

ESQUIZOFRENIA Y ESTRUCTURA GENETICA DE LA POBLACION DE COSTA RICA

Norma Handal*
Ramiro Barrantes**

RESUMEN

Se plantea el problema de la frecuencia de la esquizofrenia y su relación con la estructura genética de la población de Costa Rica. Se postula al respecto una estrategia de investigación en torno a la consanguinidad y la presencia de marcadores genéticos. Es descrita una investigación de proteínas del suero en una muestra de esquizofrénicos y un grupo testigo en la provincia de Cartago. Llama la atención la presencia de un porcentaje significativo de haptoglobinas del fenotipo 2-2 (65%) en la serie de pacientes con la dolencia cuando se compara con el grupo testigo (30%).

SUMMARY

The frequency of schizophrenia and its relation with the genetic structure of the Costa Rica population is analyzed. A research strategy is proposed which included a study of consanguinity and some genetic markers. A study on serum proteins in a sample of schizophrenic and controls from the Cartago province is described. An unexpected finding is the high and significant percentage of phenotype 2-2 of haptoglobin (65%) in the patients series when it is compared with controls.

INTRODUCCION

La esquizofrenia es una de las enfermedades que presentan el clásico problema de herencia-ambiente; es decir, que en la interacción existente entre los componentes hereditario y ambiental subyace el problema de definir cuál de ellos tiene la mayor importancia. Actualmente puede afirmarse que la esquizofrenia tiene un alto componente hereditario; muchos estudios realizados en diversas partes del mundo, muy especialmente mediante investigaciones en gemelos monocigóticos y estudios de adopción, tomados en conjunto muestran que los genes tienen un papel principal como causa de esta dolencia (1). Por otra parte, es conocido que, de manera general, la esquizofrenia relativamente común; de hecho muestra una expectativa de alrededor del 1% en diversos grupos étnicos (2,1). Sin embargo,

las causas de la mantención de esta frecuencia en diversas etapas de la evolución humana no están bien determinadas.

Poco es lo que se conoce sobre la frecuencia, o incidencia, de la esquizofrenia en Costa Rica, y menos aún sobre su posible variación geográfica, específicamente a nivel regional y familiar. No obstante, estudios de morbilidad, según egresos hospitalarios, muestran una tasa general de alrededor de 10 pacientes por cada 10.000 habitantes, lo que representa un tercio de los egresos por trastornos mentales (3). Por otra parte, existe en este sentido una variación regional, presentando Cartago las tasas más bajas en ambos sexos y Limón la más alta para hombres. Las estrategias de investigación a seguir debe llevar en cuenta este hecho; además de las características genético ambientales apuntadas antes. Por lo tanto, pueden escogerse varios enfoques para estudiar el problema; que pueden ir desde el exclusivamente clínico hasta un sofisticado análisis ge-

* Institución Nacional de Seguros (INS)
** Instituto de Investigaciones en Salud (INISA)
Universidad de Costa Rica

nético que incluya estudios bioquímicos o de ADN, por ejemplo. Nosotros nos hemos inclinado por un enfoque integral del problema, que resalte la importancia del estudio de la estructura genética de la población mediante análisis de la endogamia y de marcadores genéticos específicos; desde luego, partiendo del supuesto de un irrefutable diagnóstico clínico de esquizofrenia.

Partiremos del supuesto de que la frecuencia o incidencia de esquizofrenia puede estar influenciada por la constitución familiar de los grupos constituyendo las poblaciones de Costa Rica; específicamente relacionada con la consanguinidad, remota o actual. Una extensión de este postulado implica análisis empíricos de diversos marcadores genéticos que sean posibles candidatos a mostrar un cierto grado de asociación con la enfermedad. En la presente comunicación presentaremos una revisión del problema en las líneas señaladas y resultados originales relacionados con las proteínas del suero, que son parte de un estudio específico del tipo caso-control, en la provincia de Cartago.

MATERIAL Y METODOS

Para efectuar el estudio epidemiológico de la esquizofrenia en Costa Rica se utilizaron diversas fuentes (3, 4, 5, 6, 7). Los cálculos de frecuencias por provincia se hicieron de acuerdo a los métodos usuales. Parte de la información corresponde a una investigación previa, no publicada, del Instituto Nacional de Seguros; a cargo de uno de los autores (N.H.).

En una muestra de 20 pacientes de la provincia de Cartago se realizó un estudio de marcadores genéticos en el suero, utilizando además un grupo testigo, del mismo tamaño, de pacientes sin diagnóstico de esquizofrenia. Fueron analizados 4 proteínas del suero: Albúmina (Alb), Ceruloplasmina (Cer), Haptoglobina (Hb) y Transferrina (Tf), todas mediante la técnica de electroforesis descrita previamente (8). La escogencia de estos materiales no fue casual, ya que está documentada en otros estudios de la posible asociación de ciertos marcadores genéticos con la esquizofrenia (9, 10).

RESULTADOS

Perfil sanitario y epidemiológico: En Costa Rica, con base en los pocos estudios que se han hecho sobre esquizofrenia, nos encontramos con los siguientes resultados generales:

1) Ocupa el primer lugar en Latinoamérica con relación a los accidentes de tránsito, y tiene uno de los primeros lugares a nivel mundial; 2) en 1984 el Ministerio de Educación Pública pagó, por concepto de incapacidades a los educadores 200 millones de colones (en 1984 el dólar tenía un valor unitario de 44.40 colones); 3) 1750 educadores se incapacitaron ese año de un total de 35.000. Hay que aclarar que ese 5% corresponde a incapacidades de 1 año o más (no se incluyen incapacidades menores de un año); 4) para 1983 el total de la población económicamente activa era de 67.1% de los cuales 66.6% pertenecían al sector privado; 18.9% a las instituciones autónomas y 14.5% al gobierno central.

De acuerdo a lo anterior, en la Unidad de Salud Mental del INS, ante la gran responsabilidad de planificar y de plantear programas de atención primaria de salud mental, se propuso realizar una serie de investigaciones que nos permitieran alcanzar nuestro objetivo fundamental de efectuar la prevención primaria de factores psiquiátricos en nuestra población, basados en la detección de factores de riesgo. Al respecto nos encontramos con los siguientes hechos:

1. Nivel de asistencia de pacientes cubiertos por políticas de compensación de trabajadores por seguros compulsivos de automóviles se detectó que en un año la asistencia en psiquiatría aumentó 518%.

2. Con datos provenientes de un grupo selecto de la población de personal del Instituto Nacional de Seguros, se determinó que durante 1979 un 48% de los trabajadores estuvo incapacitado y la mitad de ellos fueron referidos a psiquiatría. Esta información equivale a 34 años de labor y tiene valor estimado de 1.5 millones de colones. El valor del colón en ese momento fue de 8,6 por dólar. Cabe anotar que aquí en el INS no pueden emplearse parientes cercanos y el reclutamiento es hecho por un proceso de selección.

3. En una tercera etapa se decidió analizar la situación en el Hospital Nacional Psiquiátrico y encontramos que en 1980, 3000 pacientes estuvieron cerca de 200.000 días en el hospital y muchos de ellos retornaron a sus comunidades con funciones severamente deterioradas. Al revisar los expedientes del archivo total (74.000 expedientes clínicos) con un primer egreso el diagnóstico de Esquizofrenia entre 1979 y 1981 se obtuvieron los resultados que se expresan en el cuadro 1.

Cuadro 1
CASOS NUEVOS DE ESQUIZOFRENIA
Y SU RELACION CON LA POBLACION TOTAL
DEL PAIS, HOSPITAL NACIONAL
PSIQUIATRICO, 1979-1981

| Año | Total de casos nuevos | % | Población |
|------|-----------------------|------|-----------|
| 1974 | 960 | 0.04 | 2.216.117 |
| 1980 | 1 307 | 0.06 | 2.276.676 |
| 1981 | 667 | 0.03 | 2.339.828 |

Cuando se analizó la información por provincia se obtuvieron los resultados expuestos en el cuadro 2. Vale aclarar que estos datos no incluyen pacientes que ingresan a hospitales generales, o bien que recibieran atención psiquiátrica en clínicas del Seguro Social o puestos de salud del Ministerio de Salud Pública, clínicas o consultorios particulares.

Marcadores genéticos y esquizofrenia: proteínas del suero.

Los resultados obtenidos se encuentran en el cuadro 4. La comparación entre las series de pacientes y el grupo testigo no muestra diferencias significativas en tres de los marcadores (Alb, Cer, TI). Sin embargo, existe una tendencia al acúmulo de fenotipos Hp 2-2, mostrando significancia en la comparación ($X^2(1)=5,0$; $p= 0,05$) en la serie de pacientes esquizofrénicos.

DISCUSION

Enfermedades hereditarias y consanguinidad en Costa Rica.

Los estudios de las enfermedades hereditarias en Costa Rica son relativamente escasos y

poco sistemáticos (revisión en 13). Escapan a esta afirmación los trabajos llevados a cabo en hemoglobinas anormales y trastornos afines (p. ej. 14) sordera hereditaria (15) y malformaciones congénitas (revisiones en 16, 17). Con relación a la consanguinidad pueden mencionarse publicaciones sobre la población de Dota (18); la de Kauffman y Barrantes (19) sobre la endogamia en la población judía de Costa Rica; y las que se refieren a la estructura de la población de grupos indígenas (20).

Los resultados obtenidos en la región de Dota y Tarrazú (18) muestran que existe una alta endogamia y, por consiguiente, alta consanguinidad. Esta aumentó cuando se removió el efecto de la inmigración, alcanzándose entonces niveles de endocruzamiento realmente significativos, aunque con tendencia a disminuir en el tiempo. Estos hallazgos incentivaron la planificación de un estudio que incluyera todas las regiones de Costa Rica y muy especialmente la zona central. Actualmente se está preparando una monografía al respecto (21), pero en el cuadro 3 se expone una estimación de la consanguinidad, expresada mediante el coeficiente de endocruzamiento. Se observa una disminución en el tiempo del porcentaje de consanguinidad, aunque siempre se mantienen cifras relativamente altas. Sin embargo, no se presentan aquí variaciones regionales, que disminuyen o aumentan los coeficientes, por lo que deben considerarse las cifras como generales y tentativas. Es importante también notar que los períodos incluyen los últimos 100 años lo que permite un cálculo de la consanguinidad remota. Un estudio que también ilustra el tipo de endogamia que prevaleció en Costa Rica después de la colonia es el de Stone (22), aunque se limita a cierto sector, el gobernante, de la población.

Nuestra estrategia de investigación plantea la posibilidad de relacionar los datos de consanguinidad en las diferentes regiones de Costa Rica, en casos concretos y debidamente diagnosticados de individuos y familias con la dolencia, mediante la comparación directa de nombres (isonimia). Esto incluye el cruce de dos archivos con una gran base de datos, localizados en el INISA y en el INS, pretendiéndose el pareo de la información pertinente mediante un modelo de ca-

Cuadro 2
FRECUENCIA DE ESQUIZOFRENIA EN LAS DIFERENTES PROVINCIAS
DE COSTA RICA. HOSPITAL NACIONAL PSIQUIATRICO, 1979-1981

| Provincia | Nº Esquiz. | 1979 pb. | % | Nº Esquiz. | 1980 Pb | % | Esquiz. | 1918 Pb | % |
|--------------|---------------|------------------|-------------|---------------|-----------------|-------------|------------|------------------|-------------|
| San José | 371 | 820.657 | 0.05 | 500 | 843.818 | 0.06 | 252 | 876.025 | 0.03 |
| Alajuela | 192 | 382.509 | 0.05 | 271 | 392.590 | 0.07 | 131 | 403.005 | 0.03 |
| Cartago | 112 | 240.942 | 0.04 | 117 | 246.448 | 0.05 | 64 | 253.520 | 0.03 |
| Heredia | 55 | 157.304 | 0.03 | 89 | 161.963 | 0.05 | 46 | 166.868 | 0.03 |
| Limón | 45 | 139.748 | 0.03 | 76 | 144.158 | 0.05 | 39 | 148.647 | 0.03 |
| Puntarenas | 86 | 263.018 | 0.03 | 125 | 270.332 | 0.05 | 72 | 277.930 | 0.03 |
| Guanacaste | 99 | 211.933 | 0.05 | 129 | 217.367 | 0.06 | 63 | 222.833 | 0.03 |
| TOTAL | 969 | 2.216.117 | 0.04 | 1 215 | 2276.676 | 0.06 | 667 | 2 339.828 | 0.03 |

Cuadro 3
COEFICIENTE DE ENDOCRUZAMIENTO
Y PORCENTAJE DE CONSANGUINIDAD
EN COSTA RICA EN CUATRO PERIODOS*

| Periodo ** | Coefficiente de endocruzamiento | % de consanguinidad |
|------------|------------------------------------|------------------------|
| 1 | 408 (x-10-5) | 20 |
| 2 | 300 | 10 |
| 3 | 200 | 8 |
| 4 | 150 | 5 |

* Datos de Zumbado y Barrantes

** 1: 1863-1868; 2: 1925-29; 3: 1935-39; 4: 1945-49

Cuadro 4

| Fenotipo | Esquizofrenia | Testigos |
|------------------|---------------|----------|
| Albúmina A | 20 | 20 |
| Ceruloplasmina B | 20 | 18 |
| Cer BtVar | - | 02 |
| Haptoglobina HP | | |
| 1-1 | 02 | 03 |
| 1-2 | 05 | 11 |
| 2-2 | 13 | 06 |
| Transferrinas C | 20 | 20 |

so-control. Los resultados a la fecha son preliminares e incluyen un análisis de la provincia de Cartago; sin embargo, son sugestivos y serán complementados con datos de otras provincias para su posterior publicación.

La escogencia de los marcadores genéticos en el suero no fue casual, ya que está documentada en otros estudios la posible asociación de ciertos marcadores genéticos con la esquizofrenia (9, 10). Los resultados obtenidos muestran una diferencia significativa entre pacientes y controles en uno de los marcadores (fenotipo Hp 2-2, del locus de haptoglobina); científicamente muy sugestivo y que obliga a una ampliación de la muestra. De hecho, se pretende ampliarla, utilizando los mismos principios metodológicos, en otras regiones de Costa Rica. Además, se han hecho estudios en otros tipos de marcadores genéticos como es el caso del sistema HL-A y la presencia de sitios frágiles en los cromosomas (11, 12), aunque no se encontró una tendencia semejante a la mostrada por el sistema de Haptoglobinas.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Gerardo Arauz del Instituto Nacional de Seguros por el apoyo en varios aspectos de la investigación. Este estudio fue financiado por el INS y el proyecto N° 111-79-005 de la Universidad de Costa Rica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Tsuang, M.T. y Vandermeij, R. Genes and Mind. Oxford University Press, Oxford, 1980.
- 2.- Mofling Charles, K.M.D. Tratado de Psiquiatría. Segunda Edición, Editorial Interamericana, 1974. Pág. 355.
- 3.- Ministerio de Salud, Costa Rica. Situación de salud en Costa Rica. Segunda parte, Ministerio de Salud OPS/OMS, San José, 1987.
- 4.- Ministerio de Economía, Industria y Comercio. Dirección General de Estadística y Censos. Censo de Población 1984. Tomo I. San José, Costa Rica, 1987. pp. 1-3.
- 5.- Dirección Actuarial. Departamento de Análisis de Datos. Resumen Estadístico de Accidentes de Tránsito en Costa Rica. Instituto Nacional de Seguros, 1985. pp. 5-8-13-14-16-19.
- 6.- Caja Costarricense de Seguro Social. Anuario Estadístico. Hospital Nacional Psiquiátrico, 1980.
- 7.- Handal, N. Schizophrenia and epidemiological study in population, Costa Rica. Trabajo presentado en: III International Symposium. American Society of Hispanic Psychiatrists. Mérida, Yucatán, México, March 1986.
- 8.- Barrantes, R., Azofeifa, J. y Mata L. Grupos sanguíneos A-BO y RH y proteínas séricas en una población americana, Matabú, Costa Rica. Revista de Biología Tropical. 33:13-16, 1985.
- 9.- Baron, M. The Genetics of Schizophrenia: New perspectives. Acta Psychiatrica Scandinavica 71:85-92, 1985.
- 10.- McGuffin, P. & Sturt, E. Genetic markers in Schizophrenia. Genetic Section. Institute of Psychiatry. London, England, 1986.
- 11.- Markkanen, A., Nutila, S.K. de la Chapelle, A. Inductible fragile site on chromosome 3. Human Genetic 65:217, 1983.
- 12.- Rudduck, C. & Frozen, G. A new heritable fragile site on human chromosome 3. Hereditas 98:297-299, 1983.
- 13.- Barrantes, E. La genética humana en Costa Rica: situación actual y sus perspectivas. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños (Costa Rica) 20:87-96, 1985.
- 14.- Sáenz, G., Elizondo, J. Arroyo, G. et al. Hemoglobinopatías en 12000 escolares. Acta Médica Costarricense 13:89, 1980.
- 15.- León P., Bonilla, J.A., Sánchez, J.R. et al. Low frequency hereditary deafness in man with childhood onset. American Journal of Human Genetic 33:209, 1979.
- 16.- Barrantes, R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica. I. Mortalidad, registro y vigilancia. Acta Médica Costarricense 23:119-131, 1980.
- 17.- Barrantes, R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica. II. Estudio hospitalario de caso-control. Acta Médica Costarricense 28:49-56, 1985.
- 18.- Barrantes, R. Estructura poblacional y consanguinidad en Dota, Costa Rica, 1962-1988. Revista de Biología Tropical 26:347-357., 1978.
- 19.- Kauffman, J. y Barrantes, R. Demografía genética de la población judía de Costa Rica. Acta Médica Costarricense 29:26-30, 1986.
- 20.- Barrantes, R. y Mata, L. Estudios biomédicos en los amerindios de Costa Rica. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños (Costa Rica) 20:199-210, 1985.
- 21.- Zumbado, L. La consanguinidad en Costa Rica. San José, Universidad de Costa Rica. 1989. Tesis de Maestría en Biología.
- 22.- Stone, S. La dinastía de los conquistadores. 2a. ed. Editorial Universitaria Centroamericana, San José, 1976. pp. 149-150.

La Dirección de ACTA MEDICA COSTARRICENSE, invita a nuestros (as) colegas a solicitar por medio de una carta o personalmente en la secretaría de la revista, que ésta le sea enviada por correo a la dirección que el solicitante indique.

Para lograr este servicio, hemos contado con la aprobación de la Junta de Gobierno del Colegio de Médicos y Cirujanos.

Dr. Baudilio Mora Mora

DIRECTOR