacar los más importantes.

Revisión de estudios previos sobre infecciones virales tempranas

1) Una división fundamental es la que marca H. Beckmann en un Brief Report del año 1992. Siguiendo a Leonhard distingue las esquizofrenias según su carga genética. Dentro de las esquizofrenias no sistemáticas encontró una carga familiar con psicosis del 16,4%, mientras que en las esquizofrenias sistemáticas la carga familiar era sólo del 2,3%. Este tipo de esquizofrenia comienza insidiosamente y siempre toma un curso crónico irremisible. Las psicosis cicloides a su vez tienen también una carga genética familiar levemente mayor (4,1%) en relación a las no sistemáticas.

Basado en lo antedicho y en hallazgos empíricos, Leonhard (1986) postuló una alta carga genética causal para las esquizofrenias no sistemáticas y factores etiológicos principalmente ambientales en las esquizofrenias sistemáticas y las psicosis cicloides.

Ésta es una salvedad fundamental, ya que según el DSM-IV tanto las psicosis cicloides como las esquizofrenias sistemáticas y las no sistemáticas reúnen criterios diagnósticos para clasificarlas como “trastorno esquizofrénico” en su totalidad. En su trabajo, Beckmann encuentra una mayor cantidad de nacimientos de futuros esquizofrénicos (según el DSM-III-R) durante la primavera, diferencia que crece aun más si sólo se evalúa las esquizofrenias con baja carga genética contra las esquizofrenias no sistemáticas, cuyas tasas de nacimiento se mantendrían estables durante todo el año.

2) Por otro lado, basados en hallazgos neuropatológicos cerebrales, Beckmann y Jakob (1986) sugieren una relación causal entre la interrupción de la migración celular neuronal en el segundo trimestre y la esquizofrenia. Así mismo Rakic (1988) ratifica que esta interrupción migratoria neuronal puede ser causada tanto genéticamente como por factores ambientales.

El trabajo presentado por Beckmann en este artículo cuenta con el análisis de 1.299 pacientes esquizofrénicos nacidos en Berlín Oriental y toma en cuenta la existencia de un pico de afecciones bronquiales (sin etiología definida) entre los meses de noviembre y diciembre (equivalentes a los meses de mayo y junio en nuestro hemisferio).

3) Se sabe que Japón sufrió la pandemia de virus de influenza A2 en 1962, cuyo pico máximo se registró en el mes de marzo. El Dr. Hirakawa y col. investigaron las fechas de nacimiento de 457 esquizofrénicos nacidos entre enero de 1960 y diciembre de 1964. Como resultado hallaron que el mayor número de pacientes de la muestra había nacido en agosto de 1962, de donde se supone que estos individuos fueron expuestos al pico virósico durante su quinto mes de desarrollo fetal.

4) En esta misma línea, Sham, O'Callaghan y col. examinaron la relación entre las fechas de nacimiento de pacientes esquizofrénicos admitidos en hospitales de Inglaterra y Gales entre 1970 y 1979 y las epidemias de influenza entre 1930 y 1960. Los resultados indicaron que la exposición a las epidemias de influenza entre el tercer y séptimo mes de gestación se asociaba con esquizofrenia en la edad adulta.

5) También Mednick y col. se encargaron de evaluar a todos los individuos con diagnóstico psiquiátrico de esquizofrenia nacidos en Helsinki en 1957, año en el que se registró una epidemia de influenza tipo A2. A los trabajos anteriores estos autores agregan que más allá del tipo de agente ambiental particular, lo importante es el momento del desarrollo fetal neuronal, lo que se tornaría crítico para determinar el riesgo de padecer esquizofrenia. Sobre este punto Fuller Torrey informa que encontró anticuerpos para pestivirus en el suero y líquido cefaloraquídeo del 40% de los esquizofrénicos y sólo en el 5% de los controles. Se ha descubierto que el BVDV (virus causal de la diarrea bovina, un subtipo del pestivirus) produce en estos mamíferos, al transmitirse en forma transplacentaria, una encefalitis crónica con máxima afectación de las neuronas hipocámpicas.

6) De manera aun más amplia Machón y Schulsinger detectaron un 23,3% de riesgo de esquizofrenia en aquellos individuos nacidos en grandes urbes después de finalizado el invierno y siendo hijos de madres esquizofrénicas (estudio de Copenhage en 1962).

Sujetos y métodos de una investigación en Argentina

Se analizó una muestra de 503 pacientes (246 hombres y 257 mujeres) con diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV, evaluados por al menos dos médicos psiquiatras. Todos los pacientes habían nacido en la ciudad de Buenos Aires y su conurbano, y con edades que oscilan entre los 19 y los 67 años.

Se incluyeron en la muestra total pacientes internados en una Sala de Psiquiatría de un Hospital General y pacientes atendidos en forma ambulatoria en instituciones públicas y privadas de esta misma ciudad. Se distribuyó el número de casos de esquizofrenia registrado agrupando los datos para las cuatro estaciones del año (Tabla 1).

Tabla 1: Frecuencia observada y porcentaje de casos con diagnóstico de esquizofrenia (según DSM-IV) para las cuatro estaciones del año

Estación	Número de Casos	Porcentaje
Verano	106	21,07 %
Otoño	102	20,27 %
Invierno	137	27,23 %
Primavera	158	31,41 %
Total	503	100%

Se analizó si existían diferencias significativas entre las frecuencias observadas de casos de esquizofrenia para cada estación y las frecuencias esperadas para una distribución uniforme (es decir, la situación en que se registraría la misma frecuencia de casos de esquizofrenia para todas las estaciones del año). Para este análisis se aplicó una prueba de chi-cuadrado (X^2) para las frecuencias agrupadas por estación. Siguiendo los parámetros estadísticos de infectología, tomamos los meses del invierno (mayo, junio, y julio en nuestro hemisferio) como aquellos con mayor incidencia de afecciones bronquiales y virales en general (Sanguinetti y Farreras Rozman). Considerando la hipótesis de la disrupción neuronal entre el tercero y sexto mes de la gestación (segundo trimestre del embarazo) como factor predisponente para la esquizofrenia, deducimos que los nacimientos con mayor riesgo tenderán a ubicarse hacia los tres últimos meses del año (primavera-verano).

Resultados y Conclusiones

Al analizar las frecuencias por estación se encontraron diferencias significativas aumentando la probabilidad de error ($X^2 = 7.724$, $gl = 3$, y $p < 0,1$). De esta manera se distingue un aumento del número de pacientes esquizofrénicos hacia fines del año, con un pico en primavera. Si bien este último resultado no es estadísticamente potente, confirma la tendencia que se esperaba de acuerdo a la hipótesis planteada. A pesar de los resultados obtenidos, ya avalados por reconocidas investigaciones previas, no podemos dejar de resaltar que el presente trabajo tiene múltiples limitaciones, a saber:

- 1) No se separaron las esquizofrenias con alto riesgo genético de aquellas que no lo poseen. Sin embargo, y asumiendo que los cuadros con alta carga genética mantienen su frecuencia de nacimiento durante todo el año (Beckmann 1992),

podemos concluir que el aumento relativo hacia finales del mismo correspondería a factores ambientales relacionados con las posibles virosis cursadas durante los meses de otoño e invierno, a expensas de las formas clínicas con una menor carga genética.

- 2) No tenemos evidencia directa de que los sujetos realmente sufrieran infección viral durante su desarrollo fetal.
- 3) La edad de gestación al momento de la exposición se calculó únicamente según la fecha de nacimiento.
- 4) El número de pacientes tomado como muestra puede resultar relativamente bajo en relación a otros trabajos sobre el tema.

Los resultados apoyan la hipótesis de que la estación de nacimiento estaría asociada con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia, poniendo de manifiesto la posibilidad potencial de que la intervención de noxas ambientales tempranas en períodos críticos de formación del sistema nervioso central dejen un terreno fértil para la posterior manifestación de la enfermedad que hoy conocemos como esquizofrenia.

Bibliografía

Barr, C.E., Mednick S.A. y Munk-Jorgensen, P. (1990). Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40 year study. *Archives of General Psychiatry*, 47 (9), 869–874.

Beckmann H. y Franzak E. (1992). Season of birth effect reveals the existence of etiologically different groups of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 32, 375–378.

Degreef G. y Sukdeb M. (1987). Season of birth and CT Scan findings in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 24, 461–464.

Farreras P. y Rozman C. (1982) Enfermedades infecciosas del árbol respiratorio. *Medicina Interna*, 2269–2274.

Fuller Torrey E. y Yolken R. (1994). *Viral studies of schizophrenia and developmental etiology*. XIX CINP Abstracts.

Hirakawa Y. y Anai K. (1994). *Schizophrenia and prenatal exposure to influenza epidemic. Epidemiological survey for 1962 A2 influenzapandemic in Japan*. XIX CINP Abstracts.

Lim K.O., Beal D.M. y Harvey R.L. (1995). Brain Dysmorphology in adults with congenital rubella plus schizophrenialike symptoms. *Biological Psychiatry*, 37, 764–776.

Machon R.A., Mednick S.A. y Schulsinger F. (1983). The interaction of seasonality, place of birth, genetic risk and subsequent schizophrenia in a high risk sample. *British Journal of Psychiatry*, 143 (4), 383–388.

Maurizi C.P. (1984). Influenza and schizophrenia: a possible connection with the substantia nigra”. *Medical Hypotheses*. 15 (2), 163–167.

Mednick S.A. y Huttunen M.O. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*, 45 (2), 189–192.

Murray, R.M. y O’Callaghan E. (1992). A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 18 (2), 319–332.

Pulver, A.E. y Liang K.Y. (1992). Risk factors in schizophrenia: season of birth, gender and familial risk. *British Journal of Psychiatry*. 160, (65–71).

Pulver, A.E., Stewart W. y Carpenter, W.T. (1983). Risk factors in schizophrenia: season of birth in Maryland, USA. *British Journal of Psychiatry*, 143 (4), 389–396.

Rakic P. (1988). Specification of cerebral areas. *Science*, 421, 170–176.

Sanguinetti L. (1987). Virosis respiratorias. *Medicina Interna*, 205–207.

Sawyer, J.W. y Childs, B. (1981). The association between season of birth and the risk for schizophrenia. *American Journal of Epidemiology*. 114 (5).(735–749).

Sham, P.C., O’ Callaghan, E. y Takei, N. (1992). Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *British Journal of Psychiatry*, 160, 461–466. 1992.

Zipursky R.B. y Schulz, S.C. (1992). Seasonality of birth and CT findings in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 22, 1288–1292.