

Evaluación de las Anomalías Perceptuales en pacientes esquizofrénicos y sus familiares de primer grado.

Raúl Mendoza Quiñones, Migdyrai Martín Reyes, Thais Díaz de Villalvilla Ramón

Departamento de Cognitiva. Centro de Neurociencias de Cuba, Centro Nacional de Investigaciones Científica

Recibido: 1 de noviembre del 2002

Aceptado: 20 de diciembre del 2002

Palabras clave: Anomalías perceptuales, filtraje sensorial, esquizofrenia, SIAPA

Key words: Perceptual Anomalies, sensory gating, schizophrenia, SIAPA

RESUMEN: Dentro de las estrategias para el estudio genético de la esquizofrenia, está la búsqueda de marcadores biológicos de rasgos, o fenotipos cuantitativos. Estos podrían indicar la existencia de alteraciones en los familiares de los probandos que no están enfermos, pero que comparten la predisposición genética a la esquizofrenia. Entre los más conocidos tenemos a la supresión de la onda P50 como marcador del filtraje sensorial que se encuentra alterado en los enfermos y en sus familiares de primer grado. Por otra parte, la disfunción en el proceso de filtraje sensorial es un fenómeno real en la esquizofrenia que provoca en los pacientes dificultad para la concentración ante los estímulos externos, un aumento en la conciencia de los ruidos de fondo y un aumento en la percepción del color y la luz. Bunney y colaboradores en 1999 desarrollaron una escala para medir las anomalías perceptuales diferentes de las alucinaciones, "Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies" (SIAPA), donde se exploran síntomas de alteración sensoriperceptual tales como la hipersensibilidad, inundación y atención selectiva a estímulos externos "reales". En el presente trabajo, se les aplicó la escala a 31 pacientes esquizofrénicos, 57 familiares de 1er grado y a 79 sujetos normales que no tuvieran antecedentes de enfermedades psiquiátricas en sus familias para determinar la prevalencia de las anomalías perceptuales. Para determinar la posible asociación de las anomalías perceptuales con el funcionamiento clínico de los pacientes se aplicó la escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) a los pacientes esquizofrénicos y a los familiares de primer grado el grupo preguntas que exploran la sintomatología negativa. Se encontró un mayor porcentaje de alteraciones auditivas y visuales en los pacientes y en los familiares de primer grado con respecto al grupo control. No hubo diferencia significativa en la prevalencia de anomalías perceptuales en los familiares con respecto a los probandos. Las alteraciones perceptuales en pacientes y familiares pudiera servir como marcadores de rasgos para futuros estudios genéticos de asociación y ligamientos de genes.

ABSTRACT: According to the strategy for the genetic studies of Schizophrenia, there is the search of biological markers or quantitative phenotypes. These phenotypes could indicate the existence of alterations in probands's relatives, which are not sick, but share the genetic predisposition

to the schizophrenia. The suppression of wave P50 as a sensory gating marker is among these well known indicators which is altered in sick people and in their first degree relatives. The dysfunction in gating and filtering sensory stimuli underlines the abnormalities of perception, striking increase in awareness of background and a perceived increase in the intensity of color and light. Bunney et al. developed a scale in order to measure the perceptual anomalies as distinct from the hallucinations: "Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA); where the symptoms of disturbance like hypersensitivity, flooding and selective attention to external stimuli are explored. This scale was applied to 31 schizophrenic patients, 57 first-degree relatives of schizophrenic people and 79 normal controls with no history psychiatric illness in their families in order to determine the prevalence of perceptual anomalies. To determine the possible association between perceptual anomalies and clinical symptoms the PANSS scale (Positive and Negative Syndrome Scale) was assessed in patients and their relatives. A greater percent of auditive and visual disturbances was found in patients and first degree relatives respect to control

group. Schizophrenic patients and their first-degree relatives groups showed no difference in the prevalence of auditory and visual anomalies. The presence of perceptual anomalies in patients and relatives could be used as biological markers for future genetic studies.

INTRODUCCIÓN

La evidencia de la contribución genética en la esquizofrenia parte de los estudios de gemelos, de los estudios de adopción y los estudios de familias¹. En este último tipo de estudio se ha demostrado sistemáticamente un riesgo mórbido elevado para la esquizofrenia en los parientes de primer grado de los probandos, en comparación con la población general². Sin embargo, en la etiopatogenia de la esquizofrenia se piensa que estén involucrados más de un gen (herencia poligénica). La tarea de buscar genes implicados es complicada, por ser la esquizofrenia una enfermedad "compleja", ya que no tiene un patrón de herencia claramente delimitado, carece de homogeneidad etiológica, y no cuenta con fenotipos bien definidos o estables³.

Dentro de las estrategias para el estudio genético de la esquizofrenia, está la búsqueda de marcadores biológicos de rasgos, o fenotipos cuantitativos. Estos podrían indicar la existencia de alteraciones en los familiares de los probandos que no están enfermos, pero que comparten la predisposición genética a la esquizofrenia. Estos pueden ser de dos tipos: los fenotipos clínicos y los fenotipos subclínicos o endofenotipos². Los primeros son los clínicamente aparentes; de ellos están elevados en los familiares de los probandos esquizofrénicos los siguientes: los síntomas negativos tales como la alogia, abulia, anhedonia y embotamiento afectivo⁴. La exploración de los síntomas positivos y negativos se realiza mediante la escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)⁵. Los síntomas negativos se asocian a una mala evolución de la enfermedad y peor rendimiento en las funciones cognitivas en los enfermos. La presencia de estos en

los familiares sugiere una vulnerabilidad o predisposición genética a desarrollar la enfermedad².

Entre los fenotipos subclínicos o endofenotipos que son frecuentes en los familiares de los probandos están los trastornos en el pensamiento medidos con el Inventario multifásico de personalidad de Minnesota⁶; alteración del seguimiento ocular lento⁷ y trastornos de la atención medidos con la tarea de ejecución continua⁸. En la búsqueda de nuevos marcadores biológicos Waldo y colaboradores utilizaron potenciales evocados auditivos de latencia corta (P50) como marcador de la filtración sensorial, es decir la capacidad de eliminar los estímulos irrelevantes. Este proceso fisiológico se encuentra afectado en los esquizofrénicos y explica en parte la desorganización conductual que encontramos en esta enfermedad. Ellos encontraron alteración de la P50 en los familiares no enfermos de los pacientes esquizofrénicos con respecto a la población normal y que estos defectos son heredables⁹. Se demostró también que este defecto se encuentra ligado a un locus cerca al cromosoma 15q13-14 en familias con esquizofrenia, locus en el cual se localiza el gen para la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico.¹⁰ Aunque la alteración de la P50 en familias de esquizofrénicos, así como su heredabilidad, han sido replicados en varios estudios hay dudas de que este indicador neurofisiológico realmente refleje un déficit en filtraje sensorial.¹¹

Por otra parte, la disfunción en el proceso de filtraje sensorial es un fenómeno real en la esquizofrenia que provoca en los pacientes dificultad para la concentración ante los estímulos externos, un aumento en la conciencia de los ruidos de fondo y un aumento en la percepción del color y la luz.¹² Bunney y colaboradores desarrollaron una escala para medir estas anomalías perceptuales diferentes de las alucinaciones, "Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies" (SIAPA),¹³ donde se exploran síntomas de alteración sensorial tales como la hipersensibilidad, inundación (McGhie y Chapman conceptua-

lizaron la inundación como la entrada no diferenciada de datos sensoriales¹⁴ y la atención selectiva a estímulos externos "reales". Con esta escala encontraron más anomalías perceptuales fundamentalmente de tipo visual y auditivo en los pacientes esquizofrénicos con respecto a los sujetos normales¹³. Precisamente usando la escala SIAPA, Jin y colaboradores demuestran que los déficits en el filtraje sensorial medidos psicológicamente no coinciden con el defecto de la P50 en los enfermos. Partiendo de las evidencias anteriores, si la P50 y el SIAPA miden procesos distintos, entonces quizás cada uno de ellos dependen de genes distintos. Por otra parte, Smith y colaboradores encontraron que los niveles altos de nicotina en esquizofrénicos fumadores no sólo estabilizaban la P50 sino que reducían los síntomas negativos por lo que sugieren un posible mecanismo común para ambos hallazgos¹⁵.

No existen reportes en la literatura de la aplicación de la escala SIAPA en los familiares de los pacientes esquizofrénicos. La presencia de anomalías perceptuales en los familiares nos indicaría la existencia de una contribución genética a estos síntomas, que pudieran usarse como marcadores biológicos en la esquizofrenia.

El objetivo del presente trabajo es evaluar las alteraciones sensoriales en familiares de primer grado de los pacientes esquizofrénicos como posibles fenotipos cuantitativos, a partir de la aplicación de las escalas SIAPA y PANSS para el abordaje de los estudios genéticos de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 31 pacientes esquizofrénicos y a 57 familiares de 1er grado (padres, hermanos e hijos de los probandos). Como controles negativos, se escogieron a 79 sujetos normales que no tuvieran antecedentes de enfermedades psiquiátricas personales ni familiares. El diagnóstico de Esquizofrenia se confirmó según los criterios diagnósticos del DSM-IV (Diag-

U=363.0, p=0.30 en los familiares de 1er grado y U=123.0, p=0.55 en el grupo control).

No hubo diferencias en las frecuencias de anomalías perceptuales entre hombres y mujeres en el grupo de los pacientes (U=97.0, p=0.36), resultado similar se obtiene en el grupo de los familiares (U=299.5, p=0.63).

En nuestro estudio, el 32.2% de los casos de Esquizofrenia tenían un patrón de herencia autosómico dominante, el 13 % y el 54.8 % correspondieron a los tipos de herencia autosómica recesiva e indeterminada, respectivamente. Mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, no se reportaron diferencias en las modalidades auditivas y visuales según el modo de herencia (H=2.79, df=2, p=0.25 y H=0.91, df=2, p=0.63 respectivamente). Se ha reportado una mayor incidencia de casos con un patrón de herencia autosómico dominante en aquellos pacientes con alteración de la onda P50 como resultado de un déficit en el filtraje sensor-perceptual.¹⁷

los familiares de primer grado de los probandos también presentan alteraciones sensor-perceptuales que difieren significativamente de la población normal. La prevalencia tan alta que observamos en los familiares pudiera estar dada por el hecho de que los sujetos escogidos para el estudio provenían de familias donde existía más de un esquizofrénico¹⁸

La presencia de alteraciones sensoriales en los pacientes y familiares sugiere la existencia de alteraciones en un gen o grupos de genes y que se transmiten de generación en generación. Sería interesante en próximos estudios comparar estos resultados con un grupo de familiares de primer grado donde sólo se reconozca como esquizofrénico el probando, que sugiriera la existencia de una gama de endofenotipos o de una relación interactiva entre los posibles genes y los factores ambientales.

La falta de correlación entre la escala SIAPA y la PANSS sugiere la existencia de las anomalías

importancia para los estudios genéticos de asociación y ligamientos de genes en la búsqueda de los posibles genes implicados en la Esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervilla Ballesteros J.A. and García Rivera C. Fundamentos Biológicos en Psiquiatría, Capítulo III. Barcelona, Masson S.A., 2000.
2. Nicolini Sánchez H, Pérez Rincón H., Cruz Fuentes C. and Fresán Orellana A. Bases genéticas de la Mente. Capitulo II, México D.F., Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1999.
3. Murphy K.C., Cardno A.G. and McGuffin P. The molecular genetics of schizophrenia. *J of Mol Neurosc*, 7, 147-57, 1996.
4. Waldo M.C., Adler L.E., Leonard S., Olincy A., Ross R.G., Harris J.G. and Freedman R. Familial Transmission of risk factor in the First Degree Relatives of Schizophrenic People. *Biol Psychiatry*, 47, 231-9, 2000.
5. Kay S. Positive and Negative Syndrome Scale. Spanish adaptation. *J Nerv Ment Dis*, 178, 510-7, 1990.
6. Moldin S.O., Gottesman I.I. and Erlenmeyer-Kimling L. Psychometric deviance in offspring at risk for schizophrenia. *Psychiatry Res*, 32, 297-310, 1990.
7. Clementz B.A., Sweeney J.A. and Hirt M. Pursuit gain and saccadic intrusion in first-degree relatives of probands with schizophrenia. *J Abnorm Psicol*, 101, 117-29, 1992.
8. Keefe R.S.E, Silverman J.M. and Mohs RC. Eye tracking, attention and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 169-76, 1997.
9. Clementz B.A., Geyer M.A. and Braff D.L. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry*, 155, 1691-4, 1998.

| | SIAPA Auditivo | | SIAPA Visual | |
|----------------------------|----------------|------|----------------|------|
| | Coef. Spearman | P | Coef. Spearman | p |
| Pacientes | 0.316 | 0.09 | 0.109 | 0.56 |
| Familiares de primer grado | 0.086 | 0.61 | 0.042 | 0.81 |

PANSS: Escala se síntomas positivos y negativos.

Tabla 2. Resultados de los coeficientes de correlación entre las escalas SIAPA (auditivo y visual) y la escala PANSS aplicadas a los pacientes esquizofrénicos y familiares de primer grado.

Según el test de Spearman, la escala PANSS no correlacionó con la presencia de alteraciones auditivas o visuales tanto en los pacientes como en los familiares de primer grado. (Tabla 2).

DISCUSION

Este trabajo replica los resultados de Bunney y colaboradores al encontrar más alteraciones perceptuales en los pacientes esquizofrénicos comparados con los controles negativos¹³. Como resultado novedoso, podemos señalar que

perceptuales independientemente de la presencia síntomas negativos o que responden a mecanismos fisiopatológicos diferentes. Este resultado junto a los hallazgos de Smith y colaboradores pudieran coincidir en parte con lo planteado con Jin y colaboradores sobre la falta de coincidencia entre la disfunción de la onda P50 con las alteraciones en la sensor-percepción.

La posibilidad de utilizar la presencia de alteraciones perceptuales en pacientes y familiares como marcadores de rasgos biológicos sería una herramienta de

10. Waldo M., Myles-Worlesy M., Madison A., Byeley W. and Freedman R. Sensory gating deficits in parents of schizophrenics. *Am J Med Genet*, **60**, 506-11, 1995.
11. Jin Y., Bunney W.E., Sandman C.A., Patterson J.V., Fleming K., Moenter J.R., Kalali A.H., Hetrick W.P. and Potkin S.G. Is P50 a measure of sensory gating in schizophrenia? *Biol Psychiatry*, **43**, 873-8; 1998.
12. Venables P.H. Selectivity of attention in schizophrenia. In: Maher BBA, editor. *Progress in Experimental Personality Research*, vol. 1, New York: Academy Press, 1-47, 1964.
13. Bunney W.E., Hetrick W.P., Bunney G.B., Patterson J.V., Jin Y., Potkin S.G. and Sandman C.A. Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies. *Schizophrenia Bulletin*, **25**, 577-92, 1999.
14. McGhie, A., and Chapman, J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology*, **34**, 103-16, 1961.
15. Smith RC, Infante M, Ali A, Nigam S, Kotsaftis A. Effects of Cigarette Smoking on Psychopathology Scores in Patients With Schizophrenia: An Experimental Study. *Subst Abus Sep*, **22**, 175-186, 2001.
16. Dixon L.B., Lehman A.F. Family interventions for schizophrenia. *Schizophr Bull*, **21**, 631-35, 1995.
17. Boutros N., Zouridakis G., Rustin T., Peabody C., Warder D. The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatric Res*, **47**, 243-5, 1993.
18. Waldo M.C., Adler L.E., Leonard S., Olincy A., Ross R.G., Harris J.G. and Freedman R. Familial Transmission of risk factor in the First Degree Relatives of Schizo-phrenic People. *Biol Psychiatry*, **47**, 231-9, 2000.

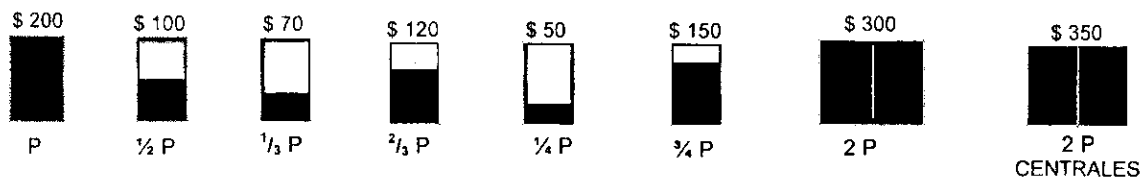
¿BUSCA PUBLICIDAD?



La Revista CENIC Ciencias Químicas le puede ayudar eficazmente a difundir su mensaje, así como a viabilizar sus contactos y propiciar intercambios y relaciones futuras con la comunidad científica nacional e internacional y sus instituciones respectivas.

Aproveche esta oportunidad que a módicos precios le ofrece para que su mensaje viaje y llegue con ella, a sus círculos especializados de lectores.

TARIFAS (USD)



\$ 850.00 CONTRA CUBIERTA
(cuatricomía)

\$ 500.00 REVERSO DE CUBIERTA O DE CONTRACUBIERTA
(cuatricomía)

La contratación por un año (tres números) de este servicio, le proporciona como beneficio adicional, un descuento del 15 %.

Dirija su solicitud a:

Editorial CENIC

Centro nacional de Investigaciones Científicas, Ave. 25 y 158, Playa, Apartado postal 6412, Ciudad de La Habana, Cuba.