

**CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
CENTRO DE NEUROCIENCIAS DE CUBA**

ENDOFENOTIPOS COGNITIVOS EN LA ESQUIZOFRENIA

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

MIGDYRAI MARTÍN REYES

**Ciudad de la Habana.
.....2004**

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

CENTRO DE NEUROCIENCIAS DE CUBA

ENDOFENOTIPOS COGNITIVOS EN LA ESQUIZOFRENIA

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Autor: Dra: MIGDYRAI MARTÍN REYES
Tutor: Dr: Mitchell Valdés Sosa, Dr.C

**Ciudad de la Habana.
2004**

SÍNTESIS

Existe una carrera por el descubrimiento de los genes implicados en las enfermedades complejas. La esquizofrenia ha sido una de las más estudiadas mediante este enfoque, ya que se considera un grave problema de salud. Los resultados de estudios de agregación familiar, de adopción y de gemelos han demostrado la existencia de un componente heredable en la etiología de la esquizofrenia. Sin embargo, la investigación genética de la esquizofrenia encuentra dos dificultades: la heterogeneidad del fenotipo esquizofrénico y las características genéticas de las enfermedades multifactoriales. Por estas razones, se ha planteado una revisión del fenotipo psiquiátrico. La búsqueda de endofenotipos es una de las estrategias propuestas con este propósito.

Los marcadores cognitivos de la esquizofrenia pudieran reflejar procesos primarios y formar parte de su base fisiopatológica, por lo que podrían ser endofenotipos útiles. Por esta razón, nos propusimos evaluar un conjunto de marcadores cognitivos. Se utilizó como metodología el estudio familiar y para evaluar los procesos cognitivos se emplearon escalas psicopatológicas, pruebas neuropsicológicas y psicofisiológicas. La muestra total estudiada fue de 797 sujetos (206 pacientes, 302 familiares de primer grado y 289 controles).

Los síntomas negativos y las alteraciones perceptuales mostraron asociación familiar, co-segregación y estabilidad. El WCST, el reconocimiento emocional y los potenciales P300, N170 y N400, mostraron asociación familiar y estabilidad por lo que cumplen estos criterios para ser endofenotipos. En este trabajo se confirman algunos endofenotipos ya referidos en la literatura y se proponen tres candidatos endofenotípicos no descritos con anterioridad.



A los pacientes y sus familiares

AGRADECIMIENTOS

Mitchell, porque sabe, trabaja y enseña. Peter, ayuda y contagia su estado de manía. Antonieta fue la iniciadora de la idea, ayudó y empujó. Thais, Raúl, Jhoanna, Tania, Mayelin, por el apoyo y todo lo demás. Lidice, Mairym y Tin por la ayuda en estadística. A todos los pacientes y sus familiares por su cooperación. A todos los psiquiatras, y otros técnicos que participaron en este estudio.

A todos los profesores que han intervenido en mi formación.

A mi gente del Centro de Neurociencias de Cuba.

A todos mis amigos. A mi familia. Al Ferro por la ayuda y el aguante.

A todos,

MUCHAS GRACIAS

GLOSARIO

Glosario de abreviaturas utilizadas en esta tesis.

APA. Asociación Americana de Psiquiatría.

CATEGO 5. Programa computarizado del sistema SCAN.

CIE 10. Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud.

CNC. Centro de Neurociencias de Cuba.

CPT. Prueba neuropsicológica de rendimiento continuo. Continuous Performance Test.

DSM IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Asociación Americana de Psiquiatría.

DE. Desviación estándar.

FIGS. Entrevista familiar para estudios genéticos (FIGS) (Family Interviews for Genetic Studies).

IC. Intervalo de confianza.

MINI MENTAL. Prueba neuropsicológica mini examen del estado mental. (Mini Mental).

MSO. Movimientos de seguimiento ocular.

MOA. Movimientos oculares antisacudidas.

MOS. Movimientos oculares de sacudidas.

N170. Componente negativo que aparece a los 170 ms en respuesta a la presentación de caras.

N400. Componente negativo que aparece a los 400 ms ante estímulos semánticamente incongruentes con un contexto precedente.

NIMH. National Institute of Mental Health de Estados Unidos.

OMS. Organización Mundial de la Salud.

P300. Componente positivo que aparece a los 300 ms en respuesta a un estímulo blanco que es presentado mezclado con estímulos estándar que aparecen con frecuencia.

P50. Componente positivo que aparece a los 50 ms en respuesta a un estímulo auditivo que se repite.

PANSS. Escala de evaluación de los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia.

PGT. Sub-escala de psicopatología general de la escala PANSS.

PRE. Potencial relacionado a eventos.

PSE-10. Examen del estado actual del paciente. (Entrevista del sistema SCAN). **SCAN.**

(Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry). Cuestionario para la evaluación clínica en Neuropsiquiatría. OMS.

SIAPA. Escala de evaluación de anomalías perceptuales.

SPAN. Prueba neuropsicológica amplitud de memoria.

TM. Prueba neuropsicológica trazado con hitos. (Trail Making).

WCST. Prueba neuropsicológica de clasificación de tarjetas del Wisconsin.

(Wisconsin Card Sorting Test).

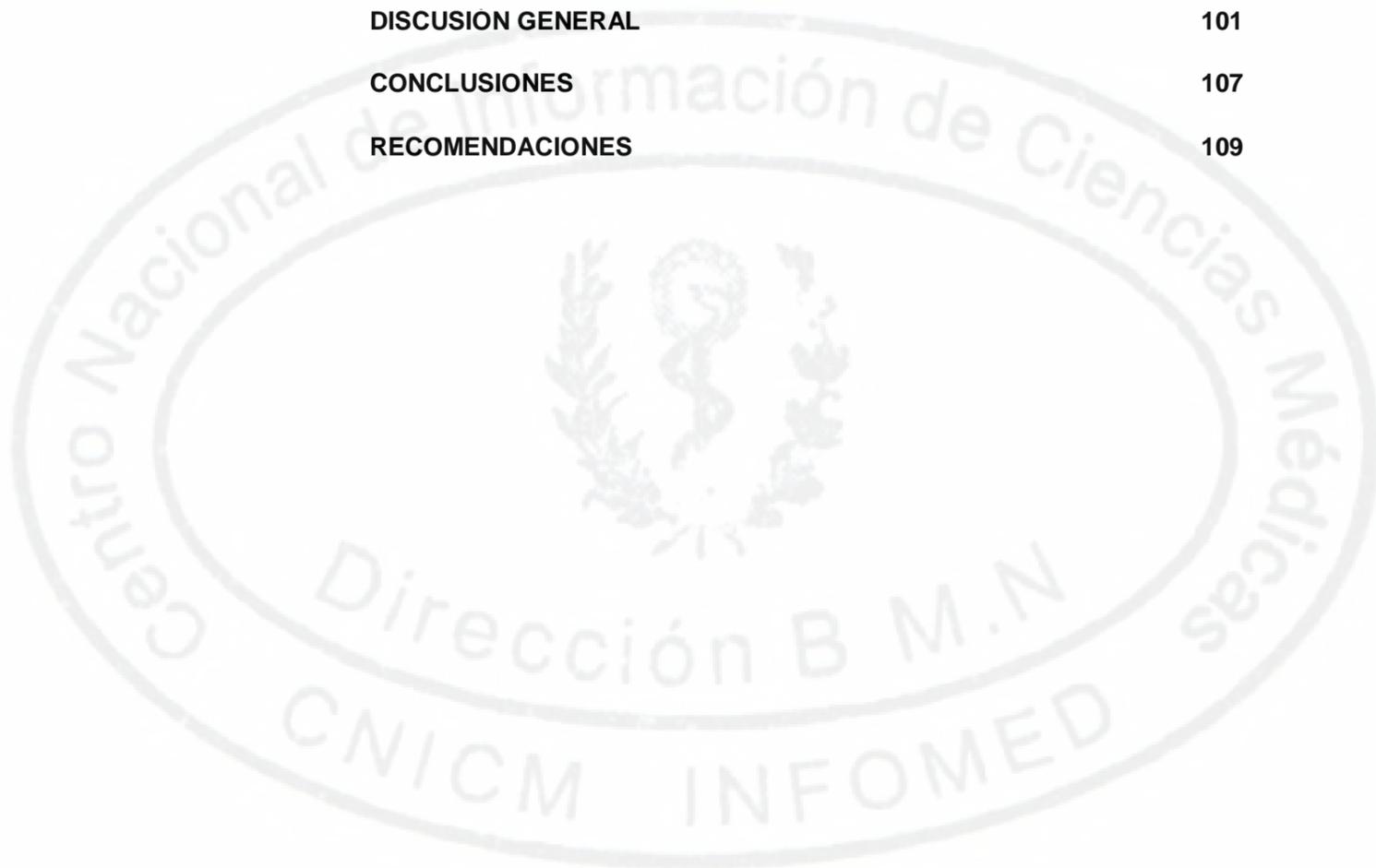
INTRODUCCION	1
Introducción General	2
Problemas del fenotipo esquizofrénico	3
Endofenotipos	4
Concepto de endofenotipo	4
Criterios para evaluar los endofenotipos	5
Especificidad	5
Estabilidad	5
Heredabilidad	6
Asociación Familiar	6
Cosegregación	6
Plausibilidad clínica y biológica	7
Uso de los endofenotipos en el mapeo de genes	7
Relaciones entre endofenotipos	8
Endofenotipos cognitivos	8
Novedad científica	9
Originalidad de las soluciones	9
Hipótesis	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
CAPITULO 1. REVISION BIBLIOGRAFICA	12
Definición de esquizofrenia	13
Síntomas Positivos y Negativos	13
Diagnóstico de la esquizofrenia	14

Etiopatogénea	16
Genética de la esquizofrenia	16
Estudios con familias	17
Estudios con gemelos	18
Estudios de adopción	20
Modo hereditario	22
Análisis de ligamiento	24
Estudios de asociación genética	27
Hipótesis del neurodesarrollo y bases genéticas en la	28
esquizofrenia	
Características cognitivas: Déficit fundamental	29
Endofenotipos	32
Definición de endofenotipos cognitivos	32
Endofenotipos cognitivos ya examinados en la	
Esquizofrenia	33
Esquizotaxia y endofenotipos	35
Endofenotipos cognitivos nuevos examinados en esta Tesis	36
Relaciones entre los marcadores cognitivos	37
Endofenotipos cognitivos y marcadores genéticos en la	38
esquizofrenia	
CAPÍTULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS	39
Material y Métodos	40
Población a estudiar (Universo)	41
Procedimientos y etapas de la investigación	42

Diagnóstico	42
Estudio familiar	43
Esquizofrenia Multiplex y Simplex	44
Escalas Psicopatológicas	45
Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia. PANSS	45
Escala de evaluación de Anomalías Perceptuales. SIAPA	45
Estudio Neuropsicológico	46
Descripción de las pruebas Neuropsicológicas	46
1. Mini examen del estado mental (Minimental)	46
2. Trazado con hitos	47
3. Amplitud de memoria	47
4. Prueba de clasificación de tarjetas del Wiscosin	48
5. Reconocimiento emocional	49
Estudio psicofisiológico	51
1. Estudio de movimientos oculares. (MO)	52
Estudio de Potenciales Relacionados a Evento (PRE)	53
2. Paradigma “oddball” de caras con expresiones emocionales	53
3. Paradigma de procesamiento semántico	54
Registro electrofisiológico para todos los potenciales (PRE)	55
Base de Datos	56
Análisis Estadísticos	56

CAPÍTULO 3. ENDOFENOTIPOS PSICOPATOLÓGICOS	58
Introducción. Endofenotipos Psicopatológicos	59
Instrumentos de Medición Clínica	59
Espectro Esquizofrénico	59
Resultados. Endofenotipos Psicopatológicos	60
Esquizofrenia Múltiple y Simplex	61
Resultados Escala PANSS	61
Resultados Escala SIAPA	63
Riesgo Relativo	66
Discusión. Endofenotipos Psicopatológicos	67
CAPÍTULO 4. ENDOFENOTIPOS NEUROPSICOLÓGICOS	72
Introducción. Endofenotipos Neuropsicológicos	73
Medición de los procesos cognitivos afectados en la esquizofrenia	73
Resultados. Endofenotipos Neuropsicológicos	74
Mini Mental	74
Trazado con hitos	75
Amplitud de memoria	75
Prueba de clasificación de tarjetas del Wiscosin	75
Reconocimiento emocional	76
Discusión. Endofenotipos Neurosicológicos	79
CAPITULO 5. ENDOFENOTIPOS PSICOFISIOLOGICOS	84
Introducción. Endofenotipos Psicofisiológicos	85
Potenciales relacionados a eventos	85
P300y N400	86

Resultados. Endofenotipos Psicofisiológicos	89
Movimientos oculares	89
Paradigma oddball de caras con expresiones emocionales	90
N170	92
Paradigma de procesamiento semántico	94
Discusión. Endofenotipos Psicofisiológicos	98
DISCUSIÓN GENERAL	101
CONCLUSIONES	107
RECOMENDACIONES	109





Introducción General.

En la actualidad existe una carrera por el descubrimiento de los genes implicados en las enfermedades complejas^{2,6,12,17,25}. La esquizofrenia ha sido uno de los trastornos mentales más estudiados mediante este enfoque, ya que se considera un grave problema de salud, afecta cerca del 1% de la población mundial, provoca gran discapacidad en el paciente, e incide, con altos costos, en la familia, la sociedad y los servicios de salud^{5,8,38,77}. Su curso es crónico y tiene un inicio temprano, (generalmente durante la adolescencia o en la adultez temprana)^{5,38}. Existe consenso de que la enfermedad es heterogénea desde el punto de vista clínico y etiológico^{5,8,8,102}. Se ha planteado que, lo que hoy se conoce como esquizofrenia, debe ser “descompuesto” en “las esquizofrenias”, o sea un conjunto relacionado de distintas enfermedades^{5,8}.

Los resultados de estudios de agregación familiar, de adopción y de gemelos, han demostrado la existencia de un componente heredable en la etiología de la esquizofrenia^{32,50,62,69,102}. Sin embargo, no hay evidencias de que sea una enfermedad monogénica, o que sea exclusivamente de origen genético. Probablemente, intervengan múltiples genes, y se han documentado factores ambientales, (ej. dificultades en el parto y abuso de drogas, entre otros), que parecen desempeñar un papel en el origen de la enfermedad. Se acepta la idea de que se hereda una vulnerabilidad a la enfermedad, pero que no todos los susceptibles la desarrollan, ya que se requieren desencadenantes ambientales, (es decir el modelo diátesis-estrés). Por tanto, el descubrimiento de los genes

que producen la susceptibilidad al desarrollo de esta enfermedad aportaría un conocimiento importante para entender su proceso etiopatogénico^{2,6,70,71 73,94}

La investigación genética de la esquizofrenia encuentra dos dificultades: por una parte, problemas con fenotipo esquizofrénico, y por otra, las características genéticas de las enfermedades multifactoriales, (modelo de herencia más aceptado en la esquizofrenia), son difíciles de modelar y estudiar^{27,33,36,97,100}

Problemas del fenotipo esquizofrénico.

El diagnóstico de la esquizofrenia se basa en criterios descriptivos de síntomas referidos y signos observables. Estos criterios se describen en clasificaciones internacionales, (CIE-10, DSM-IV), y se utilizan juicios de inclusión y exclusión para realizar el diagnóstico^{3,76} Por lo tanto, el diagnóstico es categórico: sólo toma en cuenta la presencia o ausencia de la enfermedad. Esto trae como consecuencia que individuos con manifestaciones sub-clínicas queden fuera del fenotipo esquizofrenia, visto como una entidad discreta. Tampoco quedan dentro del fenotipo esquizofrénico las personas susceptibles que no han desarrollado la enfermedad. Además, es posible que individuos, en quienes operen mecanismos diferentes etiopatogénicos, presenten el mismo fenotipo clínico^{37,41,42}

Debido a estas dificultades, los estudios de ligamiento, basados en el fenotipo clínico esquizofrénico, han llegado a proponer centenares de regiones de interés en el genoma, por ejemplo, 5q, 6p, 8p, 13p y 22q. Sin embargo, no se han replicado muchos de estos resultados^{11,19,63,81,82} Nótese que estos hallazgos inconsistentes pueden deberse tanto a la inclusión de distintos tipos de

esquizofrenia, (heterogeneidad), como a la exclusión de individuos susceptibles, que no cumplen todos los criterios de la enfermedad. Por estas razones, se ha planteado una revisión del fenotipo psiquiátrico^{54,59,61,92} La búsqueda de endofenotipos es una de las estrategias propuestas con este propósito.

Endofenotipos.

Concepto de endofenotipo

Partimos de la idea que la esquizofrenia se puede descomponer en subgrupos más homogéneos de enfermos con fenotipos clínicos definidos.

Entendemos como endofenotipo, la expresión observable o medible de la vulnerabilidad para la enfermedad, que es transmitida de forma hereditaria y que es una condición necesaria, pero no suficiente, para que esos fenotipos clínicos se presenten^{36,37,41}

Esta idea la plantearon, por primera vez, Gottesman y Shields, en 1973. Ellos definieron el concepto de endofenotipo como: "fenotipos internos identificables mediante una prueba bioquímica o una observación microscópica", (Gottesman y Shields, 1973). Los mismos autores advirtieron que el concepto de endofenotipo se basaba en un trabajo sobre evolución y biología de los insectos, publicado en 1966, (John y Lewis, 1966)^{27,36,37,41,42,54}

El endofenotipo aparece así como una variable intermedia entre la acción del gen y la aparición del fenotipo clínico observable. La idea es que, cada uno de los fenotipos clínicos actuales, puede ser "descompuesto" en varios, (o múltiples), endofenotipos. De esta manera, estaríamos, hipotéticamente, en

mejores condiciones de establecer la identificación de los genes que serían los responsables de provocar la vulnerabilidad para la aparición de determinadas patologías^{36,59,61}

El término de marcador biológico, ha sido empleado como sinónimo de endofenotipo. Si embargo, es necesario precisar las relaciones entre estos términos. Los marcadores biológicos que se consideran endofenotipos son los que cumplen con determinados criterios que expondremos a continuación. Por lo tanto, no todos los marcadores biológicos son endofenotipos^{27,59,61}

Criterios para evaluar los endofenotipos.

Se han propuesto una serie de criterios para evaluar los endofenotipos. Los más citados, y usados en la literatura, son los de Gottesman y cols., y Tsuang y cols.^{37,41} A continuación exponemos los criterios descritos.

Especificidad

Su presencia está restringida a la enfermedad que se estudia. Se evalúa buscando la presencia del endofenotipo en los individuos esquizofrénicos, en individuos controles y en individuos con otras patologías psiquiátricas, si el marcador es un buen endofenotipo, debe ser específico de los pacientes esquizofrénicos^{41,54,59,61}.

Estabilidad

Se refiere a cuan invariable se mantiene el marcador en el tiempo. Para evaluar la estabilidad de un endofenotipo, se requieren estudios longitudinales que permitan verificar que esté presente antes, durante y después del desarrollo de

los episodios agudos de la enfermedad. En estudios transversales se puede evaluar la presencia del marcador, comparando los pacientes en episodios agudos con los pacientes en períodos inter-crisis. Además, deben realizarse estudios para evaluar el efecto de la medicación en el endofenotipo, el cual no debe desaparecer. La presencia del marcador en familiares de primer grado no afectados, también habla a favor de la estabilidad de un endofenotipo^{41,54,59,61}.

Heredabilidad

Es un concepto de genética epidemiológica, recoge la idea de que el endofenotipo se transmite hereditariamente. Esto implica que, los miembros de una misma familia, deben parecerse respecto al endofenotipo, (alta correlación intrafamiliar). Pero, la varianza endofenotípica debe estar explicada en una proporción elevada, debido a la varianza genética, (en contraste con la varianza ambiental). La forma ideal de examinar esto último es en estudios de gemelos y estudios de adopción^{41,54,59,61}

Asociación Familiar

El endofenotipo debe estar asociado genéticamente al fenotipo clínico, esto implica que debe tener mayor prevalencia en los familiares de los enfermos comparados con controles. Se estudia calculando el riesgo relativo de familiares contra controles^{41,54,59,61} •

Cosegregación

El endofenotipo tiene mayor prevalencia en los familiares afectados de los enfermos comparados con los familiares sanos. Por lo tanto, el endofenotipo cosegrega con el fenotipo clínico. Se evalúa midiendo el riesgo relativo de los

familiares enfermos contra los familiares sanos. También implica, (aunque es una medida más débil), que debe ser mayor la prevalencia del endofenotipo en casos con carga familiar del fenotipo clínico, que en casos esporádicos de la enfermedad^{41,54,59,61}

Plausibilidad clínica y biológica

El endofenotipo tiene que tener una relación lógica con la enfermedad, con posibles caminos causales identificados. Se estudia teniendo en cuenta si se relaciona con las bases neurobiológicas propuestas para explicar la enfermedad^{41,54,59,61}

Uso de los endofenotipos en el mapeo de genes.

Una vez sea determinada la validez del endofenotipo, y su relación con el fenotipo sea bien establecida, el siguiente paso es localizar los genes que influyen en el endofenotipo.

El análisis de ligamiento genético ha permitido el descubrimiento de genes, sin tener una clave biológica de su función. Estas estrategias han mostrado ser muy útiles para el estudio de enfermedades causadas por el efecto de un gen; en la esquizofrenia es más probable que existan varios genes implicados, cada uno con un efecto pequeño^{12,17,61} El uso de los endofenotipos mejora el poder de detección de genes de pequeño efecto y disminuye el tamaño de la muestra requerida, porque aumenta el número de individuos útiles para el estudio. El poder para los análisis genéticos de ligamiento se incrementa enormemente, cuando pueden utilizarse todos los individuos de la familia^{37,41,59,61}

Relaciones entre endofenotipos.

Muchos estudios realizados se centran en la investigación de un sólo endofenotipo. Sin embargo, los trabajos que buscan más de un endofenotipo, tienen la posibilidad de indagar en las correlaciones entre ellos ⁴² Estas relaciones tienen gran importancia, porque nos brinda información sobre la correspondencia de los endofenotipos con el genotipo. Si dos endofenotipos se correlacionan de forma significativa, ello nos habla a favor de que ambos pudieran estar relacionados con el mismo gen o con varios genes. Si por el contrario, no encontramos correspondencia, las bases genéticas pueden ser diferentes. Esta información es de gran valor para la búsqueda de genes, y se puede modelar estadísticamente con técnicas de genética epidemiológica ^{42,54, 61}

Endofenotipos cognitivos.

Diferentes tipos de endofenotipos se encuentran en estudio, (bioquímicos, neurofisiológicos, neuroanatómicos o cognitivos), estos están determinados por factores genéticos y ambientales y, en conjunto, muestran los procesos fisiopatológicos de la enfermedad ^{28,33,36,37,41}. En este trabajo abordaremos los endofenotipos cognitivos. Existen evidencias sobre la aparición temprana de los marcadores cognitivos en la enfermedad, por lo que pensamos que estas manifestaciones son primarias a los síntomas y signos que se tienen en cuenta hoy para el diagnóstico de esquizofrenia ^{18,22,26,33,40} Las técnicas más usadas para estudiar los marcadores cognitivos de la enfermedad, descritas más adelante, son las escalas psicopatológicas dimensionales, las pruebas neuropsicológicas y los estudios psicofisiológicos.

Novedad Científica.

A pesar de que el concepto de endofenotipo fue descrito en 1973, antes del año 2000 solo existían en la literatura, (MEDLINE), 16 trabajos sobre el uso de estos^{22,26} En el año 2000, se realizó un taller de expertos, en la Universidad de Rockefeller, titulado "Phenotypes and Genetic Analysis of Psychiatric and Neuropsychiatric Traits", con el objetivo de examinar la definición de fenotipo en las enfermedades neuropsiquiátricas; en este encuentro se recomendó el uso de endofenotipos en el estudio de estas enfermedades^{38,41} Recientemente, (2003), Gottesman y Gould han vuelto sobre este tema, y han precisado, aún más, la importancia de este concepto en la investigación genética y genómica en psiquiatría⁴¹ En el período 2000-2004, existían 70 trabajos en el MEDLINE con el término endofenotipo, lo que demuestra la creciente importancia de este concepto. Por lo tanto, la investigación de endofenotipos es reciente, y no toda está concentrada en la búsqueda de endofenotipos cognitivos, como proponemos en este trabajo.

Originalidad de las soluciones.

En esta tesis se examina el comportamiento de marcadores cognitivos como nuevos endofenotipos en la esquizofrenia: las alteraciones perceptuales y las dificultades en el procesamiento emocional.

Los pacientes esquizofrénicos refieren anomalías en la percepción, pero este aspecto ha sido poco explorado en la enfermedad. En 1999, Bunney y cols., desarrollaron una escala para explorar estas alteraciones, reportando evidencias sobre la presencia de anomalías perceptuales en pacientes. No hemos

encontrado reportes sobre estudios de estas alteraciones en familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos²⁰

Por otro lado, desde que se describió la enfermedad, se han referido alteraciones emocionales en los pacientes esquizofrénicos. Los pacientes tienen dificultades para reconocer sus propias emociones y las emociones de los demás^{1,10,15,21} Algunos estudios de reconocimiento emocional han reportado alteraciones en el umbral de reconocimiento en los pacientes^{145,49,53,53,56,95} Los resultados alcanzados en estas investigaciones, resultan contradictorios en cuanto a cuales emociones son las más difíciles de reconocer por los pacientes, y tampoco se han realizado estudios en los familiares de primer grado de los pacientes, utilizando las pruebas propuestas en este estudio.

Hipótesis.

Los marcadores cognitivos de la esquizofrenia pudieran reflejar procesos primarios, y formar parte de la base fisiopatológica de la enfermedad, por lo que podrían ser endofenotipos útiles.

Objetivo general.

Evaluar el cumplimiento de los criterios para endofenotipos de un conjunto de marcadores cognitivos en la esquizofrenia.

Objetivos específicos.

1. Determinar si los síntomas positivos y negativos y las alteraciones perceptuales, evaluadas con las escalas psicopatológicas PANSS y SIAPA, cumplen los criterios para endofenotipos.
2. Determinar si los marcadores cognitivos, evaluados mediante las pruebas neuropsicológicas, WCST, SPAN, TM, Mini-mental y reconocimiento emocional, tienen asociación familiar.
3. Determinar si las medidas psicofisiológicas, P300, N400 y N170 tienen asociación familiar.

CAPÍTULO 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



Definición de esquizofrenia.

La esquizofrenia es una enfermedad multisistema, probablemente, originada por una variedad de alteraciones en la estructura, fisiología y química del cerebro. Los síntomas y signos de la esquizofrenia afectan un amplio conjunto de sistemas mentales: percepción, pensamiento, habla y lenguaje, interacciones y comportamiento social, conducta motriz, atención, volición y pulsión, expresión emocional y sensibilidad, creatividad intelectual y capacidad de abstracción^{5,8,38,102} Se ha propuesto considerar a la entidad como un trastorno heterogéneo, que constituye la suma de varias enfermedades referidas como "las esquizofrenias"^{5,8,38,102}

Síntomas Positivos y Negativos.

El concepto de síntomas positivos y negativos fue formulado por primera vez por el neurólogo británico John Hughlings Jackson, (1931)^{47,30,31} Los **síntomas positivos**, que incluyen las alucinaciones, las ideas delirantes, el trastorno del pensamiento, (puesto de manifiesto por incoherencia, descarrilamiento, tangencialidad o falta de lógica en el lenguaje), y un comportamiento extravagante o desorganizado; reflejan una distorsión o exageración de funciones que están normalmente presentes. Por ejemplo, las alucinaciones son una distorsión, o exageración, de la función de los sistemas perceptuales del cerebro: la persona experimenta una percepción en ausencia de un estímulo externo^{30,31,47,55,84}

Los **síntomas negativos** suponen una deficiencia en la actividad mental que normalmente está presente, se incluyen síntomas como la *alogia*, (notable

pobreza de lenguaje o del contenido del lenguaje), *aplanamiento afectivo*, (dificultad para sentir y expresar las emociones), *anhedonia*, (incapacidad de experimentar placer), *asocialidad*, (pocos contactos sociales), *abulia/apatía*, (anergia, falta de persistencia en el trabajo o en la escuela), y *deterioro atencional*. Estos síntomas negativos, o deficitarios, no sólo son complicados de tratar y responden menos a los neurolépticos, en comparación con los síntomas positivos, sino que son más destructivos, porque dejan al paciente inerte y desmotivado^{30,31,47,55,65,84} Estudios recientes sugieren que estos síntomas reflejan dimensiones, y no tanto categorías diferenciadas de psicopatología^{5,7,102} Los síntomas positivos pueden dividirse en dos dimensiones de psicoticismo, (ideas delirantes y alucinaciones), y desorganización, (desorganización en el lenguaje y en el comportamiento, y afecto inapropiados). Los síntomas negativos, (o deficitarios), representan una tercera dimensión. La relación entre estas tres dimensiones y su fisiopatología subyacente continúa sometida a estudio y debate^{47,55} Crow, (1980), ha propuesto un método para clasificar a los pacientes esquizofrénicos, basado en la presencia de síntomas positivos o negativos. Ha designado a los pacientes esquizofrénicos con predominio de síntomas positivos como tipo I, y a los que presentan mayoritariamente síntomas negativos como tipo II. Sin embargo, en la práctica los pacientes suelen presentar una combinación de síntomas positivos y negativos^{30,31,47,55,65,84}

Diagnóstico de la esquizofrenia.

La Esquizofrenia no cuenta con marcadores biológicos de certeza, que puedan ayudar a generar un diagnóstico fiable, por esta razón, el diagnóstico se basa en

criterios descriptivos de síntomas y signos. Para obtener un diagnóstico, confiable y estandarizado, se deben aplicar entrevistas psiquiátricas semi-estructuradas. Su aplicación permite obtener el criterio sindromático de un episodio de acuerdo a criterios diagnósticos, estandarizados como el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, (DSM IV),(APA, 1994)³ y la "Clasificación Internacional de Enfermedades", (CIE-10), (OMS, 1993)⁷⁶ La entrevista semi-estructurada "Examen del Estado Actual del Paciente", (PSE-10), del sistema SCAN de la OMS "Cuestionario para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría", es una de las más utilizadas. La utilización de entrevistas semi-estructuradas, de criterios diagnósticos internacionales y enfoques multiaxiales, permite trabajar sobre la varianza de criterio, (criterios diagnósticos), y la varianza de información, (proceso de la entrevista), factores estos fundamentales para una adecuada fiabilidad diagnóstica^{3,76,99}

Es útil la evaluación periódica de los síntomas, utilizando escalas psicopatológicas, para cuantificar la severidad y para poder desarrollar criterios de tipo clínico cuantificables. La ventaja que ofrece la evaluación con estas escalas es el enfoque *dimensional* de los síntomas que, muchas veces, se ajusta más a las características del espectro esquizofrénico y a la propia heterogeneidad clínica de la enfermedad⁸ Existe un grupo de escalas psicopatológicas de amplio uso internacional, la evaluación clínica con estas se está convirtiendo en un paradigma de la psiquiatría moderna^{38,99,102}

Etiopatogenia.

En estos momentos, se asume por la mayoría de los investigadores una interacción de predisposición genética con influencias medioambientales normales o extraordinarias^{2,6,12,50,62,69,102}

Uno de los modelos más aceptados, que explican la génesis de la esquizofrenia, es el modelo de diátesis-estrés, que postula que la persona puede tener vulnerabilidad específica, (diátesis), sobre la que actúan factores estresores, permitiendo el desarrollo de los síntomas de la enfermedad. En el modelo general, tanto la diátesis como el estrés, pueden ser biológicos o ambientales. Dentro de la vulnerabilidad, pueden establecerse factores biológicos, (como la genética, o complicaciones obstétricas), o psicológicos, (como el estrés). El factor ambiental puede ser biológico (ej. Infección viral), o psicosocial, (ej. Una situación familiar estresante o la muerte de un familiar cercano)^{25,32,70} La vulnerabilidad para la esquizofrenia no se manifiesta hasta la adolescencia tardía, y se expresa como un déficit neurobiológico^{38,71,73,94} Es importante resaltar que, no en todos los pacientes, se presentan todos los factores ambientales y alteraciones neurofuncionales, estableciéndose así que, la esquizofrenia, es una enfermedad heterogénea^{97,100,101,102.}

Genética de la esquizofrenia.

Estudios con familias.

Los últimos 80 años han sido testigos de más de 20 estudios, en los que se ha examinado el riesgo de esquizofrenia en los familiares, de más de 5.000

individuos afectos. En estos estudios, se ha demostrado un riesgo mórbido elevado para la esquizofrenia, en los parientes de primer grado de los probandos esquizofrénicos en comparación con la población general; lo cual sugiere que la esquizofrenia tiene carácter familia,^{25,32,38,50,62} En los últimos estudios, que han cumplido los criterios modernos para la recogida de datos familiares, se han corroborado los primeros hallazgos. En las familias estudiadas, además del fenotipo esquizofrénico, se observa elevada la presencia de otras patologías del llamado "espectro esquizofrénico"^{17,50,62}

Los estudios con familias pueden servir de ayuda para dilucidar los subgrupos etiológicamente homogéneos en la esquizofrenia. Por ejemplo, las exposiciones ambientales específicas, las anomalías estructurales cerebrales o la edad de comienzo, pueden servir para predecir formas más o menos «familiares» del trastorno: los probandos, que sufrieron complicaciones obstétricas, pueden tener menos riesgo familiar que aquellos que no las sufrieron^{38,50,72} El inicio temprano puede tener mayor riesgo familiar. Por otra parte, los estudios con familias pueden servir de ayuda para eliminar los subgrupos no genéticos. Finalmente, los estudios con familias, realizados en poblaciones especiales, pueden arrojar luz sobre los factores etiológicos, (epigenéticos), que contribuyen a la expresión de la enfermedad^{69,70,71,73,102}.

Así pues, los estudios con familias han sido muy útiles, para definir el espectro, (clínico y subclínico), de la esquizofrenia, para aclarar el estado nosológico de otros trastornos psicóticos en relación con la esquizofrenia y para abordar los temas de la heterogeneidad y la etiología. Estos estudios han confirmado que la

esquizofrenia tiene carácter familiar. Debe subrayarse, que incluso los estudios con familias bien diseñados, no permiten distinguir entre las influencias genéticas y las ambientales, con respecto a la agregación familiar de un trastorno como la esquizofrenia. Es necesario, por lo tanto, recurrir a otras estrategias, como los estudios con gemelos e hijos adoptivos^{38,73,94,97,100}

Estudios con gemelos.

Dada la importancia de los factores genéticos en la esquizofrenia cabría esperar que, los cogemelos monocigóticos de probandos esquizofrénicos, difirieran de los cogemelos dicigóticos en cuanto al riesgo de sufrir el trastorno.

De hecho, esto se ha confirmado sistemáticamente, desde los estudios iniciales con gemelos llevados a cabo por Luxenberger, hace 60 años. Se han estudiado pares de gemelos monocigóticos y dicigóticos del mismo sexo, y se han observado unos porcentajes medios ponderados de concordancia con el probando del 59,2 y 15,2%, respectivamente^{38,50,62} Sin embargo, las estimaciones de concordancia con el probando son variables, posiblemente, como reflejo de diferencias entre los distintos estudios con respecto a los criterios diagnósticos y a la valoración de la cigosidad. Por ejemplo, cuando los diagnósticos en la familia fueron más amplios, ("espectro esquizofrénico"), y la enfermedad en los probandos tuvo un carácter más grave —menos síntomas positivos, más síntomas negativos, menor competencia social premórbida —, los porcentajes de concordancia alcanzaron cifras más elevadas^{38,62,69,70}

Además de establecer la importancia de los factores genéticos, las estimaciones de concordancia pueden arrojar luz sobre los límites de la esquizofrenia; al

identificar cuál es la definición operativa de la esquizofrenia que eleva al máximo la diferencia entre los porcentajes de concordancia de los gemelos monocigóticos y dicigóticos, los investigadores pueden determinar una definición del trastorno validada genéticamente^{38,71,73,94}

En resumen, el riesgo de esquizofrenia en los cogemelos monocigóticos de probandos afectos es, al menos, tres veces mayor que en los cogemelos dicigóticos, y unas 40-60 veces superior al de la población general. Sin embargo, debe destacarse también que sólo la mitad, aproximadamente, de las parejas de gemelos monocigóticos son concordantes para la esquizofrenia, a pesar de su identidad genética. Los gemelos monocigóticos monocoriónicos tienen más probabilidades de ser concordantes que los dicoriónicos, quizás debido a que los primeros no sólo comparten un ambiente genético idéntico, sino también un ambiente uterino similar³⁸ Aunque muchos cogemelos monocigóticos no esquizofrénicos de probandos afectos presentan diversas alteraciones psiquiátricas, como trastornos «neuróticos» y del carácter y procesos «esquizoides», también muchos, (hasta el 43% en una serie), son aparentemente normales. Además, la descendencia de cogemelos monocigóticos no esquizofrénicos puede tener un riesgo tan elevado de esquizofrenia como la de sus hermanos afectados, lo cual supone que estos cogemelos son portadores del genotipo esquizofrénico, a pesar de su aspecto «normal». Estos hallazgos van en contra de que las fenocopias sean la única explicación de la discordancia de las parejas de gemelos monocigóticos en la esquizofrenia. Un argumento adicional contra las fenocopias es que las parejas

de gemelos monocigóticos discordantes no difieren de las concordantes con respecto al riesgo familiar, ni tampoco en cuanto al orden de nacimiento o al peso o estado al nacer. Estos hallazgos sugieren también la existencia de una gama de fenotipos compatibles con el genotipo esquizofrénico, así como una relación aditiva, (o interactiva), entre los genes y los factores epigenéticos, (ambientales), en la patogenia del trastorno^{38,62,69,70,73,94}

Los gemelos monocigóticos discordantes proporcionan también una clave en relación con la cronología de estos factores epigenéticos y con sus efectos sobre el desarrollo cerebral. Las diferencias establecidas *in útero* en los patrones dermatoglíficos entre los gemelos monocigóticos discordantes, han sugerido que un factor de estrés ambiental, que actuaría en el segundo trimestre, se combina con el riesgo genético en un modelo patogénico de «doble impacto»^{38,50,62,70}

Estudios de adopción.

Cuatro variedades de los estudios de adopción se han aplicado a la esquizofrenia: método del estudio del adoptado, acogimiento familiar cruzado, método de la familia del adoptado y estudio de gemelos monocigóticos criados por separado. A pesar de la diversidad metodológica, estos estudios han sugerido, sistemáticamente, que las influencias genéticas tienen un papel en la esquizofrenia^{38,70,71,94}

El método de estudio del adoptado lo empleó inicialmente Heston, (1966), quien halló un riesgo significativamente mayor para la esquizofrenia, entre los hijos de madres esquizofrénicas separados al nacer, en comparación con los hijos adoptados de madres controles. Este hallazgo se reprodujo en un estudio danés

efectuado por Rosenthal y cols., (1968), que resistió un reanálisis ciego, efectuado con los criterios del DSM-III, y en un estudio finlandés, de Tienari y cols. (1987), donde se incorporaron técnicas modernas, como la entrevista ciega directa de los adoptados y un examen detallado de las familias adoptivas, lo que permitió un análisis de las interacciones entre genotipo y ambiente^{38,62,70,71} En el único estudio de acogimiento familiar cruzado, que se ha realizado hasta la fecha, se hallaron porcentajes equivalentes de procesos psiquiátricos graves entre los hijos adoptados con padres biológicos sin enfermedades psiquiátricas, independientemente de si habían sido criados por padres adoptivos con esquizofrenia o sin ella: ambos grupos de adoptados presentaban porcentajes de la enfermedad significativamente inferiores a los de un grupo de adoptados cuyos padres biológicos sufrían esquizofrenia o trastornos afines. Además de aportar evidencias sobre la importancia etiológica de los factores genéticos en la esquizofrenia, este estudio de acogimiento familiar cruzado habla en contra del papel causal de los factores de crianza relacionados con psicosis de los padres, a excepción, quizás, de que exista un genotipo susceptible^{38,69,73,94,97,100} El método de la familia del adoptado se utilizó en una serie de estudios llevados a cabo por Kety y cols, en Dinamarca, quienes hallaron que la esquizofrenia, y los trastornos afines, eran más comunes en los parientes biológicos de adoptados esquizofrénicos. Los parientes biológicos de los adoptados esquizofrénicos presentaban porcentajes más elevados, no sólo de esquizofrenia, sino también de trastornos de personalidad esquizotípica y paranoide, diagnosticados según los criterios del DSM-III, lo que expande de

nuevo los límites del síndrome esquizofrénico. Globalmente, los parientes biológicos de los adoptados esquizofrénicos tienen un riesgo 10 veces mayor de padecer esquizofrenia y trastornos del «espectro», con respecto a los parientes biológicos de los sujetos de control^{38,62,73}

Finalmente, en dos estudios de gemelos monocigóticos criados por separado, se ha observado una elevada concordancia en las parejas con respecto a la esquizofrenia, lo que aporta más pruebas de la existencia de un componente genético en la etiología de este trastorno^{38,70,73,94,101}

Modo hereditario.

Se han propuesto diversos modelos para la transmisión genética de la esquizofrenia, incluidos el **locus** monogénico único, el oligogénico y el poligénico/multifactorial^{2,6,12,17,101}.

Por ejemplo, Bóók, (1953), pudo explicar las frecuencias observadas de esquizofrenia en un área septentrional aislada de Suecia, al proponer la existencia de un gen dominante con penetrancia heterocigótica limitada (20%). De modo similar, Karlsson, (1988), sugirió que, un gen dominante con penetrancia reducida (25%), podría explicar la mayoría de los casos de esquizofrenia en Islandia. Sin embargo, la desventaja reproductiva de la esquizofrenia parece ejercer una potente selección contra un gen dominante^{12,17,25,32,38}

El modelo recesivo podría tener en cuenta el mantenimiento del gen anormal en la población, a pesar del menor ajuste reproductivo en los individuos que sufren la enfermedad. Sin embargo, los porcentajes normales de consanguinidad en la

mayoría de las familias con esquizofrenia van en contra de la transmisión recesiva del trastorno, con respecto a poblaciones especiales^{17,25,32,50}

Los modelos ligados al sexo han sido propuestos por Delisi y Crow, (1989), quienes sugirieron que, podría existir un gen de susceptibilidad a la esquizofrenia en el cromosoma X, sobre la base de las diferencias de sexo en la presentación clínica de la enfermedad, de comienzo más tardío y curso más benigno en las mujeres; debido quizás a la demostración de la inactivación aleatoria de los cromosomas X portadores de alelos mutantes. Estos autores argumentaron en favor de este tipo de herencia, basándose en las anomalías citogenéticas, (como aneuploidías del cromosoma X -XXY, XXX- así como un sitio frágil en Xq27), asociadas con las psicosis semejantes a la esquizofrenia^{12,17,70,71,94}

Los autores, ante la observación de que la esquizofrenia parece transmitirse a través del cromosoma X en algunas familias y dados los casos de transmisión de varón a varón, a través de un autosoma en otros, afirmaron que sería compatible con la existencia de un gen, de susceptibilidad para el trastorno, situado en la región «seudoautosómica» de los cromosomas sexuales, (es decir, una región con homología de secuencias entre los cromosomas X e Y, en la que puede ocurrir la recombinación durante la meiosis masculina). La transmisión «seudoautosómica» predeciría una mayor frecuencia de parejas de hermanos del mismo sexo afectados de esquizofrenia, cuando la enfermedad se hereda por línea paterna, lo que, de hecho, ha sido constatado^{50,62,70,73}

Sin embargo, con los modelos monogénicos, resulta difícil explicar la brusca disminución del riesgo de esquizofrenia al pasar de los gemelos monocigóticos a los parientes de primer y segundo grados. Los modelos oligogénicos con interacción epistática pueden explicar mejor estos datos. De igual modo, con los modelos monogénicos es difícil explicar el aumento del riesgo de esquizofrenia observado en familiares cuando la enfermedad del probando es más grave o el número de familiares afectados es mayor^{38,71,94,100}

O'Rourke y cols. (1982), han argumentado contra el modelo monogénico la incapacidad de éste para explicar la distribución observada en porcentajes de esquizofrenia entre cuatro clases de familiares de probandos esquizofrénicos, (progenitores, hermanos y cogemelos monocigóticos y dicigóticos), en 21 estudios que reunían los criterios adecuados^{38,62,69,71}

Esas observaciones son compatibles con un modelo poligénico/multifactorial, o con el llamado **modelo mixto**, donde interviene un gen principal en el contexto de un bagaje multifactorial^{50,62,70,73,100,101,102}

Análisis de ligamiento.

En los últimos años, cierto número de *loci* genéticos han sido implicados en la patogenia de la esquizofrenia^{11,19,38,63,81,82}

Se han producido hallazgos, parcialmente reproducidos, de *loci* en los cromosomas 5q, 6p, 8p, 13 y 22. Además, se han publicado trabajos, no reproducidos, de ligamiento en los cromosomas 3p y 5p. Aunque en ninguna de dichas regiones se ha podido obtener todavía un gen para la esquizofrenia, son

elevadas las esperanzas de que, al menos alguna de ellas, contenga dichos genes y se aíslen en los próximos años^{11,19,38,63,81,82}

Cromosoma 5q. La evidencia de un *locus* en esta región fue observada, por primera vez, por un grupo de investigadores alemanes. Los resultados de un estudio de 265 familias irlandesas, efectuado por investigadores del Medical College of Virginia, reforzaron el posible papel de un gen en esta región. Estos autores obtuvieron una puntuación *lod* por parejas de 3,04 para el marcador D5S393, mediante un modelo genético recesivo y presuponiendo la heterogeneidad genética. Los resultados no han podido reproducirse^{11,19,38,63,81}

Cromosoma 6p. En 1994, investigadores obtuvieron puntuaciones *lod* positivas en el cromosoma 6p24-22, e informaron de ello a otros grupos, lo cual permitió que muchos de estos grupos publicaran resultados conjuntos en 1995. Se hallaron evidencias de un *locus* en el 15-30% de 265 familias de descendientes irlandeses, puntuación *lod* más elevada (3,51), con D6S296.

En algunos de estos estudios se obtuvieron puntuaciones *lod* positivas en el cromosoma 6p, aunque no con los mismos marcadores o diagnósticos fenotípicos. Los resultados de un estudio a gran escala realizado en colaboración y planificado para acumular los datos recogidos por 14 grupos de investigadores, (713 familias), con cinco marcadores microsatélites de la región, sugirieron la existencia de un ligamiento al cromosoma 6p, (Schizophrenia Linkage Collaborative Group for Chromosomes 3, 6, and 8, 1996). Se obtuvo una puntuación *lod* de 2,19. Estas puntuaciones no son concluyentes para asegurar

la existencia de ligamiento a un gen de la esquizofrenia en la región, pero sí son sugerentes en este sentido^{11,19,38,63,81,82}

Cromosoma 8p. Los investigadores de la Johns Hopkins University hallaron evidencia de ligamiento en el cromosoma 8. En un modelo de análisis de «sólo afectados», los marcadores D8S133 y D8S136, (separados por 9 cM), ofrecieron unas puntuaciones **lod** máximas de 2,35 en los casos dominantes y de 2,20 en los recesivos, con una gama diagnóstica restringida, (esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo). En este estudio se obtuvo una puntuación **lod** de 3.06, con un modelo recesivo y asumiendo la existencia de heterogeneidad genética con el marcador D8S261^{11,19,38,63,81,82}

Cromosoma 13q. Se han observado puntuaciones **lod** positivas en el cromosoma 13q14.1 -q32 en un grupo de 13 familias múltiplex, en la región del receptor 5-HT2A. Se obtuvo una puntuación **lod** de 1,61 con el marcador D13S144 en un modelo dominante. Estos autores obtuvieron, en 54 familias, una puntuación **lod** de 2,54 con el marcador D13S128 en un modelo genético dominante. Otro marcador en esta región, el D13S779, ofreció una puntuación de 2,53 en un modelo genético recesivo^{11,19,38,63,81,82}

Cromosoma 22q. La primera región del genoma en la que se hallaron **loci** reproducibles para genes potenciales de la esquizofrenia, fue en el cromosoma 22q. En el mayor estudio realizado en colaboración, 11 grupos de investigadores estudiaron el marcador D22S278, (296 parejas de hermanos), y hallaron evidencia de que los hermanos afectados compartían alelos. Otra evidencia, en apoyo de la presencia de un gen para la esquizofrenia en el cromosoma 22,

proviene de la observación de que los individuos afectos tienen un elevado porcentaje de microdeleciones hemicigólicas en la región 22q 11. Además, estas microdeleciones se solapan con la región que contiene el gen o genes para el síndrome velocardi facial. Este hecho tiene interés, debido a que los individuos con este síndrome presentan unos porcentajes extraordinariamente elevados de esquizofrenia y, a su vez, los individuos con esquizofrenia tienen un elevado porcentaje de rasgos dismórficos propios del síndrome velocardi facial^{11,19,38,63,81,82}

Estudios de asociación genética.

Los estudios de asociación genética estudian los alelos en los casos y en los controles, y no la segregación de los alelos a través de las familias. Por eso, los hallazgos de los estudios de asociación, nos indican que hay genes que confieren el riesgo de sufrir una patología, pero no son suficientes ni necesarios para que se produzca la enfermedad^{13,38,78}

Con esta metodología se comparan las frecuencias de los alelos entre los sujetos enfermos y los sanos. La hipótesis es que los alelos de los pacientes tienen frecuencias significativamente diferentes de los controles, pero las diferencias pudieran ser por bagajes étnicos diferentes. Para resolver este problema se utiliza la metodología de **"riesgo relativo por haplotipo"**, (tríos). Se analizan los genes que han sido transmitidos con la enfermedad, contra los que no han sido transmitidos^{13,38,78}

En los estudios de asociación genética se han investigado un gran número de genes candidatos. En la mayoría, se examinan genes candidatos en las vías

dopaminérgica y serotoninérgica, sin que se hayan hallado datos convincentes en favor de una asociación. Uno de los receptores más estudiados, es el D1 de la dopamina, se ha observado su asociación con la esquizofrenia en algunos estudios, también ha sido estudiado los receptores de dopamina D2, D3 y D4 ^{13,38,78}.

En el sistema serotonina hay un resultado interesante en una población caucásica de 571 esquizofrénicos y 639 controles, se encontró una asociación significativa del gen del receptor 5-HT2 con el alelo 2. En este mismo gen hay un hallazgo con la respuesta clínica a la clozapina y una mutación en el gen del receptor 5-HT2a. Se han encontrado variantes alélicas del gen responsable de la síntesis de neurotrofina-3 en ciertas formas de esquizofrenia, (hipótesis del neurodesarrollo)^{13,38,78}.

Hipótesis del neurodesarrollo y bases genéticas en la esquizofrenia.

La hipótesis del desarrollo cortical de Feinberg propone que, las conexiones corticales normales, requieren un período previo de sobreproducción de sinapsis, la cual dará paso a su normalización en la adolescencia. La densidad sináptica, en la corteza prefrontal, disminuye en un 40% durante la adolescencia. Estos cambios reflejan el proceso de la programación de la muerte sináptica que ocurre en el período postnatal del desarrollo^{38,50,62,70,102}

Los pacientes con esquizofrenia de reciente inicio presentan una reducción del volumen cortical, principalmente de la materia gris. En conjunto, parece que la esquizofrenia es asociada con cambios neurobiológicos, muy similares a los que

ocurren durante la adolescencia. El modelo del neurodesarrollo en la esquizofrenia se sustenta en que el trastorno psicótico inicia en la adolescencia; pero el paciente esquizofrénico presenta alteraciones antes de comenzar con la enfermedad, (anomalías en el alineamiento y conexiones de neuronas corticales). Por lo que, se sugiere que el inicio es durante la infancia o en etapas del neurodesarrollo temprano, (intrauterino o perinatal), y que estas alteraciones tempranas tienen un componente genético^{38,50,62,70,102}

Características cognitivas: Déficit Fundamental.

Kraepelin y Bleuler, desde que describieron la enfermedad, consideraban que la esquizofrenia era un trastorno neurocognitivo, con varios signos y síntomas que reflejaban los efectos de un déficit cognitivo básico, posteriormente, el énfasis clínico se concentró en la psicosis, síntomas que definen el diagnóstico de la enfermedad en la actualidad^{46,58,67,68}

La esquizofrenia supone un desafío especial para el desarrollo de modelos cognitivos; dada la amplitud y diversidad de síntomas, estos incluyen casi todos los procesos cognitivos. Frith, (1992), ha dividido los síntomas en tres grupos amplios o dimensiones: 1) trastornos de la acción deseada, (que provocará síntomas como la alogia y la abulia), 2) trastornos de autocontrol, (que provocarán síntomas como las alucinaciones auditivas e ideas delirantes de ser controlado por algo externo), y 3) trastornos en el control de las intenciones de los demás («mentalización»), (que provocarán síntomas como «trastorno formal del pensamiento» e ideas delirantes de persecución). Frith considera que todos ellos son secundarios a un trastorno de la conciencia o autoconciencia que

deteriora la capacidad de pensar con «meta representaciones», (conceptos abstractos de orden superior que son representaciones de estados mentales)^{38,72,74,88,90.}

Otro modelo sugiere un defecto en la **memoria de trabajo**, que explica muchos de los síntomas de la enfermedad y la conducta perseverante, observada en los estudios que utilizan la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin, WCST. Esto se corresponde con los hallazgos observados en el flujo sanguíneo del córtex pre-frontal de estos pacientes. Este modelo sugiere el papel principal de las regiones pre-frontales y sus múltiples conexiones corticales, talámicas y estriadas distribuidas en la función cognitiva^{38,93,102}

Braff y cols, han propuesto que el déficit subyacente principal en la esquizofrenia implica **el procesamiento de la información y de la atención**. Este modelo proviene de una observación clínica empírica: los pacientes esquizofrénicos, con frecuencia, se quejan de estar bombardeados con más estímulos de los que pueden interpretar. En consecuencia, se da una mala interpretación, (es decir, presentan ideas delirantes), o se refugian por cuestiones de seguridad, («síntomas negativos»). Las primeras interpretaciones de esta observación, condujeron a la teoría de filtro de Broadbent, y postularon que los pacientes tenían problemas en las etapas tempranas del procesamiento^{18,22,33,40,72}

Andreasen y cols., han utilizado las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia como punto de partida para postular que los síntomas surgen de una «**dismetría cognitiva**»³⁸ El concepto de dismetría cognitiva postula tres regiones de retroalimentación, que implica a las regiones frontales, el cerebelo y el tálamo.

Se asume que cada uno de estas regiones tiene una función determinada. La región prefrontal, relacionada con la «**función ejecutiva**» clásica: dar prioridad a los datos, colocarlos en un contexto más amplio, utilizando la información recogida de otras regiones corticales intercomunicadoras, formular decisiones o respuestas e iniciar la acción. El tálamo funciona como filtro: recibe información sensorial de múltiples fuentes, la simplifica para excluir los estímulos redundantes o accidentales y transmite la información importante o relevante. El cerebelo, que funciona como un «metrónomo» u órgano coordinador, será el lugar donde converge la información que proviene de la región frontal ejecutiva y de otras regiones sensoriales y llevará a cabo el procesamiento extremadamente rápido^{26,33,38,46,58,102}.

Una persona con esquizofrenia presenta un déficit fundamental en medir el tiempo y el espacio, en hacer inferencias sobre las interrelaciones entre ella y los demás o entre el pasado, el presente y el futuro. No puede regular la entrada y la salida y, por tanto, no puede coordinar la percepción, las prioridades, y la expresión de experiencias e ideas. Este modelo se ha visto apoyado por trabajos con neuroimágenes cerebrales^{58,67,68,88}.

Los diversos equipos investigadores pueden utilizar terminologías y conceptos diferentes (meta representaciones, procesamiento de información/atención, disimetría cognitiva), pero convergen en un tema común. La disfunción cognitiva en la esquizofrenia es una referencia temporal y espacial ineficaz de información y experiencia, cuando la persona trata de determinar los límites entre él mismo y lo que no es él y formular decisiones y planes efectivos, que le guiarán a través

de maniobras a pequeña o gran escala de la vida cotidiana, (decir una frase o encontrar un trabajo)^{58,68,74,90,102}

Utilizando diversas técnicas, los investigadores también llegan a conclusiones similares sobre los sustratos neuroanatómicos de la disfunción cognitiva. Todos coinciden en que debe implicar a circuitos de distribución, y no tanto a una «situación» específica y única, y todos sugieren el papel principal de las interrelaciones entre las regiones del córtex prefrontal, otras regiones corticales interconectadas y regiones subcorticales, sobre todo el tálamo y el estriado^{74,90,93,102}.

Endofenotipos.

Definición de endofenotipos cognitivos.

El término cognitivo se refiere a la capacidad que poseen los individuos de recibir, recordar, comprender, organizar, y usar la información recogida por los sentidos. Estos procesos se hallan alterados en la esquizofrenia. Podríamos entonces decir que los endofenotipos cognitivos son los defectos en las funciones cognitivas que contribuyen al curso de la enfermedad^{27,33,36,37}

Es importante señalar que, tradicionalmente, el elemento central en el diagnóstico lo constituye la **Psicosis**. Psicosis se refiere a los síntomas más llamativos, como son las alucinaciones y los delirios. Estos síntomas, también llamados síntomas positivos, son los que provocan la pérdida de contacto del individuo con la realidad. Sin embargo, los estudios genéticos de la esquizofrenia, basados en los elementos psicóticos, no han sido muy fructíferos. Algunos autores plantean que la psicosis es como la “fiebre de la esquizofrenia”,

es decir, un indicador secundario. Según este punto de vista, la psicosis es el estado final de un conjunto de alteraciones primarias, (incluyendo las cognitivas), presentes en la enfermedad^{41,42,54,59,61}

Por otra parte, existen evidencias de que las alteraciones primarias de la enfermedad pudieran ser cognitivas. Los marcadores cognitivos se presentan antes de la aparición del primer episodio psicótico y son bastante estables en el tiempo. Además, se ha observado que, en los familiares no afectados de primer grado de individuos esquizofrénicos, son muy pocos frecuentes los síntomas positivos, y, por lo tanto, estos no son un buen indicador de susceptibilidad genética, mientras que los marcadores cognitivos si lo son, por que muchos de ellos se presentan en los familiares¹⁰² Por tanto, en este trabajo nos concentraremos más en la cognición y no en la psicosis.

Endofenotipos.

Endofenotipos cognitivos ya examinados en la esquizofrenia.

Las técnicas más usadas para estudiar los marcadores cognitivos de la enfermedad son las pruebas neuropsicológicas y los estudios psicofisiológicos.

La **neuropsicología** hace inferencias sobre la función cerebral, a partir de pruebas psicológicas, mientras que la **psicofisiología** mide variables que reflejan directamente la función cerebral, como el registro de la actividad eléctrica cortical, que tiene lugar durante la ejecución de determinadas tareas cognitivas y se conoce como Potenciales Relacionados a Eventos, (PRE).

En la Tabla 1, mostramos un resumen de los candidatos a endofenotipos más estudiados en la literatura con el uso de estas técnicas. Estos candidatos son: La

amplitud de memoria, (SPAN), el trazado con hitos, (TM), la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin, (WCST), la prueba de Rendimiento Continuo, (Continuous Performance Test o CPT), los potenciales evocados P50, P300 y los movimientos oculares, (MO). En la tabla valoramos a partir de la revisión bibliográfica, para cada marcador, el cumplimiento de los criterios más estudiados para ser endofenotipos^{23,33,36,44,59,61,79,80}

Tabla 1. Endofenotipos cognitivos descritos en la literatura.

Endofenotipo	Especificidad	Asociación Familiar	Estabilidad
SPAN	Si?	Si?	Si
TM	¿?	Si?	¿?
WCST	No	Si	No?
CPT	No	Si	Si
MSO	Si	Si	Si
P50	¿?	Si	Si
P300	No	Si	Si

Leyenda: Si? Afirmativo pero dudoso. No? Negativo pero dudoso. ¿? En estudio.

Obsérvese que, hasta el momento, solo los MSO cumplen con los parámetros más estudiados de un endofenotipo. La P50 y los movimientos oculares de sacudidas cumplen algunos criterios, pero falta información sobre su especificidad. La P300, aunque se ha demostrado múltiples veces que es heredable, parece ser que se altera también en otras patologías psiquiátricas como las psicosis afectivas. La especificidad de los marcadores es discutida, algunos investigadores piensan que la etiología de muchas patologías

psiquiátricas es compartida y, lo que observamos hoy como diferentes enfermedades, pudiera tener de base muchos genes comunes^{36,37,42,59}

La estabilidad de WCST es igualmente discutida, porque se ha reportado deterioro del rendimiento en la prueba evaluada en estudios longitudinales con pacientes crónicos. En la evaluación del TM se ha observado peor rendimiento en el período de crisis. Nótese que la asociación familiar del SPAN y el TM es dudosa, existen reportes contradictorios en la literatura sobre este aspecto^{22,40,67,88,102} No incorporamos en la tabla todos los criterios descritos en la introducción, porque son pocos los trabajos que incluyen todos los criterios en los estudios.

Esquizotaxia y endofenotipos.

Los marcadores cognitivos, que se comportan como endofenotipos, se consideran por algunos autores como criterios diagnósticos para el polémico término de ***Esquizotaxia***.

Tsuang, en el 2000, propone retomar el término de Esquizotaxia, (término introducido por Meehl, en 1962), para los familiares de primer grado, que presentaran endofenotipos medidos con herramientas neuropsicológicas y neurofisiológicas, (alteraciones en: WCST, P-50 y MSO), y síntomas negativos en la escala PANSS. Dos categorías diagnósticas tendrían este término: la Esquizotaxia y Esquizotaxia con Psicosis (Esquizofrenia). La polémica se encamina hacia dos áreas fundamentales. La primera, es sobre los marcadores cognitivos que se deben tomar en cuenta como criterio de esquizotaxia, y la segunda, está referida a cuál conducta médica se debe seguir con estos

familiares, en cuanto a medicación e información. Por un lado, el uso del diagnóstico Esquizotaxia aumentaría las personas estigmatizadas con un diagnóstico psiquiátrico, y por otro, las conductas terapéuticas como el uso de neurolépticos atípicos en bajas dosis, y o la psicoterapia cognitiva podría reducir el número de personas con psicosis. La búsqueda de endofenotipos sería de gran ayuda para la definición de esta dimensión diagnóstica⁹⁸

Endofenotipos cognitivos nuevos examinados en esta tesis.

Existen algunos marcadores cognitivos menos estudiados en la esquizofrenia, dentro de estos se destacan las alteraciones perceptuales y las dificultades en el procesamiento emocional, estas últimas, a pesar de su importancia, han sido poco exploradas tanto con técnicas neuropsicológicas como psicofisiológicas. McGhie y Chapman, (1961), reportaron que los pacientes esquizofrénicos referían anomalías en la percepción, incluyendo dificultades para concentrarse y centrarse en los estímulos, notables aumentos en la conciencia de ruidos de fondos y un aumento percibido en la intensidad del color y la luz. Estas evidencias son explicadas por estos autores, y por otros grupos de trabajo, como un déficit primario en las funciones selectivas e inhibitorias de la atención, planteando como hipótesis una alteración en el filtraje sensorial²⁰ Bunney y cois., desarrollaron una escala para medir estas anomalías perceptuales diferentes de las alucinaciones, "Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies", (SIAPA), donde se exploran síntomas de alteración perceptual, tales como: la hipersensibilidad, inundación y la atención selectiva a estímulos externos "reales". Con esta escala encontraron más anomalías

preceptuales, fundamentalmente de tipo visual y auditivo, en los pacientes esquizofrénicos con respecto a los sujetos normales²⁰ Existen pocos trabajos relacionados a este tema y ningún reporte sobre la presencia de estas alteraciones en familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos.

Por otro lado, se han referido alteraciones emocionales en los pacientes esquizofrénicos desde que se describió la enfermedad. Los pacientes tienen dificultades para reconocer sus propias emociones y las emociones de los demás. Algunos estudios de reconocimiento emocional han reportado alteraciones en el umbral de reconocimiento en los pacientes. Los resultados alcanzados en estas investigaciones resultan contradictorios en cuanto a cuáles emociones son las más difíciles de reconocer por los pacientes y tampoco se han realizado muchos estudios en los familiares^{1,10,45,49,53,83,86} Por esta razón, diseñamos para este trabajo una prueba neuropsicológica de reconocimiento emocional dinámica y estudiamos, además, el potencial evocado relacionado a eventos, (PRE), N170, con un paradigma de caras con expresiones emocionales.

Relaciones entre los marcadores cognitivos.

Existen algunos reportes en la literatura de correlaciones entre los diferentes marcadores cognitivos. La mayoría de los estudios sobre endofenotipos son univariados, y no pueden hacer estas correlaciones. Los estudios multivariados han reportado que la P50 no correlaciona con alteraciones de la memoria verbal y sí con alteraciones atencionales. Los movimientos oculares de seguimiento son independientes del CPT. El WCST ha sido reportado en algunos estudios como un factor independiente, por lo que se habla de un "cluster dis-ejecutivo".

Estas divergencias sugieren que hay más de un gen, o grupos de genes, contribuyendo en la expresión de esos endofenotipos^{22 26,41,42,46 54} Por lo tanto, se necesitan más estudios multivariados, para consolidar estos conocimientos.

Endofenotipos cognitivos y marcadores genéticos en la esquizofrenia.

Los endofenotipos cognitivos son heredables y, por lo tanto, existen genes específicos relacionados con las disfunciones cognitivas. La primera evidencia de ligamiento descrito fue con la P50. Se ha demostrado que los pacientes con esquizofrenia, y sus familiares de primer grado, muestran alteraciones de este potencial en comparación con sujetos normales. Posteriormente, se describió un modelo dominante para el endofenotipo P50 y se encontró ligamiento positivo en la región del cromosoma 15q 13-14, en el cual se localiza el gen para la subunidad **α1** del receptor nicotínico. Con los movimientos de seguimiento ocular, también presentes en familiares de primer grado, y con un modelo dominante de herencia, se encontró ligamiento en el cromosoma 6. Por último, teniendo en cuenta las alteraciones en la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas localizadas en el lóbulo frontal, se ha descrito ligamiento en 1 q41 y en 22q 11.2. El locus 22q tiene relación con el polimorfismo COMT (catecol-O- metiltransferasa, enzima que participa en el catabolismo de la dopamina)^{1316,24,75,78, 80, 93, 102}

CAPÍTULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS



Material y Métodos.

Población a estudiar. (Universo).

La muestra total estudiada fue de 797 sujetos (206 probandos, 302 familiares de primer grado y 289 controles). Esta muestra se dividió en tres grupos de estudio: ***endofenotipos psicopatológicos*** (551 sujetos), ***endofenotipos neuropsicológicos*** (246 sujetos) y ***endofenotipos psicofisiológicos*** (74 sujetos). Tabla 2.

Los probandos eran pacientes esquizofrénicos. Se estudiaron además los familiares de primer grado de estos pacientes y un grupo control. Como criterio de inclusión para el familiar se tuvo en cuenta que no presentaran esquizofrenia ni ninguna patología del “espectro esquizofrénico”, u otro trastorno mental. Los sujetos controles no tenían antecedentes personales ni familiares de enfermedades psiquiátricas, neurológicas o abuso de alcohol y drogas. Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento psicofarmacológico (neurolepticos típicos). Todos aceptaron y firmaron los términos del consentimiento para realizar el estudio. Ver en ANEXOS, páginas 3 y 4.

La muestra de ***endofenotipos psicopatológicos*** fue de 551 sujetos, divididos en tres grupos, 146 probandos, 205 familiares de primer grado y 200 controles. En el grupo de pacientes, 114 (78,1%) tenían la forma clínica de tipo paranoide, 21(14,4%) respondían a la esquizofrenia residual, 8 (5.5%) a la esquizofrenia indiferenciada y 3 (2%) a la desorganizada.

La muestra del estudio **endofenotipos neuropsicológicos** fue de 246 sujetos, divididos en tres grupos: 60 probandos, 97 familiares y 89 sujetos controles.

Todos los probandos tenían la forma clínica de esquizofrenia paranoide. Se estudiaron con las pruebas **psicofisiológicas** un total de 74 sujetos (13 probandos, 25 familiares y 36 controles). Existen diferencias significativas para, la edad, el sexo y la escolaridad entre los grupos estudiados. Estas diferencias se tuvieron en cuenta en los análisis estadísticos realizados.

Tabla 2. Características de la muestra.

	Pacientes	Familiares	Controles	P
N	146	205	200	
Psicopatología				
Neuropsicología y Psicofisiología	60	97	89	
Edad (media)	40,7 ± 13	52,2 ± 17	43,9 ± 17,6	p<0.0001
Sexo (masculino)	117 (56,8%)	115 (38,1%)	127 (44%)	p<0.0002
Color de la Piel.				
Blanco	160 (77,7%)	238 (78,8%)	208 (72%)	ns
Mestizo	23 (11,2%)	34 (11,3%)	37 (12,8%)	
Negro	23 (11,2%)	30 (9,9%)	44 (15,2%)	
Escolaridad				p<0.0002
Primaria	59 (28,6%)	50 (16,4%)	33 (11,4%)	
Secundaria	63 (30,6%)	90 (30%)	74 (25,6%)	
Pre-Universitaria	72 (35%)	116 (38,4%)	122 (42,2%)	
Universitaria	12 (5,8%)	46 (15,2%)	60 (20,8%)	
Edad de Inicio (media)	21,6 ± 6,9	-	-	-
Tiempo de evolución (media)	18,3 ± 12,4	-	-	-
N Total	206	302	289	-
Gran Total	797			

Procedimientos y etapas de la investigación.

Diagnóstico

Los pacientes fueron entrevistados utilizando el Sistema SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹⁹ Se utilizó del SCAN, la Parte II del Examen del Estado Actual, (PSE-10) destinada a los síntomas psicóticos. Además del paciente, se entrevistó a un familiar que pudiera brindar información sobre la enfermedad. Se puntuaron como períodos de tiempo para generar información diagnóstica, el período actual y un episodio representativo. Los síntomas recogidos en la entrevista se registraron en forma de ítems en un formato de registro del SCAN, estos ítems fueron introducidos al programa informático CATEGO 5 por un especialista utilizando el programa Entry.

Para el diagnóstico se usaron tanto los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, (DSM IV)³, como los de la Clasificación Internacional de Enfermedades, (CIE-10)⁷⁶ Los diagnósticos se generaron por los programas DSM-IV y CIE-10, del CATEGO 5. Se tomó como criterio de inclusión un índice de definición mayor de 6, lo que puede interpretarse como una buena información clínica. El índice de definición del programa CATEGO 5 ha de ser interpretado como una medida de severidad o "tendencia a ser caso", y está comprendido entre los niveles del 1 al 8, con un punto de corte entre 4 y 5, se considera buena información clínica cuando es mayor de 6⁹⁹

En esta fase se aplicó una encuesta clínica general que recogía datos generales del paciente y aspectos importantes de la historia clínica como los antecedentes

obstétricos, el tratamiento, el abuso de sustancias y otros datos de interés. Ver en ANEXOS, página 5.

Los probandos del estudio Endofenotipos Psicopatológicos se localizaron a través del equipo de salud mental del municipio y los médicos de la familia y fueron visitados en sus casas. Para el estudio se creó un equipo de trabajo constituido por un grupo de psiquiatras entrenados en el uso del sistema SCAN, de las escalas psicopatológicas y del instrumento para el estudio familiar.

Los probandos y sus familiares en el estudio Endofenotipos Neuropsicológicos y Psicofisiológicos se localizaron en 5 servicios hospitalarios de psiquiatría de Ciudad de la Habana, y la investigación se realizó en el Laboratorio de Neurociencias Cognitivas, del Centro de Neurociencias de Cuba.

Estudio Familiar

Se aplicó la entrevista familiar para estudios genéticos, (FIGS), (Family Interviews for Genetic Studies). desarrollada por el personal del “Programa para Estudios Genéticos de la Esquizofrenia y Trastornos Bipolares”, del National Institute of Mental Health de Estados Unidos, (NIMH), 1999. Esta entrevista es un guía para reunir información diagnóstica sobre familiares en estudios genéticos, en la esquizofrenia y los trastornos bipolares. Para la aplicación de este instrumento se elabora un árbol genealógico y se revisa con los informantes, se hacen preguntas generales de cribaje referentes a todos los familiares conocidos y basados en las respuestas, se administran las hojas de perfil y las listas de síntomas, (depresión, manía, alcohol y abusos de drogas, psicosis, trastornos de personalidad esquizoide, paranoide, esquizotípico). Estas

listas particulares de síntomas se aplican, si el entrevistador sospecha que la psicopatología evaluada en cada lista, refleja síntomas presentes en el sujeto. Ver en ANEXOS, página 14. Figura 1. En esta fase se aplicaron a los familiares de primer grado las escalas PANSS y SIAPA.

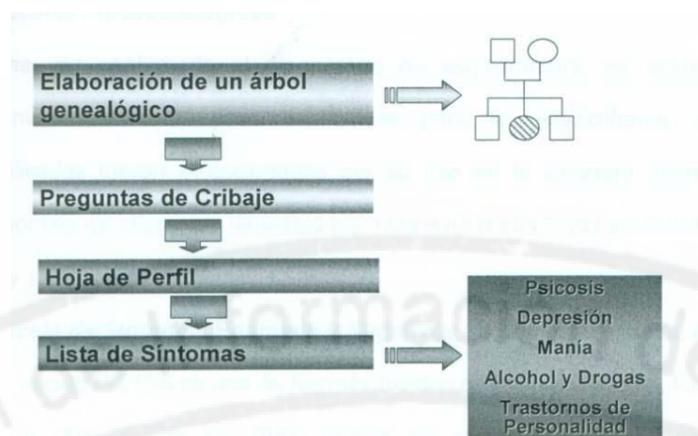


Figura 1. Esquema resumen de la aplicación del FIGS.

Esquizofrenia Múltiple y Simplex.

Los pacientes y sus familiares de primer grado, se clasificaron de acuerdo a la presencia de uno o más esquizofrénicos en las familias, además del probando; si existen más esquizofrénicos se consideró como esquizofrenia múltiple y en caso contrario como esquizofrenia simplex. De las 146 familias estudiadas en el estudio de endofenotipos psicopatológicos, 63 (43,1%) se clasificaron como esquizofrenia múltiple y 83 (56,9%) como esquizofrenia simplex. La muestra se

dividió en cinco grupos (1: pacientes con esquizofrenia múltiple, 2: pacientes con esquizofrenia simple, 3: familiares esquizofrenia múltiple, 4: familiares esquizofrenia simple y 5: grupo control). La muestra del estudio neuropsicológico y psicofisiológico pertenecía a la esquizofrenia múltiple.

Escalas Psicopatológicas.

Una vez confirmado el diagnóstico de esquizofrenia, se aplicaron escalas clínicas psicopatológicas específicas para la esquizofrenia. Las escalas aplicadas fueron seleccionadas por su uso en la literatura internacional y el abordaje de diferentes dimensiones de la enfermedad. Ver en ANEXOS, páginas 9 y 11.

Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia. PANSS.

La escala PANSS es una de las más usadas en la esquizofrenia, fue descrita por S. R. Kay y cols, en 1987. Evalúa los síntomas positivos, negativos y la psicopatología general, desde un punto de vista dimensional y categorial. Consta de 30 ítems y está conformada por tres sub-escalas, positiva, negativa y psicopatología general⁵¹ Ver en ANEXOS, página 9.

Escala de evaluación de Anomalías Perceptuales. SIAPA.

La escala SIAPA, desarrollada por Bunney y cols, en 1999, mide las anomalías perceptuales diferentes de las alucinaciones. En ella se exploran síntomas de alteración sensorial tales como: la hipersensibilidad, la inundación y la atención selectiva a estímulos externos "reales". Cuenta con 5 sub-escalas: auditiva, visual, gustativa, olfativa y táctil. Las modalidades más usadas son la

auditiva y la visual, pues es donde los pacientes refieren la mayoría de las alteraciones²⁰ Ver en ANEXOS, página 11.

Estudio Neuropsicológico.

Se aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas a pacientes, familiares y controles. Para la selección de la batería se tuvieron en cuenta dos factores: el uso internacional de las pruebas y que los parámetros de medidas se ajustaran a las alteraciones cognitivas descritas en la esquizofrenia. Se añadió, además, una prueba de reconocimiento de expresiones emocionales en rostros humanos, diseñada en nuestra institución.

En resumen, la batería quedó conformada por las siguientes pruebas:

1. Mini examen del estado mental. (Mini Mental).
2. Trazado con hitos. (Trail Making).(TM)
3. Amplitud de memoria. (SPAN)
4. Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin. (Wiscosin Card Sorting Test). (WCST).
5. Reconocimiento emocional.

Descripción de las pruebas Neuropsicológicas.

1. Mini examen del estado mental. (Mini mental)

Una de las pruebas más utilizada y conocida en neuropsicología es el Mini Examen del Estado Mental, es una prueba breve, de evaluación de las funciones cognitivas, (orientación, atención, memoria reciente, lenguaje y praxis), creada por Folstein y cols., en 1975. Desde entonces, ha sido utilizada para detectar

“deterioro cognitivo” en las enfermedades neuropsiquiátricas. La puntuación máxima posible a obtener en la prueba es de 30 puntos, las calificaciones por debajo de 24 puntos han mostrado ser evidencias de la presencia de un deterioro cognitivo global. Ver en ANEXOS, página 31.

2. Trazado con hitos

Desde 1944, la prueba de Trazado con Hitos constituye una de las medidas de la función ejecutiva más difundidas en la neuropsicología. Es una prueba donde se encuentran envueltas habilidades cognitivas como el seguimiento visual, el reconocimiento numérico y alfabético, así como la rapidez motora, y la capacidad visuo-motriz. La prueba es aplicada en dos partes. Requiere que los sujetos unan, mediante el trazado, una serie consecutiva de números y letras, que están circulados en su exterior. Se mide la flexibilidad mental en el manejo de más de un estímulo a la vez en el mismo curso de la tarea. El resultado refleja el estado de la función ejecutiva del evaluado. Ver en ANEXOS, página 34.

3. Amplitud de memoria

La amplitud de memoria es una de las medidas más antiguas de la capacidad memoria inmediata. Esta medida, incorporada en la Escala de Inteligencia de Weschler y en la escala de memoria del mismo autor, es probablemente, el criterio más aceptado de la capacidad de la memoria a corto plazo, y ha probado su sensibilidad en el diagnóstico de muchas alteraciones de la memoria de trabajo.

La tarea fue aplicada en la modalidad auditiva. En la prueba se presentan secuencias de números de forma auditiva, que el sujeto deberá memorizar, con el objetivo de reproducirlas cuando se le indique. La prueba se divide en dos partes: la primera consta de 7 niveles con dos secuencias de números cada uno, y el sujeto deberá recordar la secuencia en el mismo orden en que se le presentó, (Capacidad de memoria ascendente). La segunda parte, consta de 7 niveles, nuevamente con dos secuencias de números cada uno y el sujeto deberá recordar la secuencia en el orden inverso a como se le presentó, (Capacidad de memoria descendente). Ver en ANEXOS, página 40.

3. Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin.

Es una de las pruebas más antiguas empleadas por la neuropsicología. En sus inicios se desarrolló para evaluar el razonamiento abstracto y la habilidad para cambiar las estrategias cognitivas como respuestas a eventuales modificaciones ambientales. (Berg, 1948). En la actualidad es una prueba que puede ser considerada como medida de la función ejecutiva que requiere estrategias de planificación, uso de la retroalimentación ambiental para cambiar esquemas, orientación de la conducta para el logro del objetivo y modulación de las respuestas impulsivas. (Heaton 1997).

Se considera que algunas de las dimensiones cognitivas que evalúa son particularmente vulnerables a las condiciones neurológicas que afectan a las zonas frontales del cerebro. Las variables de salida más usadas en la esquizofrenia son: porcentaje de errores, porcentaje de respuestas perseverativas y porcentaje de errores perseverativos. Ver en ANEXOS, página 43.

5. Reconocimiento emocional

Describimos esta prueba en detalle ya que fue diseñada ***ad hoc*** para la investigación. Es una prueba dinámica de reconocimiento de expresiones emocionales y consistió en una serie de imágenes que muestra la transformación progresiva de una imagen facial neutra, (0 % de expresión), en una expresión emocional completa, (100 % de la expresión).

Para el diseño de la tarea se utilizó el software Morpher 3.0, para Windows. Este es un programa que permite utilizar la técnica de animación del Morphing, donde una imagen se funde gradualmente en otra. El programa permitió crear, a partir de la imagen neutra y la expresión emocional final, 20 estados intermedios interpolados entre las imágenes originales. Cada imagen intermedia, (320x480 pixels), presentó un incremento de la emoción de un 5%.

Para nuestro experimento se usaron los modelos de Ekman, que representaban 7 expresiones emocionales básicas: neutra, alegría, sorpresa, tristeza, ira, asco y miedo, (Ekman, 1993). La expresión emocional neutra se utilizó sólo para el comienzo de cada secuencia. La combinación de los 8 modelos, con las 6 emociones, (8x6), dió lugar a los 48 ensayos de la prueba. Figura 2.

Aplicación de la Prueba:

Cada ensayo consistió en la presentación completa de una serie de transformaciones. A cada sujeto se le aplicó la prueba individualmente. Se les informó que el rostro inicial se transformaría en una de las siguientes 6 emociones: alegría, sorpresa, tristeza, ira, asco o miedo. La tarea de los sujetos consistió en identificar, en voz alta, qué emoción mostraba el modelo

inmediatamente que tuvieran certeza de que habían reconocido la expresión. Los sujetos podían nombrar la emoción con cualquier palabra, (por ejemplo “alegre”, “contento”, etc.). El experimentador clasificaba y tecleaba la respuesta del sujeto para garantizar que no existieran errores. Previamente a la tarea, se le explicó al sujeto el concepto de cada expresión emocional.

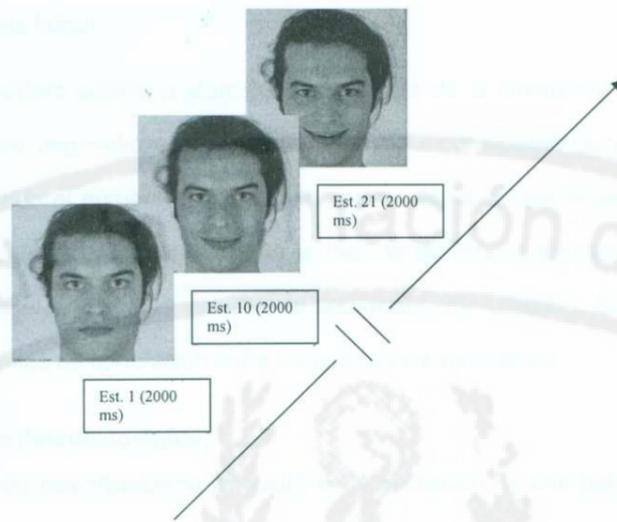


Figura 2. Secuencia de presentación de la prueba. A modo de ilustración se muestran sólo el estado inicial, el final y 1 estado intermedio de los 20 utilizados.

Cada imagen permaneció en la pantalla de la computadora durante el tiempo que el sujeto necesitara para detectar la emoción. Los estímulos se presentaron desde una computadora con monitor AOpen, de 15 pulgadas de dimensión, velocidad: 2.2 GHz, memoria RAM: 256 Mb, resolución: 1152 x 864 pixels, color: highest 32 bit, utilizando el programa Mind Tracer, (Neuronic, S.A), los pacientes se sentaron a una distancia de 40 cm del monitor.

Obtención de los resultados:

Por cada ensayo se recogió el número de la imagen intermedia en la que el sujeto reconocía la emoción. Además, se recogía si el reconocimiento que hacía el sujeto sobre la emoción era correcto, incorrecto o si no daba respuesta alguna, así como el nombre de la emoción y todas las modificaciones de su respuesta inicial.

Se consideró acierto la identificación correcta de la emoción y error cuando el sujeto no respondió correctamente. Se midió operacionalmente los umbrales, registrando el número de la imagen intermedia en el que el sujeto acierta por primera vez. Esta prueba brindó la medida de cuánta intensidad de emoción requiere el sujeto para efectuar el reconocimiento correcto. Se calcularon los coeficientes de correlación entre los umbrales y los aciertos.

Estudio Psicofisiológico.

El estudio psicofisiológico consistió en la aplicación de una batería de pruebas que fueron seleccionadas teniendo en cuenta dos aspectos: su valor en la enfermedad y la relación con las bases neurobiológicas descritas en la misma.

Los diseños de las pruebas se elaboraron en el Centro de Neurociencias de Cuba.

La batería quedó conformada por las siguientes pruebas:

1. Estudio de movimientos oculares.
2. Paradigma oddball de caras con expresiones emocionales.
3. Paradigma de procesamiento semántico.

1. Estudio de movimientos oculares. (MO).

Se realizaron dos tareas de movimientos oculares para estudiar los movimientos de sacudidas, (MOS), y antisacudidas, (MOA), respectivamente, y se aplicaron en orden contrabalanceadas entre los sujetos. Se realizó una clasificación de los errores de los movimientos oculares, tanto en la tarea de sacudidas como en la de antisacudidas, teniendo en cuenta los errores más frecuentes de la muestra, y se calcularon los porcentajes de estos errores para cada tarea. Además se calcularon la media y la mediana de la latencia para cada movimiento.

Estímulo: Como material de estimulación se utilizó un cuadrado blanco de 37x39 pixels sobre un fondo negro, el cual era presentado en los extremos derechos, izquierdo o al centro respectivamente, formando un ángulo visual de 0.50° cuando el cuadrado se encontraba en el centro de la pantalla en línea recta con el sujeto.

Paradigma: La estimulación comenzaba con la presentación de un punto de fijación (PF) en el centro de la pantalla. Los estímulos, eran gatillados por los sujetos y aparecían a la derecha o la izquierda de la pantalla de manera aleatoria durante 100 ms y luego desaparecían. El intervalo interestímulo empleado varió aleatoriamente entre 800 y 1100 ms. La tarea del sujeto consistía en mirar el cuadrado donde quiera que fuera presentado sin mover la cabeza. En la tarea MOS el sujeto tenía que mirar hacia el lado en que aparecía por segunda vez el cuadrado y en la tarea MOA hacia el lado contrario de donde aparecía el cuadrado. Figura 3.

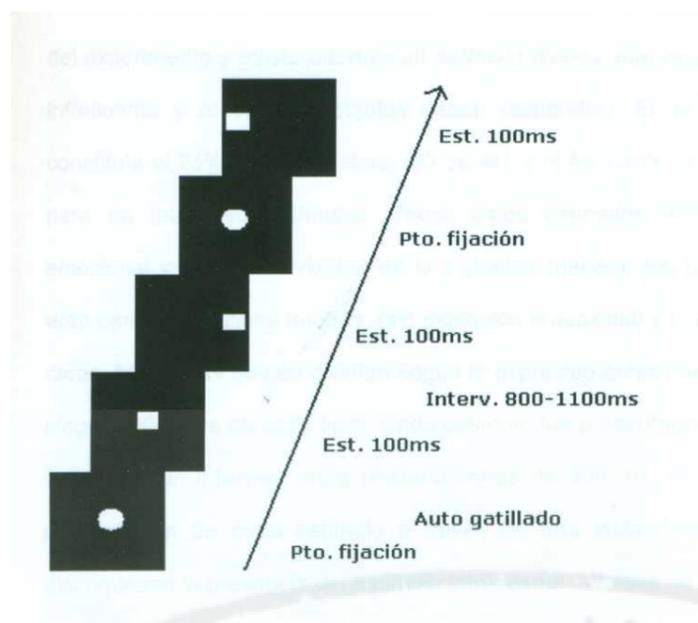


Figura 3. Ilustración de la secuencia del paradigma de los movimientos oculares.

Estudios de Potenciales Relacionados a Evento (PRE).

2. Paradigma **“oddball”** de caras con expresiones emocionales

Estímulo: Como material de estimulación fueron empleadas las caras estandarizadas de Ekman⁹, digitalizadas, en escala de grises e igualadas en dimensión (320x480 pixels), luminancia y contraste en vista frontal. Las mismas fueron ubicadas en el centro de la pantalla formando un ángulo visual de 4.15°. Paradigma: Se diseñó un paradigma tipo **“oddball”** (donde un **estímulo** es considerado como un estándar frecuente que se repite muchas veces a lo largo

del experimento y existe además un **estímulo blanco**, que se presenta de forma infrecuente y al cual los sujetos deben responder). El estímulo infrecuente constituía el 23% de las pruebas, (90 caras), y el frecuente el 77%, (300 caras), para un total 390 estímulos. Todos estos estímulos tenían un contenido emocional y estaban divididos de la siguiente manera: los frecuentes siempre eran caras masculinas neutras, (sin expresión emocional) y los infrecuentes eran caras femeninas que se dividían según la expresión emocional (neutra, miedo y alegría, 30 caras de cada tipo). Cada estímulo fue presentado durante 1000 ms, existiendo un intervalo entre presentaciones de 300 ms. El sujeto gatillaba la presentación de cada estímulo a través de una tecla de la computadora y discriminaba la presencia del estímulo infrecuente a través de otra tecla.

3. Paradigma de procesamiento semántico

Estímulo: Como material de estimulación se emplearon las figuras en blanco y negro tomadas del banco de figuras estandarizadas de Snodgrass¹⁴, igualadas en dimensión (200x173 pixels), contraste y luminancia, las cuales fueron colocadas en el centro de la pantalla formando un ángulo visual de 1.9° Paradigma: Las figuras se presentaron en parejas de forma secuencial. Los sujetos tenían que mirar la primera figura y a continuación la segunda para determinar si poseían el mismo significado semántico. El 50% de las parejas de figuras era congruente, (de igual contenido semántico), y el otro 50% no congruente, (diferente contenido semántico). La misma lista fue presentada dos veces consecutivas. Antes de la presentación de cada pareja se atraía la atención del sujeto con la aparición de un punto de fijación el cual indicaba el

inicio de la prueba. Cada figura fue presentada durante 1000 ms y con un intervalo interestímulo de 1500 ms. Se utilizó un total de 342 parejas de figuras.

Registro electrofisiológico para todos los potenciales (PRE).

Las sesiones de estimulación tuvieron lugar en una habitación cerrada y en penumbras. Los sujetos se situaron a 70 cm de la pantalla, sentados en una silla que les permitía apoyar la cabeza. Se les solicitó que se mantuvieran lo más relajados posible, tratando de no realizar movimientos bruscos, ni parpadeos, durante la presentación del estímulo, para evitar artefactos por contracción muscular en el registro encefalográfico.

Los estímulos se presentaron en un monitor AOpen de 15 pulgadas de dimensión, con una resolución de: 1152 x 864 pixels utilizando el programa Mind Tracer, (Neuronic, S.A).

La señal electrofisiológica fue recogida en un equipo Medicid IV, (Neuronic S.A) mediante 19 electrodos montados en un gorro elastizado, (ElectroCap, Int. Ltd), y distribuidos homogéneamente sobre el cuero cabelludo incluidos 4 canales extracefálicos para las señales de los movimientos oculares (EOG). Se utilizó un montaje monopolar con referencia en orejas cortocircuitadas.

Los amplificadores tenían ganancia de 10000, con filtros entre 0.5 - 30 Hz, (-3db), y adicionalmente se incluyó un filtro supresor de banda (notch) para 60 Hz. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 15 kOhms. La frecuencia de muestreo fue de 200 Hz y se recogió la señal de forma continua. Fuera de línea se seleccionaron segmentos sincronizados con la presentación

del estímulo de 700 ms de tiempo de análisis y -300 ms de ventana pre- estímulo.

Para obtener los PRE se promediaron los segmentos libres de artefactos. Todas las mediciones de amplitud fueron referidas a la línea de base y los canales con ruido excesivo fueron eliminados y sustituidos por la interpolación de los once vecinos más cercanos.

Base de Datos.

Los resultados de las escalas aplicadas y las pruebas neuropsicológicas se recogieron en una base de datos creada para el estudio utilizando la hoja de cálculo Microsoft Excel. Los árboles genealógicos del estudio familiar, (FIGS), se recogieron en el programa CYRILLIC, (versión 3.1), y las hojas de registro del SCAN en el programa CATEGO 5.

Análisis Estadístico.

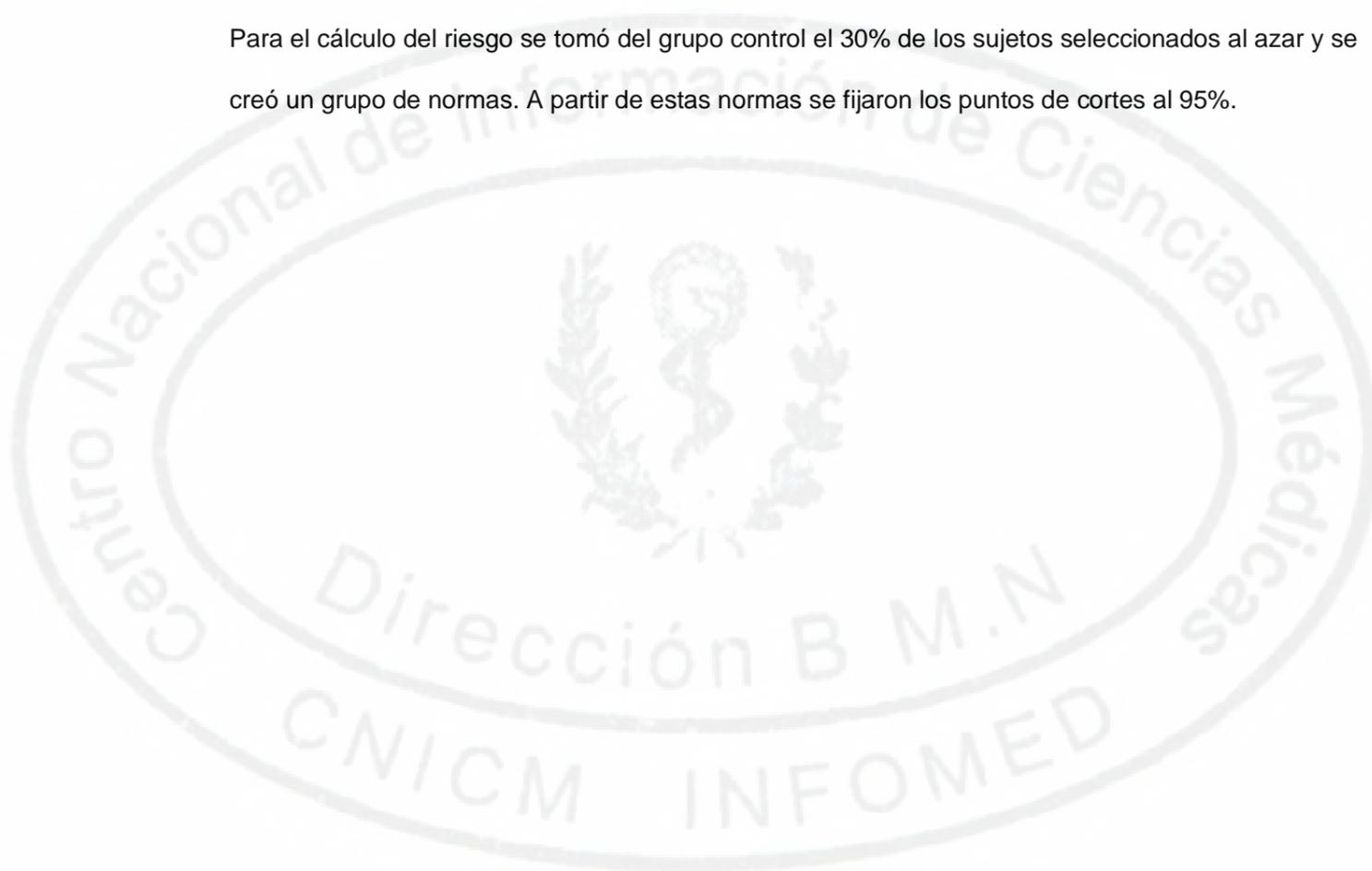
Los resultados fueron almacenados y procesados en una computadora Celeron a 2 Hz y 248 MR. El procesamiento estadístico de los mismos se llevó a cabo con la versión 6 del paquete estadístico STATISTIC. Los datos están compuesto por variables cuantitativas y cualitativas y fueron analizados utilizando estadística descriptiva, test paramétricos y no paramétricos, análisis factorial, ANOVA y ANCOVA entre otros métodos estadísticos habilitados en los módulos Basic Statistics and Tables, ANOVA, Nonparametrics, Multivariate Exploratory Techniques y Advanced Linear /Nonlinear Models. En todo el procesamiento se utilizó un nivel de significación menor a 0.05, ($p < 0.05$), y en los casos de las

matrices de correlación se tuvo en cuenta que el módulo del valor de correlación fuera mayor a 0.7, ($|r| > 0.7$). Las diferencias observadas en las covariables (edad, escolaridad), fueron estudiadas con el ANCOVA. De esta forma el análisis de varianza con la variable categorial grupo, no se ve contaminada por esas variables.

Se calculó además el riesgo relativo por grado de parentesco. (y).

$$y = \frac{\text{Porcentaje de familiares con el endofenotipo}}{\text{Porcentaje de sujetos controles con el endofenotipo}}$$

Para el cálculo del riesgo se tomó del grupo control el 30% de los sujetos seleccionados al azar y se creó un grupo de normas. A partir de estas normas se fijaron los puntos de cortes al 95%.





CAPÍTULO 3. ENDOFENOTIPOS PSICOPATOLÓGICOS

Introducción. Endofenotipos Psicopatológicos.

Como señalamos anteriormente, el diagnóstico de la esquizofrenia se basa en descripciones clínicas. Una manera de aumentar la fiabilidad diagnóstica ha sido desarrollar instrumentos de medición clínica. El uso de estos instrumentos permite refinar el fenotipo esquizofrénico y, por lo tanto, contar con muestras más homogéneas^{38 102}

Instrumentos de Medición Clínica.

Los instrumentos de medición clínica se desarrollan en dos vías diferentes: una categorial y otra dimensional. Se piensa que, para el abordaje genético de estas enfermedades, el enfoque categorial es necesario, pero insuficiente para las exigencias de los estudios genéticos. El enfoque categorial homogeniza las muestras desde el punto de vista diagnóstico, pero opera con criterios discretos de presencia o ausencia de fenómenos clínicos, creando un límite dicotómico de la enfermedad. Por esta razón, quedan fuera del diagnóstico individuos que pueden presentar dimensiones de síntomas sub-clínicos y que no cumplen con los criterios diagnósticos categóricos^{99 102} Por lo tanto, el uso de escalas psicopatológicas, que miden dimensiones de síntomas, se ajusta más a los requerimientos de los estudios genéticos y se utilizan en la búsqueda de endofenotipos.

Espectro Esquizofrénico.

Otro problema a tener en cuenta en el fenotipo esquizofrénico son sus fronteras. Algunos autores piensan que, los trastornos psiquiátricos, son expresiones

diferentes de un **continuum** diagnóstico, ("Teoría del **Continuum**"). Basados en esta teoría surgió el término "espectro esquizofrénico", que incluye los trastornos de personalidad paranoide, esquizotípica, esquizoide, la psicosis esquizoafectiva y la esquizofrenia^{92,98} Algunos grupos de trabajo están proponiendo agregar a este espectro el término de "esquizotaxia"; esta propuesta es muy discutida, y no existe consenso sobre su inclusión en estos momentos⁹⁸ Las patologías del espectro esquizofrénico se pueden evaluar con los criterios diagnósticos categoriales específicos para cada entidad y con escalas psicopatológicas que valoran dimensiones de síntomas. Sin embargo, los familiares portadores de esquizotaxia sólo se pueden evaluar con escalas psicopatológicas que midan dimensiones de síntomas sub-clínicos. Por esta razón, utilizamos en este estudio dos escalas psicopatológicas dimensionales.

En esta fase de la investigación se realizó un estudio familiar comunitario, con el objetivo de determinar si los síntomas positivos y negativos y las alteraciones perceptuales, evaluadas con las escalas psicopatológicas PANSS y SIAPA, tienen asociación familiar y cosegregación.

Resultados. Endofenotipos Psicofisiológicos.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad y la escolaridad. La escolaridad fue diferente para los pacientes en comparación a los familiares y controles, resultado esperado por la discapacidad que produce la enfermedad. Para todos los análisis se tuvieron en cuenta esas covariables en el análisis lineal general.

Esquizofrenia Múltiplex y Simplex.

En el estudio familiar realizado con el FIGS, no encontramos diferencias significativas con el test Tukey del ANOVA entre el número de familiares, reportados en los árboles genealógicos de la esquizofrenia múltiplex y simplex, ($p=0.18$). La media de familiares, en las familias múltiplex, fue de 30 familiares y en la simplex fue de 26.

Resultados Escala PANSS

En nuestros resultados se muestra la comparación de las sub-escalas positiva, negativa y de psicopatología general de la escala PANSS, en los pacientes y familiares de primer grado divididos según el grado de agregación familiar y el grupo control. Existen diferencias entre las tres sub-escalas, según el grupo general, (paciente, familiar y control), y el comportamiento familiar o esporádico. La sub-escala negativa diferencia de manera general entre pacientes, familiares y controles, ($F=151.2$, $df =4$, $p<0.001$). Al realizar la comparación entre los 5 grupos estudiados encontramos que, los pacientes del grupo múltiplex, presentaron mayor puntuación en la sub-escala negativa, ($p<0.01$), en relación con los pacientes del grupo simplex. En el grupo de familiares, aquellos que pertenecían al grupo múltiplex, se diferenciaron, significativamente, de los familiares del grupo simplex ($p<0.001$), y del grupo control ($p<0.001$). Los familiares del grupo simplex se comportaron de forma similar al grupo control ($p=0.25$). Figura 4.

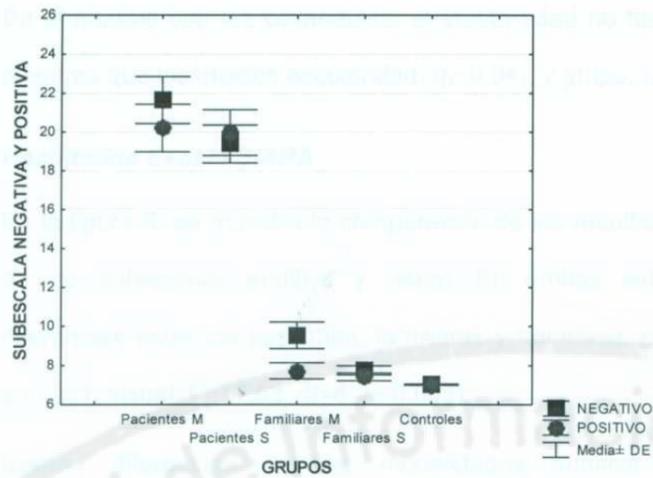


Figura 4. Comparación de la puntuación total de las sub-escalas negativa y positiva de la Escala PANSS, según la presencia de esquizofrenia múltiplex, (M), o simplex, (S), en los probandos y sus familiares de 1^{er} grado.

La sub-escala positiva diferenció entre pacientes, familiares y controles, ($F=137$, $df=4$, $p<0,001$). Al realizar la comparación con el test Tukey HSD del ANOVA, no se obtuvo diferencia significativa en la sub-escala positiva según el tipo de agregación familiar en el grupo de los pacientes, teniendo el mismo comportamiento el grupo múltiplex y el grupo simplex, ($p=0.79$). En los familiares se observó el mismo resultado, no se diferenció el grupo múltiplex del grupo simplex, ($p=0.72$).

La sub-escala de psicopatología general también diferencia a pacientes de familiares y controles, ($F=135.6$, $df=4$, $p<0.001$). No encontramos diferencias entre los pacientes del grupo múltiplex y del grupo simplex, ($p=0.06$). Los familiares tampoco se diferenciaron en cuanto a la agregación familiar, ($p=0.18$).

En el análisis con las covariables, el efecto edad no fue significativo, ($p=0.18$), mientras que los efectos escolaridad, ($p<0.04$), y grupo, ($p<0.001$), si lo fueron.

Resultados Escala SIAPA

En la figura 5, se muestra la comparación de los resultados de la escala SIAPA en las subescalas auditiva y visual. En ambas sub-escalas encontramos diferencias entre los pacientes, familiares y controles, (auditiva: $F=30.37$, $df=4$, $p<0.001$, visual: $F=17.52$, $df=4$, $p<0.001$).

Existen diferencias en las modalidades auditiva y visual, según el comportamiento múltiple o simple. Se observó que los pacientes del grupo múltiple presentaron más alteraciones perceptuales en la modalidad visual, ($p<0.001$), y auditiva, ($p<0.0007$), que los esquizofrénicos del grupo simple.

Los familiares de primer grado, que pertenecen al grupo múltiple, presentaron más alteraciones, en las dos modalidades estudiadas, que los familiares del grupo simple, (auditiva, $p<0.001$; visual, $p<0.001$), y que el grupo control, ($p<0.001$). Sin embargo, los familiares del grupo simple no se diferenciaron del grupo control, (auditiva $p=0.58$; visual $p=0.92$). Nótese que en la sub-escala visual, el grupo de familiares múltiple no se diferencia estadísticamente de los pacientes del grupo simple, ($p=0.34$).

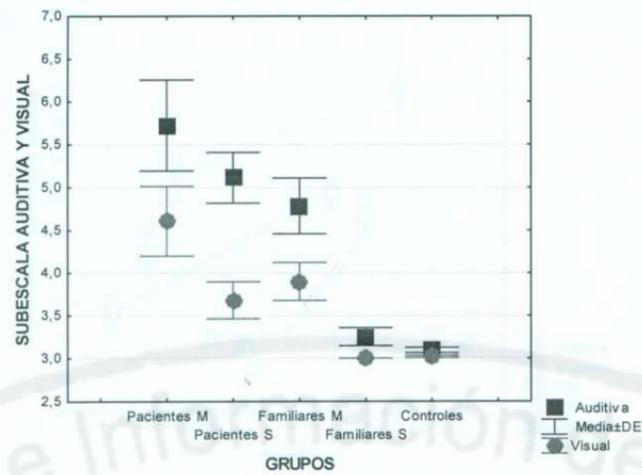


Figura 5 Comparación de la puntuación total de las sub-escalas auditiva y visual, de la Escala SIAPA, según la presencia de esquizofrenia múltiplex (M) o simplex (S) en los probandos y sus familiares de 1er grado.

El análisis de las covariables demostró que el efecto grupo es muy significativo, ($p < 0.001$), mientras que los efectos edad, ($p = 0.45$), y escolaridad, ($p = 0.18$), no lo fueron.

Las alteraciones perceptuales medidas con la escala SIAPA fueron estables y no se modificaron de acuerdo al estado del paciente, no existen diferencias significativas en cuanto a si el paciente en el momento del estudio estaba en crisis psicótica o no lo estaba. (SIAPA auditivo $p = 0.74$; SIAPA visual $p = 0.57$).

Las sub-escalas positiva, ($p < 0.0001$), negativa, ($p < 0.0002$) y de psicopatología general, ($p < 0.0009$), si se diferencian de acuerdo al estado del paciente. Figura 6.

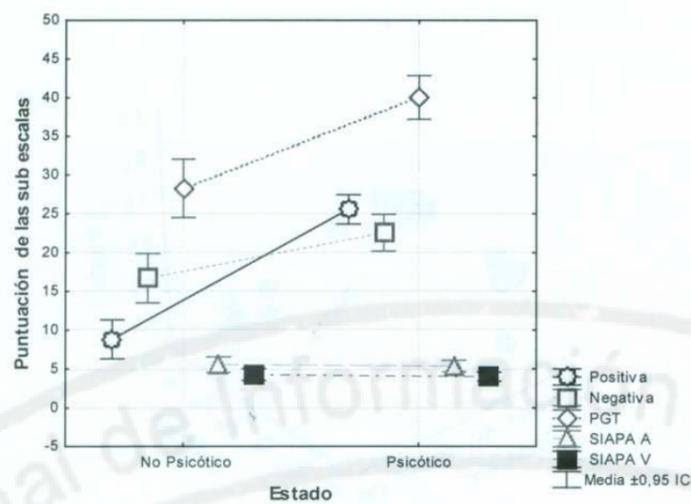


Figura 6. Comparación de la puntuación total de las sub-escalas evaluadas con la escala SIAPA y la escala PANSS de acuerdo al estado del paciente (psicótico vs. no psicótico). Se realizó un análisis factorial, (rotación varimax normalizado) incluyendo las sub-escalas positivas y negativas de la Escala PANSS y las subescalas auditiva y visual de la Escala SIAPA. Encontramos que las variables se distribuyeron en tres factores: el factor uno relacionado con los síntomas positivos, el factor dos con los síntomas negativos y el factor tres con las alteraciones perceptuales. Figura 7.

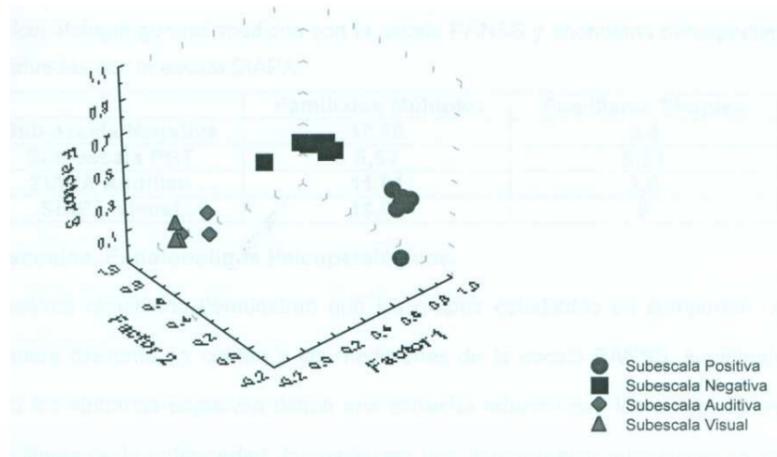


Figura 7. Análisis Factorial de las sub-escalas negativa y positiva de la Escala PANSS y de las sub-escalas auditiva y visual de la Escala SIAPA.

Riesgo Relativo.

Se calculó el riesgo relativo para los familiares de los pacientes. En la tabla 3 se demuestra que el riesgo para los síntomas negativos y las alteraciones perceptuales estudiadas con la escala SIAPA es mayor en la esquizofrenia múltiplex comparada con la simplex. Sin embargo, en los síntomas de la psicopatología general no se observan estas diferencias.

El riesgo relativo para los síntomas positivos no se calculó porque los familiares de primer grado no presentaron síntomas positivos.

Tabla 3. Riesgo relativo en familiares de los síntomas negativos, de psicopatología general medidos con la escala PANSS y anomalías perceptuales evaluadas con la escala SIAPA

	Familiares Múltiplex	Familiares Simplex
Sub-escala Negativa	10,96	5,4
Sub-escala PGT	6,62	6,23
SIAPA Auditivo	11,81	2,6
SIAPA Visual	16,02	0

Discusión. Endofenotipos Psicopatológicos.

Nuestros resultados demuestran que los grupos estudiados se comportan de manera diferente en cuanto a las mediciones de la escala PANSS, sugiriendo que los síntomas negativos tienen una estrecha relación con los antecedentes familiares de la enfermedad, los pacientes que tienen mayor puntuación en los síntomas negativos pertenecen a la esquizofrenia múltiplex. La presencia de síntomas negativos en los familiares de primer grado confirma que los síntomas negativos tienen asociación familiar y el aumento de estos en las familias múltiplex sugiere la cosegregación de estos, criterios importantes para considerar un candidato como endofenotipo.

Estos hallazgos hacen pensar en un fuerte componente genético de los síntomas negativos, demostrado en otros estudios familiares y de gemelos^{64,65,66} Los síntomas explorados con las sub-escalas positiva y de psicopatología general no presentaron asociación familiar.

Los resultados encontrados con la aplicación de la escala SIAPA replican los resultados de Bunney y cols., al encontrar más alteraciones perceptuales en los pacientes esquizofrénicos comparados con los controles fundamentalmente en las modalidades auditivas y visuales²⁰ En nuestro estudio encontramos que

estas alteraciones se presentan más en la esquizofrenia múltiplex que en la simplex. Como resultado novedoso, podemos señalar que los familiares de primer grado de los probandos también presentan alteraciones perceptuales que difieren significativamente de la población normal y que estas alteraciones se presentan más en la esquizofrenia múltiplex lo que hace pensar en una relación con las bases genéticas de la enfermedad. La presencia de alteraciones perceptuales en los pacientes y familiares sugiere la existencia de un posible endofenotipo.

Los síntomas positivos y negativos y las alteraciones perceptuales muestran independencia en su comportamiento, esta independencia sugiere la idea de dominios diferentes de la enfermedad, desde el punto de vista neurobiológico, por lo que podrían ser el resultado de la expresión de genes o grupos de genes diferentes.

La distinción Múltiplex-Simplex, también llamada familiar-esporádica, ha sido referida como de bajo poder y poca sensibilidad por Kendler, (1987), exponiendo que las esquizofrenias familiares dejarían más claro los antecedentes genéticos, pero se pudieran reportar como esporádicas, familias con pocas generaciones estudiadas, modelos no dominantes o de penetrancia incompleta. Otros autores refieren que la esquizofrenia esporádica puede ser fenocopia de fenómenos genéticos, actuando aquí de forma más directa los factores ambientales como los eventos peri-natales^{64,65} En nuestro estudio no se evidenciaron diferencias significativas en cuanto al número de familiares reportado en los árboles genealógicos del FIGS en las familias múltiplex y simplex, por lo que pensamos

que el reporte simplex o esporádica no estuvo influenciado por el tamaño y la estructura de las familias en nuestra investigación.

En las familias simplex la influencia genética pudiera estar más alejada generacionalmente y por lo tanto la expresión fenotípica no manifestarse como el "clásico fenotipo esquizofrénico". El modelo propuesto para la enfermedad propone que, mientras más esquizofrénicos haya en las familias, mayor susceptibilidad genética, por lo tanto, el endofenotipo se expresa de forma más grave en los individuos no afectados. Por otro lado las familias simplex deben tener menos susceptibilidad genética y por lo tanto los marcadores sub-clínicos que tienen una base genética se deben expresar menos. Por todo lo anteriormente expuesto pensamos que el modelo múltiplex- simplex es útil para la búsqueda de endofenotipos en estudios familiares. Este modelo aunque no es el ideal para demostrar heredabilidad mejora el poder de los estudios familiares.

Una de las limitaciones de este estudio es que se realizó en una muestra comunitaria formada por pacientes crónicos. Algunos autores plantean que la larga evolución de la enfermedad y el uso de neurolépticos típicos, pudiera estar influenciando en la presencia de síntomas negativos ^{55,65} Otras evidencias demuestran que los síntomas negativos son primarios e independientes del tiempo de evolución y que se encuentran en los familiares de primer grado ⁸⁴

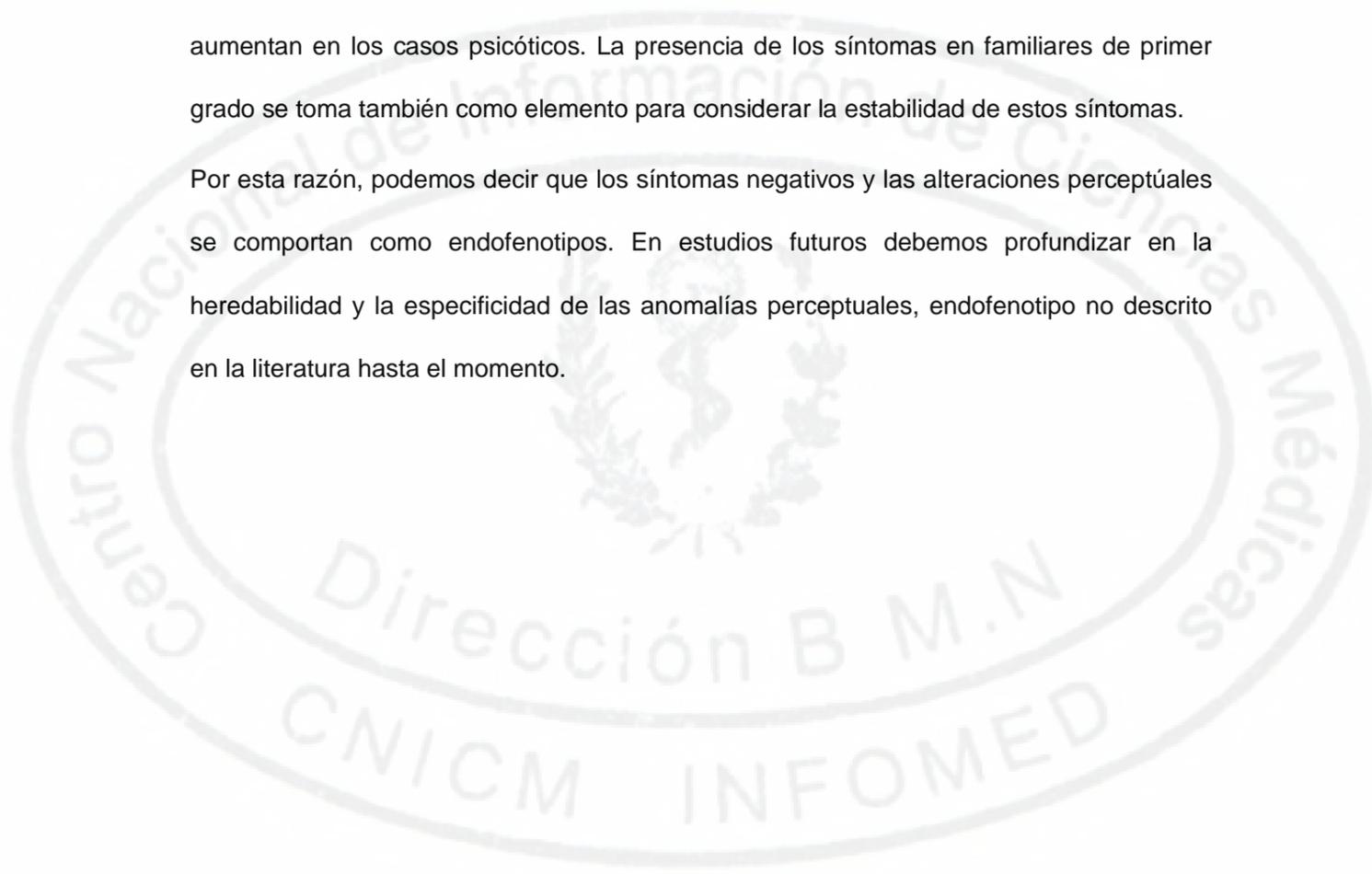
Los familiares estudiados presentaron síntomas negativos de forma significativa en la esquizofrenia múltiplex y pensamos que este hallazgo no tiene una relación directa con el tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes. La presencia de síntomas negativos en los familiares de primer grado y su relación

con la esquizofrenia familiar apoya lo reportado sobre el concepto de “esquizotaxia”, donde incluye la presencia de síntomas negativos en los familiares de primer grado como criterio a tener en cuenta para el uso de este término⁹⁸ El hallazgo de características sub-clínicas relacionadas con la enfermedad en los familiares de primer grado es importante tanto para los estudios genéticos, como para la detección de personas en riesgo de padecerla. A modo de conclusión pudiéramos decir que este estudio confirma resultados previos, donde se ha descrito que los síntomas negativos se presentan más en la esquizofrenia múltiple, tanto en los pacientes como en sus familiares de primer grado. Dado que los síntomas negativos tiene mayor asociación familiar, proponemos los mismos como posible endofenotipo en los estudios genéticos.

Como resultado novedoso del estudio encontramos la presencia de alteraciones perceptuales en la esquizofrenia múltiple tanto en pacientes como en sus familiares de primer grado, por lo que pensamos que estamos ante la presencia de un posible endofenotipo. Nótese que en nuestro estudio sólo podemos evaluar cuatro de los seis criterios descritos en la introducción. No podemos evaluar la especificidad porque sólo estudiamos la esquizofrenia y la heredabilidad en su concepto más estricto porque el diseño del estudio es familiar y no de gemelos o de adoptados. Sin embargo, con nuestro diseño sí podemos afirmar que las alteraciones perceptuales y los síntomas negativos tienen asociación familiar y que cosegregan con la enfermedad. La estabilidad de las alteraciones perceptuales fue mayor que la de los síntomas negativos, se demostró al no existir diferencias

en los pacientes psicóticos vs no psicóticos y por la presencia de estas alteraciones en los familiares de primer grado no enfermos. Sobre la estabilidad de los síntomas negativos se ha reportado en estudios longitudinales que estos síntomas se presentan desde el primer episodio y en el período prodrómico de la enfermedad y aunque es bastante estable en el tiempo empeoran en el episodio psicótico. En nuestro estudio los síntomas negativos aumentan en los casos psicóticos. La presencia de los síntomas en familiares de primer grado se toma también como elemento para considerar la estabilidad de estos síntomas.

Por esta razón, podemos decir que los síntomas negativos y las alteraciones perceptuales se comportan como endofenotipos. En estudios futuros debemos profundizar en la heredabilidad y la especificidad de las anomalías perceptuales, endofenotipo no descrito en la literatura hasta el momento.



CAPÍTULO 4. ENDOFENOTIPOS NEUROPSICOLÓGICOS



Introducción. Endofenotipos Neuropsicológicos.

Aún cuando Kraepelin y Bleuler describieron la esquizofrenia y consideraron la misma como un trastorno neuro-cognitivo, donde se conjugan diferentes signos y síntomas que, reflejan los efectos de un déficit cognitivo básico, no es hasta hace aproximadamente una década, que los estudios acerca del perfil cognitivo de los pacientes esquizofrénicos, comenzaron a desempeñar un rol importante en las investigaciones de esa enfermedad^{26,33,40,46,68,72,88}

Medición de los procesos cognitivos afectados en la esquizofrenia

La medición de estos déficits cognitivos supone un reto, dada la amplitud y diversidad de los procesos afectados: procesos atencionales, mnésicos, ejecutivos y de lenguaje^{58, 93,103}. Una manera de estudiar estos procesos es usando pruebas neuropsicológicas. Los estudios realizados utilizando baterías neuropsicológicas, muestran consenso en cuanto a los procesos cognitivos más afectados, pero no son concluyentes en cuanto a la estabilidad, especificidad, heredabilidad y replicabilidad de algunas de estas pruebas. Ello pudiese estar reflejando la heterogeneidad sintomatológica de la enfermedad en la actualidad.

Por esta razón, es necesario profundizar en estudios de este tipo, lo que permitiría, no sólo entender los síntomas de la esquizofrenia, sino su etiología, incluyendo las bases genéticas de la misma^{22,33,46,58,67,74,90}. No son muchos los estudios familiares en la literatura que incluyan las pruebas neuropsicológicas para evaluar la cognición de los pacientes y sus familiares. Por esta razón, el objetivo principal de este trabajo fue determinar si los

marcadores cognitivos, evaluados mediante las pruebas neuropsicológicas, cumplen con los primeros criterios, (asociación familiar), de los endofenotipos.

Resultados. Endofenotipos Neuropsicológicos.

Mini mental.

Nuestros resultados muestran que los tres grupos estudiados obtuvieron en la prueba puntuaciones por encima de 24, (medias: pacientes 25.7, familiares 26.7, controles 27.4), lo que demuestra que ninguno de los sujetos estudiados según la clasificación del Mini mental presentan deterioro global cognitivo. En el análisis realizado con el ANOVA los pacientes se diferenciaron de los familiares, ($p < 0.01$), y de los controles, ($p < 0.001$). Los familiares y los controles no se diferenciaron, ($p = 0.21$). En el análisis de las covariables, los efectos edad, ($p = 0.059$), y sexo, ($p = 0.62$), no fueron significativos, sin embargo los efectos escolaridad, ($p < 0.001$), y grupo, ($p < 0.002$) si lo fueron.

Trazado con hitos.

La prueba Trazado con Hitos, (TM), toma como resultado el tiempo de ejecución en la prueba. El análisis estadístico de este resultado demostró que los pacientes se diferencian de los controles, ($p < 0.02$). El grupo de los familiares no mostró diferencias con los pacientes, ($p = 0.52$), ni con los controles, ($p = 0.06$). En el análisis de las covariables, el efecto edad, ($p = 0.24$) no fue significativo, mientras que los efectos: grupo, ($p < 0.05$), escolaridad, ($p < 0.001$) y sexo, ($p < 0.01$) si lo fueron.

Amplitud de memoria.

Los resultados de la prueba neuropsicológica amplitud de memoria, (SPAN), muestran tanto en el SPAN ascendente, ($p=0.88$), como en el descendente, ($p=0.51$), que los grupos de pacientes y familiares tienen el mismo comportamiento y se diferencian de manera significativa del grupo control, ($p<0.001$ y $p<0.002$), respectivamente. Sin embargo cuando se incluye el análisis de las covariables no son significativos los efectos grupo, ($p=0.21$) y sexo, ($p=0.16$), y si los efectos escolaridad, ($p<0.01$), y edad, ($p<0.01$).

Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin. WCST.

Los resultados del WCST muestran que los grupos de pacientes y familiares presentan el mismo comportamiento y ambos grupos se diferencian de forma significativa de los controles en algunas de las variables estudiadas: número de intentos, ($p=0.22$), y, ($p<0.001$), ($p<0.01$), porcentaje de errores, ($p=0.28$), y ($p<0.003$), ($p<0.01$), y porcentaje de errores perseverativos, ($p=0.29$), y, ($p<0.01$), ($p<0.04$), respectivamente. Figura 8.

En estas variables el análisis de las covariables muestra que los efectos grupo, ($p<0.001$), edad, ($p=0.03$), y escolaridad, ($p<0.01$), fueron significativos y el efecto sexo, ($p=0.11$), no lo fue. En el resto de las variables estudiadas el efecto grupo no fue significativo, ($p=0.10$), al igual que los efectos sexo, ($p=0.96$), y edad, ($p=0.52$), el efecto escolaridad si fue significativo, ($p<0.04$).

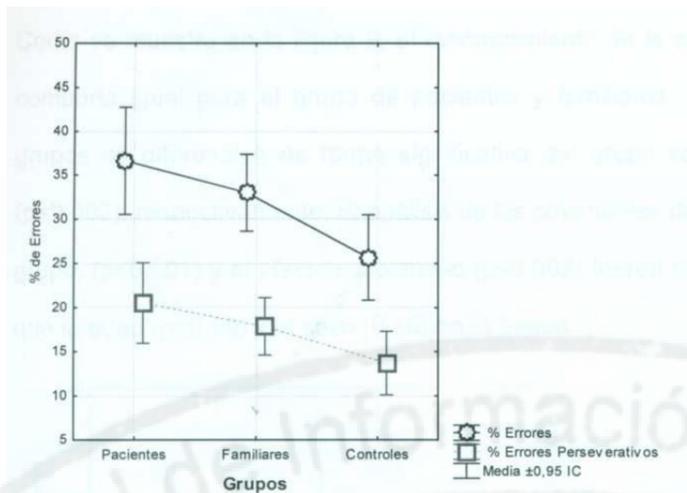


Figura 8. Comparación del porcentaje de errores y el porcentaje de errores perseverativos en la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin, (WCST), entre los grupos estudiados.

Reconocimiento emocional.

Los resultados del reconocimiento emocional muestran que los tres grupos estudiados lograron identificar todas las emociones con un porcentaje de acierto superior al 91%.

Podemos decir que los modelos expresaron las emociones de modo reconocible. Para el estudio se utilizaron los modelos de Ekman que han sido estandarizados en varias culturas. Las curvas de reconocimiento fueron muy similares, por tanto, existió un patrón de reconocimiento común entre las distintas emociones que se repitió en los grupos estudiados. La emoción que se reconoció mejor fue la alegría. Los porcentajes de aciertos se diferenciaron de forma significativa entre los pacientes y los controles en todas las emociones estudiadas, ($p < 0.009$).

Como se muestra en la figura 9, el reconocimiento de la emoción del miedo se comporta igual para el grupo de pacientes y familiares, ($p=0.6$), y estos dos grupos se diferencian de forma significativa del grupo control, ($p<0.0008$), y, ($p<0.002$), respectivamente. El análisis de las covariables demostró que el efecto grupo, ($p<0.001$) y el efecto escolaridad ($p<0.002$) fueron significativos, mientras que la edad ($p=0.09$) y el sexo ($p=0.18$) no lo fueron.

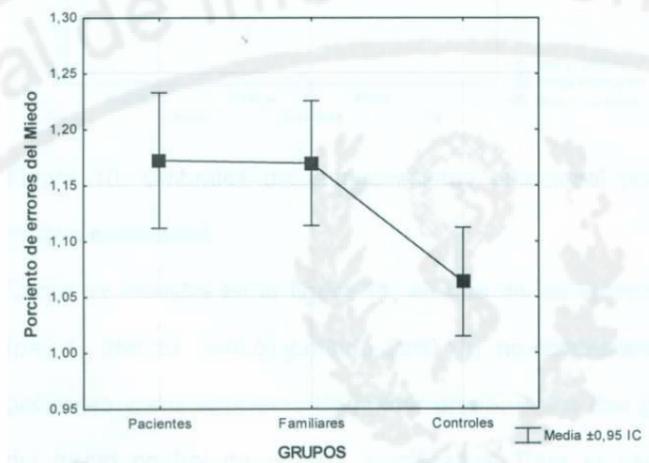


Figura 9. Comparación del porcentaje de errores para el reconocimiento del miedo entre los grupos estudiados.

En cuanto a los umbrales de reconocimiento, encontramos diferencias significativas entre los pacientes y los controles en todas las emociones estudiadas. En general, los umbrales de los pacientes fueron más altos que los otros grupos; y los tres grupos tuvieron la misma curva de reconocimiento emocional, siendo la alegría la emoción más rápida de identificar.

Figura 10.

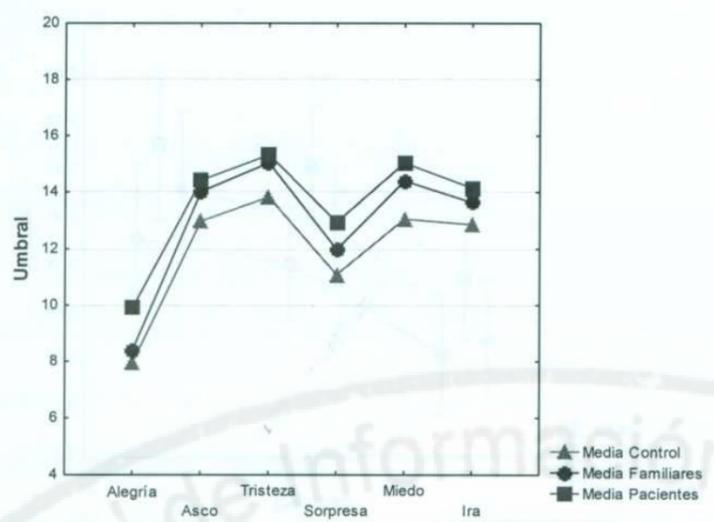


Figura 10. Umbrales de reconocimiento emocional por emoción en los tres grupos estudiados

Como se muestra en la figura 11, en tres de las emociones estudiadas: asco, ($p=0.4$), tristeza, ($p=0.6$) y miedo, ($p=0.19$), no encontramos diferencias entre los pacientes y sus familiares de primer grado. Estos dos grupos se diferenciaron del grupo control de manera significativa. Para el asco, ($p<0.004$), tristeza, ($p<0.007$), y miedo, ($p<0.0001$). La emoción ira no fue diferente entre pacientes y familiares, ($p=0.56$), pero los familiares no se diferenciaron de los controles ($p=0.19$), mientras que los pacientes si fueron diferentes de los controles, ($p<0.03$). En el análisis de las covariables los efectos grupo, ($p<0.001$) y edad, ($p<0.04$), fueron significativos mientras que la escolaridad, ($p=0.09$), y el sexo, ($p=0.48$), no lo fueron.

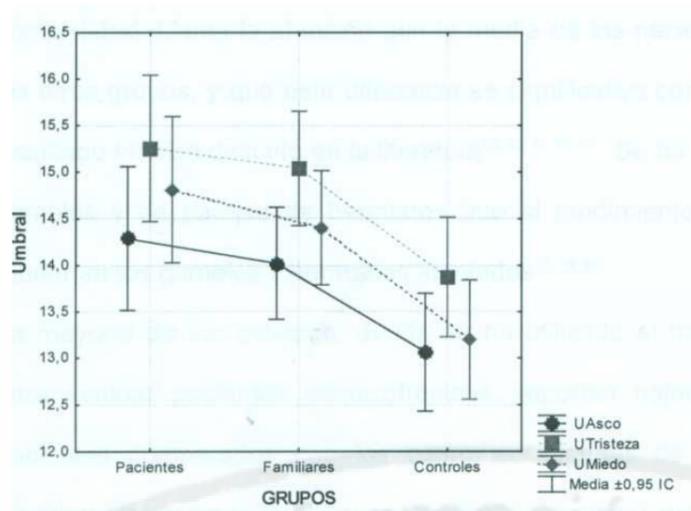


Figura 11. Comparación de los umbrales de reconocimiento emocional entre los grupos estudiados.

La mayoría de las pruebas evaluadas no presentaron diferencias (evaluadas con el test Tukey del ANOVA) en cuanto al estado del paciente (psicótico o no psicótico en el momento de la prueba), sólo mostró diferencias significativas la prueba neuropsicológica Mini mental, ($p < 0.0003$).

Discusión. Endofenotipos Neuropsicológicos.

La muestra estudiada pertenecía a la esquizofrenia múltiple, por lo que la misma tiene un alto componente genético relacionado con el fenotipo esquizofrenia.

El examen neuropsicológico Mini mental mostró que los tres grupos estudiados tienen calificaciones por encima de 24, por lo que podemos afirmar que no existe un deterioro cognitivo moderado o grave en la muestra, y que los sujetos estudiados están en condiciones de ejecutar otras tareas cognitivas de mayor

complejidad. Llama la atención que la media de los pacientes es menor que en los otros grupos, y que esta diferencia es significativa con el grupo control. Este resultado ha sido descrito en la literatura^{33,40,72,88,90} Se ha referido en estudios de gemelos y de parejas de hermanos que el rendimiento cognitivo general, es menor en los gemelos y hermanos afectados^{33,40,90}

La mayoría de los estudios, donde se ha utilizado el trazado con hitos, (TM), para evaluar pacientes esquizofrénicos, reportan bajos rendimientos de los pacientes comparados con los controles. Algunas de estas investigaciones reportan alteraciones también en familiares de primer grado^{72,93,103} En un meta- análisis actual sobre los posibles endofenotipos neuropsicológicos, se cita el TM como uno de los candidatos a tener en cuenta. Sin embargo, otros autores han reportado que los déficits del TM son adquiridos y no se transmiten genéticamente 72,88,103. Nuestros resultados se acercan más a este último reporte ya que los familiares no se diferenciaron de los controles.

Se ha descrito una alta heredabilidad de la prueba amplitud de memoria en sujetos normales^{68,74,88,90} En nuestros resultados los pacientes y familiares presentaron el mismo comportamiento y se diferenciaron significativamente de los controles pero este resultado estuvo influenciado por la escolaridad y la edad. Cuando se introducen estas covariables en el análisis estadístico el efecto grupo no es significativo. Por lo tanto podemos decir que en nuestra muestra el SPAN no se comportó como un buen candidato endofenotípico.

En la prueba neuropsicológica WCST, también los pacientes y familiares presentaron el mismo comportamiento y se diferenciaron de forma significativa

de los controles, este resultado se observó en las variables que se alteran más en la esquizofrenia^{29,39,58,68} Diversas investigaciones han interpretado los resultados del WCST en los pacientes (fundamentalmente los errores de perseveración), como consecuencia directa de la incapacidad de estos para hacer cambios comparativos rápidos entre los diferentes conceptos y adoptar distintas perspectivas sobre un concepto^{29,39,58,68} Otros autores explican el fracaso en el desempeño de esta tarea como defectos de abstracción y comprensión del problema^{29,39,58,68} La falta de flexibilidad cognitiva ha sido correlacionada en pacientes con una disfunción del lóbulo frontal^{29,39,58,68,69,39,58,68} Estudios de neuroimágenes funcionales, en pacientes realizando la prueba WCST, localizan la región prefrontal como fundamental para la realización de la misma^{29,39,58,68} Existen menos reportes de estudios en familiares de primer grado, estos no han sido del todo concluyentes, pensamos que por la gran heterogeneidad de las muestras estudiadas^{29,39,58,68,74,88} Los porcentajes de reconocimiento emocional correcto, en nuestra muestra control, (por encima del 90%), fueron semejantes a los obtenidos por otros autores que han evaluado el reconocimiento de expresiones faciales emocionales mediante estímulos estáticos (imágenes fijas). (Calder y cols.; 2003)^{34,35,45,89} Las emociones que se identifican mejor son la alegría y la sorpresa, y esto se comporta de la misma manera en nuestra muestra, a pesar de las diferencias de los estímulos. Por otra parte, al comparar los resultados de los controles de nuestra prueba, con otras que han medido umbrales de reconocimiento emocional, se alcanzaron comportamientos muy parecidos a los

de nuestro estudio. Los umbrales son más bajos para la alegría y más altos para el asco y la tristeza. Por tanto, podemos concluir que la prueba aplicada en esta fase del estudio resultó aceptable.

Los resultados del reconocimiento emocional, tanto en el porcentaje de aciertos como en los umbrales de reconocimiento, demuestran un peor rendimiento de los pacientes comparado con los controles y, como resultado importante a resaltar, encontramos que en tres emociones, (asco, miedo y tristeza), el umbral de los pacientes y familiares se comporta de la misma forma, al igual que la emoción miedo en el porcentaje de aciertos. Existen pocos estudios sobre las emociones en familiares de primer grado. Estos resultados hablan a favor de la posible utilidad del reconocimiento emocional como parte del perfil cognitivo en la esquizofrenia y su posible utilidad como endofenotipo.

La dificultad del reconocimiento emocional ha sido explicada por algunos autores como una dificultad perceptual y, por otros, como una incapacidad de estos pacientes para atribuir estados mentales a otras personas y a ellos mismos, dado por un déficit en la habilidad cognitiva de construir meta-representaciones ("Teoría de la Mente"), esta dificultad es también descrita en otras enfermedades como el autismo^{15,49,52,56,86}

El hecho de que la alegría no necesite un análisis configuracional más detallado de la cara, (dado porque la configuración de los labios es la característica fundamental para su reconocimiento), podría explicar que los esquizofrénicos obtienen mejores porcentajes de reconocimiento en esta emoción. Es de destacar que las tres emociones que se comportan iguales en los pacientes y los

familiares, son las que requieren más tiempo para ser procesadas, (en ellas interviene para el procesamiento, además de la boca, los ojos, las cejas, etc.).

En resumen, nuestros resultados demuestran que algunos marcadores cognitivos presentes en los pacientes esquizofrénicos se encuentran en sus familiares de primer grado que no presentan el fenotipo esquizofrénico ni el fenotipo “espectro esquizofrénico”, confirmando el criterio de asociación familiar. Estos marcadores además no cambian con el estado del paciente (psicótico vs.no psicótico), por lo que son estables. El cumplimiento de estos criterios para los endofenotipos nos hace pensar que estas características cognitivas pudieran estar relacionadas con las bases genéticas de la enfermedad.





CAPÍTULO 5. ENDOFENOTIPOS PSICOFISIOLÓGICOS

Introducción. Endofenotipos Psicofisiológicos.

Muchas técnicas han sido utilizadas para explorar los déficits cognitivos en la esquizofrenia, encontrándose dentro de éstas las descritas en los capítulos anteriores: escalas psicopatológicas dimensionales y pruebas neuropsicológicas. Estas técnicas se caracterizan por tomar mediciones de la conducta del sujeto, por lo que dependen mucho de factores subjetivos. Los estudios neurofisiológicos utilizan técnicas objetivas para evaluar el procesamiento de información en pacientes esquizofrénicos: las más utilizadas son los Potenciales Relacionados a Eventos, (PRE), y los Movimientos Oculares, (MO).

Potenciales relacionados a eventos.

Los potenciales relacionados a eventos, (PRE), son cambios en la actividad eléctrica espontánea del cerebro en relación con la presentación de un estímulo o la ejecución de una respuesta. Su origen proviene de la suma de los potenciales post-sinápticos de las neuronas piramidales, que se transmiten hasta el cuero cabelludo^{38,48,57,85} Los PRE constituyen un método no invasivo, que permite seguir los procesos cerebrales en tiempo real, por tanto, proporciona evidencias de las posibles bases neurales, que subyacen al procesamiento de la información. Consisten en deflexiones positivas y negativas llamadas componentes, cuya secuencia refleja los procesos neurales gatillados por el estímulo: procesamiento sensorial, evaluación del estímulo, decisión y respuesta. La latencia y amplitud de los componentes son utilizadas para medir el curso temporal y la magnitud de la activación, durante el procesamiento

cognitivo, mientras que su distribución de voltaje, sobre el cuero cabelludo, es utilizada para estimar el origen anatómico de estos procesos ^{38,48,57,85} En dependencia de la naturaleza del procesamiento que el sujeto brinde al estímulo, los componentes de los PRE pueden clasificarse como: Exógenos, cuando son sensibles a variaciones en las propiedades físicas del estímulo o Endógenos, cuando se modulan por el significado del mismo, (Donchin y cols. 1978 ^{38,48,57,85}).

Los componentes exógenos tienen latencias cortas o medias, (generalmente menores de 150 ms), que expresan su relación con etapas básicas, iniciales en el procesamiento de información y son muy replicables ^{38,48,57,85}.

Los PRE endógenos aparecen en latencias más tardías, debido a su vinculación con etapas complejas del procesamiento que sólo puede ocurrir en estadios posteriores al tratamiento físico primario del estímulo. Estos componentes preceden o suceden a determinados eventos significativos para el sujeto como: detección de señales, toma de decisiones u otros procesos cognitivos, (Hillyard y Picton,

1987) ^{38,48,57,85}.
P300 y N400

Se han descrito diferentes componentes endógenos relacionados con distintos aspectos del procesamiento de la información: entre ellos, los más conocidos, son la P300 y la N400.

La P300 es un componente positivo que aparece a los 300 ms. Fue descrita por Sutton y cols., en 1965. Se ha postulado que la P300 refleja el curso de

procesos estratégicos globales y básicos en el procesamiento de la información, por lo tanto, es un indicador del estado general de la dinámica cognitiva^{48,87,102} Roth y Cannon, en 1972, fueron los primeros en reportar una reducción de la amplitud de la P300 en pacientes esquizofrénicos comparados con sujetos normales. Desde entonces, se han realizado innumerables estudios por varios grupos de investigadores replicando este resultado. La reducción de la amplitud es más reportada que el aumento de la latencia^{22,26,40,48,87,102} La N400, descrita por Kutas y Hillyard, en 1984, es un componente negativo que aparece a los 400 ms^{14,57} Se postula que puede ser considerada como un indicador de la pre-activación contextual. Existen menos estudios de la N400 en esquizofrenia, casi todos reportan una disminución de la amplitud y un aumento de la latencia en los pacientes esquizofrénicos comparados con los controles^{14,33,40,57,68,74} Son menos los estudios realizados de estos PRE en familiares de primer grado, de pacientes esquizofrénicos. En estos, se han reportado alteraciones en familiares comparados con los controles, fundamentalmente en la P300.

Movimientos oculares.

El estudio de los Movimientos Oculares, (MO), se ha referido como un marcador biológico de rasgo y un posible endofenotipo en la esquizofrenia. Se han observado alteraciones en los movimientos de persecución y en los de sacudida. En los MO de persecución los pacientes tienen lentificada la iniciación y pierden velocidad durante el mantenimiento de los movimientos. Otra anomalía es la intrusión de sacudidas mayores de 5° durante los movimientos de persecución que los interrumpen. Desde que Holzman, (1974), describió estas características

de los MO en pacientes esquizofrénicos, se han realizado innumerables estudios, incluyendo, además de los pacientes, a familiares de primer grado y otras patologías del “espectro esquizofrénico”. Se describe que la disfunción se observa en el 50 al 80% de los pacientes, en un 40% de los familiares de primer grado y sólo en un 8% de la población general^{23,28,44,60,79,80} Estos resultados han sido bastante replicados, por lo que se considera un posible marcador de rasgo de la enfermedad^{23,28,44,60,79,80}

Las sacudidas también pueden ser anormales en los pacientes, sus latencias son más prolongadas y el movimiento es más disimétrico que en controles; hay un disturbio en la iniciación y ejecución de las sacudidas y distractibilidad en las antisacudidas, estas alteraciones han sido asociadas con atrofia frontal en la TAC^{23,28,44,60,79,80} También se ha reportado en pacientes esquizofrénicos un aumento del tiempo de fijación, con consiguiente menor número de fijaciones, en pruebas con figuras geométricas e ilustración de narraciones, similar a lo descrito en pacientes con lesiones frontales derechas^{23,28,44,60,79,80}

En este trabajo nos propusimos como objetivo estudiar, en una muestra de pacientes esquizofrénicos paranoides, sus familiares de primer grado y sujetos controles, las pruebas psicofisiológicas estudiadas por otros grupos de investigadores y la inclusión de un PRE menos estudiado en la esquizofrenia que consideramos pudiera estar alterado en pacientes y familiares por los resultados obtenidos en el estudio neuropsicológico de reconocimiento emocional.

Resultados. Endofenotipos Psicofisiológicos.

Movimientos Oculares.

No encontramos diferencias significativas entre los grupos estudiados en los movimientos oculares de sacudida, (MOS). En la figura 12, se muestran diferencias significativas en los movimientos oculares antisacudidas, (MOA), en cuanto a los errores antisacudidas y en los tres grupos estudiados. Los pacientes y sus familiares no se diferenciaron entre ellos, ($p= 0.52$), sin embargo, encontramos diferencias significativas entre los pacientes y controles, ($p<0.001$), y familiares y controles, ($p< 0.04$). En el análisis realizado de las covariables el efecto grupo fue significativo, ($p<0.02$), mientras que la edad, ($p=0.34$), la escolaridad, ($p=0.66$) y el sexo, ($p=0.11$), no lo fueron.

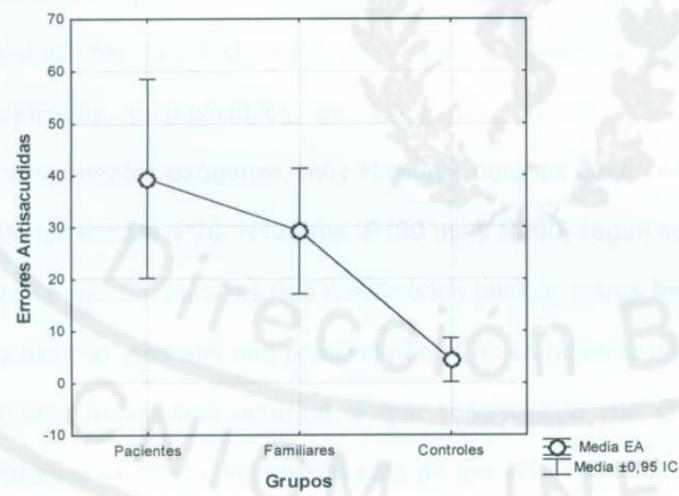


Figura 12. Comparación de los errores antisacudidas en los tres grupos estudiados.

Paradigma oddball de caras con expresiones emocionales

Conducta: Los tres grupos estudiados fueron capaces de detectar los estímulos blanco con gran precisión. En el análisis realizado de la conducta con el ANOVA no encontramos diferencias entre grupos, $F(2.46)=1.684$, $p=0.19$. Los controles obtuvieron un porcentaje de aciertos de 98,97 % y de falsas alarmas 0,231%, los familiares un porcentaje de aciertos del 94,67 %, (SD=6.99), y falsas alarmas 0,473%, (SD=0.610), y los pacientes un porcentaje de aciertos del 95,18 %, (SD=7.25) y falsas alarmas de 2,509%, (SD=6.119).

En la figura 13, se presentan los promedios de grupo, (grandes promedios), obtenidos para todas las condiciones de estimulación en los tres grupos estudiados. Los PRE, correspondientes a estas dos condiciones, aparecen bien definidos y replicables en todos los grupos. Se observan primero los componentes exógenos, muy similares para las cuatro condiciones del estímulo, denominados: P70, N120 ms, P180 ms y N260, según su polaridad y latencia. A continuación, para las tres condiciones blanco^ (caras femeninas neutras, miedo y alegría), aparece una positividad que no se observa para el estímulo estándar, (caras masculinas neutras), y que corresponde con el componente P300. La latencia de este componente está en los 370 - 550 ms, aproximadamente, y su distribución topográfica es centro parietal simétrica. Este componente P300 es de igual amplitud y latencia, independientemente de la expresión emocional. Sin embargo, se observa una disminución de la amplitud de la P300 para los pacientes y los familiares con relación a los controles. Esto se demostró

estadísticamente con un ANOVA de medidas repetidas. El efecto principal de grupo fue significativo, ($F(2,4148)=17,17$, $p < 0.000$), siendo los contrastes entre pacientes y controles, ($F(1,69)=22,61$, $p < 0.000$), entre familiares y controles, ($F(1,69)=22,9$, $p < 0.0001$), mientras que pacientes y familiares no fueron diferentes ($p=0.34$).

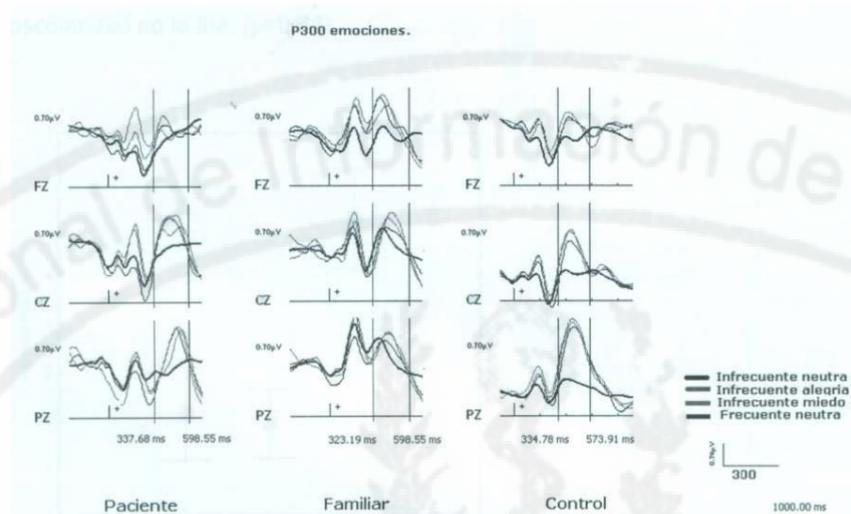


Figura 13. Promedios de grupo obtenidos en el paradigma oddball de caras con expresiones emocionales en las derivaciones Fz, Cz, Pz. La positividad está representada hacia arriba, (igual en el resto de las figuras de PRE). Los registros correspondientes a cada condición se representan en diferentes colores.

En la figura 14, se muestran las amplitudes en la ventana de tiempo donde se hizo el análisis, (entre 338 ms y 574 ms), por cada derivación y para cada condición. En ella, se observa claramente que la diferencia de amplitud entre registros frecuentes e infrecuentes es mucho mayor para los controles y que los familiares y pacientes tienen el mismo comportamiento. Los familiares se

diferenciaron en la latencia de forma significativa de los controles, ($p < 0.01$), sin embargo los pacientes no presentaron diferencias significativas con los familiares, ($p = 0.28$), ni con los controles, ($p = 0.45$).

El análisis de las covariables demostró que el efecto grupo es significativo, ($p < 0.004$), al igual que la edad, ($p < 0.01$), y el sexo, ($p < 0.01$), mientras que la escolaridad no lo fue, ($p = 0.63$).

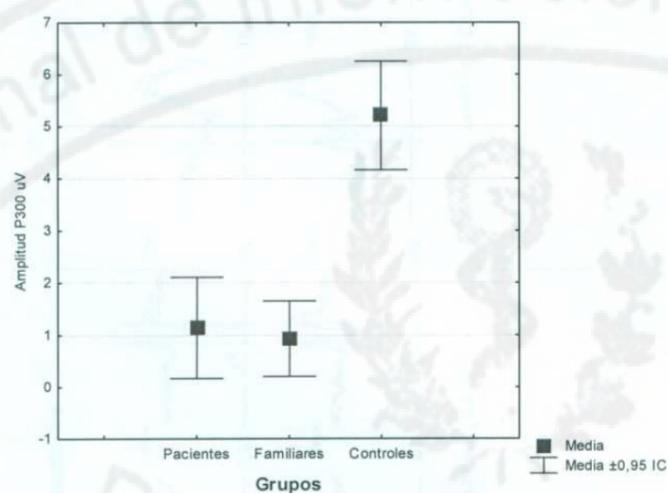


Figura 14. Comparación de las amplitudes del PRE P300 en los tres grupos estudiados para las derivaciones de la línea media.

N 170.

El contenido emocional del estímulo infrecuente produce una modulación de los componentes más tempranos del PRE, que se observa claramente en el grupo de sujetos controles, y en las derivaciones temporo-occipitales, (T5, T6, O1 y O2). Esta modulación consiste en un aumento de la amplitud del componente

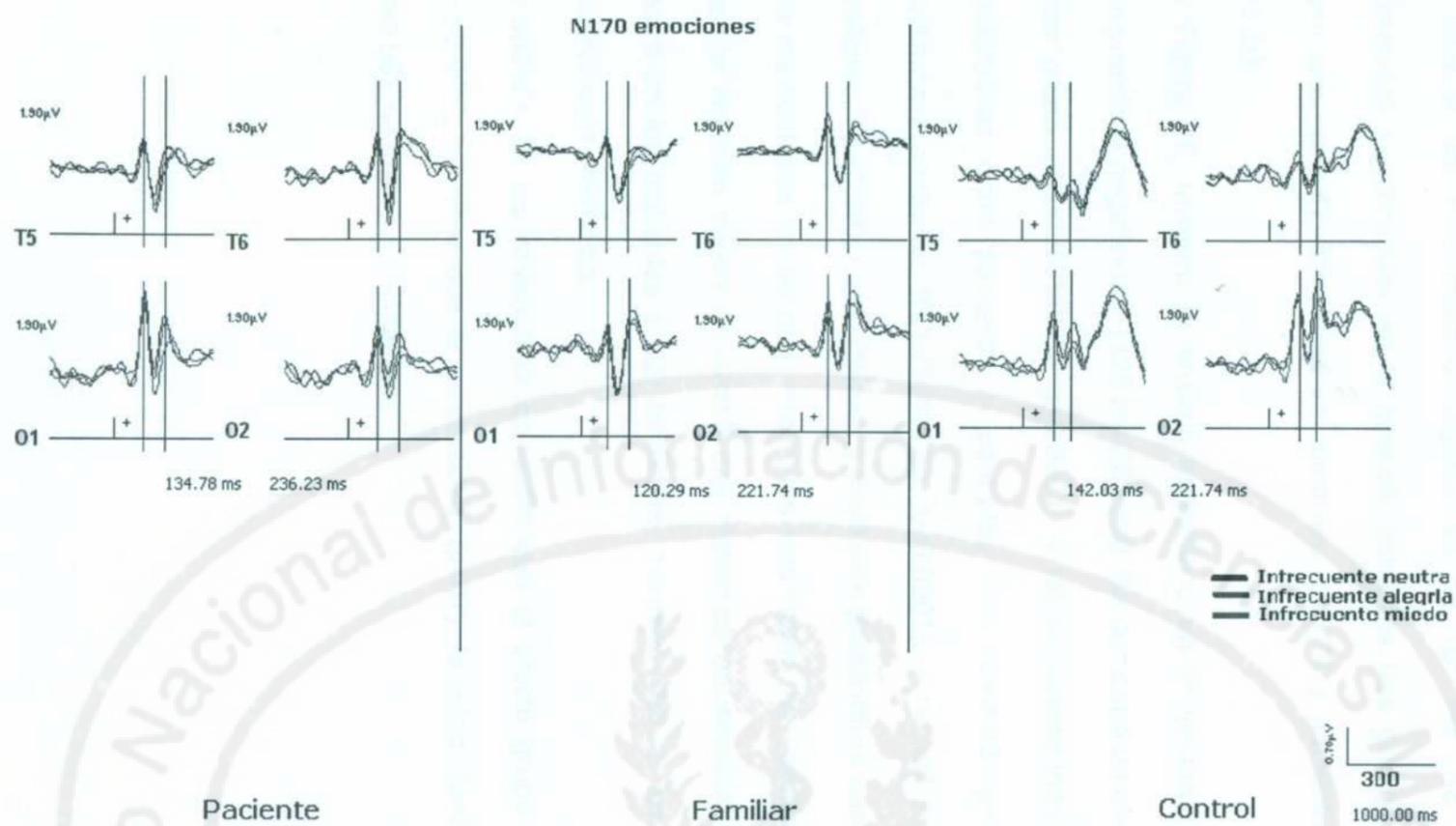


Figura 15. Promedios de grupo obtenidos en el paradigma oddball de caras con expresiones emocionales en las derivaciones (T5, T6 O1 y O2).

N170 para las caras con miedo y con alegría, en relación a las caras neutras. La figura 15, muestra los promedios de grupo obtenidos en el paradigma oddball de caras con expresiones emocionales en las derivaciones T5, T6, 01 y 02, donde la latencia del pico máximo negativo es de 165 ms. No se encontraron diferencias significativas en la latencia entre los tres grupos, (pacientes vs. Familiares, $p=0.47$, familiares vs. controles, $p=0.73$ y pacientes vs. controles, $p=0.30$).

La Figura 16, muestra el análisis estadístico en la ventana de tiempo que comprende la negatividad, (135 ms-222 ms). Se demostró un efecto principal del factor grupo, ($F(2,2057)=8.80$, $p<0.0001$), y los contrastes indicaron diferencias significativas entre pacientes y controles, ($F(1,70)=4.93$, $p<0.029$), y entre familiares y controles, ($F(1,70)=16.65$, $p<0.0001$), y no así entre pacientes y familiares, ($p=0.36$). Los pacientes y familiares presentaron una mayor amplitud que los controles en las tres emociones estudiadas. Se observó, además, que para la emoción miedo no existió una diferencia de amplitud con la emoción neutra en los pacientes y sus familiares, mientras que en los controles si se observó esta diferencia.

El análisis de las covariables demostró que el efecto grupo es significativo, ($p <0.001$), mientras que la escolaridad, ($p=0.07$), la edad, ($p=0.64$), y el sexo, ($p=0.06$), no fueron significativos.

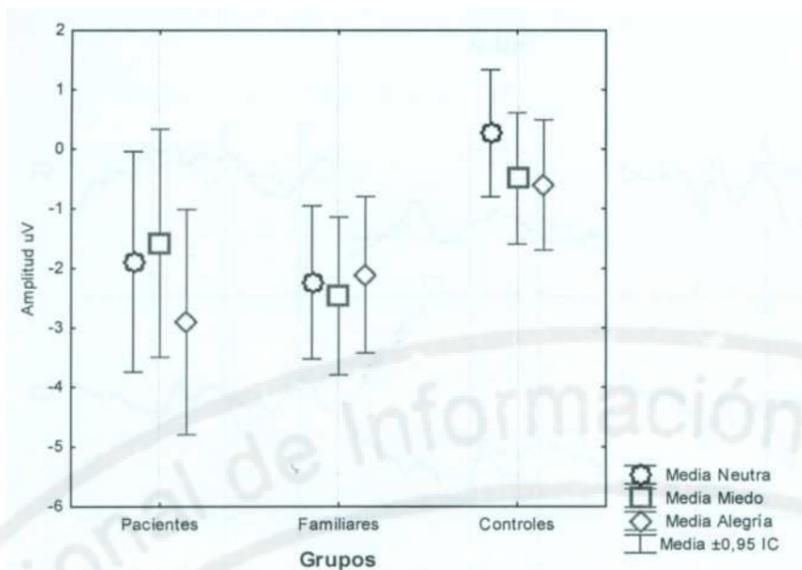


Figura 16. Comparación de las amplitudes del PRE N170 en los tres grupos estudiados.

Paradigma de procesamiento semántico.

Conducta: Los sujetos estudiados pudieron discriminar entre figuras congruentes e incongruentes. Para la medición de la sensibilidad de discriminación utilizamos la d' (Swets, 1964). Como puede observarse, los tres grupos estudiados alcanzaron valores altos de d' significativamente diferentes de cero, ($p < 0.0001$), pacientes, ($d' = 4.69$, $DE = 2.03$), familiares, ($d' = 3.54$, $DE = 1.43$), controles ($d' = 4.04$, $DE = 2.16$). Con los datos de la d' se realizó un ANOVA, y no encontramos diferencias significativas entre los tres grupos estudiados, (pacientes vs. controles, $p = 0.94$, pacientes vs. familiares, $p = 0.83$, y familiares vs. controles, $p = 0.77$).

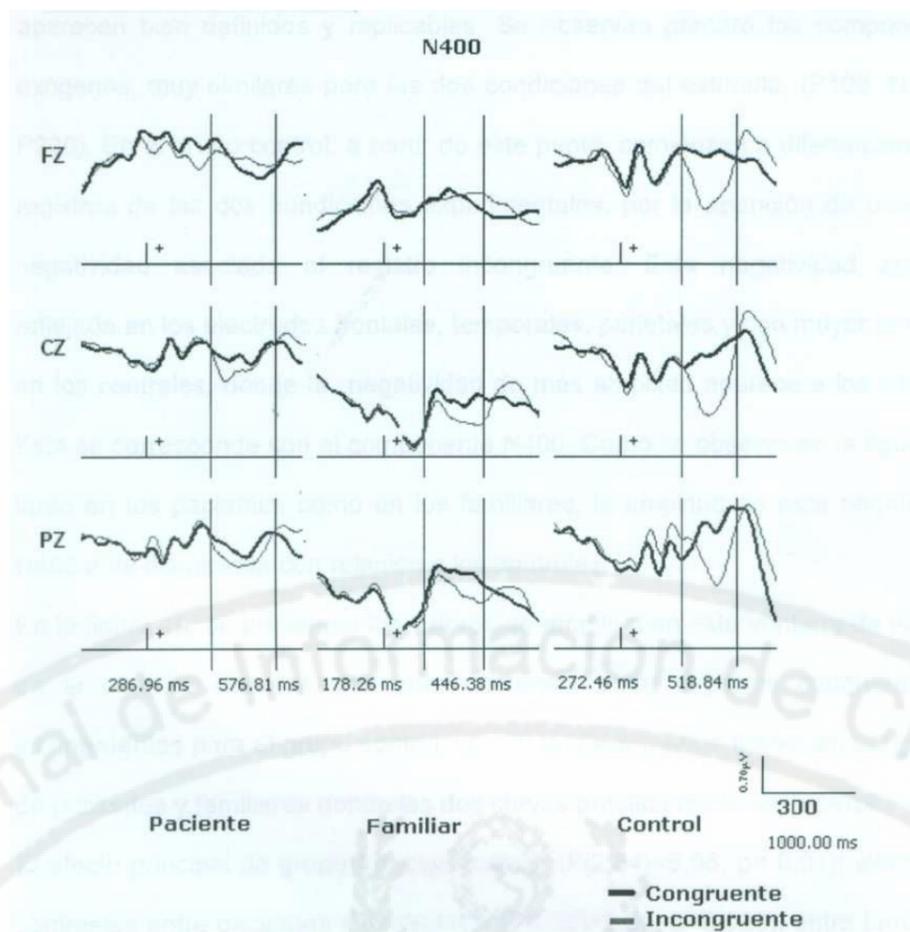


Figura 17. Promedios de grupo obtenidos en el paradigma de procesamiento semántico en las derivaciones Fz, Cz, Pz. La negatividad está representada hacia abajo, (igual en el resto de las figuras de PRE). Los registros, correspondientes a cada condición, se representan en diferentes colores.

En la figura 17, se presentan superpuestos los promedios de grupo, (grandes promedios), obtenidos para los estímulos congruentes e incongruentes, en los tres grupos estudiados.

Los PRE correspondientes a ambas condiciones

aparecen bien definidos y replicables. Se observan primero los componentes exógenos, muy similares para las dos condiciones del estímulo, (P100, N150 y P220). En el grupo control, a partir de este punto, comienzan a diferenciarse los registros de las dos condiciones experimentales, por la aparición de una gran negatividad asociada al registro incongruente. Esta negatividad aparece reflejada en los electrodos frontales, temporales, parietales y con mayor amplitud en los centrales, donde la negatividad de más amplitud aparece a los 410 ms. Esta se corresponde con el componente N400. Como se observa en la figura 17, tanto en los pacientes como en los familiares, la amplitud de esta negatividad N400 esta disminuida con relación a los controles.

En la figura 18, se presentan los valores de amplitud en esta ventana de tiempo, en la cual se observa una gran diferencia entre registros congruentes e incongruentes para el grupo control, la cual se hace mucho menor en los grupos de pacientes y familiares donde las dos curvas prácticamente se superponen.

El efecto principal de grupo fue significativo, ($F(2,34)=5,06$, $p < 0.01$); siendo los contrastes entre pacientes y controles, ($F(1,39)=5,20$, $p < 0.028$), entre familiares y controles ($F(1,39)=9,86$, $p < 0.003$), mientras que pacientes y familiares no fueron diferentes, ($p=0.57$).

En el análisis de covarianza el efecto grupo fue significativo, ($p < 0.002$), la escolaridad ($p=0.58$), la edad, ($p=0.58$), y el sexo, ($p=0.76$), no lo fueron.

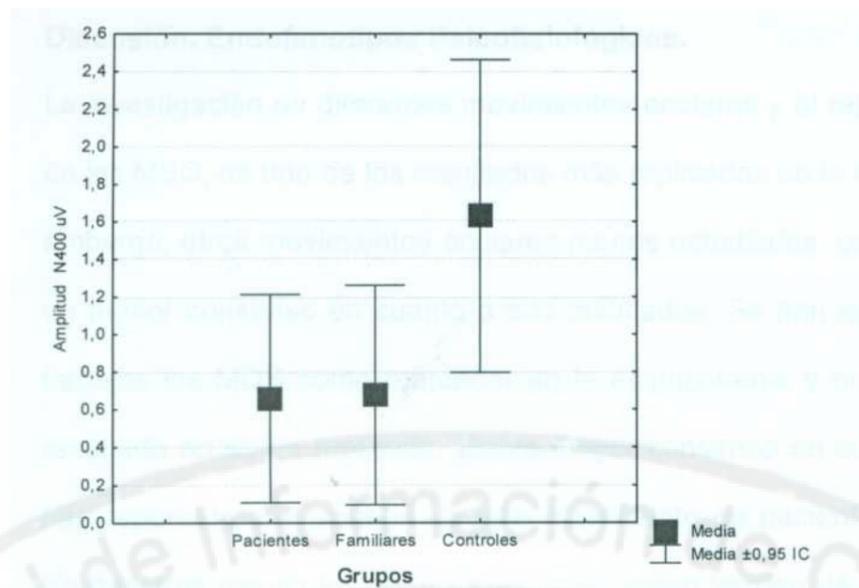


Figura 18. Comparación de las amplitudes del PRE N 400 en los tres grupos estudiados.

Correlaciones entre las variables estudiadas.

La P300 correlacionó con la sub-escala negativa de la PANSS, (0.49, $p < 0.006$). También se observaron correlaciones de los umbrales emocionales: (0.38, $p < 0.023$), con los errores antisacudidas de los movimientos oculares y con la N170 y la P300. Llama la atención que la emoción que más correlacionó con la N170 en las derivaciones T5, fue la tristeza (0.38, $p < 0.006$). Con la P300 correlacionó el umbral para la tristeza, (0.32, $p < 0.024$). La P300 correlacionó con la N170, (0.29, $p < 0.02$). Las alteraciones perceptuales medidas con la escala SIAPA no correlacionaron con ninguna de las variables estudiadas.

Las pruebas evaluadas no presentaron diferencias, (evaluadas con el test Tukey del ANOVA), en cuanto al estado del paciente, (psicótico o no psicótico en el momento de la prueba), sólo mostró diferencias significativas los MO de sacudidas, ($p < 0.01$).

Discusión. Endofenotipos Psicofisiológicos.

La investigación de diferentes movimientos oculares y el reporte de alteraciones en los MSO, es uno de los resultados más replicados en la enfermedad^{79,80,102} Sin embargo, otros movimientos oculares menos estudiados, como los MOS, tienen un menor consenso en cuanto a sus resultados. Se han reportado por algunos trabajos los MOS como marcador en la esquizofrenia y en otros estudios este resultado no se ha replicado. Existe mayor consenso en cuanto a los MOA. Se han reportado alteraciones de este movimiento en pacientes y familiares^{1744 60} En nuestros resultados encontramos asociación familiar de los MOA y no de los MOS. Se ha estudiado la heredabilidad de los MOA, en estudios de gemelos, encontrando una alta concordancia de los MOA en los gemelos idénticos. Se ha interpretado esta disfunción en la esquizofrenia como un reflejo de la disfunción pre-frontal en la enfermedad, una alteración de las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo, problemas del control inhibitorio y también con alteraciones a nivel de cerebelo. Se piensa que, los diferentes movimientos oculares, pudieran expresar diferentes expresiones de las mismas bases genéticas^{17,26,38,44,60,79,80,102}.

La P300 es sensible a procesos cognitivos que necesitan atención selectiva, procesamiento de la información y expectancia, y se ha reportado que se encuentra alterada en pacientes esquizofrénicos^{48,58,67,87,102} Nuestros resultados replican lo referido en otros estudios, donde se describe una reducción de la amplitud P300 en pacientes y familiares de primer grado, por lo que podemos decir que presenta asociación familiar, y que cumple con este criterio para ser endofenotipo. No encontramos aumento de la latencia en los pacientes y si en

los familiares de primer grado, comparado con los controles. El aumento de la latencia también ha sido reportado en otros estudios^{48,58,67,87,88,90,102}

Roth y Cannon, en 1972, fueron los primeros en reportar una reducción de la amplitud de la P300. Desde entonces, se han realizado innumerables estudios por varios grupos de investigadores replicando este resultado. La reducción de la amplitud es más reportada que el aumento de la latencia^{48,58,67,87,88,90,102,103}

Ford y cols., reportaron un moderado aumento de la amplitud de la P300 en pacientes esquizofrénicos, cuando estos mejoraban los síntomas psicóticos y en los períodos de remisión⁸⁷ Umbrich y cols., (1998), describieron que los antipsicóticos atípicos aumentan la amplitud de la P300¹⁰²

La reducción de la amplitud de la P300 no es patognomónica de la esquizofrenia, y se describe también en otras patologías psiquiátricas como el Trastorno Bipolar^{48,58,67,87,88,90,102} Se han realizado estudios de riesgo relativo de la P300 en la esquizofrenia, reportándose un riesgo relativo en familiares mayor de 5 que puede considerarse alto^{27,28}

El componente N170 que aparece por el tipo de estímulo empleado, (caras), sigue una morfología muy similar para los tres grupos donde la mayor negatividad aparece reflejada en las derivaciones T5, T6, O1 y O2 alrededor de los 170 ms^{9,43,85}

Se ha reportado una disminución de la amplitud de la N170 en pacientes esquizofrénicos, esto ha sido interpretado como una disfunción en las áreas cerebrales, que están relacionadas con el procesamiento temprano de las caras, sin embargo, no se han reportado estudios, hasta el momento, sobre el

comportamiento de este componente en familiares^{9,43,85} Llama la atención que los pacientes y los familiares tienen el mismo comportamiento y se diferencian de los controles. La presencia de esta disfunción en los familiares de primer grado pudiera constituir un posible endofenotipo.

El componente N400 se encuentra alterado en los pacientes y en los familiares en nuestro estudio. El aumento de amplitud se ha reportado con más frecuencia en los pacientes que en los familiares, ya que son menos los estudios en la literatura que incluyan también a los familiares^{14,57,58,68} El resultado de la N400 en los esquizofrénicos se ha interpretado como un déficit en el procesamiento. Otros autores han referido una ineficiente utilización del contexto^{14,57,58,68} El hecho de que este componente se encuentre también alterado en los familiares de primer grado, habla a favor de que se comporta como un candidato endofenotípico.

En resumen, podemos decir que, los candidatos psicofisiológicos estudiados MOA, P300, N170 y N400, presentaron asociación familiar, estabilidad y plausibilidad. Como resultado novedoso debemos destacar la presencia de alteraciones en el PRE N170 en familiares de primer grado, resultado este no reportado hasta el momento en la literatura.

Las correlaciones estudiadas demuestran que algunos marcadores cognitivos estudiados pudieran estar evaluando procesos cognitivos similares y, por lo tanto, estar relacionados con las mismas bases neurobiológicas de la enfermedad.



DISCUSIÓN GENERAL

Discusión General.

El resultado de esta tesis confirma la hipótesis de que las alteraciones cognitivas son primarias, estables y se presentan en los familiares de primer grado de los pacientes esquizofrénicos, demostrando además que algunos marcadores cognitivos estudiados se comportan como posibles endofenotipos.

De los criterios para evaluar un candidato como posible endofenotipo, (expuestos en la introducción), se pudieron evaluar en este trabajo la asociación familiar, la estabilidad y la plausibilidad en todos los candidatos estudiados y la cosegregación en los endofenotipos psicopatológicos.

La asociación familiar de los endofenotipos psicopatológicos, evaluados con escalas dimensionales, se confirmó estudiando la presencia de estos en los familiares de primer grado y calculando el riesgo relativo por grado de parentesco. Consideramos como resultado novedoso de este trabajo la asociación familiar de las anomalías perceptuales, por lo que se proponen como endofenotipos. No hemos encontrado en la literatura otros estudios evaluando las anomalías estudiadas con la escala SIAPA como posible endofenotipo. La especificidad de estas alteraciones no ha sido evaluada y será algo que debemos hacer en el futuro. Llama la atención que muchos de los marcadores cognitivos propuestos por otros autores no son específicos. Las enfermedades neuropsiquiátricas tienen una alta comorbilidad y como expusimos anteriormente, la "teoría del **continuum**" está en contra de la especificidad estricta, ya que, según este modelo, las mismas bases genéticas pudieran estar

relacionadas con fenotipos clínicos diferentes, y por lo tanto con sus endofenotipos^{36,41,59,61,69}

En la tabla 4, mostramos el comportamiento de los candidatos cognitivos evaluados en este trabajo. Además de las anomalías perceptuales, muestran asociación familiar los síntomas negativos, evidencia ya descrita en la literatura en estudios familiares y de gemelos⁶⁴⁶⁵ Las anomalías perceptuales y los síntomas negativos también cumplen el criterio de la cosegregación ya que se presentan con más intensidad en las familias múltiplex donde hay más esquizofrénicos y por lo tanto un mayor pool genético relacionado con el fenotipo clínico.

Tabla 4. Evaluación de los endofenotipos estudiados en este trabajo

Endofenotipos	Estabilidad	Asociación Familiar	Cosegregación	Plausabilidad
Positivos	-	-	-	+
Negativos	+	+	+	+
PGT	-	-	-	+
SIAPA	++	++	+	+
Mini Mental	-	-	0	+
TM	±	-	0	+
SPAN	±	-	0	+
WCST	+	+	0	+
Emociones	++	++	0	+
MO S	-	-	0	+
MOA	++	++	0	+
P300	++	++	0	+
N170	+	+	0	+
N400	++	+	0	+

Leyenda: ++ muy positivo. + positivo. - negativo. 0 no evaluado en este estudio.

En cuanto a los marcadores cognitivos neuropsicológicos estudiados, se confirmó lo reportado en la literatura respecto a la presencia de alteraciones en la prueba WCST en pacientes y familiares, demostrando asociación familiar. Por

otro lado, no encontramos igual comportamiento entre familiares y pacientes en otros marcadores cognitivos descritos como el SPAN, el TM y el Mini mental. Las alteraciones en el umbral de reconocimiento emocional también se presentaron en pacientes y familiares demostrando asociación familiar, por lo que debemos continuar trabajando en esta línea, para confirmar otros criterios de los endofenotipos.

En los estudios psicofisiológicos, el PRE P300, presentó en familiares y pacientes una disminución de la amplitud en comparación con los controles. Este resultado ha sido reportado en la literatura, se ha medido también el riesgo relativo de este potencial, observándose una alta heredabilidad. Sin embargo, la P300 no es específica de la esquizofrenia, se observa también alteraciones de este componente en los trastornos bipolares^{85,102} La N400, menos estudiada, es otro candidato donde debemos seguir trabajando, ya que se presentan alteraciones también en pacientes y familiares de primer grado. El hallazgo de la presencia de alteraciones en el PRE N170 en familiares de primer grado no ha sido descrito en la literatura, por lo que es otro candidato a tener en cuenta en el futuro.

Los resultados de los movimientos oculares confirman que son los MOA los que presentan asociación familiar. Estas alteraciones también se han descrito en pacientes con trastorno de personalidad esquizotípica, patología que se encuentra dentro del “espectro esquizofrénico”. En otros estudios se ha reportado, como en el nuestro la ausencia de alteraciones en los MOS en pacientes esquizofrénicos. Las alteraciones en los MOA se han vinculado con la

función fronto-estriatal de los movimientos oculares y es uno de los marcadores que se proponen en la literatura a considerar como endofenotipo^{26,44,79,80,88}

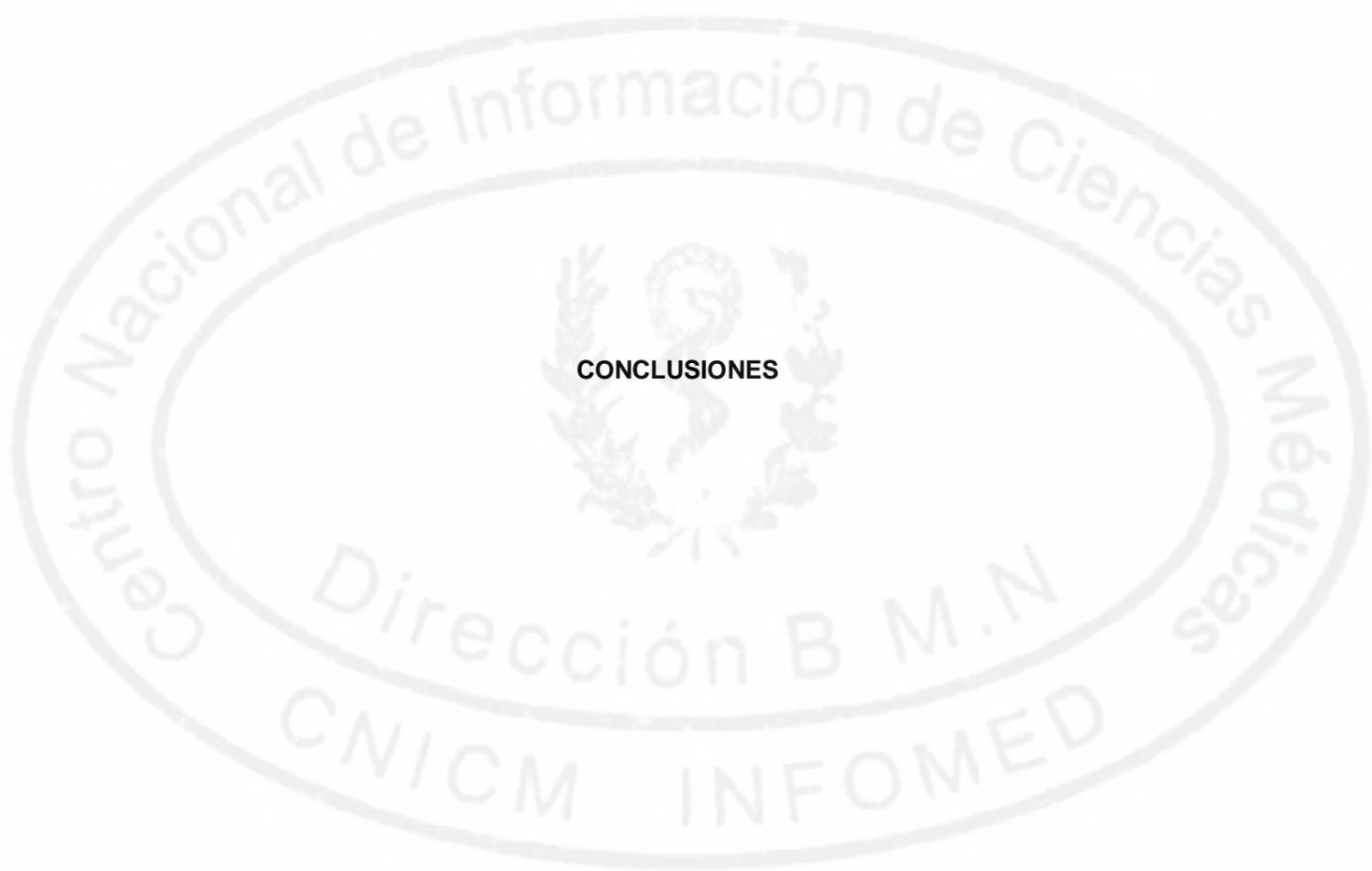
Como se observa en la tabla 4, no hemos realizado en este trabajo análisis de heredabilidad, (se realiza fundamentalmente en estudios de gemelos y de adopción), ni de especificidad, criterios, a tener en cuenta para futuros estudios.

A pesar de que en este trabajo estudiaron un total de 797 sujetos, (206 pacientes, 302 familiares de primer grado y 289 controles), en los estudios de neuropsicología y de psicofisiología se estudiaron sólo 246 y 74 sujetos, respectivamente, muestras que son insuficientes para realizar los cálculos de riesgo relativo de los marcadores cognitivos evaluados con esas herramientas.

Por lo tanto, en esta fase del estudio sólo tenemos las evidencias de que esos marcadores se presentan en los familiares de primer grado y se diferencian de los controles, (asociación familiar). Esta aproximación es el primer paso importante para proponer un candidato cognitivo como endofenotipo. Otro paso a tener en cuenta es el estudio de la cosegregación del endofenotipo en las familias y el estudio de la agregación familiar, buscando un posible modo de herencia, información fundamental para la búsqueda de genes, (ej. MSO, modelo autosómico dominante, ligamiento en el cromosoma 6). La plausibilidad de los endofenotipos estudiados es adecuada ya que miden diferentes procesos cognitivos que están relacionados con la enfermedad. Las correlaciones de las pruebas estudiadas nos da información sobre relaciones causales comunes, estos elementos se deben tener en cuenta para la búsqueda de endofenotipos y su asociación con el fenotipo clínico y el genotipo.

Nuestros resultados confirman que las alteraciones cognitivas en la enfermedad incluyen una variedad de procesos afectados, desde la capacidad de recibir información, (alteraciones perceptuales), hasta la capacidad de organizar y usar la información recibida, (memoria de trabajo, funciones ejecutivas). Dada la amplitud de los sistemas implicados, pensamos que deben estar afectados circuitos de distribución y no alteraciones de una sola área específica, teniendo un papel importante, como se ha referido en la literatura, las interrelaciones entre las regiones pre-frontales y otras regiones sub-corticales interconectadas⁶⁹

La evaluación de posibles endofenotipos cognitivos en la esquizofrenia permitirá, en un futuro, descomponer la esquizofrenia en dimensiones más específicas, que facilitarán el estudio de las bases neurobiológicas de la enfermedad, incluyendo la susceptibilidad genética.



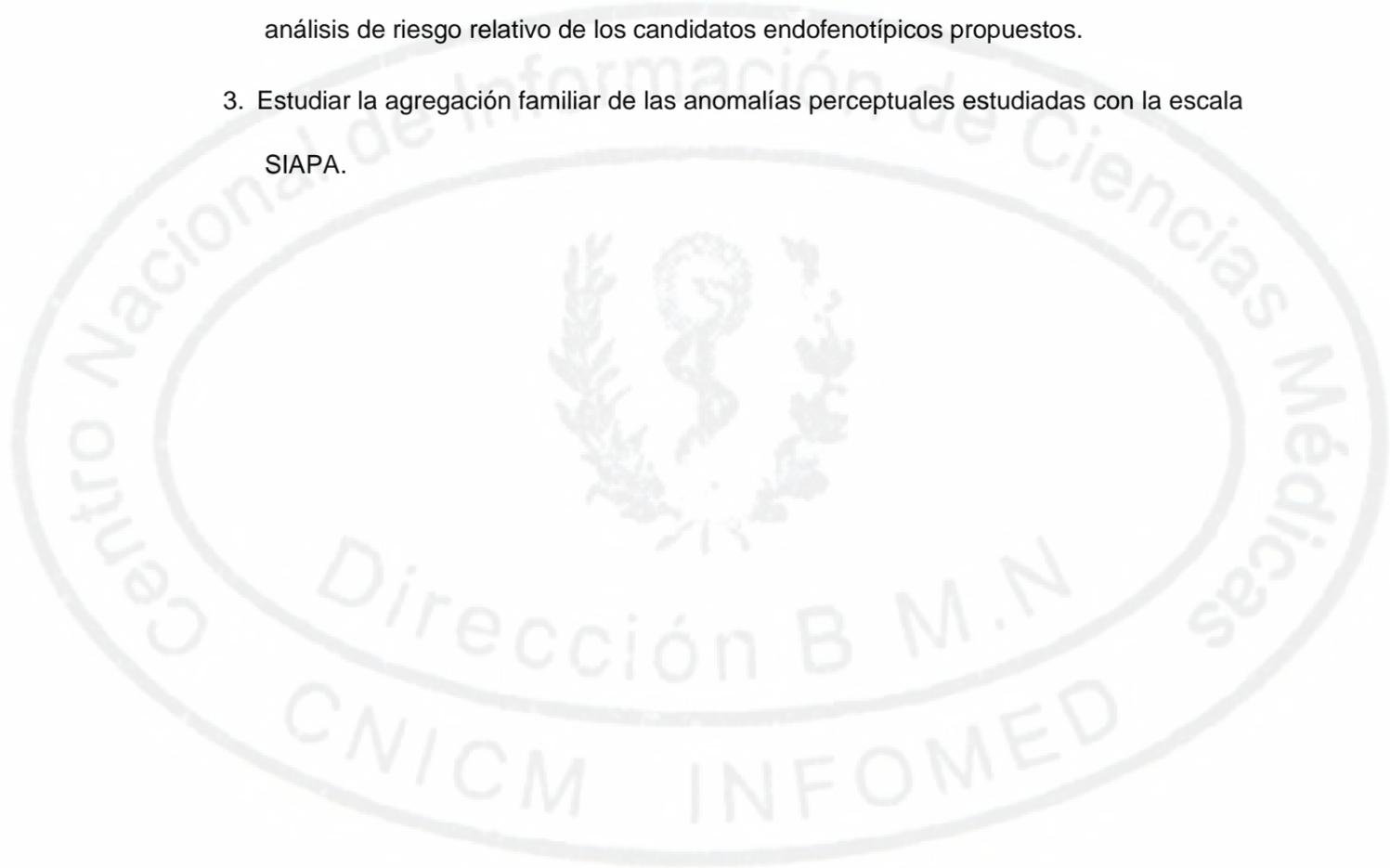
Conclusiones.

1. Los síntomas negativos explorados con la escala PANSS mostraron asociación familiar, cosegregación, estabilidad y plausibilidad, por lo que cumplen estos criterios para ser endofenotipo.
2. Las anomalías perceptuales exploradas con la escala SIAPA mostraron asociación familiar, cosegregación, mayor estabilidad que los síntomas negativos y plausibilidad, por lo que cumplen estos criterios para ser endofenotipo, resultado no descrito con anterioridad en la literatura.
3. El SPAN, TM y Mini metal no muestran asociación familiar, mientras que el WCST sí mostró asociación familiar, por lo que es el único de las pruebas neuropsicológicas clásicas que cumple este criterio para ser endofenotipo.
4. La prueba de reconocimiento emocional diseñada para el estudio, mostró asociación familiar, cumpliendo este criterio para ser endofenotipo.
5. Los potenciales P300, N170 y N400 muestran asociación familiar, cumpliendo este criterio para ser endofenotipo. En este trabajo se describe por primera vez el PRE N170 como endofenotipo en la esquizofrenia.



Recomendaciones.

1. Evaluar la heredabilidad y la especificidad de las alteraciones perceptuales estudiadas con la escala SIAPA.
2. Aumentar la muestra del estudio psicofisiológico y neuropsicológico para realizar un análisis de riesgo relativo de los candidatos endofenotípicos propuestos.
3. Estudiar la agregación familiar de las anomalías perceptuales estudiadas con la escala SIAPA.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias Bibliográficas.

1. Adolphs R. (2002). Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews. 1(1): 21-62.
2. Akira S, et al. (2002): Schizophrenia: Diverse Approaches to a Complex Disease. Science. 296(5568): 692-695.
3. American Psychiatric Association. (1994): DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 ed, American Psychiatric Association Washington, DC.
4. Andreasen NC. (1997): Improvement of negative symptoms: concepts, definition and assessment. International Clinical Psychopharmacology. 12(2): S7-S10.
5. Andreasen NC. (2000): Schizophrenia: The fundamental questions. Brain Research Reviews. 31: 106-112.
6. Azorin JM, *et al.* (2002): Schizophrenia: Two-Faced Meaning of Vulnerability. Am J of Medical Genetics. 114: 921-922.
7. Baron M, Gruen RS y Romo-Gruen JM. (1992): Positive and negative symptoms. Relation to familial transmission of schizophrenia. Br J Psychiatry Nov. 161: 610-614.
8. Beckmann H, *et al.* (2000): The genetic heterogeneity of "schizophrenia". World J Biol Psychiatry. 1(1): 35-41.
9. Betin S, *et al.* (2002): Accounts for N170 face-effect: a replay to Rossion, Curran, & Gauthier. Cognition. 85: 197-202.

10. Betin S, **et al.** (2002): Meaningful processing of meaningless stimuli: The influence of perceptual experience on early visual processing of faces. *Cognition*. 86: B1-B14.
- H.Bilder RM, **et al.** (2002): Neurocognitive correlates of the COMT Val 158 Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*.52: 701- 707.
12. Birchwood M. (2000): Early intervention and sustaining the management of vulnerability. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*.34: S181-S184.
13. Blackwood DH, **et al.** (2004): Clinical phenotypes associated with DISC1, a candidate gene for schizophrenia. *Neurotox Res*. 6(1): 35-41.
14. Bobes MA, **et al.** (1996): Semantic Matching of Pictures in Schizophrenia: A Cross-Cultural ERP Study. *Biol Psychiatry*. 40: 189-202.
15. Bolte S, **et al.** (2003): The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. *Psychol Med Jul*. 33(5): 907-915.
16. Boutros NN, **et al.** (1991): Replications extension of P50 findings in schizophrenia. *Clin Electroencephalogr*. 22: 40-45.
17. Bovet P, **et al.** (2002): Vulnerability to Schizophrenia: Relevance of Patients Subjective Experience for Empirical and Clinical Work. *Am J of Medical Genetics*. 114: 923-926.
18. Braff DL. (1993): Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 19: 233-259.

19. Bray NJ, **et al.** (2001): Searching for schizophrenia genes. Trends in Molecular Medicine. 7(4): 169-174.
20. Bunney WE, **et al.** (1999): Structure Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA). Schizophrenia Bulletin. 25(3): 577-592.
21. Carmel D, **et al.** (2002): Domain specificity versus expertise: factors influencing distinct processing of faces. Cognition. 83:1-29.
22. Chen WJ, **et al.** (2004): Sustained Attention Deficits in Nonpsychotic Relatives of Schizophrenic Patients: A Recurrence Risk Ratio Analysis. Biol Psychiatry. 55: 995-1000.
23. Chen Y, **et al.** (1999): Psychophysical isolation of a motion-processing deficit in schizophrenics and their relatives and association with impaired smooth pursuit. Psychology. 96: 4724-4729.
24. Clementz BA, **et al.** (1998): Poor P50 suppression among schizophrenics' patients and their first-degree biological relatives. Am J Psychiatry. 155: 1691-1694.
25. Cook EH. (2000): Genetics of psychiatric disorders: Where have we been and Where are we going? Am J Psychiatry. 157(7): 1039-1040.
26. Copolov D, **et al.** (2000): Biologic markers and schizophrenia. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 34: S108-S112.
27. De Geus EJ (2002): Introducing genetic psychophysiology. Biol Psychol. 61(1-2): 1-10.
28. Egan MF, **et al.** (2001) Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. Biol Psychiatry. 50: 98-107.

29. Everett J, **et al.** (2001): Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J Psychiatry Neurosci.* 26(2): 123- 130.
30. Fanous A, **et al.** (2001): Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives. *Arch Gen psychiatry.* 58: 669-673.
31. Fouldrin G, **et al.** (2001): Concordance of deficit and non-deficit subtypes in siblings affected with schizophrenia. *Psychiatry Research.* 102: 59-64.
32. Fuller TE. (2000): Familial and genetic mechanisms in schizophrenia. *Brain Research Reviews.* 31: 113-117.
33. Glahn DC, **et al.** (2003): Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 53(7): 624-626.
34. Goffaux V, **et al.** (2003): Spatial scale contribution to early visual differences between face and object processing. *Cognitive Brain Research.* 16(3): 416-424.
35. Goffaux V, **et al.** (2003): ERP evidence for task modulations on face perceptual processing at different spatial scales. *Cognitive Science* 27: 313-325.
36. Gottesman II, **et al.** (2001): Family and twin strategies as a head start in defining prodrome and endophenotypes for hypothetical early- interventions in schizophrenia. *Schizophr Res.* 51(1): 93-102.
37. Gottesman II, **et al.** (2003): The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry.* 160: 636-645.

38. Hales RE, **et al.** (2000): Tratado de Psiquiatría. DSM-IV. The American Psychiatric Press.
39. Hartman M, **et al.** (2002): Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: The role of working memory. Schizophrenia Research 51. 38-48.
40. Harvey PD, **et al.** (2003): Cognitive deficits in schizophrenia: early course and treatment. Clinical Neuroscience Research. 3: 17-22.
41. Hasler G, **et al.** (2004). Discovering endophenotypes for major depression. Neuropsychopharmacology. 29, 1665-1781.
42. Heinrichs RW, **et al.** (2004). Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants?. Neuroscience and biobehavioral reviews. 28: 379-394.
43. Herman MJ, **et al.** (2004). Early -stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 161: 5.
44. Holzman PS. (2000): Eye movements and the search for the essence of schizophrenia. Brain Research Reviews. 31: 350-356.
45. Hooker C y Sohee P. (2002): Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. Psychiatry Research. 112: 41- 50.
46. Hoti F, **et al.** (2004): Family-based clusters of cognitive test performance in familial schizophrenia. BMC Psychiatry. 4: 20.

47. Hwu HG, **et al.** (1997): Concordance of positive and negative symptoms in coaffected sib-pairs with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 74: 1-6.
48. Jeon YW, **et al.** (2003): Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*. 40(5): 684-701.
49. Johnston PJ, **et al.** (2001): A generalized deficit can account for problems in facial emotion recognition in schizophrenia. *Biological Psychology*. 58: 203-227.
50. Karayiorgou M. (2001): Genetic aspects of schizophrenia. *Clinical Neuroscience Research*. 1: 158-163.
51. Kay S, **et al.** (1990): Positive and Negative Syndrome Scale. Spanish Adaptation. *J Nerv Ment Dis*. 178: 510-517.
52. Kee KS, **et al.** (1998): Perception of emotion and neurocognitive functioning in schizophrenia: what's the link? *Psychiatry Research*. 81: 57- 65.
53. Kelemen O, **et al.** (2004). No evidence for impaired "theory of mind" in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta psychiatr scand*. 110: 146-149.
54. Keri S, **et al.** (2004): Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 110(2): 83.

55. Kirkpatrick B, **et al.** (2000): Family characteristics of deficit and non deficit schizophrenia in the Roscommon family study. *Schizophrenia Research*. 45: 57-64.
56. Kohler CG, et al. (2003): Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry*. 160: 1768-1774.
57. Kumar N, **et al.** (2004): Semantics and N400: insight for schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 29(2): 89-98.
58. Kuperberg G, **et al.** (2000): Schizophrenia and cognitive function. Elsevier Science. *Curren in Neurobiology*. 10: 205-210.
59. Lawrence E, **et al.** (1999): Elementary Phenotypes in the Neurobiological and Genetic Study of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 46: 8-18.
60. Lee K, **et al.** (2000): Eye movement dysfunction as a biological marker of risk for schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 34: S91-S100.
61. Lenzemweger MF. (1999): Schizophrenia: refining the phenotype, resolving endophenotypes. *Behav Res Ther*. 37(3): 281-295.
62. Lynn ED. (2000): Critical Overviews of current approaches to genetic mechanisms in schizophrenia research. *Brain Research Reviews*. 31: 187- 192.
63. Maire W, **et al.** (1998): Molecular genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 11: 19-25.
64. Malaspina D, **et al.** (1998): Psychobiological Heterogeneity of Familial and Sporadic Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 43: 489-496.

65. Malaspina D, **et al.** (2000): Relation of Familial Schizophrenia to Negative Symptoms But Not to the Deficit Syndrome. *Am Psychiatry*. 157: 994- 1003.
66. Mandal MK, **et al.** (1999): Generality and specificity of emotion-recognition deficit in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Psychiatry Research*. 87: 39-46.
67. McCarley RW, **et al.** (1999): Cognitive Dysfunction in schizophrenia: unifying basic research and clinical aspects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroci*. 249(4): IV/69-IV/82.
68. McDermid SA, **et al.** (2002): Schizophrenia and memory impairment: evidence for a neurocognitive subtype. *Psychiatry Research*. 113: 93-105.
69. McDonald C. (2000). Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Rev*. 31(2-3):130-137.
70. McNeil TF, **et al.** (2000): Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Research Reviews*. 31: 166-178.
71. Ming T. Tsuang, **et al.** (2001). Genes, environment and schizophrenia. *British journal of psychiatry*. 178:40, 18-24.
72. Michie PT, **et al.** (2000): Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 34: S74-S85.
73. Mimics K, **et al.** (2001): Genes and subtypes of schizophrenia. *Trends in Molecular Medicine*. 8: 104-109.

74. Myles-Worsley M, **et al.** (2002): Spatial working memory deficits in schizophrenia patients and their first degree relatives from Palau, Micronesia. *Am J Med Genet.* 114(6): 609-615.
75. Myles-Worsley M. (2002): P50 sensory gating in multiplex schizophrenia families from a Pacific island isolate. *Am J Psychiatry.* 159(12): 2007- 2012.
76. Organización Mundial de la Salud. (1993). *Trastornos Mentales y del Comportamiento. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10^{ma} edición (CIE-10).* Ed. Meditor Madrid.
77. Organización Mundial de la Salud (2001): *Informe Anual de Salud. La Salud Mental en el Mundo.* OMS. Ginebra.
78. O'Donovan MC, **et al.** (1999): Candidate-gene association studies of schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 65: 587-592.
79. O'Driscoll GA, **et al.** (1998): Antisaccades and Smooth Pursuit Eye Tracking and Schizotypy. *Arch Gen psychiatry.* 55: 837-843
80. O'Driscoll GA, **et al.** (1999): Neural correlates of eye tracking deficits in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 56:1127-1134.
81. Owen MJ. (2001): New genes linked to schizophrenia. *Molecular psychiatry* 6(9): 443-445.
82. Owen MJ. (2000): Molecular genetic studies of schizophrenia. *Brain Research Reviews.* 31: 179-186.

83. Phillips ML. (2003): Understanding the neurobiology of emotion perception: implications for psychiatry. *British Journal of Psychiatry*. 182:190-192.
84. Ross DE, et al. (2000): Sibling correlation of deficit Syndrome in the Irish study of high-density schizophrenia families. *Am J Psychiatry*. 157: 1071- 1076.
85. Rossion B, **et al.** (2002): A defense of the subordinate-level expertise account for the N170 component. *Cognition*. 85: 189-196.
86. Rossion B, **et al.** (2002): Spatio-temporal localization of the face inversion effect: an event-related potentials study. *Biological Psychology*. 50: 173- 189.
87. Salisbury DF, **et al.** (1999): P300 Topography Differs in Schizophrenia and Manic Psychosis. *Biol Psychiatry*. 45: 98-106.
88. Sarfati Y, **et al.** (2002): Could Cognitive Vulnerability Identify High-Risk Subjects for Schizophrenia? *Am J of Medical Genetics*. 114: 893-897.
89. Shaw RJ, **et al.** (1999): The relationship between affect expression and affect recognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 37: 245-250.
90. Silver H, **et al.** (2003): Working Memory Deficit as a Core Neuropsychological Dysfunction in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 160: 1809-1816.
91. Silver H, **et al.** (2002): Perception of happy and sad facial expressions in chronic schizophrenia: Evidence for two evaluative systems. *Schizophrenia Research*. 55: 171-177.

92. Sobin C, **et al.** (2001): Early, no-psychotic deviant behavior in schizophrenia: a possible endophenotypic marker for genetic studies. *Psychiatric Research*. 101: 101-113.
93. Steinhauer SR, **et al.** (1995): Cognitive Psychophysiological Indicators of Vulnerability in Relatives of Schizophrenic Patients. Chapter 5 in: Miller, GA (Ed.), *The Behavioral High-Risk Strategy in Psychopathology*. New York: Springer-Verlag, pp. 158-180.
94. Stoltenberg SF, **et al.** (2000): Recent progress in psychiatric genetics- some hope but no hype. *Human Molecular Genetics*. 9(6): 927-935.
95. Streit M, **et al.** (2001): EEG-correlates of facial affect recognition and categorization of blurred faces in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophrenia Research*. 49: 145-155.
96. Sweet LH, **et al.** (1998): Dissociation of affect recognition and mood state from blunting in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 81: 301-308.
97. Tienari P, **et al.** (2004): Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. *British Journal of Psychiatry*. 184: 216- 222.
98. Tsuang MT, **et al.** (2000): Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. *AM J Psychiatry*. 157:7.
99. Vázquez- Barquero JL, **et al.** (1992): Report on the Spanish Translation of the SCAN, Schedules and Glossary. Informe a la Organización Mundial de la Salud. Unidad de Investigación en Psiquiatría Social de Cantabria, Santander.

100. Waldo MC, **et al.** (2000): Familial transmission of risk factor in the first-degree relatives of schizophrenic people. *Biol Psychiatry*. 47: 231 - 239.
101. Weinberger DR, **et al.** (2001): Prefrontal Neurons and genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 50: 825-844.
102. Weinberger DR and Hirsch SR (2004) Schizophrenia. Editorial AstraZeneca. CNS.
103. Winterer G, **et al.** (2003) P300 and genetic risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. Vol 60, 1158.
104. Yi DJ, **et al.** (2004): Neural fate of ignored stimuli: dissociable effects of perceptual and working memory load. *Nature Neuroscience*. 7(9): 992-996.

