

CARACTERIZACIÓN DE CANDIDATOS A ENDOFENOTIPO NEUROCOGNITIVO PARA LA ESQUIZOFRENIA.

ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Centro de Neurociencias de Cuba.

AUTOR PRINCIPAL: Raúl Mendoza Quiñones¹

OTROS AUTORES: Antonio Caballero Moreno², Lídice Galán García¹, Mitchell Valdés Sosa¹, Eduardo Martínez Montés¹

COLABORADORES: Mabel Ferias Rodríguez¹, Lilian Leyva Medrano¹, Yanely Acosta¹ y Yan Víctor Suarez Pellet³

OTRAS ENTIDADES PARTICIPANTES:

1. Centro de Neurociencias de Cuba (CNC). Habana, Cuba.
2. Servicio de Psiquiatría "Galigarcía". Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, Habana, Cuba.
3. Centro de Salud Mental de la Habana.

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA:

Raúl Mendoza Quiñones.

Centro de Neurociencias de Cuba, Apdo 11600, La Habana, Cuba.

Tel. 2087100,

Email: raul@cneuro.edu.cu

RESUMEN:

Antecedentes:

La esquizofrenia es una enfermedad compleja multifactorial y es el resultado de la combinación, por un lado, de la acción de varios genes y por el otro, de procesos epigenéticos y factores ambientales durante el desarrollo del sistema nervioso. La identificación de los genes causales con las técnicas moleculares clásicas no ha sido posible debido a la utilización del fenotipo clásico "esquizofrenia". La búsqueda de marcadores neurobiológicos asociados a la vulnerabilidad genética para desarrollar la enfermedad conocidos como endofenotipos, parecer una de las estrategias más apropiadas para la identificación de los genes causales de la enfermedad.

Una parte de los resultados que se presentan, en este trabajo, fue objeto de premio a nivel provincial en el Premio Anual de Salud 2011. En aquella ocasión el objetivo principal fue determinar la eficacia de la quetiapina, como

neuroléptico de segunda generación, para el tratamiento del déficit neurocognitivo característico de estos pacientes.

En el presente trabajo se describe **el diseño de un estudio de familias con esquizofrenia familiar y se evaluaron los criterios para identificar endofenotipos** para dos candidatos: el Funcionamiento Ejecutivo (FE) y el Reconocimiento Emocional (RE) con caras dinámicas. En particular, se propone analizar los criterios de asociación familiar, la independencia a los síntomas clínicos y la heredabilidad en un estudio de 374 sujetos divididos en 93 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia según los criterios del DSM IV, 167 familiares.

Resultados: Los resultados demostraron que el FE tiene asociación familiar, es independiente del estado clínico y es heredable por tanto cumple con los criterios para ser endofenotipo. Por otra parte, el RE no cumplió con los criterios de independencia al estado clínico ni con el criterio de heredabilidad por tanto su utilidad como endofenotipo para la esquizofrenia no es demostrable.

Entre los aportes científicos principales se destaca la identificación de un nuevo endofenotipo que permitirá la identificación de nuevos genes involucrados en la etiología de la enfermedad. Constituye una investigación que defiende la búsqueda de biomarcadores cuantitativos que son el reflejo directo de las alteraciones neurobiológicas de la enfermedad en familias cubanas con alta predisposición genética para la enfermedad, lo cual permitió identificar poblaciones con alto riesgo de enfermar. Adicionalmente, el conocimiento que se incorpora sobre las características de las familias con múltiples individuos afectados por la enfermedad permite establecer estrategias de pesquisaje de individuos en riesgos y con ello la introducción de terapias de rehabilitación cognitiva que permitan una mejor integración a la sociedad.

Los principales resultados de este conjunto de investigaciones forman parte de una tesis doctoral y 3 tesis de maestría. Se han divulgado en 5 revistas científicas: una nacional (Hospital Psiquiátrico de la Habana) y 4 revistas internacionales de prestigio en esta temática (*European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (FI: 2,8), *Psychiatry Research* (FI: 2,4) y dos en *Schizophrenia Research* (FI: 3,7). Por último, los resultados se han presentado en 14 eventos nacionales e internacionales.

COMUNICACIÓN CORTA DEL RESULTADO

Introducción

La epidemiología genética, a partir de los estudios familiares, de gemelos y de adopción, ha aportado evidencias consistentes acerca del componente genético que tiene la esquizofrenia. Sin embargo, los genes involucrados no se han identificado en su totalidad en los estudios moleculares. Esto se debe, entre otras causas, al empleo del fenotipo clásico "esquizofrenia" donde se utiliza criterios diagnósticos categóricos centrados en las manifestaciones clínicas y no en los factores etiológicos tales como los genéticos.

En la actualidad hay numerosos investigadores que proponen la identificación de anomalías biológicas o biomarcadores cuantificables más relacionados con los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad llamados endofenotipos con la finalidad de facilitar la identificación de los genes causales de la enfermedad. Acorde a las evidencias que se conocen de la

literatura, el Funcionamiento ejecutivo (FE) y el Reconocimiento emocional (RE) con caras dinámicas están alterados en la esquizofrenia y constituyen biomarcadores cuantificables que pudieran ser candidatos a endofenotipos. Para identificarlos como endofenotipos estos biomarcadores deben cumplir con los siguientes criterios: debe ser a) son heredables; b) son independientes de la condición clínica, asociados a la enfermedad y no responden al tratamiento farmacológico; c) pueden aparecer en los familiares de primer grado no enfermos (asociación familiar).

El trabajo se dividió en tres capítulos para cada uno de los criterios estudiados. Los resultados de esta investigación están encaminados a evaluar estos criterios en los candidatos propuestos. El FE será evaluado mediante la prueba de Trazado con Hitos y el RE con un test dinámico para mostrar las emociones básicas de manera continua.

Principales resultados:

1. Capítulo de Asociación familiar

Se observó peor desempeño de la prueba Trazados con hitos en el grupo de los pacientes y sus familiares de primer grado no enfermos con respecto a los controles. Se reportó un tamaño del efecto alto ($p < 0.001$; $d = 0.80$); "d" de Cohen

$= 0.80$) al comparar familiares y controles lo cual no había sido reportado por la literatura. En cuanto al rendimiento del RE con caras dinámicas. El grupo de pacientes mostró diferencias con respecto al grupo control para las emociones básicas. Sin embargo, sólo se reportó diferencias para el reconocimiento del miedo ($p < 0.021$; $d = 0.67$) entre familiares y controles. Por tanto, ambos candidatos cumplen con el criterio de asociación familiar. Estos resultados sugieren que el déficit en el FE y RE del miedo podrían ser reflejo de la expresividad variable de los síntomas clínicos de la enfermedad producto de la interacción de los genes causales y por tanto, indican mayor predisposición genética para la enfermedad. (ver tabla No. 1)

Tabla 1. Estimación del tamaño del efecto ("d" de Cohen) para la comparación del rendimiento de las pruebas trazados con hitos y de reconocimiento emocional con caras dinámicas entre familiares y controles

| | Familiares | Controles | p | D |
|-------------|---------------------|---------------------|--------------|-------------|
| TH A | 4.27 (± 0.47) | 4.07 (± 0.42) | 0.806 | 0.47 |
| TH B | 5.23 (± 0.60) | 4.78 (± 0.52) | 0.001 | 0.86 |
| TH B-A | 0.96 (± 0.45) | 0.71 (± 0.37) | 0.003 | 0.67 |
| TH B/A | 1.22 (± 0.11) | 1.17 (± 0.09) | 0.004 | 0.55 |
| RE-Alegría | 8.15(± 2.39) | 8.07(± 1.60) | 0.939 | 0.05 |
| RE-Asco | 13.40(± 2.51) | 12.31(± 2.03) | 0.085 | 0.40 |
| RE-Tristeza | 13.86(± 2.53) | 13.32(± 2.87) | 0.846 | 0.18 |
| RE-Miedo | 13.91(± 2.91) | 12.34(± 2.31) | 0.021 | 0.67 |

| | | | | |
|--------|--------------|--------------|-------|------|
| RE-Ira | 13.86(±2.53) | 13.32(±2.87) | 0.846 | 0.18 |
|--------|--------------|--------------|-------|------|

TH: Trazado con Hitos

RE: Reconocimiento emocional

2. Capítulo de independencia al estado clínico

Se realizó un estudio longitudinal para evaluar la eficacia de la quetiapina para el tratamiento de las alteraciones cognitivas en una muestra de 34 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios diagnósticos del DSM-IV. Luego de tres meses de tratamiento, se encontró que los pacientes presentaron mayor rendimiento en las tareas de trazados con hitos y en el reconocimiento del miedo y la ira con respecto a la fase previa al empleo de la quetiapina. Sin embargo, la comparación con un grupo de controles pareados en edad, sexo y escolaridad mostró diferencias significativas para ambos grupos para el rendimiento del trazado con hitos lo que sugiere falta de normalización para la prueba y por tanto, el efecto inmediato de la quetiapina pudiera no reflejar de manera acertada una mejoría substancial en el déficit del FE. Para la prueba de RE con caras dinámicas, no se encontró diferencias entre pacientes y controles para las emociones básicas, lo que sugiere posible dependencia del RE al empleo de neurolépticos.

3. Capítulo de estimación de la heredabilidad

La estimación de la heredabilidad en una muestra de pacientes y sus familiares de primer grado que provenían de familias con ES familiar mostró estimados significativos para la tarea de trazados con hitos. Para la prueba de reconocimiento emocional con caras dinámicas no se encontró estimados significativos de heredabilidad para ninguna de las emociones básicas. No obstante, el reconocimiento del miedo mostró el valor más alto de heredabilidad ($h^2 = 0.17$).

Estos resultados sugieren Capítulo de independencia al estado clínico que el FE es heredable y no hay evidencias para el RE con caras dinámicas. Los estimados, aunque significativos, son bajos lo que surgieron que también existen factores no genéticos, tantos ambientales como epigenéticos, que influyen en la variabilidad de la ejecución de las pruebas en los familiares. (ver tabla No. 2)

Tabla 2. Valores de los estimados de heredabilidad para el funcionamiento ejecutivo y el reconocimiento de las emociones con caras dinámicas

| Emociones | h^2 | p | h^{2*} | p |
|------------|-------|-------|----------|--------------|
| TH A | 0.000 | 0.500 | 0.015 | 0.445 |
| TH B | 0.105 | 0.168 | 0.136 | 0.110 |
| TH B-A | 0.192 | 0.041 | 0.220 | 0.025 |
| TH B/A | 0.212 | 0.019 | 0.242 | 0.010 |
| RE-Alegría | 0.00 | 0.500 | 0.03 | 0.407 |
| RE-Asco | 0.05 | 0.300 | 0.06 | 0.337 |

| | | | | |
|-------------|------|-------|------|-------|
| RE-Tristeza | 0.13 | 0.205 | 0.13 | 0.191 |
| RE-Miedo | 0.16 | 0.124 | 0.17 | 0.114 |
| RE-Ira | 0.01 | 0.455 | 0.00 | 0.500 |

*valor ajustado con edad, sexo y diagnóstico

TH: Trazado con Hitos

RE: Reconocimiento emocional

En resumen, se puede concluir que el FE medido con la prueba de trazado con hitos cumplió con el criterio de asociación familiar, es independiente de la condición clínica y es heredable, por lo que puede constituir un endofenotipo para la enfermedad.

Por otra parte, el RE con caras dinámicas cumplió con el criterio de asociación familiar para la emoción de miedo, puede modificarse con el tratamiento farmacológico por lo que no es independiente a la condición clínica y no es heredable. Por tanto, no cumple con los requisitos para ser un endofenotipo para la enfermedad.

Novedad científica del trabajo:

1. En el presente trabajo se realizó un estudio familiar con la estrategia de utilizar familias con esquizofrenia familiar que denotan alta carga de predisposición genética para la enfermedad y por tanto aumenta el número útiles de sujetos a estudiar. No obstante, se utilizó el tamaño del efecto como recurso estadístico que permite estimar la potencia del estudio para detectar las diferencias en el rendimiento entre los familiares no enfermos y los controles.
2. En el presente trabajo se encontró que las alteraciones cognitivas tales como el déficit en el funcionamiento ejecutivo no sólo está presente en los individuos enfermos sino también en sus familiares de primer grado con un tamaño del efecto mayor a lo reportado previamente en la literatura. La posibilidad de estudiar la frecuencia de alteraciones en el funcionamiento ejecutivo entre los miembros de una familia aumenta las probabilidades de detectar individuos en riesgos a padecer la enfermedad y conllevaría a tomar medidas preventivas en la comunidad más eficaces para evitar la enfermedad.
3. La heredabilidad para el funcionamiento ejecutivo, aunque fue significativa resultó ser baja, lo cual indica que el ambiente tiene un papel importante en la variabilidad de la expresión del funcionamiento ejecutivo entre los familiares. Su empleo como endofenotipo permitiría estimar, en estudios longitudinales, el grado de asociación de factores prenatales y perinatales tales como: la exposición al virus influenza durante el primer trimestre del embarazo, la desnutrición materna o la asfixia perinatal para la prevención de factores de riesgo.

Conclusión de la fundamentación:

La aplicación de estos conocimientos permitiría la identificación de individuos

con alta predisposición genética a enfermar y por tanto constituye una alternativa válida para la prevención de la enfermedad en nuestra población. Desde el punto de vista científico, disponer de biomarcadores que sean reflejo directo de las interacciones entre los genes causales, permitiría no sólo la identificación de estos, sino que contribuiría a esclarecer los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad.

Por otra parte, el resultado de este trabajo contribuye al diseño de nuevas baterías de pruebas neuropsicológicas de fácil manejo para mejorar los diagnósticos en la práctica médica de psiquiatría. Además, aporta nuevas evidencias del beneficio clínico de los neurolépticos de segunda generación como la quetiapina para el tratamiento de algunas alteraciones cognitivas presentes en los pacientes con esquizofrenia. Por último, estos resultados apoyan la necesidad de identificar y controlar posibles factores no genéticos o ambientales que modifican la probabilidad de enfermar en poblaciones en riesgo, información relevante para los sistemas de prevención en la atención primaria de nuestra población.

Impacto científico y social:

El impacto social del presente trabajo radica en la posibilidad ofrecer a las entidades y organismos estatales nuevas de estrategias de manejo y seguimiento en la comunidad de los individuos con alta predisposición genética a desarrollar la esquizofrenia. El conocimiento que se incorpora sobre las características de las familias con múltiples individuos afectados por la enfermedad permite una mejor atención de estos y con ello la introducción de terapias de rehabilitación cognitiva que permitan una mejor integración a la sociedad.

Como parte de la investigación un grupo de pacientes tuvieron acceso al tratamiento con quetiapina, un neuroléptico de segunda generación deficitario en el país en el momento de la investigación.

Por último, con los resultados obtenidos se aportó nuevos conocimientos desde la perspectiva de las Neurociencias al desarrollo de la práctica médica en Psiquiatría en nuestro país.