

ESTACIONALIDAD DEL NACIMIENTO EN ESQUIZOFRENICOS DE LIMA Y CALLAO (PERU)- UN ESTUDIO EN EL HEMISFERIO SUR

Jorge O. GARCIA HILDEBRANDT (*)

PALABRAS CLAVE : Estacionalidad del Nacimiento -Esquizofrenia
Distimia Depresiva - Hemisferio Sur

KEYWORDS : Seasonality of Birth - Schizophrenia
Depressive Dysthymia - Southern Hemisphere

Se revisó ampliamente la literatura sobre el fenómeno de estacionalidad del nacimiento de esquizofrénicos y las hipótesis existentes hasta el momento, para su posible explicación. Se estudiaron 350 pacientes esquizofrénicos y 350 distímicos depresivos aparejados por sexo, edad y diagnosticados con criterios de la DSM-III-R. Se hallaron coincidencias con los trabajos del hemisferio norte, siendo los picos de exceso de nacimientos de esquizofrénicos en junio, julio, agosto, setiembre y octubre (meses de invierno e inicio de primavera), con un porcentaje promedio de 18.3%. Con la prueba de *chi-cuadrado* se observó una mayor significación estadística para los nacimientos esquizofrénicos en invierno ($P < 0.005$), a diferencia del subgrupo femenino que nacieron más en primavera ($P < 0.025$). Agrupados en nacidos en invierno-primavera ($P < 0.0005$), el subgrupo femenino mostró mayor estacionalidad ($P < 0.005$) que el subgrupo masculino ($P < 0.025$). En general los esquizofrénicos nacieron más en el tercer cuarto del año ($P < 0.005$) y los picos de exceso fueron en junio (18%), julio (20%), agosto (17.5%), setiembre (20.6%) y octubre (15.2%). Se halló una tendencia estacional en el grupo distímico depresivo probablemente por una sobre-representación de casos. Se discuten las posibles explicaciones de estos hallazgos.

SEASONALITY OF BIRTHS IN SCHIZOPHRENICS FROM LIMA AND CALLAO (PERU)-A STUDY IN THE SOUTHERN HEMISPHERE

A revision of the literature about the seasonality-of-schizophrenic-births phenomenon and the hypothesis up-to-date for it's possible explanation was carried out. The work was done with 350 schizophrenic patients and 350 depressive dysthymic patients matched for sex and age and diagnosed with DSM-III-R criteria. Very similar coincidences with the works from northern hemisphere were found. The excess peaks for schizophrenic births were found in June, July, August, September and October (months of Winter and early Spring) with an average percentage of 18.3%. With the *chi-square* test a major statistic significance was observed for the Winter born schizophrenics ($P < 0.005$) and of the male subgroup ($P < 0.005$), different from the femenine subgroup with more births in Spring ($P < 0.025$). Grouped as Winter-Spring born ($P < 0.0005$), the femenine subgroup showed more seasonality ($P < 0.005$) than the male subgroup ($P < 0.025$). In general, schizophrenics were born more in the third quarter of the year ($P < 0.005$) and the excess peaks were in June (18%), July (20%), August (17.5%), September (20.6%) and October (15.2%). A seasonal tendency was found in the depressive dysthymic group probably due to an over-representation of cases. The possible explanations for our findings are discussed.

(*) Médico Psiquiatra Asistente del Centro de Salud Mental "Honorio Delgado". Profesor de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional "Federico Villarreal".

*"Hay un tiempo para cada cosa
y un momento para hacerla bajo el
cielo:
hay tiempo de nacer y tiempo para
morir"*

ECLESIASTES 3, 1-2

INTRODUCCION

El grupo de enfermedades bautizadas por E. Bleuler como el "Grupo de las Esquizofrenias" es uno de los problemas mayores de salud aún no resueltos, a pesar de su frecuencia y dada su prevalencia casi invariable en el tiempo, no obstante el impedimento reproductivo al que conllevan a los sujetos que las padecen: Las tasas de prevalencia se estiman más o menos 5 por 1000 (35) en el mundo y una prevalencia de vida del 1% en el distrito de Independencia en Lima, Perú (27). Los costos para los individuos afectados, sus familias y sus comunidades son enormes. Según Weisbrod y cols. (87) en el aspecto económico, el costo neto del cuidado en hospital general sumado al cuidado comunitario para el diagnóstico de esquizofrenia llegaba a los + US \$1046 por paciente/año en 1980, a diferencia de los casos, por ejemplo, con diagnóstico de desorden de personalidad, que arrojaban un costo neto de - US \$2649 por paciente/año, siendo este diagnóstico numéricamente mayor en incidencia y prevalencia que la esquizofrenia. Lo anterior es quizá pequeño comparándolo con el sufrimiento y distorsiones familiares que ella acarrea.

La enfermedad en sí se caracteriza por una inhabilitación severa que frecuentemente requiere de tratamiento prolongado y de hospitalizaciones repetidas.

Poco es lo que se sabe sobre las causas de la esquizofrenia pero ahora muchos creemos que se trata de un

síndrome heterogéneo que comprende a varias o muchas enfermedades, en alguna de las cuales la condición eclosiona como un resultado de experiencias o noxas que precipitan los síntomas en personas genéticamente susceptibles, así como lo planteara Pflieffer en 1976 (60).

Sin embargo, el fenómeno de estacionalidad del nacimiento de personas que más tarde desarrollan esquizofrenias es uno de los hechos más consistentes y firmemente establecidos que hasta ahora se tiene de este grupo de enfermedades; así, en casi 50 estudios realizados en 18 países diferentes se ha confirmado que un número en exceso de esquizofrénicos nacen en los meses correspondientes al invierno e inicios de la primavera (3,4,6,11,80).

De acuerdo a la revisión hecha por Boyd, Pulver y Stewart en 1986 (3) se afirma que en estudios con un tamaño de muestra por sobre los 1500 casos, el exceso de nacimientos va de 0 a 20%, con un promedio de más o menos 10%. La tendencia es más claramente evidenciable en los estudios hechos en el hemisferio norte, que son la mayoría, pero podríamos decir que la tendencia en los países del hemisferio sur va en la misma dirección según Torrey (79), teniendo en cuenta que las estaciones se encuentran invertidas y los meses para cada estación no se corresponden igual de norte a sur. Pero la tendencia de opinión en general ha sido que los estudios realizados en el hemisferio sur no tenían los mismos resultados que en el norte, eran de resultados inconsistentes y con poca muestra numérica de pacientes y/o con diagnósticos de varias psicosis esquizofrénicas, sin un instrumento diagnóstico adecuado. Esta fuente de sesgo de selección de la muestra es una de las más difíciles de controlar, ya que los criterios diagnósticos difie-

ren de un país a otro y por ello el escoger criterios como el de la DSM-III-R es bastante cauteloso, ya que reúne a especialistas de todo el mundo y sus criterios incluyen y excluyen casos con mayor confiabilidad científica y estadística.

Aunque Dalén (11) demostró que la migración no era una fuente de sesgo de mucha importancia, sí es enfático en aclarar que los datos de población general para ser útiles deben encontrarse razonablemente cercanos a la distribución "esperada", por ello se aplica esta comparación a países donde todos los nacimientos están fielmente registrados y la proporción de inmigrantes es baja, caso contrario a lo que sucede en Lima y en el Perú en general donde ninguna de las dos condiciones se cumplen, como tampoco las condiciones son ideales en Londres (donde hay mucha inmigración), ni en los Estados Unidos ni en el Africa del Sur.

El efecto de la "incidencia de edad" descrita y sostenida por Lewis (38,39) para explicar un posible sesgo implica que la incidencia de esquizofrenia se encuentra asociada a la edad y también con la fecha de nacimiento, de modo que los nacidos en el primer cuarto del año en estudio tendrían una incidencia mayor que los nacidos en el cuarto del mismo porque serían casi un año mayores, y a su vez el nacido en el cuarto cuarto de dos años antes tendría mayor incidencia por ser mayor en edad.

Este artefacto fue largamente discutido y se comprobó que no afecta la estacionalidad de los nacimientos de esquizofrénicos. Hare (23) describió un método para corregir matemáticamente la distribución estacional de los nacimientos de estos pacientes para anular el efecto de incidencia de edad, con gran éxito.

La otra fuente de sesgo sería la tasa diferencial de mortalidad por

mes de nacimiento que Ødegård (49) se encargó de demostrar en Noruega, analizando la mortalidad infantil y encontró que las tasas influían y desviaban grandemente la distribución de meses de nacimiento de los esquizofrénicos.

Las tendencias actuales para la explicación del fenómeno de estacionalidad del nacimiento de esquizofrénicos conllevan de muchas maneras a teorías de la génesis de la esquizofrenia. Enumeraremos las siguientes:

1) *La estacionalidad exagerada de los nacimientos generales, ya que es sabido que los nacimientos generales muestran una leve estacionalidad y se ha sugerido que la estacionalidad de los nacimientos esquizofrénicos es simplemente una exageración de tales tendencias generales.* Aunque no se sabe el por que de esta tendencia general de los nacimientos, vemos que en Europa el pico para ellos se da en primavera con un pico secundario más pequeño en setiembre (nueve meses después de las fiestas navideñas), y el pico de primavera coincide muy cercanamente con el pico de exceso de nacimientos de esquizofrénicos. En los Estados Unidos, sin embargo, no existe el pico en primavera pero si un marcado pico en otoño (8) y el pico de nacimientos de esquizofrénicos si se da en primavera, como en los países europeos, lo cual sugiere fuertemente que la estacionalidad de los nacimientos esquizofrénicos no se encuentra relacionada a la estacionalidad de los nacimientos generales.

2) *La hipótesis de la buena aptitud genética,* establece que el genotipo teórico esquizofrénico confiere una robustez incrementada al recién nacido dándole, por ejemplo, mayor resistencia a las infecciones (20). Para los bebés pre-esquizofrénicos nacidos durante los meses de invierno o pri-

mavera, cuando las infecciones son más comunes, la constitución genética del niño incrementaría su tasa de supervivencia por sobre la de los bebés que no son pre-esquizofrénicos y con ello produciría una estacionalidad en invierno/primavera de los nacimientos esquizofrénicos. Esta hipótesis no puede descartarse, pero parece improbable. Dada la mayor exposición de los neonatos a las infecciones hace un siglo, si este mecanismo fuera responsable de la estacionalidad de nacimiento de los esquizofrénicos, entonces uno podría haber esperado una mayor estacionalidad en el pasado que de lo que se encuentra ahora, y los estudios hechos en Japón no muestran ninguna diferencia de amplitud entre los siglos XIX y XX (72). Esta hipótesis más adelante llevó a esperar que los esquizofrénicos con historia familiar positiva de enfermedad (llevando así el genotipo esquizofrénico) tendrían una estacionalidad de nacimientos más grande comparados con esquizofrénicos con una historia familiar negativa (casos "esporádicos"), pero hasta ahora la evidencia es exactamente opuesta a lo esperado (3,63) y aún no es concluyente.

3) *La hipótesis de los hábitos procreacionales*, plantea que los hombres y mujeres que tienen un "genotipo esquizofrénico" conciben más frecuentemente durante los meses de verano y producen así un exceso de nacimientos en invierno y primavera de niños cuyas probabilidades de desarrollar esquizofrenia son considerablemente mayores que aquellos de la población general. Una variante de ésta teoría es que "en el verano la gente usa menos ropa en la cama, y que un cónyuge esquizoide estaría entonces más dispuesto para insinuarse a su esposa o esposo y acordar iniciar comportamientos sexuales" (29). Otra variante fue la sugerencia

que, hasta hace poco, el único tiempo que los pacientes varones y mujeres podían mezclarse socialmente era en los terrenos del hospital durante el verano y que esta mezcla conducía a un exceso de nacimientos esquizofrénicos 9 meses después (13).

La hipótesis de los hábitos procreacionales lógicamente podrá predecir que los esquizofrénicos con una historia familiar positiva mostrarán una evidencia mayor de estacionalidad de nacimientos que aquellos sin historia familiar; pero la evidencia hasta el momento es contraria. También podría predecir que en los climas con una diferencia mayor entre las temperaturas del verano y del invierno (en Suecia por ejemplo) deberían mostrar una mayor estacionalidad de los nacimientos esquizofrénicos que en climas con diferencias menores (en Las Filipinas por ejemplo); aunque la evidencia global nos lleva un poco en tal dirección, aún esto no está claramente establecido.

Finalmente esta hipótesis predeciría que los hermanos de los esquizofrénicos mostrarían una estacionalidad de nacimientos similar a la de sus hermanos esquizofrénicos, desde el momento que los hábitos procreacionales de sus padres afectarían a todos los niños por igual. Dos estudios de 302 y 272 hermanos mostraron resultados que apuntan en esa dirección, pero ninguno mostró tener significancia estadística (24,44). Por otra parte, otros tres estudios de 777, 1322 y 2501 hermanos no encontraron una estacionalidad de los nacimientos de hermanos de esquizofrénicos similarmente a ellos; uno de ellos también encontró un leve déficit de los nacimientos en invierno del norte (enero a marzo) entre los hermanos (79).

El análisis es complicado por el hecho que las familias planifican los embarazos para espaciar a los niños,

y el que el nacimiento en invierno o primavera de un niño destinado a volverse esquizofrénico influirá en el tiempo del nacimiento del siguiente niño debido a que los padres pueden desear que los niños tengan entre sí un período específico aparte (por ejemplo, más o menos 2 años). Entonces, para probar la validez de esta hipótesis se debería examinar sólo el patrón de nacimiento de los hermanos mayores.

4) *Hipótesis del efecto de la temperatura*; esta establece que la temperatura ya sea en el tiempo de la concepción, durante el embarazo o al momento del nacimiento, tiene efectos sobre el feto en desarrollo de una forma que incrementa la posibilidad de que desarrolle esquizofrenia. Pasamanick y Knobloch (58) por ejemplo, postularon que los veranos más cálidos causan más deficiencia proteínica y esto a su vez produce más esquizofrenia en niños concebidos en los meses de verano. Templer y Austin (76) en 1980 fueron capaces de confirmar una relación entre la temperatura al momento de la concepción y al nacimiento de esquizofrénicos. Pero otros cuatro estudios citados por Bradbury (4) en 1985 los cuales examinaron los patrones de temperatura y esquizofrenia no hallaron ninguna relación significativa. La hipótesis podría sugerir que la estacionalidad de nacimientos de esquizofrénicos deberían estar relacionados a factores geográficos (por ejemplo, mayor estacionalidad en climas más cálidos), pero no hay evidencia para apoyar esta teoría. Todavía hay otro problema con la hipótesis del efecto de la temperatura y es que el pico de estacionalidad de nacimientos esquizofrénicos no necesariamente ocurre durante los meses más fríos. En Irlanda, por ejemplo, el pico de estacionalidad es durante el segundo cuarto del año (Abril, Mayo y Junio)

más que durante el primero (Enero, Febrero y Marzo) (47). Una variante del efecto de la temperatura es aquel que involucra la cantidad de luz solar; esto fue postulado posteriormente, por ejemplo, como una explicación para la anencefalia en Escocia por Record (68), pero nunca ha sido explorado para la esquizofrenia.

5) *Hipótesis de las complicaciones perinatales*; como ya se ha mencionado anteriormente, es conocido que muchas complicaciones del embarazo y nacimiento, incluyendo abortos espontáneos y natimueertos, tienen una ocurrencia similar a la hallada en los nacimientos esquizofrénicos, la hipótesis de las complicaciones perinatales postula que los eventos perinatales estacionales adversos conducen a daño cerebral en fetos afectados, los cuales a su vez pueden causar esquizofrenia.

Hay alguna evidencia en apoyo de esta hipótesis: Videbech y cols. (82) hallaron una correlación entre los nacimientos esquizofrénicos y los natimueertos en Dinamarca. Kinney y Jacobsen (34), analizando datos de un número muy pequeño (N=34) de sujetos reportados con una historia de daño cerebral fue más frecuentemente hallada en esquizofrénicos nacidos en los meses de invierno. Esta hipótesis podría también predecir que el nacimiento de esquizofrénicos en los meses de invierno y primavera podrían mostrar más evidencia del daño neuropatológico en tales procedimientos como tomografía computarizada; las evidencias preliminares de un estudio italiano mostraron precisamente esto (6).

Al mismo tiempo existe un elemento insatisfactorio para esta hipótesis ya que falla en identificar la causa de los eventos estacionales perinatales adversos; meramente afirma la ocurrencia y, en tal sentido, la hipótesis es más una descripción de un paso intermedio posible en la se-

cuencia etiológica que conduce a la estacionalidad de los nacimientos esquizofrénicos, más que una explicación completa del hecho. Las deficiencias nutricionales estacionales, los contaminantes del medio ambiente o los agentes infecciosos podrían todos ser teóricamente el agente etiológico primario que conduce a las complicaciones perinatales y, por último, a la estacionalidad del nacimiento.

6) *Hipótesis de las deficiencias nutricionales*; ya que la nutrición de las madres gestantes e infantes varían según la estación, es razonable suponer que tales factores, por causar daño cerebral, podrían tener que ver en la estacionalidad de los nacimientos de esquizofrénicos. Pasamanick y Knobloch (58) propusieron que la deficiencia ocurre más comúnmente en los meses de verano, en el primer trimestre de los nacidos en invierno, y que esto produce más esquizofrénicos y más retardados mentales.

Otras teorías nutricionales propuestas han incluido una deficiencia de vitamina C o vitamina K (11) durante los meses de invierno; la última está asociada con una tendencia al incremento del sangrado (enfermedad hemorrágica del recién nacido) la cual podría teóricamente causar daño cerebral. Otro observador sugiere la deficiencia de vitamina D (debido a menos luz solar en los climas invernales del norte) y/o hipocalcemia al momento del nacimiento como posibles causas.

La hipótesis de las deficiencias nutricionales es lógica y verdaderamente posible pero casi ningún estudio ha sido realizado sea ya para apoyarla o refutarla. Ya que hay diferencias en el grado de estacionalidad de los nacimientos esquizofrénicos en diferentes áreas geográficas (por ejemplo, mayores en los estados del norte que en los sureños de los Estado

Unidos), tales hipótesis podrían ser ensayadas. Debido a que la nutrición actual ha mejorado comparativamente con el pasado reciente (en el siglo XIX, por ejemplo) uno podría predecir que la estacionalidad de los nacimientos esquizofrénicos podría estar más pronunciada en el pasado que en la actualidad. Dalén (11) sugiere que esto ha ocurrido en Suecia; pero en Japón, Shimura y Miura (72) demostraron que esto no se ha comprobado.

7) *Hipótesis de los contaminantes ambientales*; un amplio rango de agentes teóricamente podrían actuar como contaminantes estacionales del medio ambiente, afectando al feto o recién nacido y posiblemente ocasionando esquizofrenia. Un estudio del magnesio plasmático en la esquizofrenia halló que los niveles de magnesio en la sangre varían estacionalmente (89). Los solventes orgánicos son conocidos como causantes de defectos orgánicos en el sistema nervioso central de fetos cuyas madres han estado expuestas durante el embarazo (26), y tal exposición podría ocurrir sobre una base estacional por razones ocupacionales. El tolueno se piensa que puede causar una "psicosis esquizofreniforme irreversible" siguiente a la exposición crónica (18), mientras que otros han descrito psicosis parecidas a la esquizofrenia después de la exposición a insecticidas órgano-fosforados, los cuales son usados estacionalmente (17).

Los agentes farmacológicos podrían haber sido ingeridos por la embarazada sobre una base estacional (por ejemplo, aspirina durante la estación de la influenza) y afectar el sistema nervioso central de forma desconocida para producir posteriormente esquizofrenia. Los investigadores también han supuesto acerca de las posibilidades que la exposición estacional de las embarazadas a las nitrosaminas de la carne ahumada en

Islandia podrían causar diabetes insulino dependiente (25); o que la exposición estacional de los alcaloides de las papas abrasadas podrían producir anencefalia y espina bífida (69). Otro tipo de contaminante del medio ambiente es la radioactividad; un estudio en Alberta intentó correlacionar la ocurrencia estacional de anomalías congénitas con la radioactividad producida por una lluvia radioactiva (37).

No hay evidencia que alguno de estos contaminantes ambientales u otro jueguen un rol en la causa de estacionalidad de nacimientos esquizofrénicos. Los estudios en esta área virtualmente no existen. Dada la sensibilidad del sistema nervioso central en desarrollo a cambios menores en su ambiente químico y el hecho de que muchos de estos contaminantes ocurren estacionalmente, necesitan una mejor evaluación.

8) *Hipótesis de los agentes infecciosos*; los virus son candidatos atractivos para explicar la estacionalidad de nacimientos esquizofrénicos debido a que muchos de ellos tienen un patrón estacional, algunos son neurotrópicos, y algunos permanecen latentes por 20 o más años. Dado el continuo descubrimiento de otros agentes infecciosos (por ejemplo, los virus lentos, los priones, etc) estos deberían también ser considerados. Por lo menos se conocen 15 virus que causan infecciones fetales; la rubeola, el sarampión y la varicela-zoster ocurren más comúnmente en los meses de invierno y primavera. La rubeola, por ejemplo, tiene una marcada ocurrencia estacional en primavera, la cual produce un pico estacional agudo de recién nacidos con rubeola congénita, nacidos desde octubre hasta enero. Otros virus tales como el de Epstein-Barr ocurren más regularmente durante todo el año con un ligero pico en la primavera y en el

otoño. Se han hecho tres intentos para observar la correlación entre la estacionalidad y los agentes infecciosos. En Finlandia se halló que un número desproporcionado de esquizofrénicos habían estado dentro del útero durante la epidemia de influenza en 1957. En Minnesota la variación en 5 enfermedades bacterianas (difteria, neumonía, fiebre escarlatina, tos convulsiva y fiebre tifoidea) y en tres enfermedades virales (influenza, sarampión y polio) fueron comparadas con los patrones estacionales de nacimientos esquizofrénicos en 1915 y 1959; la estacionalidad de nacimientos esquizofrénicos se encontró mayor "en los años directamente correlacionados con los más altos niveles de alteraciones infecciosas" ($P < 0.05$) más marcados para difteria, neumonía e influenza (84). Otro estudio evaluó la relación entre enfermedades virales reportables y nacimientos esquizofrénicos en Connecticut y Massachusetts y reportaron correlaciones estadísticamente significativas para el sarampión, la polio y la varicela-zoster (81).

Una explicación viral para la estacionalidad de nacimientos esquizofrénicos también es atractiva por su poder explicativo para muchos otros aspectos de la enfermedad. Se sabe que la encefalitis viral, especialmente cuando es causada por virus de la familia herpes, pueden aparentar esquizofrenia en sus estadios iniciales y muchas de las lesiones neuropatológicas halladas en la esquizofrenia, incluyendo los hallazgos tomográficos computarizados, son consistentes con una etiología viral. Los virus también pueden explicar aspectos epidemiológicos de esta enfermedad, inclusive las diferencias de prevalencia marcadas en diferentes áreas del mundo. El curso de recaída-remisión de la esquizofrenia es similar a la esclerosis múltiple, otra enferme-

dad del sistema nervioso central de sospechada etiología viral. Las anomalías dermatoglíficas y perinatales halladas en algunos pacientes esquizofrénicos podrían ser tomadas en cuenta como infección viral in útero, y algunas infecciones virales alteran los niveles de dopamina, los cuales son ampliamente aceptados de estar afectados en la esquizofrenia. Finalmente, algunos virus pueden ser incorporados dentro de genes y transmitirse genéticamente (por ejemplo, los retrovirus planteados por Crow) (10), mientras otros solo afectan a individuos con una predisposición genética a ellos; así, los aspectos genéticos de la esquizofrenia pueden ser tomados en cuenta para una hipótesis viral (80). Crow postula la "Mutagénesis insercional" para explicar la estacionalidad (9), por la que el retrovirus o la partícula que se comportaría como transposón (elemento genético móvil) se inserta durante la meiosis de la espermatogénesis en los testículos del hombre ya que estos cambian de posición para obtener la temperatura adecuada para la meiosis, siendo entonces un evento temperatura dependiente (la espermatogénesis se da a una temperatura más baja que la ovogénesis).

ESTUDIOS PREVIOS

Desde la era de Hipócrates se sugería un rol determinante de las estaciones en la etiopatogenia de las enfermedades; alrededor del año 410 a 400 A. de C. en su escrito "Sobre los Aires, las Aguas y los Lugares", que forma parte del Corpus Hipocraticum, se puede leer lo siguiente:

"I. Quien desee estudiar correctamente la ciencia de la medicina deberá proceder de la siguiente mane-

ra. Primero, deberá considerar qué efectos puede producir cada estación del año, puesto que las estaciones no son todas iguales, sino que difieren ampliamente tanto en sí mismas como en sus cambios... II... A medida que pasa el tiempo y transcurre el año, estará (el médico) en capacidad de decir qué enfermedades atacaran la ciudad, ya en verano, ya en invierno... Pues al conocer los cambios de las estaciones, y las salidas y las puestas de los astros, con las circunstancias de cada uno de estos fenómenos, sabrá de antemano la naturaleza del año que se aproxima... Si se piensa que todo esto hace parte del campo de la meteorología, descubrirá, al razonar sobre ello, que la contribución de la Astronomía a la Medicina no es pequeña sino por el contrario, en verdad muy grande. Pues con las estaciones las enfermedades del hombre al igual que los órganos digestivos, sufren cambios..." (30)

También conocemos opiniones tan acertadas como las del protopsiquiatra francés Jean Etienne Esquirol quien escribe en 1845 la siguiente afirmación:

"Los climas calientes no son aquellos que producen la mayor cantidad de insanidad, a diferencia de los climas templados, sujetos a vicisitudes atmosféricas grandes; y especialmente aquellos cuya temperatura es alternadamente fría y húmeda, y seca y caliente" (14).

Como podemos ver, siempre hubo la intención de estudiar la relación del papel del clima sobre las enfermedades mentales, aún en las épocas pasadas.

PRIMEROS ESTUDIOS

En los años donde predominaban las teorías de los venenos tóxicos endocrinos o la teoría de la pobre higiene mental como causas de la

hasta entonces conocida como *dementia praecox*, y cuando la genética era aún una leve sospecha, el suizo Tramer realizó el primer estudio estadístico en 1929 de la estación de nacimiento en las psicosis llamadas "endógenas", sin subdividir su muestra por diagnóstico. Estudió todos los pacientes con psicosis admitidos en un hospital suizo entre 1876 y 1927 (3100 casos). Cerca de la mitad tenían diagnóstico de *dementia praecox* o esquizofrenia y una minoría de psicosis exógena. El encontró un exceso muy marcado de pacientes nacidos entre diciembre y marzo (15% por encima de lo esperado), y un déficit más marcado en mayo (-20%), con una significancia estadísticamente muy alta. Es importante saber que la mayoría de sus pacientes nacieron en el Cantón de Solothurn pero los controles fueron de todos los nacimientos suizos por mes entre 1871 y 1910, hecho que lo discutió como probable fuente de error, pero que aparentemente no tuvo mayor peso estadístico (11).

Lang en Munich en 1931 realizó un trabajo con 3976 casos de esquizofrenia comparados con 17379 admitidos al hospital por diagnóstico no psiquiátrico. Halló un exceso de nacimientos de esquizofrénicos mayor en enero y febrero, y la curva con la incidencia mensual relativa fue semejante a la de Tramer. Sin embargo, no halló diferencia estadísticamente significativa entre sus distribuciones por mes de nacimiento (11).

Petersen en 1934 publicó un gráfico de los nacimientos observados y esperados por mes de 3467 pacientes esquizofrénicos de un hospital de Illinois, comparados con todos los nacimientos de los Estados Unidos entre 1917 y 1929. Encontró un exceso de nacimientos de esquizofrénicos en diciembre y enero pero no de febrero a mayo (11).

De los datos tan extensos de Huntington en los Estados Unidos solo se publicó un gráfico en 1934: La mayoría de sus cerca a 10420 casos nacieron entre 1885 y 1914, usó curvas de incidencia mensual en períodos por década con nacimientos en Massachusetts en los mismos años como comparación y en cada década de 1885 en adelante; encontró un exceso de pacientes esquizofrénicos nacidos de enero a mayo, más marcado en el subgrupo de 1895 a 1904 (11).

El holandés De Sauvege-Nolting reportó en 1934 un trabajo con 2589 pacientes esquizofrénicos y su gráfico mostró un exceso de noviembre a marzo. En 1939 reportó 381 casos nuevos y de allí, hasta 1954, reportó 3253 casos y teorizó sobre la influencia que tenía la deficiencia de la vitamina C en períodos pre y postnatales, encontrando correlación negativa entre el contenido de vitamina C sanguínea humana, aquellos períodos y la frecuencia de nacimientos de futuros esquizofrénicos (11).

El estudio sueco hecho por Laestadius en 1949 mostró un exceso de nacimientos de pacientes de 4% de enero a mayo sin significancia estadística.

Pile en 1951 en los Estados Unidos aseveró que no había relación entre la estación de nacimiento y la *dementia praecox*, en base a que en sus datos con 1469 pacientes de 4 hospitales del estado de Virginia, los nacidos en "invierno" (diciembre a febrero) y en "verano" (junio - agosto) se diferenciaban en 1, y no hacían cada uno el 25% esperado del total. Sin embargo sus casos de invierno presentaron un 9% de exceso y los de verano un 8% de déficit (11).

Los checoslovacos Bojanovsky y Gerylovová reportaron 896 pacientes esquizofrénicos de la región de Brno contra un total de 6 millones de

nacimientos generales, lo cual no arrojó resultados estadísticamente significativos (11).

Barry y Barry Jr. reportaron series de 1453 casos de psicosis en 1961, la mayoría de los cuales eran esquizofrénicos, usando como controles los nacimientos en Massachusetts durante los años 1883-1910 y 1923-1930. Encontraron un exceso significativo de casos nacidos de enero a abril (11).

Norris y Chowing en 1961-62 reportaron 3617 pacientes canadienses con diagnóstico de admisión de esquizofrenia durante 1959; casi todos habían nacido entre 1919 y 1944, y como controles usaron todos los nacimientos canadienses de los años 1923, 1934, 1937 y 1940, escogidos al azar. Hallaron diferencias significativas por sobre lo esperado de octubre a enero y de abril a mayo. Tuvieron sin embargo, conciencia crítica suficiente como para plantear que el factor de sesgo estadístico era el haber escogido al azar los 4 años, cuyas desviaciones no fueron significativas. El problema eran las variaciones seculares de los nacimientos en Canadá, especialmente importantes durante este siglo tal como lo demostrara Cowgill en 1966 (8,11).

Orme en 1963, pensó que la relación entre la estación de nacimiento y la psicosis podrían ser secundarias a la relación entre la estación de nacimiento y la inteligencia, pero no halló una asociación significativa entre el grado de psicoticismo según la prueba de Rorschach y la estación de nacimiento en una muestra de 260 pacientes psicóticos y neuróticos ingleses, y tampoco en otra muestra con 97 psicóticos, encontrando en esta última una tendencia hacia una menor inteligencia entre los casos nacidos en primavera y en invierno (11).

Barry y Barry Jr. estudiaron en 1964 a 6751 pacientes esquizofrénicos

de dos hospitales mentales privados (El Institute of Living, de 1907 a 1962, y el Yale Psychiatric Institute de 1931 a 1962). Los compararon con las series anteriores de Tramer, Lang, Peterson, Nolting, Huntington, Norris y Chowing, y Barry - Barry Jr., usando períodos de 4 meses, tanto individualmente como con el agregado de las 8 series mencionadas, con alta significancia estadística. Lo resaltante fue que la selección de los casos prácticamente excluyó a las personas de los niveles sociales más bajos. Una de las explicaciones que dieron los doctores Barry aún tiene cierta validez: que habría alguna influencia exógena implicada pero que las personas de clase social alta estaban protegidas por alguna superioridad en la dieta, cuidados del niño, y otras condiciones ambientales, y esto es así aún sin una sobrerrepresentación de pacientes nacidos en familias de estratos socioeconómicos bajo entre los pacientes esquizofrénicos en general, que muestran mayor incidencia de problemas perinatales (2).

Hare y Price en 1968 (20) reportaron un estudio con 3596 pacientes esquizofrénicos que se atendían en el hospital Bethlem- Maudsley en Londres durante los años 1951 a 1963 comparados con 14076 pacientes neuróticos del mismo hospital y años. El control de edades de ambos grupos diagnósticos fue bien llevado, pero el grupo de esquizofrénicos tenía una proporción mayor de católicos y de personas nacidas fuera de Inglaterra, siendo esto quizá una fuente importante de error. Sin embargo, Hare le adjudicó un rol menor en el trabajo. Hare y Price se abocaron a explorar varias explicaciones derivadas de sus hallazgos y de los primeros trabajos y aumentaron una teoría interesante: que el genotipo esquizofrénico podría estar asociado con una robustez aumentada de los bebés con tal genotipo

que los llevaría a una mayor supervivencia de los nacidos en invierno y que reduciría la mortalidad fetal. También planteó que si la esquizofrenia se debía a un gen mayor, tal mecanismo podría explicar como un gen podía persistir en la población a pesar de la reducida fertilidad de los pacientes esquizofrénicos

James en 1971 (28) hizo notar que ciertos datos cuatrimestrales en los nacimientos vivos en Inglaterra y Gales le permitían calcular las frecuencias esperadas para el estudio de Hare y Price, y encontró que el mayor exceso de nacimientos de pacientes se dieron en el cuarto cuarto del año (5% comparativamente al 2% en el primer cuarto).

Hare, Price y Slater en 1972 (21) refutaron a James, aduciendo que la cifra para Inglaterra y Gales no eran apropiadas para sus pacientes que eran residentes del área sur de Londres. También reportaron nuevos hallazgos de primeras admisiones a servicios de psiquiatría en Inglaterra y Gales durante 1970, con un exceso de pacientes esquizofrénicos nacidos en el primer y segundo cuartos del año (4% y 5%) pero no en el cuarto cuarto (-2%).

Estos mismos autores reportaron en 1974 (22) 5139 pacientes diagnosticados de esquizofrenia en su primera admisión y el trabajo cubría toda Inglaterra y Gales durante 1970 a 1971, excluyendo a los inmigrantes. La muestra de esquizofrénicos tuvo un exceso de 7% de nacimientos en el primer cuarto de año, comparados con la población general.

El alemán Danneel publicó en 1973 series de 698 pacientes de Bonn comparando las frecuencias mensuales con las "frecuencias normales de nacimiento" de Alemania Occidental y

no encontró desviaciones significativas en los dos primeros cuartos del año (11).

Fue en 1973 que Torrey y Peterson sugirieron que la esquizofrenia podría ser causada por agentes infecciosos como los virus lentos y latentes (78), y puntualizaron que esta hipótesis era compatible con los hallazgos de una incidencia incrementada en el primer cuarto del año de pacientes esquizofrénicos.

En 1974 Dalén publicó en Suecia un libro: "Season of Birth in Schizophrenia and other Mental Disorders" (11), que es un acucioso estudio metodológicamente impecable que marca un hito en el estudio del fenómeno de la estacionalidad. Revisó cada uno de los estudios anteriores y realizó, cuando fue posible, una revisión estadística de los mismos además de tocar tópicos como los aspectos obstétricos, malformaciones congénitas del sistema nervioso central, anormalidades cromosómicas, desórdenes neonatales que causan daño cerebral, inteligencia, psicosis maníaco depresiva, neurosis, desórdenes de personalidad, etc. y analizó las muestras suecas que no incluyeron inmigrantes y cuyos cambios seculares del patrón de nacimientos fueron muy pequeños. Planteó que la esquizofrenia era etiológicamente heterogénea y que el efecto de estacionalidad del nacimiento podía deberse a un subgrupo etiológico, tal como lo intentó y obtuvo resultados promisorios, teniendo por premisa la posibilidad de aislar subgrupos de pacientes con una desviación por estación de nacimientos más marcado que las muestras no seleccionadas. Concluye que las grandes muestras suecas de todo el país revelaron un exceso altamente significativo de pacientes esquizofrénicos de enero a

abril, en concordancia con los resultados de los estudios anteriores en varios países del hemisferio norte. El hecho de obtener subgrupos de pacientes con una desviación estacional mayor en aquellos grupos seleccionados por el curso más favorable de la enfermedad indicaría que la esquizofrenia no es etiológicamente homogénea. Además, encontró que no habían desviaciones significativas en ninguno de los grupos con desórdenes neuróticos.

En 1972 el noruego Ødegård (48), haciendo una revisión de la teoría multifactorial de la herencia en la predisposición a la esquizofrenia le da una importancia de peso al fenómeno de la estacionalidad para la explicación futura de la etiopatogenia del complejo mundo de la esquizofrenia, apoyando la teoría del desarrollo neurológico. Luego en 1977 (50) en un trabajo de estacionalidad en Noruega intentó explicar el pico de nacimientos de esquizofrénicos en setiembre, siempre dándole importancia a la mencionada teoría.

Hare en 1975 (23) reportó un estudio luego del que reportara con Price y Slater en una muestra nacional, teniendo resultados en los Estados Unidos muy similares a los de 1974, pero con controles neuróticos y depresivos.

Kinney y Jacobsen en 1978 (34) probaron la hipótesis que los esquizofrénicos nacidos en el invierno e inicios de primavera (enero a abril) son menos probables de tener un padre afectado con esquizofrenia o de tener un daño cerebral postnatal que el los esquizofrénicos nacidos el resto del año. Usaron una pequeña muestra (N=34) y los resultados fueron probados.

ESTUDIOS DEL HEMISFERIO SUR

Como podemos ver, casi todos los

estudios estuvieron sustancialmente confinados a las poblaciones del hemisferio norte. En 1974 Parker y cols. (52) reportaron un estudio piloto en Australia.

También en 1974 Jones y Brackenridge (31) realizaron un estudio sobre la estación de nacimiento en Melbourne (Australia) y obtuvieron un 5% de exceso de nacimientos en invierno de 1000 pacientes esquizofrénicos admitidos en 2 hospitales generales y uno psiquiátrico.

Dalén (11) en 1975 realizó el primer estudio Sud Africano y encontró un exceso de nacimientos en invierno-primavera (mayo-octubre) en los subgrupos de pacientes esquizofrénicos nacidos entre 1930 y 1949. De un total de 2947 pacientes, 1441 eran varones y 1506 mujeres, pero el subgrupo tenía 690 varones y 548 mujeres. Encontró un exceso del 3.8% entre los nacidos en 1930-49, siendo el hallazgo de distribución por sexo sin paralelo conocido, ya que eran 22% más mujeres nacidas que lo esperado en ese período.

En 1976 Parker y Neilson (53) publicaron un estudio usando los datos estadísticos de la Oficina Australiana de Estadística y recolectando el diagnóstico, sexo y fecha de nacimiento de 20358 pacientes indígenas ingresados por primera vez y nacidos en Nueva Gales del Sur en un lapso de 4 años (julio de 1970 a junio de 1974). El hallazgo fue de un exceso de 5.3% de nacimientos de pacientes esquizofrénicos en invierno, en comparación con el 7% de los estudios de Hare en Inglaterra (1974), y el 3.8% de los de Dalén en Sud Africa (1975). El estudio coincidió también con este último en que las mujeres tenían una desviación estacional mayor que los varones.

Krupinski, Stoller y King (36) realizaron en 1976 otro estudio australiano usando 3919 pacientes diagnos-

ticados de esquizofrenia nacidos tanto en Australia y Nueva Zelanda entre 1910 y 1959 de un total de 40000 personas cuyos datos fueron obtenidos del Registro Central Computarizado de pacientes de la Autoridad en Salud Mental en Victoria (Australia). Ellos no encontraron diferencias significativas entre pacientes esquizofrénicos, depresivos, alcohólicos y no psicóticos, y en todo caso encontraron una tendencia no significativa contraria a los estudios del hemisferio norte, es decir nacimientos esquizofrénicos algo mayores en verano y otoño.

En 1977, el australiano Parker y el filipino Balza (54) presentaron uno de los pocos estudios ecuatoriales del fenómeno de estacionalidad. Encontraron muchos problemas para la obtención de datos de los pacientes y no pudieron conseguir datos de nacimientos en la población general de Las Filipinas. Obtuvieron 3508 historias clínicas del Hospital Mental Nacional de Maudaluyong, 1750 varones y 1758 mujeres, para controles usaron 3 millones de personas nacidas entre el período 1956 a 1960 solamente. Hicieron hincapié en la existencia de sólo dos estaciones pronunciadas: una seca (enero a junio) y otra lluviosa (julio a diciembre), estableciendo los meses "calientes" de marzo a mayo (promedio 29.3° C) y los meses "fríos" de noviembre a febrero (promedio 25.9° C). Encontraron un exceso del 13% sobre lo esperado en los varones esquizofrénicos y un exceso del 19% en mujeres esquizofrénicas, y un exceso del 15% en todo el grupo estudiado. Esto sugería que los nacimientos de pacientes en los tres meses más fríos del año se daban con una significancia relativa.

El mismo Parker (56) en 1978 publicó una comunicación breve sobre otros estudios en el hemisferio sur hechos en Nueva Zelanda y Tasmania,

con 1811 pacientes del primero y 236 del segundo. Se usaron los datos del nacimiento por mes y por sexo de la población total de Nueva Zelanda entre 1964 y 1973 como controles. Encontró un exceso no significativo del 21% de nacimientos de varones y del 6% de mujeres esquizofrénicas en Tasmania durante el invierno. En Nueva Zelanda no se encontró ninguna tendencia.

En 1978 Syme e Illingworth (75) de Wembley, Australia, trabajaron con pacientes no aborígenes de primera admisión entre 1920 y 1950 nacidos en Australia Occidental. De 455 pacientes, 207 fueron hombres y 248 mujeres e incluyeron otros diagnósticos para comparación (383 pacientes con neurosis de ansiedad y 577 pacientes con neurosis depresiva). Como controles usaron los nacimientos de la población general. Este estudio arrojó excesos de nacimientos de esquizofrénicos varones del orden del 102% en junio, primer mes del invierno y del 89% de mujeres esquizofrénicas en setiembre, primer mes de primavera.

En 1979 Jones y Frei (32) de Australia realizaron uno de los primeros trabajos usando pares estandarizados de pacientes versus controles. Seleccionaron 915 pacientes esquizofrénicos escrupulosamente diagnosticados con pacientes controles y familiares de ellos con atención en cirugía por cualquier razón menos psiquiátrica, del mismo sexo y año de nacimiento que cada uno de los pacientes esquizofrénicos. Hallaron un exceso de nacimientos de esquizofrénicos en invierno y primavera más que sólo en invierno. Además encontraron que los nacimientos de varones mostraban un exceso marcado en invierno/primavera mucho más marcado que las mujeres en los nacidos entre 1915 y 1924. También discutieron la hipótesis de la

diferencia de resistencia a las infecciones por los pacientes esquizofrénicos durante las epidemias, como explicación a éste fenómeno.

ESTUDIOS MODERNOS

En 1981 Pulver, Sawyer y Childs (61) del Hospital Johns Hopkins publicaron un excelente estudio epidemiológico con un modelo estadístico para evitar el sesgo estadístico que podría producir el efecto de la incidencia de edad en la estacionalidad y encontraron que el mes de nacimiento es un factor de riesgo mayor en mujeres y entre los 16 y 27 años, dándole mayor peso a la explicación de la existencia de subgrupos esquizofrénicos como explicación del fenómeno.

En 1982 Kendler (33) estudió 536 pares de gemelos, incluyendo el subanálisis de monocigóticos, dicigóticos, concordantes y discordantes. El trabajo concluyó con una pequeña evidencia en contra de la explicación etiológica del daño del sistema nervioso central en la etapa prenatal o del nacimiento.

En 1982 Shur (74) publica un estudio de estacionalidad pero en pacientes esquizofrénicos que tenían datos personales de alto y bajo riesgo para el desarrollo de la enfermedad, no encontrando más que un déficit no significativo de aquellos casos nacidos en invierno y con datos de alto riesgo.

En 1982 Shensky y Shur (71) publican otro artículo acerca de las tendencias cíclicas de los nacimientos en pacientes de alto riesgo y encontraron un déficit en los nacimientos de pacientes esquizofrénicos con alto riesgo en invierno, lo cual le dio soporte a la teoría del daño prenatal y/o al nacimiento de un subgrupo de esquizofrénicos.

En 1982 Templer y Veleber (77) Se cuestionaron si el fenómeno de la estacionalidad se debía a efectos por daño orgánico o por un morfismo genético. El hallazgo mayor fue que el mayor efecto estacional se daba en pacientes con esquizofrenia del tipo paranoide más que en catatónicos y hebefrénicos

Dalén (11) en 1974 planteó como posibilidad explicativa del fenómeno de estacionalidad un artificio estadístico que llamó "incidencia de edad" y el 1982 Watson, Kucala, Angulski y Brunn (83) comprueban en su estudio que corrigiendo esta llamada incidencia de edad no se eliminan los efectos de estacionalidad. Al mismo resultado llegan por su parte Shur y Hare (74) en 1983. Ambos trabajos fueron llevados a cabo a partir de la crítica de Lewis y Griffin (38) en 1981 al fenómeno de la estacionalidad, intentando invalidarlo valiéndose de lo planteado por Dalén como incidencia de edad. Plantearon que el efecto de la prevalencia de edad sería un artefacto estadístico que sobredimensionaría el fenómeno de estacionalidad al punto de invalidarlo.

En 1983, Pulver, Stewart, Carpenter Jr. y Childs (62) de la Universidad de Johns Hopkins, en un trabajo donde revisaron factores de riesgo en esquizofrénicos de Maryland en los Estados Unidos, usaron otro método estadístico para eliminar la posibilidad de todo artefacto estadístico descrito con anterioridad, por supuesto incluyendo el efecto de la prevalencia de edad sostenida por Lewis y Griffin. Usaron el DSM-III para el diagnóstico y encontraron que los nacimientos esquizofrénicos se daban más durante los meses de invierno, 35% mayor para los varones y 38% más para las mujeres. El promedio de riesgo de otros estudios era del 15%, por lo que los hallazgos elevados se explicaban por los estric-

tos criterios de selección. También se repitió el resultado de un efecto de estacionalidad ligado al inicio de la enfermedad a edad temprana en el sexo femenino. Los pacientes "crónicos" (con hospitalizaciones mayores a 180 días, división arbitraria) no presentaban patrón estacional quizá por ser un grupo muy heterogéneo y muy pequeño en número.

En 1983 Corgiat, Regier y Templer (7) realizaron un trabajo con la estacionalidad y la edad de inicio de la enfermedad y encontraron que la estacionalidad era más marcada en los casos cuyo inicio era tardío y los hallazgos daban soporte a la explicaciones basadas en los efectos deletéreos con acción retardada, es decir, plantearon la posibilidad de la infección por virus lentos, por ejemplo.

En 1983 y en 1984 Gallagher, Jones y McFalls (14,15) realizaron dos trabajos teniendo en cuenta el factor racial y concluyeron en ambos que el fenómeno del exceso de nacimientos de esquizofrénicos en invierno se limitó sólo a la raza negra. Además postularon y apoyaron la teoría socioeconómica que explicaría el fenómeno ligado a un déficit nutricional. Como respuesta en 1986 Bradbury y Miller (4) encuentran y postulan que los hallazgos de Gallagher y cols. se debían a un déficit de los nacimientos de los blancos en los meses de invierno y no a un exceso de nacimientos de negros en los mismos.

Machon, Mednick y Schulsinger (41) en 1983 realizaron un estudio que intentó interpretar la interacción entre la estacionalidad, el lugar de nacimiento, el riesgo genético y la subsecuente esquizofrenia en una muestra de personas con alto riesgo, y concluyeron que el fenómeno de estacionalidad se daba sólo en los neonatos nacidos en medio urbano más expuestos a infecciones virales, y

postularon que sus hallazgos apoyaban la hipótesis viral de etiopatogenia de la esquizofrenia.

Los mismos investigadores en 1987 (42) usando la misma muestra ampliada de alto riesgo para esquizofrenia, diseñaron otro trabajo para intentar relacionar la estacionalidad con las complicaciones del nacimiento y como resultados obtuvieron que los pacientes esquizofrénicos de alto riesgo con complicaciones prenatales y/o al nacimiento, y nacidos en zona urbana presentaban mayor efecto de estacionalidad

Pulver y cols. (62) en 1983 en Maryland realizaron un estudio de factores de riesgo y estacionalidad en la esquizofrenia y el mayor resultado fue el que los pacientes que tenían hospitalizaciones menores a 180 días presentaban con más claridad el fenómeno de estacionalidad.

Nasrallah y McCalley-Whiters (46) en 1984 estudiaron el fenómeno en los subgrupos de esquizofrénicos crónicos y encontraron varios hallazgos: que la estacionalidad se daba más en pacientes femeninas no paranoides y que los varones esquizofrénicos paranoides tenían una tendencia a la estacionalidad no significativa. Postularon que el gen de la esquizofrenia tendría un mecanismo protector en los varones y que, en cambio, en las mujeres la esquizofrenia tendría una causa externa (efectos dañinos externos) y no genéticos.

Opler y cols. (51) también en 1984, estudiando los síndromes positivos y negativos en pacientes esquizofrénicos crónicos hospitalizados, encontraron que los pacientes con síndrome positivo presentaban un déficit de nacimientos en invierno, a diferencia de los pacientes con síndrome negativo que no presentaron ninguna variación estacional.

Watson y cols. (84) en 1984 investigaron la estacionalidad en relación

a la incidencia de enfermedades infecciosas y temperaturas extremas y hallaron que la estacionalidad se daba más en pacientes esquizofrénicos solteros nacidos en los años que seguían a las endemias de enfermedades infecciosas, especialmente bacterianas. El mismo Watson con Kucala, Angulski y Vassar (85) en 1987, continuaron con su línea de investigación y hallaron que los pacientes esquizofrénicos nacidos después de inviernos con una elevada incidencia de enfermedades infecciosas tendían a presentar nacimientos estacionales, del tipo reactivo más que procesal, y elevados en cuanto al grado de anhedonia.

La revisión sobre las evidencias, metodología y etiología hecha por Bradbury y Miller (4) en 1985 concluye que la estacionalidad es un hecho bien establecido pero que no proporciona ninguna evidencia para ninguna de las teorías propuestas para la explicación ni del fenómeno ni de la enfermedad.

Lo (40) realizó una investigación con población de Hong Kong en 1985 y encontró que la estacionalidad se producía en aquellos pacientes esquizofrénicos con historia familiar positiva para las psicosis que los pacientes con historia familiar negativa.

Boyd y cols (3) hicieron una revisión en 1986 de los estudios con esquizofrenia y desorden bipolar, y además hallaron que el fenómeno de la estacionalidad se asociaba con factores como el inicio temprano de la enfermedad, bajo riesgo genético y pronóstico favorable de la evolución, en comparación con el desorden bipolar.

Según opinión de Pasamanick (59) en su estudio de 1986, el fenómeno de estacionalidad del nacimiento de esquizofrénicos en invierno se debería al efecto de los veranos calientes sobre las gestaciones de las madres de

esquizofrénicos.

En 1987, Häfner (19) se ocupó de la epidemiología de la esquizofrenia y en sus resultados se pudo ver: un exceso de la incidencia de nacimientos entre los pacientes esquizofrénicos entre marzo y abril; pero el exceso también fue similar en los pacientes con neurosis y con desórdenes de personalidad. Según sus resultados más la revisión de estudios pasados le permitieron apoyar las teorías del agente dañino no específico, la biológica y la procreacional, pero no la teoría de la diátesis por stress.

Baron y Gruen (1) en 1988 diseñaron un estudio de los factores de riesgo como la historia familiar y la estación de nacimiento, y no encontraron diferencias estacionales de nacimiento entre pacientes esquizofrénicos con historia familiar positiva versus los que tenían historia familiar negativa, o entre casos agrupados por sexo, orden de nacimiento, edad de inicio o subtipo de la enfermedad. Encontraron un exceso en el invierno y primavera en los pacientes con un amplio espectro de desórdenes versus sus parientes de primer grado. Sus resultados apoyaron la teoría del modelo de diátesis por estrés.

Torrey y cols. (81) en 1988, para investigar la posible relación entre los nacimientos de esquizofrénicos y las enfermedades virales, compararon el mes y año de nacimiento de todas las admisiones hospitalarias por esquizofrenia entre 1973 y 1974 en Connecticut y Massachusetts con la ocurrencia de las enfermedades virales reportadas entre 1920 a 1955 usando un análisis de espectro. Encontraron coherencias significativas entre nacimientos esquizofrénicos y el sarampión en ambos estados, y con varicela-zoster en Connecticut y con Polio virus en el mismo. Plantearon como la explicación más razonable el despertar de una disfunción inmune debida

a los agentes infecciosos.

Lewis (39) en 1989 desde la Universidad de Texas (Austin), insistió en que las distorsiones en los datos de incidencia eran probablemente responsables del aparente exceso de esquizofrenia entre las personas nacidas en invierno y afirmaba que la creencia ampliamente aceptada que el exceso reflejaba un componente invernal en la etiología de la esquizofrenia estaba basada en errores en el diseño e interpretación de los estudios estacionales. Sostenía que la distorsiones causadas por la incidencia de edad podían combinarse de una manera que incrementarían grandemente sus magnitudes. Afirmó que también estas distorsiones aparecían en estudios de incidencia no estacional, y que su corrección proveía de datos insospechados que darían claves sobre la naturaleza de la enfermedad. Como respuesta hubieron varios artículos.

Watson (86) escribió en 1990 un artículo en el que responde a Lewis con una revisión de 20 estudios en los que los efectos de incidencia de edad habían sido controlados y la mayoría apoyaban la conclusión que el efecto de la estacionalidad no se debería ni a un artefacto ni a un diseño deficiente de investigación. Dalén (12) en 1990 respondió también a Lewis haciéndole ver que varias predicciones hechas por él no concuerdan con los datos obtenidos de alguna de las fuentes que citó. También aclaró que el efecto de la incidencia de edad puede ser una fuente de error cuando una pequeña diferencia de edad tenía un considerable efecto sobre su inclusión en una muestra, y que esto era inusual en estudios empíricos. Por último Pulver y cols. (64) le demostraron a Lewis que los artefactos de la incidencia de edad no tienen importancia para el efecto de la estacionalidad del nacimiento y revi-

saron al menos 4 artículos, incluso uno que Lewis obvió, y en el que presentaron un modelo de regresión para evitar el efecto de la incidencia de edad, usando datos de población del condado de Monroe (New York); el análisis apoyó el punto de vista que la estación de nacimientos se asociaba con el riesgo para la esquizofrenia mientras se controló el efecto de incidencia de edad, siendo el invierno la estación donde nacen más los pacientes esquizofrénicos.

Pulver y cols. (66) en 1992 en un estudio sobre los factores de riesgo en la esquizofrenia entre los parientes de primer grado de probandos esquizofrénicos, fueron examinados para determinar si es que el mes de nacimiento del probando estaba asociado con el riesgo familiar. Los resultados de éste estudio de parientes de primer grado de 106 mujeres y 275 varones esquizofrénicos sugirieron que los parientes de los probandos nacidos en los meses de febrero a mayo tenían el más alto riesgo, a pesar que la asociación entre el mes de nacimiento y el riesgo familiar entre los probandos masculinos fue positivo sólo para aquellos parientes que tuvieron un inicio de esquizofrenia antes de los 30 años de edad.

Nuevamente Pulver y cols. (65) en 1992 estudiaron la estación de nacimiento de los hermanos de pacientes esquizofrénicos ensayando la hipótesis que las madres de los esquizofrénicos nacidos en invierno-primavera tenían un patrón inusual de concepción que resultaba en un exceso de nacimientos en estas estaciones. Estudió la distribución de fechas de nacimiento en 201 hermanos de 120 esquizofrénicos nacidos en invierno-primavera con 157 hermanos de 59 controles nacidos en invierno-primavera. Todos los análisis fueron específicos para sexo. Los resultados sugirieron que no habían asociación

entre la probabilidad de fecha de nacimiento en invierno- primavera y el ser hermano de un esquizofrénico o de un control nacido en invierno-primavera.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión exhaustiva de 2000 historias clínicas de pacientes que fueron atendidos entre 1970 y 1990 bajo los diagnósticos de "esquizofrenia" en todas sus variantes clínicas (como grupo de estudio), y de "neurosis depresiva" (como grupo control), en el Centro de Salud Mental "Honorio Delgado" de Lima, sección de estadística y historias clínicas. Se escogieron 2 décadas de nacimientos, los nacidos entre 1945 y 1964, para ambos grupos diagnósticos, teniendo en cuenta que para cada paciente esquizofrénico existiera un paciente control de mismo sexo y nacido en el mismo año, evitando así sesgos estadísticos atribuibles a otros estudios epidemiológicos.

Se fue también cuidadoso en la validación del diagnóstico. En ambos grupos se excluyeron todos aquellos pacientes y controles que no reunieron los criterios diagnósticos para esquizofrenia (295.XX) y distimia depresiva (300.40), la antiguamente denominada neurosis depresiva, según el DSM-III-R (A.P.A. 1987) (43). Sin embargo, se aceptaron otros diagnósticos de uso/abuso de sustancias, debido esto último a la elevada comorbilidad con que suelen presentarse. El propósito de esta selección fue para asegurar la consistencia interna del diagnóstico y evitar así otro sesgo estadístico común, aún a riesgo de excluir algunos casos debido a lo estricto de los criterios diagnósticos, pero esta última posibilidad se hace algo menor toda vez que la mayoría de los diagnósticos previos consignados en las historias fueron

hechos usando los criterios de la C.I.E. novena revisión o bien del DSM-II en contados casos, según el criterio del médico tratante.

Otra fuente de sesgo estadístico se evitó al escoger sólo a pacientes y controles cuyo lugar de nacimiento fuera Lima metropolitana y la Provincia Constitucional del Callao. Se evitarían así las probables fuentes de error provenientes de la variabilidad climática existente en el Perú, con ocho regiones por altitud sobre el nivel del mar, según el doctor Javier Pulgar Vidal, y con una gran diversidad de temperaturas y condiciones atmosféricas. De modo que la muestra escogida de pacientes y controles nacidos en Lima Metropolitana y Callao se encuentran ubicados en la región chala o costa, según Pulgar Vidal, entre los 0 y 500 metros sobre el nivel del mar, y las variaciones climáticas que se presentan en Lima y Callao se ajustan a las cuatro estaciones bastante bien definidas una de otra y con fechas oficiales de inicio y término de cada una, según el Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología (SENAMHI), al menos durante las dos décadas escogidas. Es así que el verano se iniciaría el 21 de diciembre y terminaría el 20 de marzo, el otoño del 21 de marzo hasta el 20 de junio, el invierno del 21 de junio hasta el 22 de setiembre y la primavera del 23 de setiembre hasta el 20 de diciembre.

Para trabajar con las fechas de nacimiento en cada grupo se enumeró del 1 al 365 los días excepto en los años bisiestos (1948, 1952, 1956, 1960 y 1964), que se enumeraron del 1 al 366, hallándose la fecha promedio, la mediana, la moda, el error estándar de la media, la desviación estándar y todas las pruebas estadísticas pertinentes, incluso la prueba de chi-cuadrado para cada una de las distribuciones por estación de nacimiento. Los gráficos y tablas se ela-

boraron con el programa Harvard Graphics de una PC Zenith Super Sport 286. También se recolectaron datos de sexo, edad, edad de inicio, biotipo de Kretschmer (según la apreciación del médico tratante), grado de instrucción, condición socioeconómica (dependiente/independiente), personalidad previa (según apreciación del médico tratante) y estado civil, mucho de los cuales servirán para un ulterior trabajo.

RESULTADOS

La media del grupo esquizofrenia es el día 188.6 (189) que corresponde al 8 de julio, 18 días después del inicio del invierno.

La media del grupo control (distimia depresiva) es el día 165.6 (166) y corresponde al 15 de julio, en otoño, una semana antes de iniciarse el invierno.

Las desviaciones estándar de ambos grupos son elevadas; sin embargo, el error estándar de la media se mantiene en ambos en valores levemente superiores a 5.

Los valores de la mediana y la moda se usaron para reconstruir las curvas de distribución de cada grupo. Son curvas asimétricas: la del grupo esquizofrenia presenta una asimetría negativa (hacia la izquierda) y el grupo distimia depresiva presenta una asimetría positiva (hacia la derecha), presentando los siguientes valores:

Primer coeficiente de asimetría de Pearson < 0 (-0.147) para el grupo esquizofrenia y > 0 (0.446) para el grupo distimia depresiva.

Iguales valores se dieron para el segundo coeficiente de asimetría de Pearson.

Además en el grupo esquizofrenia el valor de la media muestral es menor al de la mediana y esta a su vez es menor que la moda ($x = 188.6 < Me = 193.5 < Mo = 203.2$) lo cual evidencia la asimetría negativa. En el

grupo control ocurre exactamente lo contrario ($Mo = 118.7 < Me = 150 < x = 165.6$) lo cual evidencia la asimetría positiva.

El coeficiente percentil de Kurtosis para el grupo esquizofrenia fue de 0.29 y para el grupo distimia depresiva fue de 0.368, es decir, ambos valores son mayores al valor estándar de la curva de distribución normal ($K = 0.263$), siendo entonces las curvas leptokúrticas o tendientes a ser puntiagudas más que aplanadas, más en el grupo control que en el grupo esquizofrenia.

Por tratarse de una población pequeña en relación a la población urbana de Lima Metropolitana, se le aplicó la fórmula para el análisis de Distribución t de Student, arrojando un resultado de $t = 2.974$ para la comparación de ambas medias muestrales. Este resultado, aparentemente le da un valor estadístico elevado ($P < 0.001$). Pero analizando el efecto que tiene el tamaño pequeño de la muestra sobre el resultado obtenido por medio de la fórmula $(x_1, x_2) /$ desviación estándar total, el resultado es de 0.225, un valor inferior a 0.5 lo cual nos lleva a concluir que el tamaño de la muestra hace que el poder del análisis t de Student sea bajo sin llegar a invalidarlo del todo, ya que en la estimación estadística de la distribución, el valor hallado para los límites de confianza fue de $Z_c = 2.98$ que para un nivel de significación del 95% tiene valor de 1.96 y para 99% un valor de 2.58, que para la región crítica hallada de 2.98 es menor pero mayor que el infinito, de modo que la hipótesis nula se deshecha.

En la distribución de los casos por estación de nacimiento se aplicaron las pruebas de chi-cuadrado para cada una de las posibilidades y los resultados se presentan en los siguientes cuadros:

Cuadro N° 1

DISTRIBUCION DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS Y NEUROTICOS DEPRESIVOS POR TRIMESTRE DEL AÑO DE NACIMIENTO (Valores de Chi Cuadrado)

Trimestre	p
Enero, Febrero Marzo	< 0.01
Abril, Mayo, Junio	< 0.3 (ns)
Julio, Agosto, Setiembre	< 0.005
Octubre, Noviembre, Diciembre	< 0.5 (ns)
Total	< 0.005

El grupo de esquizofrénicos nacen más en la segunda mitad del año y el grupo de controles en la primera mitad del año ($p < .001$). (Ver Gráfico N° 1).

Cuadro N° 2

DISTRIBUCION DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS Y NEUROTICOS DEPRESIVOS POR ESTACION DE NACIMIENTO (Valores de Chi Cuadrado)

Estación del año	p
Verano (21 Dic. - 20 Mar.)	< 0.025
Otoño (21 Mar. - 20 Jun.)	< 0.1 (ns)
Invierno (21 Jun. - 22 Set.)	< 0.005
Primavera (23 Set. - 20 Dic.)	< 0.4 (ns)
Total	< 0.005

Los pacientes esquizofrénicos nacen más probablemente en invierno que el grupo control ($p < .005$), y el grupo neurótico depresivo nacen más probablemente en verano ($p < .025$). (Ver Gráfico N° 2).

Cuadro N° 3

PACIENTES ESQUIZOFRENICOS Y NEUROTICOS DEPRESIVOS POR SEXO Y ESTACION DE NACIMIENTO (Valores de Chi Cuadrado)

Estaciones	Hombres	Mujeres	Total
	p	p	p
Invierno	< .005	(ns)	< 0.005
Primavera	(ns)	< .025	(ns)
Verano	< .05	(ns)	< 0.025
Otoño	(ns)	< .05	(ns)

Cuadro N° 4

PACIENTES ESQUIZOFRENICOS Y NEUROTICOS DEPRESIVOS POR SEXO Y ESTACION DE NACIMIENTO (Valores de Chi Cuadrado)

Categorías	Hombres P	Mujeres P	Total P
Nacidos: Primavera/Verano vs Otoño/Invierno	< .05	< 0.7 (ns)	< 0.2 (ns)
Verano/Otoño vs Invierno/Primavera	< .025	< .005	< .0005

Cuadro N° 5

PACIENTES ESQUIZOFRENICOS Y NEUROTICOS DEPRESIVOS POR SEXO Y ESTACION DE NACIMIENTO (Valores de Chi Cuadrado)

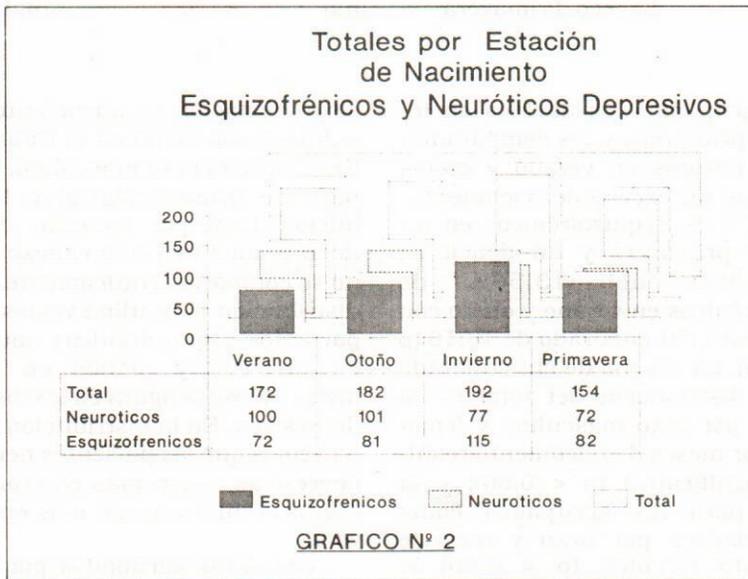
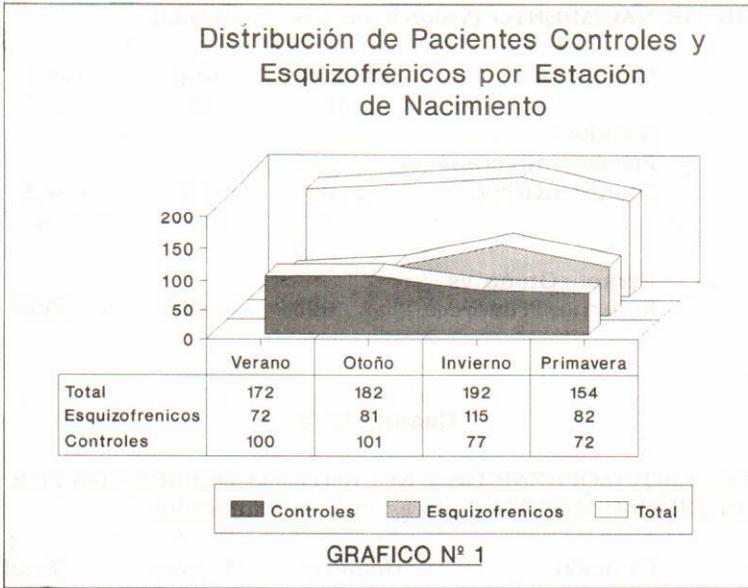
Estación	Hombres p	Mujeres p	Total p
Exceso Inv./Primv.	< .025	< .005	< .0005
Exceso Invierno	< .005	(ns)	< .005
Exceso Primavera	(ns)	< .025	(ns)

Si agrupamos los nacidos en invierno y primavera y los comparamos con los nacidos en verano y otoño, tendremos un exceso de nacimientos de 13.87% de esquizofrénicos en invierno y primavera y un déficit de nacimientos del 13.56% de esquizofrénicos en verano y otoño con valores para chi-cuadrado de 13.16 ($p < 0.0005$). La prueba de chi-cuadrado para la distribución del total de la muestra por sexo masculino y femenino y por meses de nacimiento resultó no significativa ($p < 0.60$); y la prueba para los agrupados como esquizofrénicos por sexo y mes de nacimiento también ($p < 0.60$) lo mismo que para los pacientes con distimia depresiva ($p < 0.30$).

Si hacemos la distribución por

sexo y estación de nacimiento, los resultados son como en el Cuadro N°4. En cuanto al sexo masculino, se comporta de forma similar al de la distribución total por estación de nacimiento, mientras que el sexo femenino se comporta erráticamente. Para la distribución masculina vemos que los pacientes esquizofrénicos nacen más en invierno y menos en verano, invirtiéndose la figura en los distímicos depresivos. En la distribución femenina vemos que las pacientes neuróticas depresivas nacen más en otoño y las esquizofrénicas nacen más en primavera.

Los datos agrupados por sexo si son distribuidos por estación de nacimiento en nacidos en primavera y verano y nacidos en otoño y invierno,



vemos que también en el sexo masculino, los resultados se asemejan a la distribución general: los esquizofrénicos nacerían más en otoño e invierno con valor de chi-cuadrado de 4.51 ($P < 0.050$), mientras que en el sexo femenino el valor de chi-cuadrado no es estadísticamente significativo.

Como vemos en los Cuadros N° 4 y 5, para el total de pacientes versus control, la distribución de nacidos en otoño-invierno versus los nacidos en primavera-verano arroja un valor de chi-cuadrado no significativo, mientras que la distribución de nacidos en invierno-primavera versus los nacidos en verano-otoño tiene un alto valor de significación estadística.

Este comportamiento de los resultados se repite cuando se distribuye teniendo en cuenta el sexo. Los hallazgos apuntan a una tendencia similar a la distribución total en el sexo masculino y teniendo una significación estadística más elevada para las pacientes del sexo femenino nacidas en invierno-primavera que en los pacientes masculinos.

DISCUSION

Como hemos podido apreciar, el presente trabajo tiene múltiples coincidencias con los hallazgos mundiales en lo que a estacionalidad y otros aspectos se refiere.

Westphal (88), usando la biotipología de Kretschmer, encontró que de un total de 5233 casos de pacientes esquizofrénicos, predominaba el biotipo leptosómico (50.3%), siguiéndole con un 16.9% el biotipo atlético, con un 7.13% el pícnico, un 10.5% el displásico y un 8.6% los mixtos.

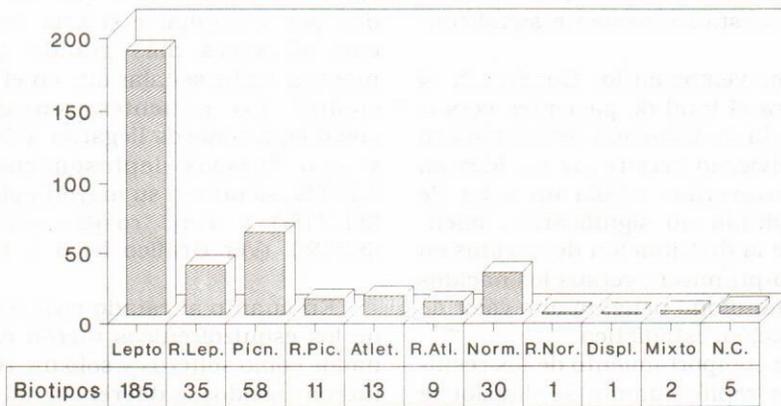
En nuestra muestra de esquizofrénicos se nota una cifra muy similar de pacientes consignados

como leptosómicos (52.85%) además del 10% más de pacientes consignados como portadores de "rasgos leptosómicos", seguido del biotipo pícnico con un 16.5% y con "rasgos pícnicos" un 3.14%, valores similarmente mayores que los hallados por Westphal con una muestra casi 15 veces más grande que la nuestra. Cabe señalar que en el grupo control, los pacientes consignados como leptosómicos llegaron a 20.57% y con "rasgos leptosómicos" un 12.28%, siendo en su mayoría pícnicos (31.71%) y con "rasgos pícnicos" (3.71%). (Ver Gráfico N° 3 y 4)

En cuanto al estado civil, 86.28% de los esquizofrénicos fueron consignados como solteros y sólo un 10.77% fueron casados, a diferencia del grupo control que mostraba un leve predominio de pacientes casados (47.43%) sobre los solteros (44.57%). Este dato es consistente con la realidad, ya que la enfermedad esquizofrénica produce una inhabilitación muchas veces severa de las relaciones interpersonales que resultan en la imposibilidad del paciente para contraer matrimonio y tener una familia y una descendencia que justificara la prevalencia de vida de la enfermedad, si es que fuera el propio esquizofrénico el que transmitiera genéticamente la enfermedad, cosa que no es así. El porcentaje de divorciados fue coincidente en ambos grupos y fue de 1.43% para cada uno. Estos datos coinciden con la tasa de solteros/casados reportadas mundialmente (7.7 para hombres y 4.5 para mujeres) (70), ya que la tasa general solteros/casados de hombres y mujeres esquizofrénicos de nuestra muestra es de 7.2. (Ver Gráfico N° 5 y 6).

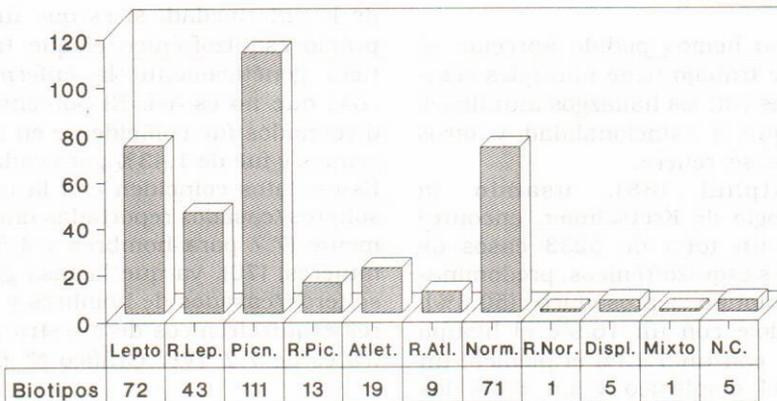
En general los resultados son similares a aquellos resultados encontrados en otros estudios de estacionalidad de nacimientos de

GRAFICO N° 3
Rasgos Biotipicos Según Kretschmer
Del Grupo Esquizofrenia



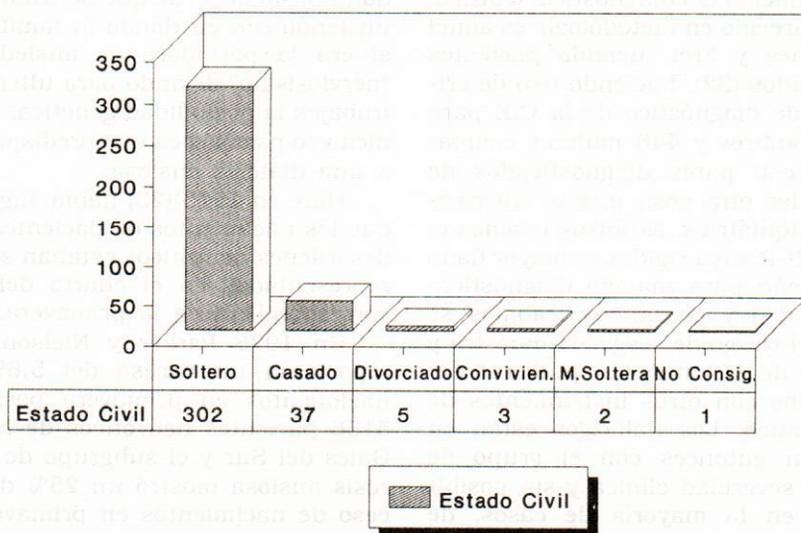
■ Biotipos

GRAFICO N° 4
Rasgos Biotipicos Según Kretschmer
Del Grupo Neurosis Depresiva

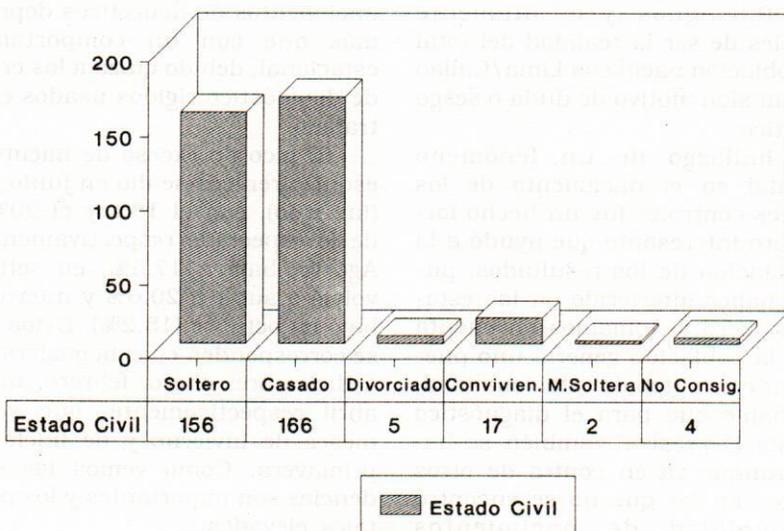


■ Biotipos

GRAFICO N° 5
Estado Civil Del Grupo Esquizofrenia



GRAFICA N° 6
Estado Civil : Grupo Neurosis Depresiva



esquizofrénicos en el hemisferio norte. Las diferencias con los estudios realizados en el hemisferio sur son en cuanto a metodología de recolección, número de pacientes e instrumentos de validación del diagnóstico. Quizá el más parecido en metodología es aquel de Jones y Frei, usando pacientes aparejados (32), haciendo uso de criterios de diagnóstico de la CIE para 467 hombres y 448 mujeres comparados con pares diagnosticados de cualquier otra cosa menos enfermedad psiquiátrica. Nosotros usamos el DSM-III-R cuya rigidez es mayor dado su diseño para manejo diagnóstico-estadístico y en ambos trabajos se corre el riesgo de sesgar la muestra y no incluir pacientes que pudieran ser incluidos con otros instrumentos de diagnóstico. Los hallazgos están en relación entonces con el grupo de mayor severidad clínica y sin posibilidad, en la mayoría de casos, de saber su evolución posterior a los seis meses.

El número reducido de la muestra nos impidió una comparación con la población general. De todas formas el alto índice de migración interna que tiene Lima como capital, y la falta de datos fidedignos y/o altamente confiables de ser la realidad del total de la población nacida en Lima/Callao hubieran sido motivo de duda o sesgo estadístico.

El hallazgo de un fenómeno estacional en el nacimiento de los pacientes controles fue un hecho fortuito pero interesante que ayudó a la interpretación de los resultados, pudiendo haber interferido en las estadísticas, pero si tomamos en cuenta que en la población general uno puede hallar cierto tipo de estacionalidad, es probable que para el diagnóstico "Distimia Depresiva" también se hallara, aunque va en contra de otros hallazgos en los que no se encontró estacionalidad de nacimientos

neuróticos (11).

Parker en 1978 (57) ya había descrito un fenómeno estacional en Neurosis de Ansiedad con un pico de presentación en primavera, planteando la posibilidad de que se tratara de un fenómeno en donde la familia en sí era la portadora de ansiedad y "nerviosismo" dejando para ulteriores trabajos la posibilidad genética, orgánica y/o psicológica que predisponían a una diátesis ansiosa.

Hare en 1975 (23) había sugerido que los nacimientos de pacientes con desórdenes neuróticos estaban sobre-representados en el cuarto del año correspondiente a la primavera.

En 1976 Parker y Nielson (53) reportaron un exceso del 5.6% de nacimientos en primavera para los 5156 pacientes neuróticos de Nueva Gales del Sur y el subgrupo de neurosis ansiosa mostró un 25% de exceso de nacimientos en primavera.

Nuestro hallazgo no se acerca a lo expuesto ya que en enero y febrero (verano) se encuentra la mayoría de los excesos (20.7% y 25%, respectivamente) y en mayo (otoño) se ve un pico del 25.8%. Al parecer esto va más con una sobre-representación artificial de nacimientos de neuróticos depresivos más que con un comportamiento estacional, debido quizá a los criterios de diagnóstico rígidos usados en este trabajo.

El pico de exceso de nacimientos esquizofrénicos se dio en junio y julio (invierno), con el 18% y el 20% más de lo esperado respectivamente. En Agosto, baja a 17.5%, en setiembre volvió a subir a 20.6% y nuevamente bajó en octubre (15.2%). Estos meses se corresponden en el hemisferio norte a diciembre, enero, febrero, marzo y abril respectivamente, que son los meses de invierno y de inicio de la primavera. Como vemos las coincidencias son importantes y los porcentajes elevados.

El porcentaje promedio de junio a octubre en exceso es de 18.3%, mucho mayor a los porcentajes expuestos por Dalén en sus muestras sudafricanas (11), y a la inversa de lo encontrado por él, nuestros hallazgos en la distribución por sexo arrojan una mayor incidencia de nacimientos esquizofrénicos masculinos en invierno, y femeninos en primavera y en invierno-primavera, semejantes a los del hemisferio sur de Jones y Frei (32) en Australia en 1979, y a la mayoría de trabajos revisados de la bibliografía, al menos de aquellos con un número elevado de muestra, tuvieron picos de nacimientos de esquizofrénicos parecidos a los nuestros, como en Inglaterra y Gales (20,22) donde el pico se dio en enero, febrero y marzo, al igual que en Dinamarca (82), Noruega (49) y Suecia (11).

El trabajo de Parker y Balza (54) mostró los picos en los meses de diciembre, enero y febrero (siendo un estudio ecuatorial), lo mismo que en el trabajo de Torrey (siendo del hemisferio norte) en 4 estados del medio oeste de los EEUU en 1977 (81); que corresponden a los meses de junio, julio y agosto, como en nuestro trabajo, exceptuando el pico en setiembre.

Nuestro hallazgos son consistentes con la mayoría de los trabajos realizados en el hemisferio norte que indican estacionalidad del nacimiento de esquizofrénicos en el invierno y primavera.

Lo que no podría deducirse de estos hallazgos sería el por qué de dicho fenómeno, ya que no existen datos consistentes para probar la existencia de alguno que explique la estacionalidad. Pero coincidimos en el hecho de la sospecha actual del grupo de la Dra. Ann Pulver en la Universidad Johns Hopkins, en insistir sobre la existencia de un subgrupo de

esquizofrénicos entremezclados con todos los demás que presenta dicha estacionalidad con basamento probablemente genético, siguiendo la línea de investigación actual con marcadores genéticos que podría explicar en cierta forma el fenómeno de estacionalidad. Parece que han encontrado un grupo de familias donde la enfermedad esquizofrénica se encuentra asociada con un área específica del genoma humano postulado como portador de genes asociados al riesgo para la esquizofrenia (67).

CONCLUSIONES

- 1) Este trabajo demostró un patrón estacional en los nacimientos de pacientes esquizofrénicos de Lima y Callao, Perú, país de hemisferio sur.
- 2) Los resultados coincidieron con muchos de los trabajos del hemisferio norte en cuanto a meses de mayor presentación de nacimientos esquizofrénicos.
- 3) Los meses de mayores nacimientos esquizofrénicos fueron: junio (18% más de lo esperado), julio (20%), agosto (17.5%), setiembre (20.6%) y octubre (15.2%), correspondientes al invierno e inicios de primavera del Perú y también en el hemisferio norte, ya que corresponden a los meses de diciembre, enero, febrero, marzo y abril de allá.
- 4) El tercer cuarto del año fue donde se dio la mayor incidencia de nacimientos esquizofrénicos ($p < 0.005$).
- 5) El comportamiento de las tendencias según sexo fueron diferentes. El sexo masculino en los esquizofrénicos generalmente seguía la tendencia total del grupo y el sexo femenino no, naciendo los hombres esquizofrénicos más

en invierno ($p < 0.005$) y las mujeres esquizofrénicas más en primavera ($p < 0.025$) e invierno-primavera ($p < 0.005$). La tendencia del total de esquizofrénicos fue de nacer más en invierno-primavera ($p < 0.0005$) que en invierno ($p < 0.005$).

- 6) La tendencia estacional hallada para el grupo de distimia depresiva parece deberse a una sobre-representación por criterios de inclusión.
- 7) Los resultados expuestos son consistentes con la bibliografía mundial consultada.

REFERENCIAS

1. BARON M & GRUEN R. (1988) "Risk Factors in Schizophrenia: Season of Birth and Family History". *Brit. J. Psychiat.* 152:460-65.
2. BARRY H (1969) "Season of Birth in Schizophrenics: It's Relation to Social Class". *Arch. Gen. Psychiat.* 11:385-91.
3. BOYD J H; PULVER A E & STEWART W (1986) "Season of Birth: Schizophrenia and Bipolar Disorder". *Schizop. Bull.* 12:173-86.
4. BRADBURY T N & MILLER G A (1985) "Season of Birth in Schizophrenia: A Review of Evidence, Methodology and Etiology". *Psychol. Bull.* 98:569-94.
5. BRADBURY T N & MILLER G A (1986) "Racial Factors and Season of Birth in Schizophrenia: A Reinterpretation of Gallagher, McFalls and Jones". Citado por Lewis MS (1989) "Age of Incidence and Schizophrenia: Part I". *Schizop. Bull.* 15(1):59-71.
6. CAZZULLO C L; CAPUTO D; BELLODI L; MAFFEI C; FERRANTE P; BERGAMINI F; LANDINI M P & LA PLACA M (1987) "Schizophrenia: An Epidemiologic, Immunologic and Virological Approach". En: Kurstak E; Lipowski ZJ and Morozov PV (eds) "Viruses, Immunity and Mental Disorders". Plenum Medical Books Co., New York, USA.
7. CORGIAT M D; REGIER M W & TEMPLER D I (1983) "Seasonality of Schizophrenic Births and Age of Onset". citado por Lewis MS (1989) "Age of Incidence and Schizophrenia: Part I". *Schizop. Bull.* 15(1):59-71.
8. COWGILL V M (1966) "Season of Birth in Man: Contemporary Situation with Special Reference to Europe and the Southern Hemisphere". *Ecology*, 47:614.
9. CROW T J (1987) "Mutation and Psychosis: A Proposed Explanation for Seasonality of Birth". *Psychol Med.* 17:821-28.
10. CROW TJ (1987) "Genes and Viruses in Schizophrenia: The Retrovirus/Transposon Hypothesis". In: Kurstak E; Lipowski ZJ and Morozov PV (eds): "Viruses, Immunity and Mental Disorders". Plenum Medical Books, 125-34.
11. DALEN P (1974) "Season of Birth in Schizophrenia and Other Mental Disorders". University of Göteborg. Psychiatric Research Centre. St. Jörgen's Hospital. Gotenborg, Sweden.
12. DALEN P (1990) "Does Age Incidence Explain All Season of Birth Effects in the Literature?". *Schizop. Bull.* 16(1):11-12.
13. DAWSON DF (1978) "An Explanation for Seasonality of Births in Schizophrenia". *Am. J. Psychiat.* 135:1434-44.
14. ESQUIROL JE (1845) "Mental Maladies". citado por E F Torrey w1987) "Prevalence Studies in Schizophrenia". *Brit. J. Psychiat.* 150:598-608.
15. GALLAGHER B J; MCFALLS J A & JONES B J (1983) "Racial Factors in Birth Seasonality Among Schizophrenics: A Preliminary Analysis". *J. Abnorm. Psychol.* 92:524-27.
16. GALLAGHER B J; JONES B J & MCFALLS J A (1984) "The "Winter Born Phenomenon" Among Schizophrenics: Differences Between Blacks and Whites". *J. Clin. Psychol.* 40:1151-59.
17. GERSHON S & SHAW F H (1961)

- "Psychiatric Sequelae of Chronic Exposure to Organo-Phosphorus Insecticides". *Lancet*, 1:1371.
18. GOLDBLOOM D & CHOUINARD G (1985) "Schizophreniform Psychosis Associated with Chronic Industrial Toluene Exposure: Case Report". *J. Clin. Psychiat.* 46:350.
 19. HÄFNER H. (1987) "Epidemiology of Schizophrenia". In: Häfner H; Gattaz W F & Janzarick W (eds) "Search for the Cause of Schizophrenia". Heidelberg; Springer-Verlag: 47-74.
 20. HARE EH & PRICE JS (1968) "Mental disorder and season of birth: Comparison of Psychoses with Neurosis". *Brit. J. Psychiat.* 115:533-40.
 21. HARE EH; PRICE JS & SLATER E. (1972) "Schizophrenia and Season of Birth". *Brit. J. Psychiat.* 120:124-25.
 22. HARE EH; PRICE JS & SLATER E (1974) "Mental Disorder and Season of Birth: a National Sample Compared with the General Population". *Brit. J. Psychiat.* 124:81-86.
 23. HARE EH (1975) "Season of Birth in Schizophrenia and Neurosis". *Am. J. Psychiat.* 132:1168-71.
 24. HARE EH (1976) "The Season of Births of Siblings of Psychiatric Patients". *Brit. J. Psychiat.* 129:49-59.
 25. HELGASON T & JONASSON MR (1981) "Evidence for a Food Additive as a Cause of Ketosis-Prone Diabetes". *Lancet*, ii:716.
 26. HOLMBERG PC (1979) "Central Nervous System Defects in Children Born to Mothers Exposed to Organic Solvents During Pregnancy". *Lancet*, ii:177.
 27. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL "HONORIO DELGADO - HIDEYO NOGUCHI" (1985) "Prevalencia de Vida de Trastornos Mentales en Independencia (Lima, Perú)". *Anales de Salud Mental* 1(1-2):206-222.
 28. JAMES WH (1971) "Schizophrenia and Season of Birth". *Brit. J. Psychiat.* 119:229-30.
 29. JAMES WH (1978) "Seasonality in Schizophrenia". *Lancet*, 1:664.
 30. JONES WHS Extracto de Hipócrates "De Aëre, Aquis et locis" L. II 1948; citado en "El desafío de la epidemiología: Problemas y lecturas seleccionadas" (1988) O.P.S., Publicación científica Nº 505:18-19.
 31. JONES I & BRACKENRIDGE C (1974) "Season of Birth in Schizophrenia". Presented at the Symposium "Recent Advances in Schizophrenia". November 1974, Melbourne, Australia.
 32. JONES IH & FREID (1979) "Seasonal Births in Schizophrenia: A Southern Hemisphere Study Using Matched Pairs". *Acta Psychiat. Scand.* 59:164-72.
 33. KENDLER KS (1982) "The Season of Birth of Schizophrenic, Neurotic and Psychiatrically Normal Twins". *Brit. J. Psychiat.* 141:186-90.
 34. KINNEY DK & JACOBSEN B (1978) "Environmental Factors in Schizophrenia: New Adoption Study Evidence and Its Implications for Genetic and Environmental Research". In: Wynne LC; Cromwell RL & Matthyse S (eds): "The Nature of Schizophrenia". John Wiley & Sons. New York.
 35. KRAMER J "Population Changes and Schizophrenia 1970-1985". citado en Pulver AE; Sawyer JW & Childs B (1981) "The Association Between Season of Birth and the Risk for Schizophrenia". *Am. J. Epidem.* 114(5):735-48.
 36. KRUPINSKY J; STOLLER A & KING D (1976) "Season of Birth in Schizophrenia: An Australian Study". *Austr. N. Zealand J. Psychiat.* 10:311-14.
 37. LE VANN LJ (1963) "Congenital Abnormalities in Children Born in Albertha During 1961". *Canad. Med. Ass. J.* 89:120.
 38. LEWIS MS & GRIFFIN PA (1981) "An Explanation for the Season of Birth Effect in Schizophrenia and Certain Other Diseases". *Psychol. Bull.* 89:589-96.
 39. LEWIS MS (1989) "Age Incidence and Schizophrenia: Part I. The Season of Birth Controversy" "Part II. Beyond Age Incidence". *Schizophr. Bull.* 15(1): Part I 59-73 and Part II 75-80.
 40. LO CW (1985) "Season of Birth of Schizophrenics in Hong Kong". *Brit. J. Psychiat.* 147:212-13.
 41. MACHON RA; MEDNICK SA & SCHULSINGER F (1983) "The

- Interaction of Seasonality, Place of Birth, Genetic Risk and Subsequent Schizophrenia in a High Risk Sample". *Brit. J. Psychiat.* 143:383-88.
42. MACHON RA; MEDNICK SA & SCHULSINGER F (1987) "Seasonality, Birth Complications and Schizophrenia in a High Risk Sample". *Brit. J. Psychiat.* 151:122-24.
43. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1987) "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" Third Edition Revised (DSM-III-R) APA Washington D.C.
44. MCNEIL T; KAIJ L & DZIERZYKRAY-ROGALSKA M (1976) "Season of Birth Among Siblings of Schizophrenics". *Acta Psychiat. Scand.* 54:267-73.
45. MEDNICK SA; MACHON RA; HUTTENEN M & BONETT D (1987) "The 1957 Helsinki Type A-2 Influenza Epidemic and Adult Seasonality". *Lancet*, ii:1537.
46. NASRALLAH HA & MCCALLEY-WHITTERS M (1984) "Seasonality of Birth in Subtypes of Chronic Schizophrenia". *Acta Psychiat. Scand.* 69:292-95.
47. O'HARE A; WALSH D & TORREY EF (1980) "Seasonality of Schizophrenic Births in Ireland". *Brit. J. Psychiat.* 137:74.
48. ØDEGARD Ø (1972) "The Multifactorial Theory of the Inheritance in Predisposition to Schizophrenia". citado por Saugstad LF (1989) "Social Class, Marriage and Fertility in Schizophrenia". *Schizoph. Bull.* 15(1):9-43.
49. ØDEGARD Ø (1974) "Season of Birth in the General Population and in Patients with Mental Disorders in Norway". *Brit. J. Psychiat.* 125:387-405.
50. ØDEGARD Ø (1977) "Season of Birth in the Population of Norway, with Particular Reference to the September Birth Maximum". *Brit. J. Psychiat.* 131:399-444.
51. OPLER LA; KAY SR; ROSADO V & LINDENMAYER JP (1984) "Positive and Negative Syndromes in Chronic Schizophrenic Inpatients". *J. Nerv. Ment. Dis.* 172:327-25.
52. PARKER GB; ASHEY D; DELFENDAHL S; GOODWIN P; HAMEIRI D; HICKS S; O'DONNELL M & YAP R (1974) "Mental Disorder and Season of Birth". *Brit. J. Psychiat.* 125:329-30.
53. PARKER GB & NEILSON M (1976) "Mental Disorder and Season of Birth - A Southern Hemisphere Study". *Brit. J. Psychiat.* 129:355-61.
54. PARKER GB & BALZA B (1977) "Season of Birth and Schizophrenia - An Equatorial Study". *Acta Psychiat. Scand.* 56:143-46.
55. PARKER GB (1978) "The Season of Birth of Anxiety Neurotics". *Aust. N. Zeal. J. Psychiat.* 12:69-71.
56. PARKER GB (1978) "Schizophrenia and Season of Birth: Further Southern Hemisphere Studies" (Brief Communications) *Austral. New. Zeal. J. Psychiat.* 12:65-67.
57. PARKER G & WALTER S (1982) "Seasonal Variation in Depressive Disorders and Suicidal Deaths in New South Wales". *Brit. J. Psychiat.* 140:626-32.
58. PASAMANICK B & KNOBLOCH H (1961) "Epidemiologic Studies on the Complications of Pregnancy and the Birth Process". In: Caplan G. (ed): "Prevention of Mental Disorders in Children". Basic Books, New York.
59. PASAMANICK B (1986) "Seasonality of Schizophrenic Births". *Amer. J. Ortho. Psychiat.* 56:168-69.
60. PFIEFFER CC (1976) "The Schizophrenias'7676". *Biol. Psychiat.* 11:773-75.
61. PULVER AE; SAWYER JW & CHILDS B (1981) "The Association Between Season of Birth and the Risk for Schizophrenia". *Am. J. Epidem.* 114(5):735-44.
62. PULVER AE; STEWART W; CARPENTER WT Jr & CHILDS B (1983) "Risk Factors in Schizophrenia: Season of Birth in Maryland, USA". *Brit. J. Psychiat.* 143:389-96.
63. PULVER AE; BROWN CH; WOLYNIENEC P; MCGRATH J; TAM D; ADLER L; CARPENTER WT & CHILDS B (1990) "Schizophrenia: Age at Onset, Gender and Familial Risk". *Acta Psychiat. Scand.* 82:344-51.
64. PULVER AE; MOORMAN CC; BROWN CH; MCGRATH JA & WOLYNIENEC PS (1990) "Age - Incidence Artifacts do not Account for the Season - of - Birth

- Effect in Schizophrenia". *Schizoph. Bull.* 16(1):13-15.
65. PULVER AE; LIANG KY; WOLYNEC P; MCGRATH J; MELTON BA; ADLER L & CHILDS B (1992) "Season of Birth of Siblings of Schizophrenic Patients". *Brit. J. Psychiat.* 160:71-75.
66. PULVER AE; LIANG KY; BROWN CH; WOLYNEC P; MCGRATH J; ADLER L; TAM D; CARPENTER WT & CHILDS B (1992) "Risk Factors in Schizophrenia: Season of Birth, Gender, and Familial Risk". *Brit. J. Psychiat.* 160:65-71.
67. PULVER AE (1992) (In press)
68. RECORD RG (1961) "Anencephalus in Scotland". *Brit. J. Soc. Med.* 15:93.
69. RENWICK JH (1972) "Anencephaly and Spina Bifida are Usually Preventable by Avoidance of a Specific but Unidentified Substance Present in Certain Potato Tubers". *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 26:67.
70. SAUGSTAD LF (1989) "Social Class, Marriage and Fertility in Schizophrenia". *Schizoph. Bull.* 15(1):9-43.
71. SHENSKY T & SHUR E (1982) "Season of Birth of Schizophrenics: Cyclic Trends and Their Analysis". *Brit. J. Psychiat.* 141:316-17.
72. SHIMURA M & MIURA T (1980) "Season of Birth in Mental Disorder in Tokio, Japan, by Year of Birth, Year of Admission and Age at Admission". *Acta Psychiat. Scand.* 61:21.
73. SHUR E (1982) "Season of Birth in High and Low Genetic Risk Schizophrenics". *Brit. J. Psychiat.* 140:419-15.
74. SHUR E & HARE E (1983) "Age Prevalence and the Season of Birth Effect in Schizophrenia: A Response to Lewis and Griffin". *Psychol. Bull.* 93:373-77.
75. SYME GJ & ILLINGWORTH DJ (1978) "Sex Differences in Birth Patterns of Schizophrenics". *J. Clin. Psychol.* 34(3):633-36.
76. TEMPLER DI & AUSTIN RK (1980) "Confirmation of Relationship Between Temperature and the Conception and Birth of Schizophrenics". *J. Orthomol. Psychiat.* 9:220.
77. TEMPLER DI & VELEBER DM (1982) "Seasonality of Schizophrenics Births: Harmful Effects or Genetic Morphism?"; *Brit. J. Psychiat.* 140:320-34.
78. TORREY EF & PETERSON MR (1973) "Slow and Latent Viruses in Schizophrenia". *Lancet*, ii: 22-24.
79. TORREY EF (1986) "Hypotheses in the Seasonality of Schizophrenic Births"; Meeting in Schizophrenia Research Center Study Perla Schizophrenia, October 3-4, 1986; Fotocopia del Original.
80. TORREY EF & Kaufman CA (1986) "Schizophrenia and Neuroviruses". En Nasrallah HA and Weinberger DR (eds): "The Neurology of Schizophrenia". (Amsterdam: Elsevier).
81. TORREY EF; Rawlings R & Waldman IN (1988) "Schizophrenic Births and Viral Diseases in Two States". *Schizoph. Res.* 1:73-77.
82. VIDEBECH T; WECKE A & DUPONT A (1974) "Endogenous Psychoses and Season of Birth". *Acta Psychiat. Scand.* 50:202.
83. WATSON CG; KUCALA T; ANGULSKI G & BRUNN C (1982) "Season of Birth and Schizophrenia: A Response to the Lewis and Griffin Critique". Citado por Lewis MS (1989) "Age Incidence and Schizophrenia: Part I". *Schizoph. Bull.* 15(1):59-71.
84. WATSON CG; KUCALA T; TILLESKJOR C & JACOBS L (1984) "Schizophrenic Birth Seasonality in Relation to the Incidence of Infectious Diseases and Temperature Extremes". *Arch. Gen. Psychiat.* 41:85-90.
85. WATSON CG; KUCALA T; ANGULSKI G & VASSAR P (1987) "The Relationships of Anhedonia and the Process - Reactive Dimension to Season of Birth and Infectious Disease Incidence in Schizophrenia". *J. Nerv. Ment. Dis.* 175:34-40.
86. WATSON CG (1990) "Schizophrenic Birth Seasonality and the Age - Incidence Artifact". *Schizoph. Bull.* 16(1): 5-10.
87. WEISBROD B; TEST M & STEIN L. CITADO EN GOLDBERG D (1991) "Cost - Effectiveness Studies in the Treatment of Schizophrenia: A Review". *Schizoph. Bull.* 17(3):453-59.
88. WESTPHAL A. CITADO EN: SURAS J (1975) "Semiología Médica y Técnica

Exploratoria". 5ta Edición, 2da Reimpresión, Editorial Salvat, Pag:37. España.

89. YASSA R; NAIR NPV & SCHWARTZ G (1979) "Plasma Magnesium in Chronic Schizophrenia". Internat. Pharmacopsychiat. 14:57.

RECONOCIMIENTOS

A los Dres. Roberto Ramos G. y Hugo Díaz V. por su constante apoyo, confianza y comentarios. Al Sr. Gregorio Gutierrez M. y la Sra. Dora Becerra de Vorck, del servicio de estadística e historias clínicas por su invaluable ayuda. Al Psicólogo Ricardo Palomino A. por sus comentarios.

A los Dres. Per Dalén (Suecia), E. Fuller Torrey (NIMH, EEUU), Ann E. Pulver (Johns Hopkins University, EEUU), Gordon B. Parker (University of New South Wales, Australia) y Jerzy Krupinski (Australia) por sus comentarios y guía en la estadística y abundante bibliografía remitida.

A Lucio y Gabriela Wong por su constante y efectivo apoyo y por facilitarme el trabajo con la ayuda del Sr. Efraín Vega G. para la confección de los gráficos en su computadora personal. A mi esposa, Sra. Diana González de García por su paciencia, comentarios precisos y apoyo constante, a pesar del tiempo que dejé de compartir con ella por el trabajo.

Al ingeniero Marcos Nieto A. por su ayuda.

Al Sr. Milenko Oviedo S. por su efectivo trabajo de tipeo y ordenamiento del trabajo.

Dirección Postal: Jr. Pachacutec Nº 2156, Lince, Lima 14, Perú.