



Artículo original

**Variantes cromosómicas en individuos con esquizofrenia en la
población cubana**

*Chromosomal variants in individuals with schizophrenia in the Cuban
population*

Enny Morales Rodríguez ¹  
Beatriz Marcheco Teruel ¹ 
Antonio Caballero Moreno ² 
Giselle Monzón Benítez ¹ 
Luanda Maceira Rosales ¹ 
Anduriña Barrios Martínez ¹ 

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

²Hospital General Docente Enrique Cabrera. La Habana, Cuba.

Recibido: 19/7/2022

Aceptado: 2/8/2022

RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno mental afecta al 1 % de la población en general y tiene una heredabilidad del 80 %. El estudio de esta enfermedad sustenta la evidencia de causas genéticas, que involucran la interacción de múltiples genes, lo cual representa una forma compleja de herencia. La identificación de regiones cromosómicas e incluso variantes cromosómicas con posible asociación con la enfermedad continúan



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

siendo herramientas importantes para la búsqueda de genes de susceptibilidad que codifican primordialmente para proteínas involucradas en diferentes funciones cerebrales, por lo que las investigaciones genéticas sobre la esquizofrenia han contribuido notablemente a la determinación de su fisiopatología.

Objetivo: Identificar variantes cromosómicas con posible asociación con la esquizofrenia en individuos de la población cubana.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, del tipo serie de casos. La muestra estuvo conformada por 301 individuos con diagnóstico de esquizofrenia. Por el tipo de estudio se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución estandarizada en el laboratorio del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

Resultados: Se identificaron 32 pacientes con variantes cromosómicas, una correspondiente a la inversión pericéntrica del cromosoma 1(inv(1)(p12q21), cuatro pacientes con variantes en los cromosomas acrocéntricos específicamente de los cromosomas 13 y 14, un individuo con variante en el cromosoma 16 y 26 individuos con heteromorfismos del cromosoma 9.

Conclusiones: La identificación de variantes polimórficas proporciona un nuevo enfoque para investigaciones dirigidas a la búsqueda de marcadores citogenéticos que permitan delinear susceptibilidad genética en familias de pacientes con esquizofrenia en la población cubana.

Palabras clave: esquizofrenia; citogenética; variantes cromosómicas.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a mental disorder that affects 1% of the general population and has a heritability of 80%. The study of this disease supports the evidence of genetic causes, which involve the interaction of multiple genes, which represents a complex form of inheritance. The identification of chromosomal regions and even chromosomal variants with a possible association with the disease continue to be important tools for the search of susceptibility genes that code primarily for proteins involved in different brain functions, so that genetic research on schizophrenia have notably contributed to the determination of its pathophysiology. The aim of this study was to identify chromosomal variants with possible association with schizophrenia in individuals of the Cuban population.

Methods: A cross-sectional descriptive study of the case series type was carried out, the sample consisted of 301 individuals diagnosed with schizophrenia. Due to the type of study, the standardized high-resolution lymphocyte culture technique was used at the Laboratory of the National Center for Medical Genetics of Cuba.



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

Results: Thirty-two patients with chromosomal variants were identified, one corresponding to the pericentric inversion of chromosome 1 (inv(1)(p12q21), four patients with variants in the acrocentric chromosomes specifically of chromosomes 13 and 14, one individual with a variant in chromosome 16 and 26 individuals with chromosome 9 heteromorphisms.

Conclusions: Identification of polymorphic variants provides a new approach for research aimed at the search for cytogenetic markers that allow delineating genetic susceptibility in families of patients with schizophrenia in the Cuban population.

Keywords: Schizophrenia; Cytogenetics; Chromosomal Variants.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental que se caracteriza por ser una alteración sostenida de varios aspectos del funcionamiento psíquico del individuo, principalmente de conciencia de la realidad, y una desorganización neuropsicológica más o menos compleja, en especial de las funciones ejecutivas que lleva a una dificultad para mantener conductas motivadas y a una significativa disfunción social.^(1,2,3)

Es una enfermedad común, severa y discapacitante, con una frecuencia de aproximadamente 1 % a nivel mundial.⁽⁴⁾

El diagnóstico de este trastorno mental ha sido una cuestión polémica durante largo tiempo, y ofrece grandes dificultades en la práctica asistencial e investigativa. Se basa en la cuidadosa observación de signos, síntomas y en la exploración metódica del cuadro clínico. No existen pruebas de laboratorio, ni exámenes de imágenes que ayuden a establecer el diagnóstico como no sea para descartar otras patologías.^(5,6)

Estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad reportan sistemáticamente que es un problema de salud pública de primera magnitud en todo el mundo, ya que cada año se diagnostican aproximadamente más de dos millones de casos nuevos.⁽⁷⁾

La heredabilidad de la enfermedad se ha estimado en un 80 %. Al ser una entidad multifactorial, hace parte de los desórdenes psiquiátricos de gran heterogeneidad y etiología genética, lo cual representa un modo de herencia compleja y por ellos los *loci* específicos no han sido identificados en su totalidad.⁽⁸⁾

Hasta la fecha se han reportado 967 genes y 8525 polimorfismo mediante un extenso estudio de asociación.⁽⁹⁾



Los marcadores citogenéticos y moleculares han permitido conocer un gran número de aberraciones cromosómicas en individuos con esquizofrenia, que involucran tanto cromosomas autosómicos como sexuales.⁽⁹⁾

La identificación de estas aberraciones puede constituir una herramienta útil en la localización de genes asociados al origen de dicha enfermedad.

Al realizar un estudio citogenético, en ocasiones, pueden detectarse algunas variaciones apreciables en la morfología de los cromosomas sin que el fenotipo del paciente se encuentre afectado. Estas variaciones son conocidas como *heteromorfismos o variantes cromosómicas* y se encuentran presentes en regiones cromosómicas microscópicamente visibles, donde el tamaño, la morfología y las propiedades en la coloración pueden diferir entre cromosomas homólogos. Algunos de los heteromorfismos que suelen aparecer con más frecuencia se hallan en las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9, 16 y Y, al igual que en los satélites y tallos de cromosomas acrocéntricos.⁽¹⁰⁾

El propósito de esta publicación está dirigido a mostrar la presencia de variantes cromosómicas en individuos con esquizofrenia en la población cubana y su posible asociación con este trastorno mental.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal, del tipo serie de casos. Se aplicó un cuestionario semiestructurado que aborda la edad de comienzo, la sintomatología, el curso de la enfermedad, la duración de los episodios psicóticos y diferentes variables clínicas relacionadas con la enfermedad como instrumento para el sistema de evaluación psicopatológica (*SCAN*, por sus siglas en inglés), el cual se encuentra validado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽¹¹⁾

Se empleó un instrumento clínico-genético para la recogida de datos adecuados a las características de la investigación.

Teniendo en cuenta el carácter multifactorial de la esquizofrenia, se exploró la presencia de trastorno mental en los familiares de los casos. A partir de la información referida, se conformaron los árboles genealógicos hasta tres generaciones, para lo cual se utilizó el programa *Cyrillic* (Versión 2.1).

El universo de estudio estuvo conformado por todos los individuos con esquizofrenia evaluados por el proyecto *Localización de marcadores genéticos de susceptibilidad asociados al origen de la esquizofrenia en la población cubana*.



La muestra fue tomada de forma aleatoria, quedando conformada por 301 pacientes con esquizofrenia de diferentes hospitales psiquiátricos y de hospitales clínicos quirúrgicos con servicio de psiquiatría del país.

Todos los pacientes cumplieron los criterios de selección empleados.

Criterios de inclusión: Individuos que tras ser entrevistados utilizando el Sistema SCAN fueron clasificados como pacientes con esquizofrenia mediante los criterios del DSM-IV-TR,⁽¹³⁾ y sus representantes legales consintieron en que participaran en el estudio.

Criterios de exclusión: Individuos con más de una enfermedad psiquiátrica o individuos con discapacidad intelectual en los que no fuera posible obtener respuestas en la aplicación del SCAN.

Por el tipo de estudio y por la necesidad de obtener cromosomas más extensos (nivel de resolución mayor de 500 bandas), fue necesario utilizar el cultivo de alta resolución con el objetivo de obtener cromosomas prometáfásicos. Para ello se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución estandarizada en el laboratorio del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

Se observaron 20 metafases al microscopio óptico (Olympus BX-51). En caso de identificar algún tipo de aberración se analizaron 10 metafases adicionales. Para establecer el mosaicismo se tuvo en cuenta el 15 % de células estudiadas (5 o más células en 30).

La captura de las imágenes se logró utilizando el microscopio óptico acoplado a un sistema de cámaras de alta sensibilidad y un analizador computarizado de imágenes digitales dotado de un *software* específico para el análisis cromosómico (Cytovision) de Apply Imagen.

La descripción de los cariotipos se realizó siguiendo las instrucciones descritas por Sistema Internacional para la Nomenclatura en la Citogenética Humana (*An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. ISCN).⁽¹⁴⁾

Los resultados fueron llevados a una base de datos en Microsoft Office Excel 2010 y la interpretación de los mismos se realizó utilizando las técnicas de estadística descriptiva como frecuencias y porcentajes, mediante diseño de tablas. Además, se utilizó la prueba de hipótesis de diferencias de proporciones para comparar las proporciones de individuos que tenían determinada característica, lo cual permitió construir intervalos de confianza y realizar un contraste sobre su posible valor bajo el supuesto de que el estadístico de esta diferencia siguiera una distribución normal utilizando para ello Epidat 3.1.



Consideraciones éticas

Este estudio se realizó en concordancia con lo establecido en la *Declaración de Helsinki*, en su versión correspondiente a la Asamblea General de Edimburgo en el año 2013.⁽¹²⁾

Todos los tutores legales de los pacientes brindaron su consentimiento para participar en el estudio, cumpliendo con los procedimientos éticos establecidos en una investigación científica.

Resultados

En este estudio de un total de 301 individuos con esquizofrenia, 113 correspondieron a individuos del género femenino para un 37,5 % y 188 a género masculino representando el 62,5 %. La aparición de variantes cromosómicas es relevante en este grupo de individuos, en el cual se identificaron 32 variantes, lo que representó un 10,63 %. La tabla 1 muestra las diferentes variantes encontradas y su frecuencia en cuanto a género.

Tabla 1 - Variantes cromosómicas en individuos con esquizofrenia

Variantes cromosómicas	HF	Sexo		Frec. absoluta
		F	M	
46, XY, inv(1)(p12q21)	+	0	1	1
46,XX, inv (9) (p11q13)	+	7	0	7
46,XY, inv (9) (p11q13)	+	0	12	12
46,XY,9qh+	+	0	1	1
46,XX,9qh+	+	6	0	6
46,XX,14 STK	+	1	0	1
46,XX,14 STK	+	1	0	1
46,XY,14STK	+	0	1	1
46,XX,13STK	+	0	1	1
46,XY,16qh+,16qh+	+	0	1	1
Total		15	17	32

HF: Historia Familiar.

Hay que destacar que el heteromorfismo del cromosoma 9 ha sido la variante más identificada en este estudio. La tabla 2 muestra la frecuencia de la inversión pericéntrica del cromosoma 9 por género. Se muestran en el estudio diferencias significativas que evidencien que esta inversión es más frecuente en mujeres que en hombres, algo similar ocurre con la elongación de la zona heterocromática de dicho cromosoma, en la que tampoco se observan diferencias en cuanto a la aparición por género.



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

Tabla 2 - Frecuencia del heteromorfismo del cromosoma 9 en cuanto a género

	Total	%	Femenino		Masculino		Z	p	Diferencia de proporciones IC 95 %
			N	%	N	%			
Inversión del 9	19	6,31	8	7,09	12	6,38	0,2442	0,8071	-0,065 – 0,065
Aumento de la región heterocromática	7	2,35	1	0,92	6	3,20	NV	NV	

Prueba de hipótesis para una proporción y diferencia de proporciones.
 Estadígrafo: Z Valor: $p = 0,8071$
 HF: Historia Familiar

La prueba de hipótesis para la diferencia de proporciones con intervalo de confianza de 95 % permitió obtener valores de $Z = 0,2442$ y $p = 0,8071$, lo que mostró que no existen diferencias significativas entre géneros.

En estudios previos realizados en Cuba, se ha podido determinar la frecuencia estimada de la inversión pericéntrica del cromosoma 9 en la población, para ello se tuvo en cuenta los pacientes con discapacidad intelectual, fallas reproductivas, alta talla, que se realizaron estudio cromosómico en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica en el periodo comprendido entre los años 2005-2019.

Se realizó una comparación entre la frecuencia de la inversión del cromosoma 9 en los individuos estudiados con esquizofrenia y la frecuencia estimada de los pacientes con criterios de estudios cromosómicos estudiados en el Centro Nacional de Genética.

Este análisis demostró que existen diferencias estadísticamente significativas entre estas dos proporciones, los valores de $Z = 7,5255$ y $p = 0,0000$ para intervalos de confianza de 95 % de (0,023-0,082), tales resultados llevaron a considerar que, a pesar de tratarse de variantes cromosómicas, deberá investigarse su implicación como posible *locus* de susceptibilidad a esta enfermedad, región de interés que podría estar localizada en uno de los puntos de ruptura de dicho cromosoma (Tabla 3).

Tabla 3 - Comparación de la frecuencia estimada de la inversión pericéntrica del cromosoma 9 en pacientes con criterios de estudios citogenéticos y la frecuencia de la inversión en individuos con esquizofrenia

	N	Inversión 9	%	Z	p	Diferencia de proporciones IC 95 %
Pacientes con indicación de estudios citogenéticos en sangre periférica	9550	40	0,41	7,5255	0,0000	0,023 – 0,082
Individuos con Esquizofrenia	301	19	6,31			

Base de datos laboratorio de citogenética del CNGM años 2005-2019.
 Prueba de hipótesis para una proporción y diferencia de proporciones.
 Estadígrafo: Z Valor: p



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

Discusión

Los polimorfismos en citogenética son variantes morfológicas en algunos segmentos cromosómicos y son considerados aparentemente normales en la población en general, sin que esto repercuta en una patología específica. Estas variantes morfológicas se expresan en el tamaño de la heterocromatina de los cromosomas 1, 9, 16 y en los acrocéntricos (13, 14, 15, 21, 22 e Y).⁽¹⁵⁾

En la población en general la ocurrencia de la variante cromosómica del cromosoma 1 se reporta con el 0,6 %, y es una de las más frecuentes.⁽¹⁶⁾ Este cromosoma resulta un interesante candidato para mapear *loci* de predisposición a esquizofrenias ubicados en las regiones 1p21 a 1p23, 1q21, 1q23 a 1q36, 1q42 y 1q44. Los *loci* de susceptibilidad en el brazo largo del cromosoma 1 fueron encontrados por análisis de ligamiento, y están fuertemente asociados con los marcadores -DS1679 en la región q21-22.⁽¹⁶⁾

Kalz y otros⁽¹⁷⁾ encontraron evidencias de asociación alélica, en la zona de la heterocromatina de la región q21.1-23 del cromosoma 1 lo que reitera una posible susceptibilidad de locus en este cromosoma. Del mismo modo, estos autores identificaron una paciente con una delección 1q21 en tres metafases de 20 observadas, por lo que concluyen analizando que la región 1q21 podría jugar un papel importante en la patogénesis de la esquizofrenia.⁽¹⁷⁾ La inversión identificada en la población cubana se encuentra ubicada en la región heterocromática del cromosoma 1 y coincide con la región identificada por *Kalz* y otros. Este hallazgo orienta la posible susceptibilidad de *locus* en este cromosoma y su aporte en el conocimiento en la fisiopatología de la enfermedad.

Los cromosomas acrocéntricos de los grupos G y F del cariotipo humano poseen unas pequeñas masas de cromatina unidas a sus brazos cortos por las constricciones secundarias (a modo de tallos) que se denominan satélites. Estos tienen un contenido genético codificante del ADN ribosómico, que en el nucléolo intervendrá en la síntesis de ribosomas. Hasta el momento no se correlacionan efectos fenotípicos significativos y los satélites en esos cromosomas.⁽¹⁸⁾

En la literatura las frecuencias de las variantes cromosómicas en los cromosomas de estos grupos están reportadas del 5 al 11 % de la población en general.⁽¹⁸⁾ Los autores consideran que a pesar de ser la frecuencia de variantes cromosómicas en este estudio similar a la frecuencia reportada en la población en general, se pueden incluir estas regiones cromosómicas como candidatas en futuros estudios moleculares en individuos con esquizofrenia de la población cubana.

De los cromosomas no acrocéntricos, el cromosoma 9 presenta la mayor cantidad de variaciones morfológicas. Estas variantes incluyen: 9qh+ (mayor cantidad de heterocromatina en el brazo largo del 9), 9qh- (menor cantidad de heterocromatina en el brazo largo del 9), 9ph también denominado inv. (9) (p11q13) (se refiere a que la heterocromatina que se sitúa en el brazo corto de dicho cromosoma y se encuentran aproximadamente en el 1,5 % de la población general).⁽¹⁹⁾



Durante mucho tiempo el rol de la heterocromatina en el genoma humano fue desconocido, ya que variaciones en dicha región son calificadas clínicamente no significativas; es decir, se consideran variantes “aparentemente” normales en la población general, que pueden ser transmitidas a la descendencia o aparecer *de novo*. Sin embargo, su estudio detallado en poblaciones con fallas reproductivas, trastornos mentales y trastornos del neurodesarrollo, sigue siendo discutido y controversial.⁽²⁰⁾

Se conoce que la región pericéntrica del cromosoma 9, situada entre las regiones 9p11-12 y 9q11-12/13, es rica en heterocromatina en la que abundan repeticiones de ADN satélite. La secuenciación del ADN y la cartografía del cromosoma 9 ha permitido demostrar que este cromosoma es estructuralmente muy polimórfico y contiene la región más larga de heterocromatina que existe en los seres humanos.⁽²⁰⁾

La secuencia de la eucromatina comprende 109 044 351 pares de bases y representa más del 99,6 % de la región pericentromérica. Existen 95 genes en este cromosoma reportados hasta el momento como asociados a enfermedades, entre las que se encuentran los relacionados con trastornos neurodegenerativos de herencia autosómica recesiva.^(20,21) Son varios los autores que reportan presencia de los heteromorfismos en individuos con esquizofrenia.^(22,23,24,25,26)

En esta investigación en la población cubana se identificaron 26 individuos con heteromorfismos del cromosoma 9 ($26/301 = 9,0 \%$), 19 inversiones de la zona heterocromática $inv(9)(p11q13)$ ($19/301 = 6,31 \%$) y 7 con aumento de la región heterocromática $9qh+$ ($7/301 = 2,35 \%$).

Kunugi y otros,⁽²⁶⁾ en un primer estudio realizado en una muestra de población japonesa de 116 individuos con esquizofrenia, reportaron cuatro individuos portadores de una inversión pericéntrica del cromosoma 9 para un 3,4 %. En un segundo estudio a 134 individuos, reportaron seis individuos esquizofrénicos portadores de la inversión para un 4,5 %. Dicha investigación evidenció que el 4 % de las personas con esquizofrenia en esa población portaban una inversión del cromosoma 9 y su incidencia en relación con la enfermedad fue significativamente alta respecto a la población en general, ya que en esta última la ocurrencia de la inversión fue de 1,7 %.⁽²⁶⁾

Axelsson y *Wahlström* reportaron en una población europea un incremento de la inversión del cromosoma 9 (9,7 %) en pacientes masculinos con esquizofrenia paranoide.⁽²⁷⁾

La región pericéntrica del cromosoma 9 estuvo involucrada en un 5,2 % (7/134) en los estudios de *Demirhan* y otros en población de la India. En dos de ellos la alteración fue $inv(9)(q11q13)$, tres presentaron el polimorfismo $9qh+$ y en 2 presentaron delección en el punto $9q13$.⁽²⁸⁾

Hay que tener en cuenta que, situados específicamente en la región $9q21.3$, cercano a los puntos de ruptura de la inversión pericéntrica ($p11q13$) y a la región heterocromática, existen genes de interés (*RORB - FXN - PTAR 1- PIP5K1B*) asociados con esquizofrenia,⁽⁹⁾ estos genes están relacionados con procesos madurativos



(mielinización, migración, sinaptogénesis), por lo que no debe descartarse que al estar estos genes en la proximidad de la región heterocromática se pueda silenciar o intensificar la expresión de estos genes, trayendo consigo señales alteradas de expresión como consecuencia de un efecto de posición. La figura 1 muestra el idiograma del cromosoma 9 y los genes identificados en la región antes mencionada.

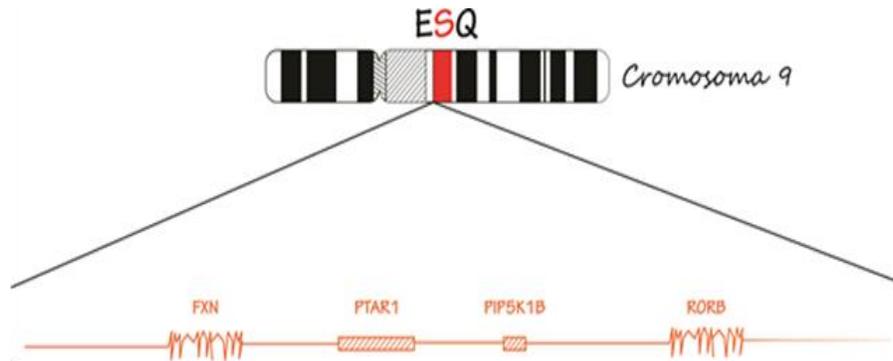


Fig. 1 - Idiograma del cromosoma 9. Región 9q21.3. Genes asociados con esquizofrenia.

Por otra parte, en estudio realizado por *Lupski* y otros, con técnicas de alta tecnología conocida como CNVs (por sus siglas en inglés *Copy Number Variations*), señalan las regiones 9p11, 9q13 como regiones nuevas de interés para futuros estudios, ya que las mismas han estado involucradas en enfermedades como la propia esquizofrenia, fallas reproductivas e, incluso, en individuos con discapacidad intelectual.^(29,30)

Existen autores que concluyen que las variantes cromosómicas no tienen efectos fenotípicos y, por otro lado, también hay un número considerable de publicaciones que aportan datos en sentido contrario.^(31,32,33)

No se encontraron reportes en la literatura consultada de la variante cromosómica del cromosoma 16 (16qh+) en pacientes con esquizofrenia. No obstante, los autores consideran que dicha región se debe tener en cuenta en futuros estudios moleculares en la población cubana.

El estudio citogenético en la población cubana permitió replicar resultados obtenidos en otras poblaciones, elemento este muy importante para continuar aportando conocimientos sobre la significación de los cambios cromosómicos y su implicación en la génesis de la esquizofrenia, apoyando, además, que no se puede descartar el papel de las variantes cromosómicas en individuos con este trastorno mental.

En conclusión, este estudio permitió identificar que entre los individuos estudiados el 10,63 % mostraron variantes cromosómicas. Este hallazgo, unido a lo descrito en la literatura, apunta a la posible relación de estas variantes con la esquizofrenia, por lo



que no se descarta la posibilidad expresada de que esta sea una de las causas asociadas a la aparición de la enfermedad.

Por otro lado, la identificación de variantes polimórficas útiles como marcadores citogenéticos proporciona un nuevo enfoque para investigaciones dirigidas a la búsqueda de marcadores moleculares que permitan delinear susceptibilidad genética en familias de pacientes con esquizofrenia en la población cubana.

Referencias bibliográficas

1. Kraepelin E. Text book of psychiatry. 9th Ed. (trans. A.R. Diefendorf). London; 1977. [actualizado: 2017; consultado: 5/2020]. Disponible en <http://www.compumedicina.com>
2. Brian Kirkpatrick. Schizophrenia. Rev Psiquiatric Salud Ment. 2019;2(3):105-7.
3. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. Lancet. 2005;361(9355):417-9.
4. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? Trends in Genetics. 2007;21(9):518-25.
5. Heinrichs RW. Historical origins of schizophrenia: two early madmen and their illness. Hist Behav Sci. 2006;4(39):349-63.
6. Ramos-Loyo J, Mora-Reynoso L, Sánchez-Loyo LM, Medina-Hernández V. Sex Differences in Facial, Prosodic, and Social Context Emotional Recognition in Early-Onset Schizophrenia. Schizophrenia Research and Treatment. 2012;12:584-612. PMID: [PMC3420677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2420677/)
7. Kumura S, Shaw M, Merka P, Nakayama E, Augustin R. Childhood-onset schizophrenia: research update. Canadian Journal of Psychiatry. 2007;46(10):923-30.
8. Evans K, McGrath J. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: a systematic review. Acta Psychiatrica Scandanavica. 2003;107(5):323-30.
9. Sánchez Espeinosa MP, Corredor Roza ZL, Forero Castro RM Descripción molecular de 26 genes asociados a la esquizofrenia. Rev Ciencia en Desarrollo. 2010 [acceso: 13/12/2021]; 3(1). Disponible en: https://revistas.uptc.edu.co/index.php/ciencia_en_desarrollo/article/view/268



10. Knight HM, Pickard BS, Maclean A, Malloy MP, Soares DC, McRae AF. *et al.* A Cytogenetic Abnormality and Rare Coding Variants Identify ABCA13 as a Candidate Gene in Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression *The American Journal of Human Genetics*. 2019;85:833-46.
11. Gardner RJMcK, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4 Ed. Oxford University Press Inc.; 2019:392-432.
12. First Michael B. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 4.^a Ed. Editorial MASSON; 2009.
13. World Health Organization, SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry Version 2.1 Geneva, Switzerland Psychiatric Publishers International/American Psychiatric Press Inc 1994-2020
14. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-ethical principles for medical research involving human subjects.; 2013. [acceso: 14/8/2013]. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
15. Shaffer LG, Tommerup N. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature: Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature*. Karger Publishers; 2020.
16. Prasad S, Semwal P, Deshpande S, Bhatia T, Nimgaonkar VL, Thelma BK. Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *Journal of Bioscience*. 2018;24S1:35-52.
17. Kalz L, Kalz-Füller B, Hegde S, Schwanitz G. Polymorphisms of Q-band heterochromatin: qualitative and quantitative analyses of features in 3 ethnic groups (Europeans, Indians, and Turks). *Int J Hum genet*. 2012;5(2):153-63.
18. Forero Castro RM, Cortés Duque C, Sánchez Espinosa MP, Corredor Roza ZL. Anormalidades cromosómicas y esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2009 [acceso: 13/12/2021]; 38(3):534-54. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80615422011>
19. Klar S. Lessons learned from studies of fission yeast mating-type switching and silencing. *Ann. Rev. Genet*. 2007;41:213-36.
20. Gardner RJMcK, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4ed. Oxford University Press Inc.; 2012. p. 392-432.
21. Humphray SJ, Oliver K, Hunt AR, Plumb RW, Loveland JE, Howe KL, *et al.* DNA sequence and analysis of human chromosome 9. *Nature*. 2004;429:369-74.



22. Corominas A, Laiseca J, Serale C, Matilla Méndez L. El polimorfismo 9p óinv (9) tendría un rol significativo en pacientes con problemas reproductivos. *Revista Bioanálisis*. 2020;102:14-20.
23. Prasad S, Semwal P, Deshpande S, Bhatia T, Nimgaonkar VL, Thelma BK. Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *Journal of Bioscience*. 2012;24(10):52-35.
24. Avramopoulos D. Recent Advances in the Genetics of Schizophrenia. *Mol Neuropsychiatry*. 2018;4:35-51.
25. Toyota T, Shimizu H, Yamada K, Yoshitsugu K, Meerabux J, Hattori E, *et al.* Karyotype analysis of 161 unrelated schizophrenics: no increased rates of X chromosome mosaicism or inv(9), using ethnically matched and age stratified controls. *Schizophr Res*. 2004;52(3):171-9.
26. Kunugi H, Lee KB, Nanko S. Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Res*. 2000;40(1):7-43.
27. Yamada K. Population studies of inv(9) chromosomes in 4,300 Japanese: incidence, sex difference and clinical significance. *AM J Hum Genet*. 1999;37(4):293-301.
28. Axelsson R, Wahistrom J. Chromosome aberrations in patients with paranoid psychosis. *Hereditas*. 2018;100(1):29-31.
29. Demirhan O, Tastemir D. Chromosome aberrations in schizophrenia population. *Schizophr Res*. 2003; 65(1):1-7.
30. Harel T, Lupski JR. Genomic disorders 20 years on—mechanisms for clinical manifestations. *Clinical Genetics*. 2018;93(3): 439-49. DOI: [10.1111/cge.13146](https://doi.org/10.1111/cge.13146)
31. Lupski JR. Molecular Mechanisms for Genomic and Chromosomal Rearrangements. *The American Journal of Human Genetics*. 2019;104:391-406.
32. Madon PF, Athalye AS, Parikh FR. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(6):726-32. DOI: [10.1016/s1472-6483\(10\)61691-4](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61691-4)
33. Wyandt HE, Tonk VS. Atlas of human chromosome heteromorphisms. Ed. Kluwer. Academic Publishers; 2019.



Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Enny Morales Rodríguez: Diseño de la investigación, análisis citogenético e identificación de las alteraciones cromosómicas, análisis e interpretación de los resultados, redacción documento final.

Beatriz Marcheco Teruel: Diseño de la investigación, análisis e interpretación de los resultados.

Antonio Caballero Moreno: Diseño de la investigación, aplicación del diseño SCAN.

Luanda Maceira Rosales: Procesamiento de muestras de sangre periférica de todos los pacientes.

Gissell Monzón Benítez: Evaluación clínico-genética.

Anduriña Barrios Martínez: Análisis citogenético e identificación de las alteraciones cromosómicas.



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.