



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA**



TESIS DOCTORAL

**POLIMORFISMO VAL158MET
DEL GEN CATECOL-O-METILTRANSFERASA Y
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PRIMEROS
EPISODIOS DE PSICOSIS**

AUTOR: JOSÉ MARÍA PELAYO TERÁN

**DIRECTORES: Dr. BENEDICTO CRESPO FACORRO
Dr. JOSÉ LUIS VÁZQUEZ BARQUERO**

Santander 2010

D. BENEDICTO CRESPO FACORRO, Profesor Titular de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado POLIMORFISMO VAL158MET DEL GEN CATECOL-O-METILTRANSFERASA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PRIMEROS EPISODIOS DE PSICOSIS, de D. José María Pelayo Terán, ha sido realizado bajo mi dirección, reuniendo el rigor académico y los requisitos formales exigibles. Considero este trabajo apto para su presentación y defensa como Tesis Doctoral.

Santander, 20 de Octubre de 2010

Fdo: Benedicto Crespo Facorro

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Avda. Valdecilla s/n, 39008 Santander (España)
Tel: +34-942-202537 Fax: +34-942-203447

D. JOSÉ LUIS VÁZQUEZ BARQUERO, Catedrático de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado POLIMORFISMO VAL158MET
DEL GEN CATECOL-O-METILTRANSFERASA Y CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS EN PRIMEROS EPISODIOS DE PSICOSIS, de D. José María Pelayo
Terán, ha sido realizado bajo mi dirección, y doy mi conformidad para que sea
defendido y juzgado como Tesis Doctoral.

Santander, 20 de Octubre de 2010

Fdo: José Luis Vázquez Barquero

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Avda. Valdecilla s/n, 39008 Santander (España)
Tel: +34-942-202537 Fax: +34-942-203447

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

Nunca es fácil la labor de realización de una tesis doctoral, eso uno lo intuye cuando comienza un programa de doctorado y lo sabe cuando se enfrenta a esta hoja de agradecimientos una vez concluida. Tampoco lo es el resumir en unas líneas los agradecimientos que uno claramente ha comprometido a lo largo de los días, meses y años ante aquellas personas que desinteresadamente han contribuido de forma más o menos voluntaria a la finalización de esta tarea. Adelantando mis disculpas por todas aquellas personas a quienes olvide mencionar, permítanme intentarlo.

Agradezco, en su labor de dirección, al Prof. D. Benedicto Crespo Facorro y al Prof. D. José Luis Vázquez Barquero, por todas las facilidades y valiosas orientaciones que me han prestado y por su incansable paciencia para conmigo que, sinceramente, no siempre he merecido. La realización de esta tesis no habría sido posible sin su generosa actitud humana y científica.

Igualmente, deseo manifestar mi gratitud a D^a Rocío Pérez Iglesias, Psiquiatra Investigadora de la Unidad de Investigación en Psiquiatría de Cantabria por sus ideas, estímulos y por compartir su experiencia y su amistad conmigo.

A Ignacio Mata, por su ejemplo y apoyo como investigador en la Unidad de Investigación en Psiquiatría de Cantabria y por su ayuda en la revisión de esta tesis.

Al resto de compañeros de trabajo en el Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis, y en particular a todos aquellos que en estos años me han acompañado en esta experiencia en la Unidad de Investigación en Psiquiatría de Cantabria, tanto por su ayuda como por su aliento y su sincera amistad.

A Andrés Herrán Gómez, por todas sus enseñanzas, su apoyo y su ejemplo durante mi formación como residente de psiquiatría y después de esta.

A todas las personas que a lo largo de mi vida me han apoyado, ayudado y fortalecido, tanto en el ámbito formativo como en la experiencia vital, a todos aquellos que no sería capaz de detallar y que espero no sientan menos sincero mi agradecimiento si no han sido mencionados.

A todos los pacientes y familias que participaron en los estudios que componen esta tesis. Por su generosa y desinteresada aportación, por todo lo que han compartido conmigo, que excede esta y cualesquiera investigación que pueda llevar a cabo.

A Yolanda, tanto por su apoyo y cariño como por su ayuda en la revisión de esta tesis.

Por último, a mi familia, a aquellos presentes y aquellos que ya no lo están, a todos ellos debo ya no sólo mi educación si no el estar aquí, el ejemplo, el espíritu de superación y el apoyo y aliento en las situaciones difíciles. En especial, querría agradecer el ejemplo a mi abuelo “Nini”, que me enseñó a aprender casi todo y a querer aprender siempre más, a mi abuela “Ita”, que nos quiso y nos cuidó siempre y a mi

padre, que siempre trabajó duro. Pero sobre todo, mis agradecimientos van dirigidos a mi madre, quien ha tenido que superar grandes dificultades y a quien le debo lo que soy, tanto mis metas profesionales gracias a su esfuerzo personal, como mis valores y mi desarrollo personal.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	12
1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1. COMT: gen y enzima.....	19
1.1.1 El gen COMT.....	19
Regulación de COMT.....	20
1.1.2 El Enzima COMT.....	20
Localización de COMT.....	20
Enzima COMT y regulación de catecolaminas en sistema nervioso central.....	21
Polimorfismos del gen COMT y Actividad enzimática.....	24
- <i>COMT Val158Met</i> - rs4680.....	25
- Otros Polimorfismos Funcionales del gen COMT.....	27
1.2. COMT y Esquizofrenia.....	27
1.2.1 Estudios Posicionales.....	28
Estudios de ligamiento.....	29
El síndrome de delección 22q11.....	30
1.2.2 Un modelo patofisiológico de la esquizofrenia relacionado con COMT: la hipótesis dopaminérgica.....	32
1.2.3 Estudios genéticos de asociación. Genotipos COMT y riesgo de esquizofrenia.....	34
1.2.4 COMT y Endofenotipos en Esquizofrenia.....	36
COMT y endofenotipos cognitivos en esquizofrenia.....	38
COMT y endofenotipos neurofisiológicos. Potenciales evocados.....	40
COMT y alteraciones neuroanatómicas.....	42
1.2.5. COMT y marcadores fenotípicos clínicos en esquizofrenia.....	43
COMT y Agresividad en esquizofrenia.....	44
COMT y Suicidio en esquizofrenia.....	45

COMT y síntomas psicóticos en esquizofrenia	45
COMT y respuesta clínica	46
COMT y síntomas afectivos en esquizofrenia	47
Problemas metodológicos en los estudios de fenotipos clínicos	48
1.2.6 Estudios de Interacción genes-ambiente	51
2. OBJETIVOS.....	55
2.1. Justificación del Estudio.....	56
2.2 Hipótesis de trabajo	56
2.3 Objetivo principal.....	57
2.4 Objetivos específicos.....	58
3. SUJETOS Y MÉTODOS	60
3.1 Ámbito del estudio	61
3.1.1. El programa PAFIP	61
3.1.2 Pacientes. Criterios de Inclusión y exclusión.....	62
Criterios de Selección.....	62
Criterios de Inclusión	63
Criterios de Exclusión	63
3.2 Recogida de datos.....	63
3.2.1 Variables clínicas	63
3.2.2 Análisis molecular. Polimorfismo COMT Val158Met.....	67
3.3 Análisis estadístico	68
Tamaño muestral	70
3.4 Esquema de Contenidos del Trabajo de la Tesis Doctoral	71
4. PUBLICACIONES	73
4.1 Factores epidemiológicos asociados a la incidencia tratada de Primeros Episodios de Psicosis No Afectivas en Cantabria: Elementos del Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP)	74

4.1.1 Resumen en Español del Artículo	74
4.1.2 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO	80
4.2 Polimorfismo Catecol-O-Metil-Transferasa Val158Met y características clínicas en Primeros Episodios de Psicosis no afectiva.....	81
4.2.1 Resumen en Español del Artículo	81
4.2.2 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO	85
4.3 Variaciones del Polimorfismo Catecol-O-Metil-Transferasa (COMT) Val158Met y uso de cannabis en Primeros Episodios de Psicosis no afectiva: Implicaciones en presentación clínica	86
4.3.1 Resumen en Español del Artículo	86
4.3.2 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO.....	90
4.4 Polimorfismo Catecol-O-Metiltransferasa Val158Met y síntomas negativos tras tratamiento antipsicótico agudo en primeros episodios de psicosis no afectiva	91
4.4.1 Resumen en Español del Artículo	91
4.4.2 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO.....	96
5. DISCUSIÓN.....	97
5.1. Representatividad de la Muestra y Datos Epidemiológicos.....	98
5.2. COMT y Sintomatología Inicial.....	100
5.3. Interacción COMT – Cánnabis y Edad de Inicio	104
5.4. Polimorfismo COMT Val158Met y Sintomatología Negativa tras Seis Semanas de Tratamiento.....	107
5.5. Implicaciones de Nuestros Resultados en la Transmisión Dopaminérgica del Córtex Prefrontal en la Esquizofrenia	111
5.6. Limitaciones, Fortalezas y Líneas de mejora	115
6. CONCLUSIONES.....	118

7. BIBLIOGRAFÍA.....	121
APÉNDICES	i
APÉNDICE 1:	ii
VALORACIÓN SEMIESTRUCTURADA DE VARIABLES GENERALES EN PAFIP.....	ii
APÉNDICE 2:	vi
ESCALAS CLÍNICAS Y VALORACIÓN DE CONSUMO DE TÓXICOS	vi
APÉNDICE 3:	xiii
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES	xiii

LISTADO DE ABREVIATURAS

- 22q11DS: Síndrome de Delección de la región 11 del brazo largo del cromosoma 22.
- 3-MT: 3-MetoxiTiramina.
- ADN: Ácido Desoxirribonucleico.
- ARN: Ácido Ribonucleico.
- ANCOVA: Análisis de la CoVarianza.
- ARN: Ácido Ribonucleico.
- BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro.
- bp: pares de bases.
- CB1: Cannabinoide 1 (neuroreceptor).
- CDS: escala de Depresión de Calgary.
- CEGEN: Centro de Genotipado Nacional.
- CGI: Impresión Clínica Global.
- COMT: Catecol-O-Metil-Transferasa.
- COMT2F: del inglés, COMT2Forward (primero o cebador de la PCR).
- D1: Dopaminérgico 1 (neuroreceptor).
- D2: Dopaminérgico 2 (neuroreceptor).
- DAOA: Activador D-Amino Ácido Oxidasa.
- DAT: Transportador de Dopamina.
- DISC1: Interrumpido en Esquizofrenia 1.
- dNTP: Desoxinucleótido.
- DOPAC: Ácido Dihidroxifenilacético.
- DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta edición.
- DUP: Duración de Psicosis sin Tratar.
- GABA: Ácido Gamma-AminoButírico.
- HDRS: Escala para la Valoración de la Depresión de Hamilton.
- HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- HVA: Ácido Homovalínico.
- IPSC: Corriente Inhibitoria PostSináptica.
- Kb: Kilobases.

- KCl: Cloruro Potásico.
- MANCOVA: Análisis de la Covarianza Multivariada.
- MANOVA: Análisis de la Varianza Multivariada.
- MAO: MonoAminoOxidasa.
- mARN: ARN mensajero.
- MB-COMT: COMT asociada a Membrana.
- MgCl: Cloruro Magnésico.
- mL: mililitros.
- ng: nanogramos.
- mM: milimolar.
- mmol: milimoles.
- NMDA: N-Metil-D-Aspartato (neuroreceptor).
- OR: Razón de Probabilidad (Odds Ratio).
- PAFIP: Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis.
- PANSS: Escala de los Síndromes Positivo y Negativo.
- PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.
- PFC: Córtex PreFrontal.
- RM-ANCOVA: ANCOVA de Medidas Repetidas.
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
- RR: Riesgo Relativo.
- SANS: Escala para la Valoración de los Síntomas Negativos.
- SAPS: Escala para la Valoración de los Síntomas Positivos.
- SCID-I: Entrevista Clínica estructurada de Diagnóstico en eje I.
- SNP: Polimorfismo de Nucleótido Único.
- SPSS: Software Estadístico para las Ciencias Sociales.
- S-COMT: COMT soluble.
- TH: Tirosin Hidroxilasa.
- USM: Unidad de Salud Mental.
- VCFS: Síndrome VeloCardioFacial.
- WCST: Test de Wisconsin

1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de una potencial constelación de alteraciones psicopatológicas profundamente disruptivas, que engloban aspectos del comportamiento y pensamiento tales como la cognición, percepción, emoción y actividad motora en un patrón de presentación variable (1). La expresión de todas estas alteraciones se manifiesta de forma inconstante entre los distintos individuos y del mismo modo puede producir diferentes grados de discapacidad, tanto en la presentación de un episodio agudo como en la evolución a largo plazo de estos pacientes. Descrita clásicamente como una enfermedad con una tendencia unívoca a la cronicidad, las recaídas frecuentes, la disfunción sociolaboral y la resistencia al tratamiento, la esquizofrenia presenta también una gran variabilidad en cuanto a todas estas variables de curso de enfermedad. De esta forma, se ha descrito la presencia de remisiones completas (hasta un 12 - 32% de los pacientes con esquizofrenia), remisiones parciales sin afectación funcional (que junto con las remisiones completas podría comprender un 30 – 50% de los pacientes), hasta la presencia de un curso deteriorante y con ausencia de remisiones desde el inicio (un 25-35% de los pacientes) (2).

La esquizofrenia está considerada hoy en día una enfermedad con una etiopatogenia de origen multifactorial, en el que se incluyen tanto factores ambientales, como caracteriales y genéticos. En realidad, el concepto de esquizofrenia como enfermedad, dada la plasticidad de su presentación y la variabilidad de su evolución, así como la inespecificidad de los factores de riesgo conocidos en el momento actual, se ha modificado, llevando a una ampliación de la definición de esquizofrenia como un síndrome, es decir un conjunto de síntomas que tienden a agruparse en su presentación

clínica y que podrían deberse a distintas enfermedades o entidades clínicas y, por tanto, a distintas causas que concluyen en una vía común (1, 3).

Los estudios genéticos en esquizofrenia confirman esta heterogeneidad. Aunque hoy en día puede decirse que más del 50% de la variabilidad de la enfermedad se debe a uno o varios factores genéticos, como atestiguan los estudios de familias y gemelos (4), sólo un número limitado de variantes de riesgo genético y con un efecto muy débil han podido ser identificados. En este sentido, algunos de los genes que con más consistencia se han asociado a esquizofrenia han sido neuregulina 1, disbindina, DISC1, BDNF, DAOA (G72) y COMT (5), en polimorfismos únicos no replicados y ocasionalmente en haplotipos de riesgo. Muchos de ellos han presentado resultados tanto positivos como negativos, en ocasiones en relación a la diversidad de las muestras y poblaciones estudiadas. Por otra parte, la mayor parte de ellos, al tiempo que han sido estudiados como factor de riesgo del desarrollo de esquizofrenia también han mostrado resultados positivos cuando se estudia su asociación a otras enfermedades, como los trastornos afectivos (6).

Parte de la inespecificidad en la asociación de variantes genéticas con los trastornos psiquiátricos ha intentado ser solventada mediante el uso de endofenotipos o fenotipos intermedios y marcadores biológicos. El concepto de endofenotipo parte de la investigación genética y su existencia reflejaría la existencia de una vulnerabilidad en parámetros fisiológicos medibles (7). Los endofenotipos son marcadores de rasgo (independientes del estado y evolución de la enfermedad) y representan un fenotipo por debajo (o menos evidente) de la manifestación evidente de la psicopatología de un trastorno en un paciente, siendo, además, un nivel intermedio entre los genes y la

manifestación de los síntomas (8). Para que una variable o parámetro sea considerada un buen candidato a endofenotipo, se han propuesto una serie de criterios ideales que han sido adaptados para la investigación en neuropsiquiatría: 1. El endofenotipo se debe asociar a la enfermedad en la población; 2. El endofenotipo debe ser heredable; 3. El endofenotipo debe ser fundamentalmente independiente del estado (debe manifestarse independientemente de que la enfermedad esté activa); 4. En los familiares, el endofenotipo debe cosegregarse; 5. El endofenotipo puede encontrarse en familiares no afectados en una proporción mayor que en la población general. De forma ideal, debería además existir un sustrato fisiopatológico plausible que relacione el endofenotipo, la base genética y la presentación de sintomatología (9). Por su parte, los marcadores biológicos, son cualquier tipo de variable medible, independientemente de que venga marcada genética o ambientalmente, pudiendo ser marcadores de estado o de rasgo, es decir, presentes a lo largo de toda la enfermedad o sólo activos en determinados momentos. Pueden complementar a los endofenotipos en la medida en que pueden ser delimitadores de enfermedad al demarcar determinados grupos de pacientes con características comunes de vulnerabilidad (por ejemplo, la presencia de episodios depresivos repetidos, la persistencia de síntomas negativos, la edad de inicio temprana, etc.) (8). Así, algunas de las variantes genotípicas estudiadas podrían estar asociadas no a una entidad clínica concreta como se define en las clasificaciones de enfermedades sino a factores específicos presentes en una parte de los pacientes, pudiendo ser estos factores de tipo clínico, como la presencia de un determinado síntoma, cognitivos, como la presencia de una determinada alteración en una función y/o biológicos, como la presencia de una determinada disminución de volumen cerebral en un área concreta medible por Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Mediante esta estrategia, ha sido posible establecer que algunas de las variantes de los genes comentados no parecen asociarse a esquizofrenia u otros trastornos de forma específica sino a características particulares, como podrían ser el caso de la disbindina y los síntomas negativos, DAOA y los episodios de trastorno afectivo o BDNF y depresión en trastornos psicóticos en el caso de los marcadores clínicos (3).

De este modo, el estudio de algunos genes potencialmente implicados en esquizofrenia y otras psicosis podría desvelar su asociación a la presencia de determinados síntomas o a determinadas presentaciones clínicas, más allá de un diagnóstico categorial.

1.1. COMT: gen y enzima

El gen del enzima Catecol-O-metil transferasa (COMT) ha sido definido como uno de los más prometedores genes de susceptibilidad a esquizofrenia. Varias razones, todas ellas relacionadas con la función y localización de este gen apuntan a esta posibilidad.

1.1.1 El gen COMT

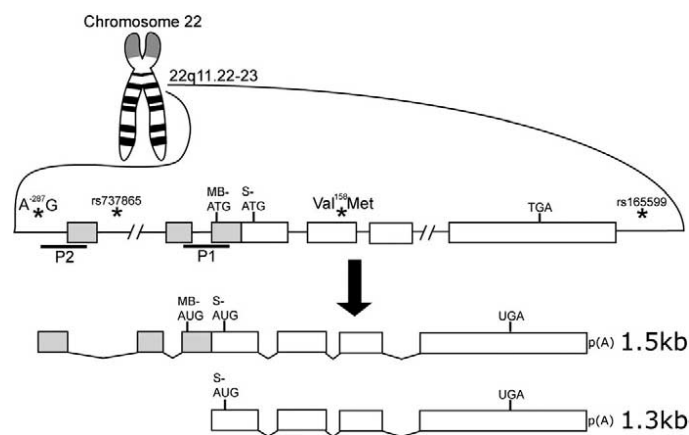


Figura 1. Obtenida de Tunbridge et al (10). El gen COMT y sus transcritos. Los asteriscos marcan la posición de varios polimorfismos conocidos.

El gen COMT se localiza en la región 11.2 del brazo largo (q) del cromosoma 22 (ver Figura 1). Se compone de seis exones, de los que sólo son codificantes los 4 últimos. COMT codifica 2 transcritos a partir de dos promotores, de 1.5 Kb y 1.3 Kb respectivamente, en humanos. Así, COMT codifica dos aloenzimas a partir de dos codones de comienzo AUG, una forma soluble (S-COMT) y otra unida a membrana (del inglés *membranebound*: MB-COMT). MB-COMT presenta una extensión de 50 aminoácidos hidrofóbicos que no están presentes en S-COMT. La mayor parte de los

tejidos humanos expresan ambas formas, tanto la soluble como la unida a membrana, sin embargo, en cerebro solo es posible identificar la forma MB-COMT, de modo que ésta es el aloenzima dominante en tejido cerebral (11).

Regulación de COMT

Varios elementos reguladores en el gen COMT parecen explicar diferentes expresiones de ambos transcritos en diversos tejidos. Uno de ellos es la existencia de varios elementos de respuesta a estrógenos a lo largo del gen, de modo que los estrógenos tienden a reducir la expresión de COMT (12). En la región 5' existen igualmente lugares de metilación, siendo éste un probable mecanismo de regulación de la expresión del gen (13).

1.1.2 El Enzima COMT

Localización de COMT

El enzima COMT fue identificada originalmente en los años 50 en su forma soluble en hígado y otros tejidos periféricos como un enzima relacionada con el catabolismo de las monoaminas (14).

Como ya se comentó, en tejido cerebral se expresa predominantemente la forma ligada a membrana, la cual presente en prácticamente la totalidad del sistema nervioso central, aunque hay datos que sugieren una concentración mayor del ARN mensajero de

MB-COMT en neuronas del córtex prefrontal (particularmente las láminas II, III y IV), menor en estriado y muy bajas en el área tegmental ventral y sustancia nigra (15). Los datos con respecto a la localización de *COMT – proteína* son inciertos y en ocasiones contradictorios, teniendo en cuenta que no se dispone de anticuerpos específicos para cada aloenzima. Aún así se ha sugerido que si bien algunas cantidades de S-COMT podrían estar presentes en células gliales, MB-COMT se encontraría unida a membranas plasmáticas de neuronas postsinápticas (16).

Enzima COMT y regulación de catecolaminas en sistema nervioso central

El enzima COMT resultante de la transcripción de este gen, metila una gran variedad de sustratos, incluyendo catecolaminas y Catecol-estrógenos, de forma que, en presencia del ion magnesio, transfiere el grupo metilo de s-adenosil-L-metionina al sustrato correspondiente (17) (ver Figura 2).

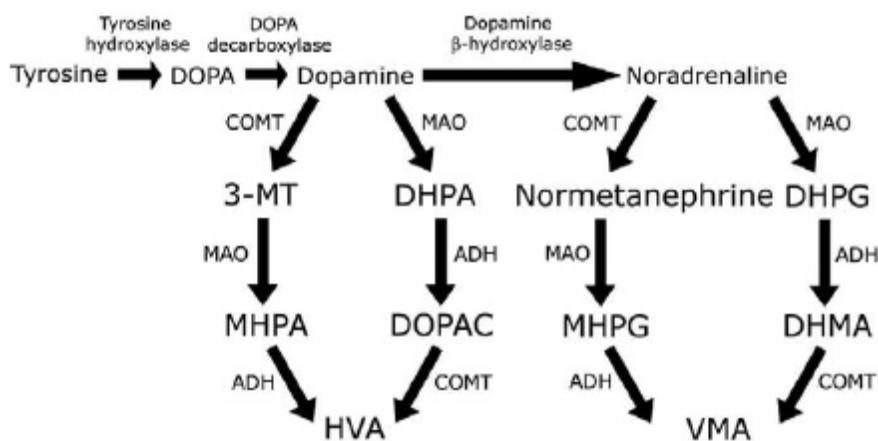


Figura 2. Obtenida de Tunbridge et al. (10). Síntesis y metabolización de dopamina y noradrenalina

Tradicionalmente, el papel del enzima COMT en el sistema nervioso central se ha supuesto de una relevancia menor comparado con el del enzima Mono Amino Oxidasa (MAO), quedando relegado a un cierto papel de conversión del ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) a ácido homovanílico (HVA). Sin embargo, esto no sucede de igual forma en todo el sistema nervioso central, existiendo evidencias que apuntan a un papel fundamental del enzima COMT en la degradación de dopamina en el córtex prefrontal. En primer lugar, algunos estudios evidencian que 3-metoxitiramina (3-MT) es el metabolito principal de dopamina en el córtex prefrontal de la rata (18), lo cual sugiere que la ruta de o-Metilación de dopamina a través de COMT es la vía principal de degradación de dopamina. Además, estudios con ratones Knockout para el gen COMT muestran un incremento de los niveles de dopamina prefrontal de hasta 3-4 veces sobre la concentración en ratones normales, sin que se observen modificaciones de dopamina a otro nivel ni cambios en otras catecolaminas del sistema nervioso central (19). Del mismo modo, la administración de inhibidores del enzima COMT como tolcapona es capaz, también en roedores, de incrementar la dopamina extracelular prefrontal, pero no la adrenalina (20). La razón por la cual existe una especificidad de acción en la dopamina, sin afectar los niveles de adrenalina no es clara, sin embargo se sabe de la existencia de abundantes transportadores de noradrenalina en el córtex, que podrían evitar la accesibilidad de COMT a la adrenalina (21). En segundo lugar, mientras que S-COMT presenta una mayor capacidad, MB-COMT tiene una afinidad que puede ser unas 10 veces mayor para la dopamina, de forma que esta forma unida a membrana sería la mejor preparada para metabolizar esta catecolamina a las concentraciones que se encuentra en el cerebro (16).

En regiones cerebrales distintas al córtex prefrontal, como el núcleo accumbens o el estriado, el papel de COMT parece menor, comparado con la vía de degradación que supone la recaptación de dopamina por parte del transportador de dopamina (DAT, del inglés: DopAmine Transporter). En córtex prefrontal, sin embargo, hay dos posibles razones para que esta vía no sea predominante. Por un lado, la concentración de DAT en córtex prefrontal de roedores parece ser escasa, comparada con otras áreas (22). En segundo lugar, estudios en primates muestran que aunque DAT aparece abundantemente en el córtex prefrontal, su presencia no se asocia a sinapsis dopaminérgicas (23) (ver Figura 3).

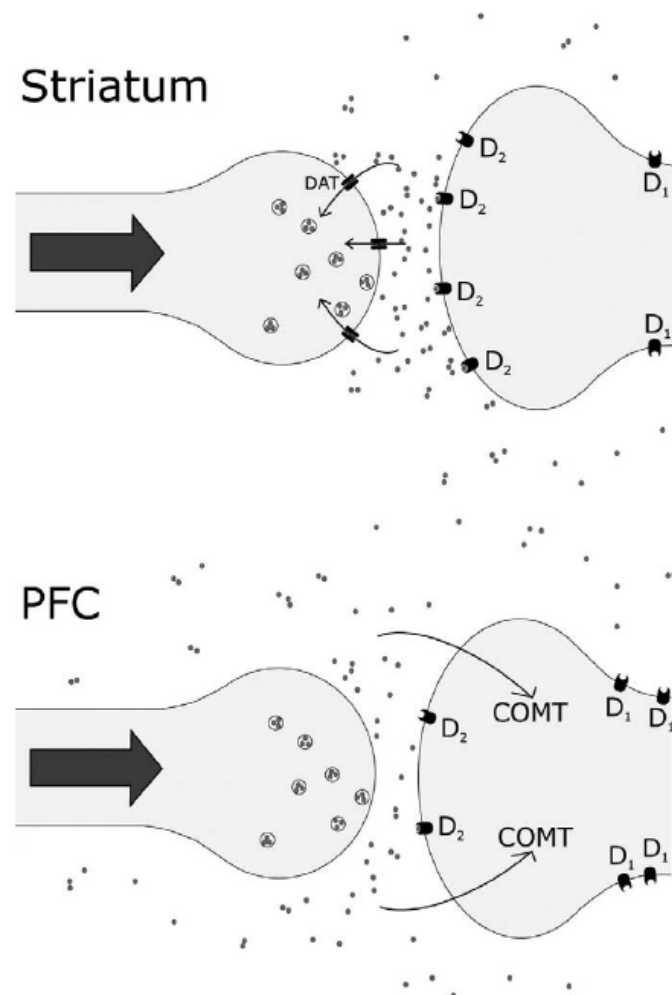


Figura 3. Obtenida de Tunbridge et al. (10). Transmisión dopaminérgica en córtex prefrontal (PFC) y estriado (en inglés: Striatum). DAT: transportador de dopamina. COMT: Catecol-O-Metil-Transferasa

El único área cerebral en que ha sido estudiado extensamente el papel regulador de catecolaminas de COMT es el estriado. De forma directa, como se ha visto, el papel de COMT es menor importancia comparado con MAO. Sin embargo, podría existir una influencia de COMT sobre la actividad dopaminérgica de las neuronas mesencefálicas, aunque parece ser por un efecto indirecto. La función tónica dopaminérgica prefrontal regula la actividad dopaminérgica subcortical, mediante proyecciones GABA sobre el mesencéfalo y estriado (24), relacionándose por tanto de forma inversa las actividades dopaminérgicas prefrontales y subcorticales. En cerebros humanos post-mortem se ha mostrado como la expresión en el mesencéfalo de Tirosin-hidroxilasa (TH), un enzima limitante en la formación de dopamina, está relacionado con variantes funcionales del enzima COMT, de manera que aquellos sujetos con formas más activas de COMT (y por tanto una menor actividad dopaminérgica prefrontal) presentaban una mayor expresión de ARN mensajero de TH, cumpliendo la predicción establecida mediante este sistema de regulación (25).

Polimorfismos del gen COMT y Actividad enzimática

El gen COMT presenta una serie de variantes polimórficas de base única (SNP, del inglés: Single Nucleotide Polimorphism), definidas por cambios en un codón de su secuencia de ADN. Algunas de estas variantes, debido a cambios significativos en los aminoácidos codificados conducen a variantes de la proteína con una distinta capacidad funcional. Aunque es posible encontrar varios cientos de variantes polimórficas de este gen, un número limitado de ellas son actualmente conocidas por producir cambios sustanciales en la capacidad funcional del enzima COMT.

- **COMT Val158Met - rs4680**

Particularmente, el polimorfismo *rs4680* (anteriormente *rs165688*) parece regular de forma predominante la función del enzima codificado en humanos. Este polimorfismo fue descrito en los años 90 y ha constituido una de las mayores promesas en cuanto a la investigación neurogenética de distintos fenotipos psiquiátricos en las últimas décadas (11, 26). El polimorfismo consiste en una sustitución de Guanina por Adenina que se traduce en una sustitución de Valina a Metionina en la posición 158 de MB-COMT o en la 108 de S-COMT, razón por la cual es comúnmente conocido como *COMT Val158Met*. El cambio de este aminoácido supone una diferencia substancial en la función enzimática debido a que Metionina es un aminoácido hidrófilo, mientras que Valina es hidrófobo. Esta variación conduce a un cambio conformacional de la proteína COMT, haciendo que las formas Met158 sean menos termoestables. Esta menor estabilidad implica que el enzima sea menos activo a temperaturas fisiológicas y de hecho, en muestras de tejido cerebral se ha demostrado que los sujetos con formas Met158 homocigotos tienen una actividad de COMT un tercio menor que aquellos sujetos homocigotos para la forma Val158 (27). Estos alelos son codominantes (en sujetos heterocigotos, la mitad de las moléculas enzimáticas serán Val158 y la otra mitad Met158) de modo que los sujetos heterocigotos presentan una actividad enzimática intermedia, lo cual explica la distribución trimodal de los niveles de actividad del enzima COMT (28). Debido a esta diferente capacidad funcional, el alelo Val158 también se denomina alelo H (del inglés, High activity = actividad elevada) y el Met158, L (del inglés, Low activity = baja actividad).

La distribución de estos alelos varía notablemente en diferentes poblaciones de distinto origen étnico, presentándose los niveles más altos de heterocigosidad del gen en

poblaciones de origen europeo, manteniéndose en éstas una frecuencia alélica de cerca del 50%, mientras que en el resto de poblaciones hay una menor heterocigosidad y un predominio del alelo Val158 (ver figura 4).

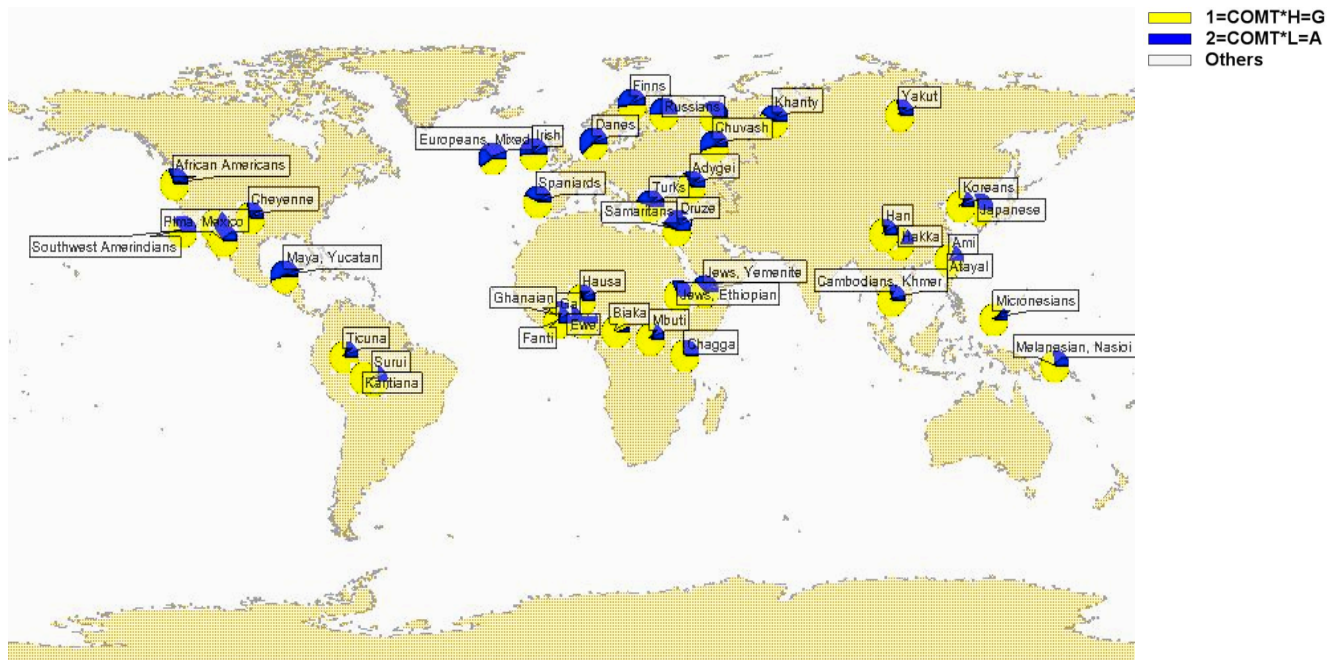


Figura 4. Distribución mundial de los alelos del polimorfismo Val158Met de COMT. Obtenida de la base de datos ALFRED (The ALlele FREquency Database, disponible en URL: <http://alfred.med.vale.edu/alfred/index.asp>)

De forma interesante, no ha sido posible identificar un polimorfismo similar a este en ninguna otra especie animal, incluyendo primates, existiendo en estos sólo la forma Val158 (29) y en roedores una forma Leu (con una leucina en esa posición, un aminoácido aún más hidrófobo que Valina), de una actividad aún mayor que las formas Val158 o Met158 (10). Se ha sugerido que estos datos podrían indicar, por tanto, que el alelo ancestral es el Val158 o de alta actividad, siendo el alelo Met158 único de la especie humana. Se postula que quizás a lo largo de la evolución se han sucedido una serie de mutaciones que progresivamente han disminuido la actividad del enzima COMT y por tanto incrementado la cantidad de dopamina disponible en la corteza prefrontal (27), lo cual podría traducirse en un beneficio de las funciones cognitivas prefrontales. Por otro lado, la presencia del alelo Met158 también se asocia a fenotipos

en desventaja, como una respuesta emocional desadaptada (30) o incluso mayor frecuencia de cáncer de mama (31), lo cual explicaría la persistencia de ambos alelos y las diferentes distribuciones en distintos grupos humanos, que estarían basadas en fuerzas selectivas dependientes de variables contextuales y ambientales.

- **Otros Polimorfismos Funcionales del gen COMT**

El polimorfismo *Val158Met* se considera como el más importante en cuanto a la variación de la actividad del enzima, sin embargo, algunos otros polimorfismos conocidos del gen COMT han sido descritos como posibles reguladores de esta actividad, aunque con una relevancia cuantitativamente menor. Algunos de estos (ver Figura 5) son rs737865 (localizado en el intrón 1), rs165599 (en la región flanqueante 3') y rs2097603 (en la región promotora P2). Mientras que los dos primeros podrían ejercer una función reguladora en la transcripción a ARN mensajero (32), rs2097603 se ha propuesto como otra posible variante funcional (27).

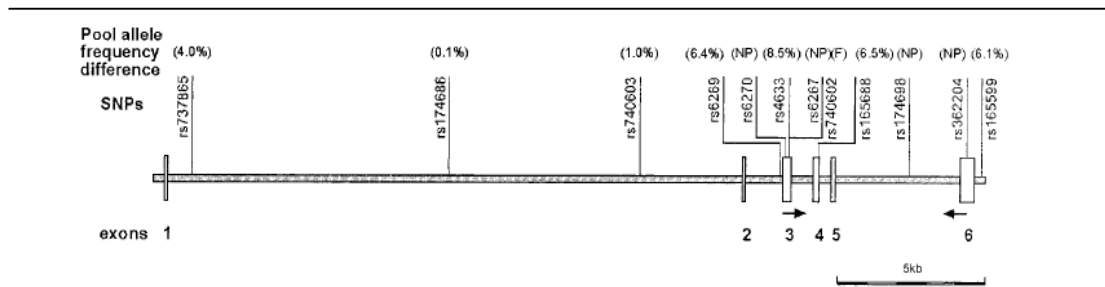


Figura 5. Obtenida de Shifman et al. (33). Localización de polimorfismos en el gen COMT

1.2. COMT y Esquizofrenia

La selección de genes candidatos como posible factor de riesgo de una enfermedad viene definido bien porque el gen tiene una función conocida que encajaría en el modelo etiopatogénico de la enfermedad (candidatos funcionales) o bien porque su localización

cromosómica se encuentra en una zona que se asociado a la misma enfermedad (candidatos posicionales). En el caso de COMT y esquizofrenia, ambos tipos de evidencias han sido encontrados con anterioridad.

1.2.1 Estudios Posicionales

Los estudios posicionales han sugerido un amplio número de localizaciones potencialmente asociadas con la esquizofrenia. Algunas de estas regiones se muestran en la Figura 6, recogida de Owen et al. (34). Como ya se ha mencionado, el gen COMT se encuentra situado en la región 11 del brazo largo del cromosoma 22 (22q11). Esta región es de suma relevancia tanto al haber sido asociada a esquizofrenia de forma repetida en estudios de ligamiento, como por ser la localización de una conocida alteración cromosómica relacionada con esquizofrenia.

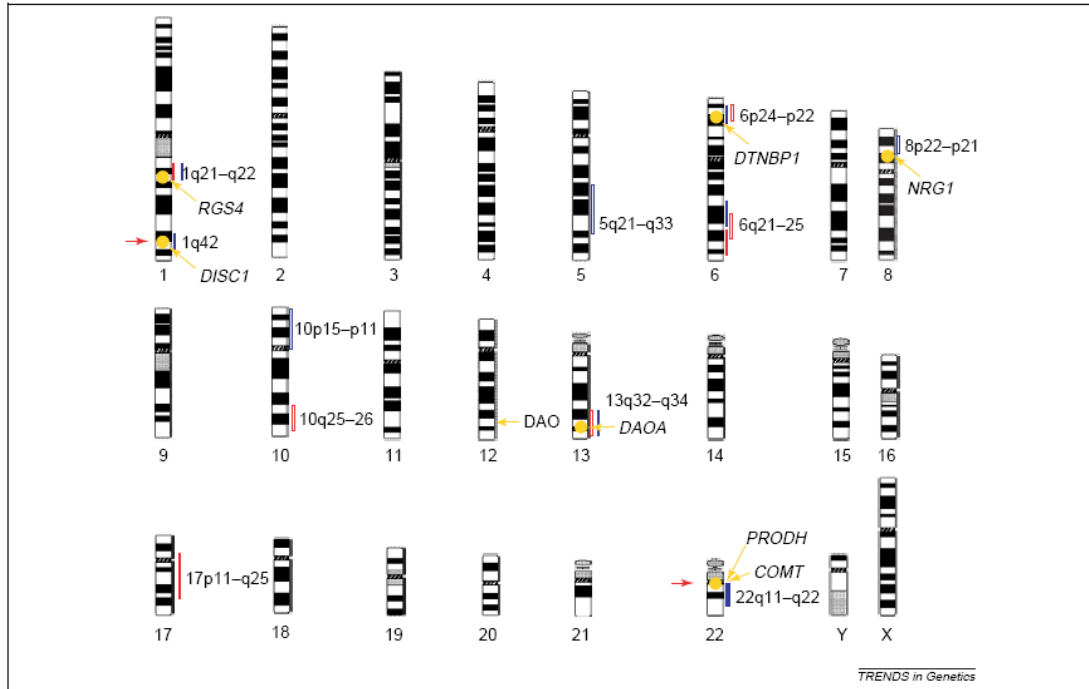


Figura 6. Obtenida de Owen et al. (34). Localizaciones de hallazgos de ligamiento. En rojo aquellos que alcanzaron significación por sí mismos en estudios de cribado de genoma completo y en azul aquellos con evidencia importante de más de una muestra. Las flechas en rojo señalan localizaciones de anomalías cromosómicas asociadas a esquizofrenia.

Estudios de ligamiento

Los estudios de ligamiento son estudios realizados sin hipótesis a priori, cuando se desconocen los procesos fisiopatológicos que generan una enfermedad o la localización de los posibles genes que están implicados, pero se sabe que existe una agregación familiar de la enfermedad causada por factores genéticos. La metodología de los estudios de ligamiento consiste en estudiar familias con varios sujetos afectados de la enfermedad (al menos 2), mediante la obtención de ADN (habitualmente extraído de sangre venosa periférica) de individuos de varias generaciones de las familias. En el ADN extraído se estudian marcadores genéticos que se distribuyen a lo largo del todo el genoma, de forma que se buscan aquellos que se transmiten a través de las generaciones conjuntamente con la enfermedad, lo cual puede dar pistas acerca del número de genes implicados y de su localización (los genes implicados se transmitirían junto con los marcadores encontrados, de modo que deberían estar en una posición muy cercana). En psiquiatría, al igual que en otras enfermedades con rasgos genéticos complejos, los resultados han sido relativamente pobres en estudios individuales y poco replicados. Los problemas fundamentales en este tipo de estudio son que las muestras tienen un escaso poder estadístico para el número de marcadores estudiados y que el número de genes implicados en una enfermedad como la esquizofrenia es múltiple con toda probabilidad. Debido a esto, es probable encontrar estudios con resultados negativos falsos, por un tamaño muestral pequeño, pero también es posible encontrar falsos positivos, ya que una muestra pequeña puede conllevar determinados sesgos de selección con mayor facilidad y también debido a que el realizar muchos estudios, y muchas comparaciones, multiplica las probabilidades de resultados positivos debidos al azar. Finalmente, al tener en cuenta que probablemente hay varios genes candidatos a encontrar, la probabilidad de poder encontrar el mismo gen implicado en todos los

estudios es mucho menor que la de encontrar “cualquiera” de los genes implicados, de forma que es difícil que dos estudios con la misma potencia encuentren el mismo gen candidato, llegando a estimarse que para que un segundo estudio tenga el poder estadístico suficiente para replicar los hallazgos de una región candidata de un primer estudio, el tamaño muestral debería ser varias veces mayor (35). Un método habitualmente empleado para conseguir una mayor potencia estadística y controlar determinados sesgos es la combinación de varios estudios en uno sólo, realizando un meta-análisis, en el cual el tamaño muestral es la combinación de todos los trabajos incluidos. Dos meta-análisis previos han determinado la existencia de una serie de locus candidatos. En el meta-análisis de Badner y Gershon (36) se encontraron un número limitado de regiones: 8p, 13q y 22q, mientras que en el de Lewis et al. (37) se encontró un amplio número de regiones cromosómicas ligadas a la transmisión de esquizofrenia, entre las que se consideraron de mayor importancia las localizadas en 5q, 3p, 11q, 6p, 1q, 22q, 8p, 20q, y 14p. Como se puede ver, una de las regiones que se repiten en ambos estudios es el brazo largo del cromosoma 22, por lo que el estudio de loci situados en esta región es de sumo interés en esquizofrenia.

El síndrome de delección 22q11

El síndrome de delección 22q11 (22q11DS, del inglés: *22q11 Deletion Syndrome*) es el síndrome de microdelección más frecuente conocido en humanos, afectando a 1 de entre cada 3900-9700 nacidos (38). Dentro del 22q11DS se encuadran varias condiciones clínicas, incluyendo el síndrome velocardiofacial (VCFS, del inglés: *VeloCardioFacial Syndrome*). El síndrome está caracterizado por dismorfia, paladar hendido, alteraciones cardíacas y disfunciones cognitivas y es el resultado de una delección hemicigótica de la banda 11.2 del brazo largo del cromosoma 22. Como

resultado, los genes presentes en esa localización sólo presentarán una copia (la del cromosoma no deleccionado). Típicamente (ya que hay diversas variantes de este síndrome) afecta a 48 genes, responsables de ese fenotipo comentado, entre los que se encuentra el gen COMT (ver Figura 7).

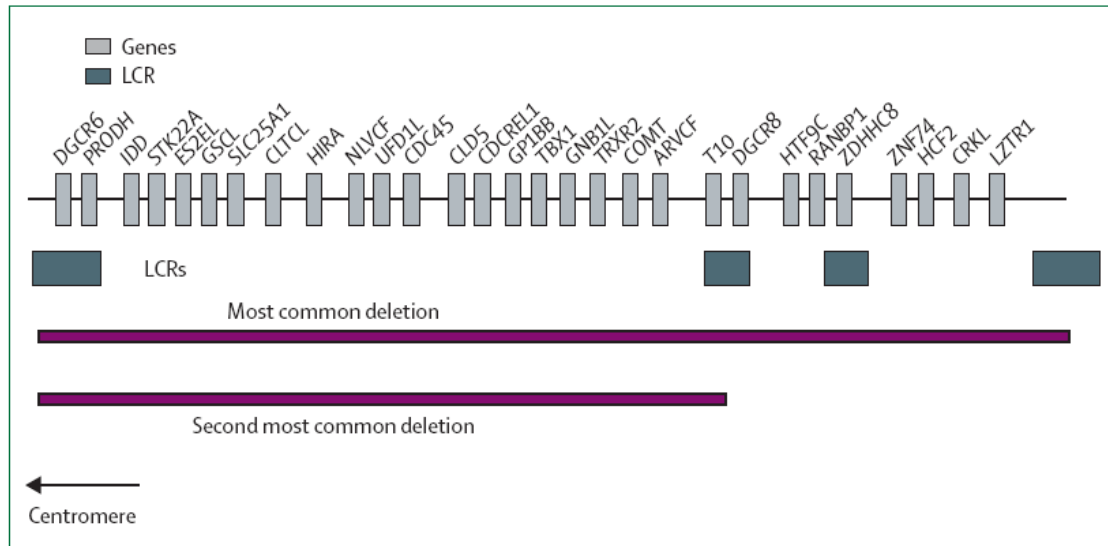


Figura 7. Obtenida de Kobrynski y Sullivan (38). Genes presentes en la región habitualmente deleccionada en el 22q11DS

De forma interesante, en los sujetos con este síndrome se han descrito una gran frecuencia de alteraciones conductuales y síndromes psiquiátricos, incluyendo ansiedad, trastornos del humor, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por déficit de atención y psicosis (39).

Con respecto a la frecuencia de psicosis, se han descrito tasas de diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en cerca de un 30% de los pacientes adultos con 22q11DS (40), lo cual supone un riesgo relativo de 30 para el desarrollo de esquizofrenia en sujetos con 22q11DS, mientras que este riesgo no se encuentra aumentado en otros síndromes genéticos. Estas frecuencias y la especificidad de la asociación han llevado a sugerir que este síndrome es un subtipo genético de la

esquizofrenia (41) y de hecho, la frecuencia de 22q11DS en pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia es de entre un 1 y un 6%, lo cual supone un incremento de entre 40 y 240 veces respecto a los valores en población no esquizofrénica (42, 43). Hasta el momento, esta es la asociación más fuerte conocida entre una anomalía genética conocida y la vulnerabilidad a esquizofrenia.

De manera añadida, en los sujetos no psicóticos con 22q11DS es también posible encontrar alteraciones cognitivas mediadas por el córtex prefrontal, como en el funcionamiento ejecutivo, la memoria de trabajo, la atención y el pensamiento abstracto, suponiendo un efecto en el cociente intelectual global (44). En estos pacientes, se ha mostrado que el alelo Val158 del polimorfismo Val158Met de COMT se encuentra asociado a alteraciones cognitivas prefrontales (45) y alteraciones conductuales y sociales (46).

Tanto el incremento de frecuencia de psicosis en estos pacientes, como la asociación de una variante polimórfica del gen COMT con la presencia de alteraciones cognitivas y conductuales similares a las presentes en esquizofrenia, sugieren que el gen COMT podría estar implicado en la patogénesis de la esquizofrenia.

1.2.2 Un modelo patofisiológico de la esquizofrenia relacionado con COMT: la hipótesis dopaminérgica

La hipótesis dopaminérgica ha sido una de las hipótesis dominantes en cuanto a la fisiopatología de la esquizofrenia desde la década de 1960. Esta hipótesis postuló que los síntomas de la esquizofrenia se producen por un exceso de transmisión de dopamina

subcortical o una sensibilidad a la misma aumentada (como podría ser a causa de un aumento de la cantidad de receptores dopaminérgicos disponibles) y aparece junto con la observación de Carlsson y Lindqvist acerca del incremento del metabolismo de dopamina cuando se administran antipsicóticos a animales (47) y posteriormente la asociación de la eficacia de los antipsicóticos a su capacidad de antagonizar receptores de dopamina D₂ (48) y el que sustancias liberadoras de dopamina (como la reserpina o las anfetaminas) pueden producir psicosis (49). Sin embargo, una de los problemas principales de esta teoría ha sido el hecho de que no es capaz de explicar la génesis de los síntomas cognitivos y negativos de la enfermedad, frecuentemente considerados como los aspectos nucleares de la misma y que suelen ser persistentes y resistentes a la medicación antipsicótica (50, 51). El hecho de que estos síntomas negativos y cognitivos, sin embargo, han sido asociados con una disfunción del córtex prefrontal (52) y que en primates ha sido posible inducir alteraciones cognitivas similares a las descritas en esquizofrenia si hay un déficit en estimulación de receptores D₁ (el receptor de dopamina predominante en córtex prefrontal) (53), hace pensar que existe un déficit en la transmisión D1 del córtex prefrontal implicado en el desarrollo de alteraciones cognitivas y síntomas negativos en esquizofrenia.

Así, se ha postulado que la esquizofrenia podría estar relacionada con un desequilibrio dopaminérgico, con un exceso de función dopaminérgica D2 subcortical (responsable de la aparición de síntomas positivos) y un déficit en la estimulación cortical de receptores D1, responsable de síntomas negativos y cognitivos. Esta hipótesis es conocida como la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia revisada (54), llegando a considerarse que el incremento de dopamina subcortical podría ser secundario a una menor función dopaminérgica prefrontal (55). Puesto que la genética

del enzima COMT es capaz de condicionar, como hemos descrito, de forma directa la función dopaminérgica prefrontal y de forma indirecta la función subcortical en estriado y el mencionado balance de función dopaminérgica, las variaciones genéticas de COMT se hacen de nuevo de gran interés para comprender la fisiopatología de la esquizofrenia.

1.2.3 Estudios genéticos de asociación. Genotipos COMT y riesgo de esquizofrenia

Dadas sus características de posición y función, es probable que no haya ningún otro gen con mayores probabilidades a priori de estar involucrado en esquizofrenia. Puesto que el polimorfismo Val158Met además de funcional es el principal regulador de la actividad del enzima COMT, éste ha sido una de las dianas más buscadas en la investigación genética de la esquizofrenia.

A diferencia de los estudios de ligamiento, los estudios genéticos de asociación son utilizados cuando se tiene un gen candidato para una enfermedad, ya sea por su localización y/o aún mejor, por evidencias biológicas de que ese gen se puede relacionar con la enfermedad. En esta estrategia, se comparan las frecuencias alélicas o genotípicas del gen candidato entre un grupo de individuos que presentan la enfermedad y uno que no la presenta.

Con respecto a COMT, particularmente el polimorfismo Val158Met, y esquizofrenia, se han publicado múltiples resultados, tanto positivos como negativos (56-58). De nuevo en este tipo de estudios, para evitar los problemas derivados de la publicación de falsos resultados a partir de muestras pequeñas, se han realizado varios meta-análisis. Sin embargo, los resultados de estos meta-análisis han seguido siendo no

del todo concluyentes. En 2003, Glatt et al. publicaron un meta-análisis (59) incluyendo estudios de casos y controles y de familias en el que se sugería, por un lado, que el riesgo de esquizofrenia asociado al alelo Val158 era muy débil (cerca de una odds ratio, o razón de probabilidad de 1.1 en estudios no familiares de casos y controles) y por otro lado que el riesgo sólo estaba presente en sujetos de ascendencia europea. Del mismo modo se encontraba una divergencia entre estudios de casos y controles y estudios de familias (éstos, todos ellos europeos), mostrando estos últimos una asociación algo mayor (llegando a una odds ratio de 2.2), lo cual sugiere la posibilidad de una existencia de problemas de selección de muestras en los estudios de casos y controles (por ejemplo, se sabe que en los estudios hay una clara sobrerrepresentación de pacientes graves y con una marcada historia de agresividad). Pese a ello, dos meta-análisis posteriores han analizado de nuevo esta asociación, mostrando ambos resultados negativos, incluso después de estratificar los datos por origen étnico (60, 61). Ambos estudios, sin embargo, encontraron una sobrerrepresentación del alelo Val158 (no significativa) y una influencia del origen étnico.

Puesto que existen otros loci que podrían tener un impacto en la función del enzima de forma independiente al polimorfismo Val158Met, se ha planteado que la posible relación entre COMT y esquizofrenia es más compleja que una simple asociación lineal entre un alelo y riesgo de enfermedad. Algunos autores, en este sentido, han estudiado la asociación entre riesgo de esquizofrenia y otros polimorfismos presentes en el gen COMT. El estudio con una evidencia más fuerte en este sentido fue el realizado en una amplia población de judíos Asquenazí, incluyendo 700 individuos con esquizofrenia y 3000 controles (33). En este estudio, además de encontrar una modesta asociación entre el alelo Val158 y esquizofrenia, dos polimorfismos anteriormente comentados,

rs737865 en el intrón 1 y rs165599 en la región flanqueante 3', emergieron como intensamente asociados al riesgo de esquizofrenia. De forma adicional, el haplotipo que incluía estos tres polimorfismos (conocido como *haplotipo Shifman*) con cada uno de sus alelos de riesgo se asoció de forma importante a esquizofrenia. Estos datos han sido parcialmente replicados con posterioridad (62, 63), lo que sugiere la necesidad de contar con esta complejidad a nivel haplotípico para entender la relación entre COMT y esquizofrenia.

1.2.4 COMT y Endofenotipos en Esquizofrenia

Todos estos datos, aunque en cierto modo podrían estar indicando que existe una asociación entre Val158Met COMT y esquizofrenia, ponen de manifiesto que de existir una relación causal directa es de una relevancia muy pequeña y requeriría un análisis de complejidad mayor que la asociación directa *Val158-riesgo de psicosis*. Como se apuntaba al principio, sin embargo, es posible que un genotipo de riesgo se asocie no a una enfermedad, especialmente si la definición clínica es pobre sino a marcadores específicos de la enfermedad o endofenotipos. Desde el punto de vista de la biología molecular, si hay alteraciones genéticas asociadas a esquizofrenia, cada una de ellas debe causar un cambio específico en una proteína y esto se vería reflejado en una anormalidad funcional concreta. En una enfermedad compleja como ésta en la que múltiples genes pueden estar implicados (junto con la contribución del medio ambiente), cada anormalidad funcional de cada gen alterado debería poder ser identificada. En teoría, si identificamos una anomalía funcional presumiblemente asociada con una variante genética, la asociación encontrada debe ser mayor (y más fácil de encontrar en términos de potencia estadística) que la asociación de la misma

anomalía genética con la esquizofrenia. Para que esta aproximación sea eficaz es necesario que los marcadores de alteración funcional (los endofenotipos) cumplan la mayor parte posible de los requisitos enunciados anteriormente en esta introducción: asociarse a la enfermedad y ser marcadores de rasgo, estar presentes de forma independiente al estado de la enfermedad, ser medibles de forma reproducible y estar ligados a la transmisión genética, transmitiéndose con la enfermedad; por esta transmisión deben estar presentes en familiares no afectados de la enfermedad (al ser sujetos que compartirían la alteración genética responsable pero no presentan la enfermedad por ausencia de otros factores, genéticos y/o ambientales) (9).

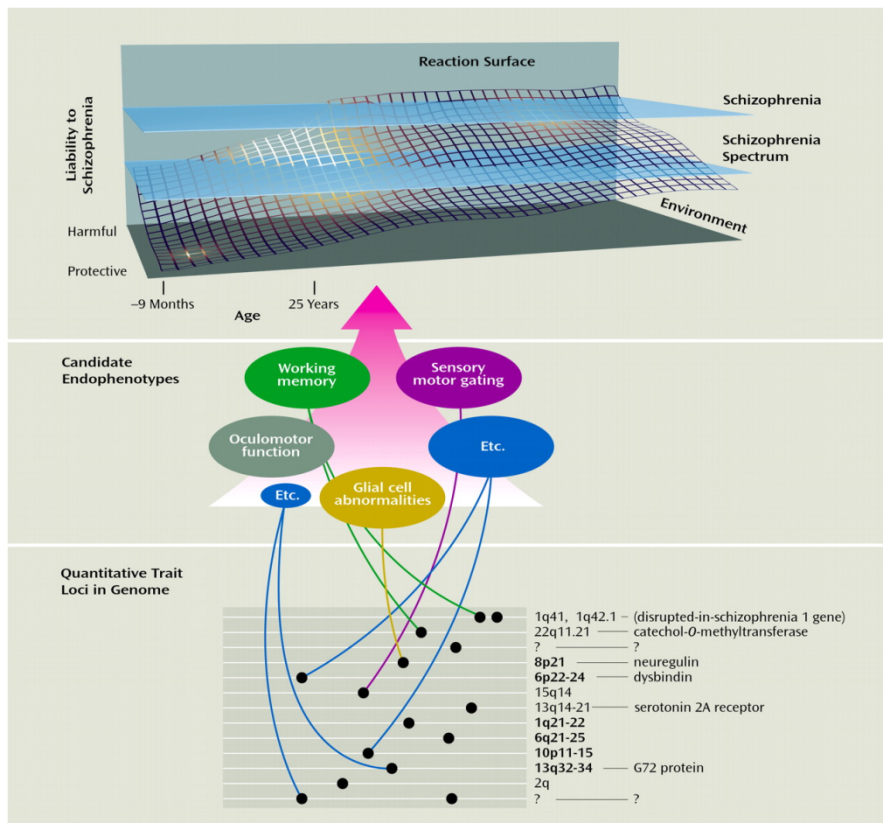


Figura 8. Obtenida de Gottesman y Gould [55]. Regiones genéticas, genes y Endofenotipos atribuibles implicados en un sistema biológico, aproximación a la investigación en esquizofrenia

Un cierto número de características asociadas a la esquizofrenia podrían cumplir la mayor parte de estos requisitos, incluyendo alteraciones neuroestructurales, alteraciones

cognitivas, alteraciones neurofisiológicas y marcadores clínicos específicos. En la figura 8, se ha representado una reacción de superficie según la cual, a lo largo del desarrollo interactuarían una serie de factores genéticos, ambientales y epigenéticos, cuyo resultado es una predisposición acumulable al desarrollo de esquizofrenia. Esta predisposición, relacionada con factores genéticos identificables a lo largo del genoma se traducirían en marcadores de alteración funcional o endofenotipos (y se muestran algunos ejemplos conocidos de loci y endofenotipos candidatos) que se encontrarían asociados a la enfermedad y su predisposición. El gen COMT ha sido asociado a algunos de estos factores.

COMT y endofenotipos cognitivos en esquizofrenia

La presencia de alteraciones neurocognitivas es uno de los hallazgos más replicados en esquizofrenia. Los déficits cognitivos son considerados características centrales y permanentes de la esquizofrenia (64), independientes de la sintomatología clínica (65), fuertemente ligadas al pronóstico funcional de la enfermedad (50) y presentes desde estadios iniciales (66, 67). También están presentes, en un menor grado, en familiares no afectados de la enfermedad (68). Algunas de las funciones cognitivas más frecuentemente e intensamente afectadas en esquizofrenia, como las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo se encuentran en íntima relación con el córtex prefrontal, particularmente con la actividad dopaminérgica D1.

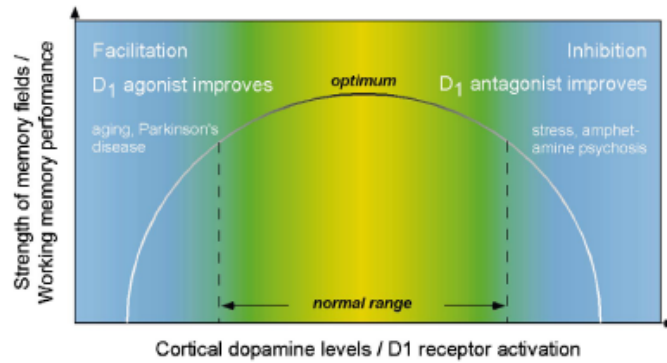


Figura 9. Obtenida de Goldman-Rakic [44]. Efecto dosis dependiente de agonistas D1 en la actividad neuronal prefrontal

En concreto, se ha sugerido que existe una relación en forma de U invertida entre actividad dopaminérgica prefrontal y memoria de trabajo (así como otras funciones cognitivas dependientes del córtex prefrontal), de modo que tanto unos niveles muy bajos como muy altos de dopamina prefrontal pueden conducir a una peor función (ver grafica 9).

Puesto que COMT es un factor importante de regulación de estos niveles de dopamina, el gen COMT constituye un excelente candidato para regular las funciones cognitivas dependientes del lóbulo frontal. De hecho, un gran número de estudios sugieren que así es. El alelo Val158 se ha asociado a un peor rendimiento en el test de Wisconsin (WCST, del inglés: Wisconsin Card Sorting Test), presentándose un peor rendimiento en Val158 homocigotos que en Met158 homocigotos y un nivel intermedio en los heterocigotos (56). Además, estas alteraciones se encontraban relacionadas con la actividad prefrontal, medida mediante resonancia magnética funcional, de modo que los sujetos con más alelos Val158 requerían una mayor activación del córtex prefrontal para realizar la misma tarea. Estos datos han sido replicados en varias ocasiones y se ha establecido que el efecto del genotipo es específico de funciones mediadas por el córtex

prefrontal (69-71) y son congruentes, según la relación de dopamina y función prefrontal con un estado de bajos niveles de dopamina prefrontal. De igual manera, se ha asociado la presencia de alelos Val158, y por tanto un mayor catabolismo dopaminérgico prefrontal, con el deterioro cognitivo global a largo plazo en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis (72). Por el contrario, algunos estudios no han encontrado relación entre el genotipo Val158Met y el rendimiento cognitivo en esquizofrenia (73, 74), aunque se ha sugerido que algunos resultados negativos podrían estar influenciados por el tiempo de evolución de la enfermedad (73).

COMT y endofenotipos neurofisiológicos. Potenciales evocados

Algunos parámetros neurofisiológicos obtenidos mediante potenciales evocados se consideran hoy en día endofenotipos en esquizofrenia. El ejemplo mejor estudiado es el de la onda p300. Esta onda es una medida de actividad cortical, obtenida durante tareas de discriminación de estímulos (como pedir al sujeto que distinga los tonos distintos en un entorno de tonos iguales repetidos), en las que se utilizan habilidades de memoria y atención sostenida. P300 es una onda positiva que se genera alrededor de 300 milisegundos tras el estímulo y que es medible mediante electroencefalograma. Las ventajas fundamentales de esta técnica y otras medidas neurofisiológicas son la reproducibilidad y objetividad de la prueba y la medición de parámetros en tiempo real. El mayor inconveniente es la falta de resolución espacial, ya que no se conocen bien las estructuras anatómicas responsables de la generación de esta onda (75). P50 por su parte es una onda positiva que se genera 50 milisegundos tras un estímulo auditivo. El paradigma asociado con esquizofrenia es la supresión de p50, en la que se presentan dos estímulos iguales con una diferencia de 500 milisegundos, de forma que en tras el

segundo tono puede apreciarse una diferencia negativa en la amplitud de la onda. Esta supresión se cree que puede reflejar un mecanismo de puerta de entrada sensorial, dirigido a proteger de una sobrecarga de información. Las fuentes de origen de esta onda parecen estar en áreas temporales y frontales (76).

Tanto p300 como p50 se han mostrado alteradas en pacientes con esquizofrenia, lo cual ha sido confirmado mediante un meta-análisis (75). Además, algunas de estas alteraciones se han mostrado también en menor medida en familiares no enfermos y sujetos con riesgo de desarrollo de psicosis y se han asociado a varios marcadores genéticos (75).

Puesto que COMT se ha asociado a alteraciones en funciones de memoria, atención y velocidad de procesamiento, el estudio de sus variantes genéticas en relación a parámetros de P300 se ha considerado de interés. De hecho, un trabajo ha mostrado que el alelo Met158 se asocia a una reducción de la amplitud de P300 en pacientes con esquizofrenia (77) y un segundo trabajo encontró una asociación entre el genotipo Met158 homocigoto y una mayor latencia en mujeres sanas (78). Se ha sugerido que este hallazgo se debería a un incremento de transmisión D1 en córtex prefrontal en las variantes Met158 (al haber una menor degradación de dopamina) y esto mejoraría el llamado *radio "señal-ruido"*, por un incremento en el "*ruido*" eléctrico prefrontal, de forma que sólo estímulos más intensos son capaces de generar una señal. Un tercer artículo, analizando datos de pacientes con esquizofrenia y familiares no afectados, procedentes del estudio de familias de psicosis del hospital Maudsley de Londres no encontró ninguna asociación entre este polimorfismo y los parámetros de P300 (79), aunque tampoco encontró diferencias entre los grupos (control, familiares y pacientes) y

se evidenciaron diferencias de amplitud entre dos metodologías técnicas utilizadas, lo cual sugiere tomar la validez de estos datos con precaución.

Con respecto a supresión de P50, un sólo artículo ha focalizado sus objetivos en el polimorfismo Val158Met del gen COMT, encontrando que los sujetos con esquizofrenia y genotipo Val158 homocigoto mostraron un mayor déficit de supresión de p50 (80).

COMT y alteraciones neuroanatómicas

Los estudios estructurales de resonancia magnética nuclear (RMN) en sujetos afectos de esquizofrenia han demostrado la presencia de alteraciones neuroanatómicas con cierta consistencia, particularmente el ensanchamiento ventricular y descenso de volúmenes regionales en múltiples estructuras, en particular aquellas del lóbulo temporal (81). Estas alteraciones se encuentran presentes de forma temprana (82) y están relacionadas con variables pronósticas de la enfermedad, incluyendo alteraciones cognitivas (83). También se han encontrado alteraciones similares en familiares no afectos (84).

Un estudio reciente encontró que pacientes homocigotos para el alelo Val158 presentaban volúmenes menores en sistema límbico y paralímbico, áreas neocorticales (córtex prefrontal y temporal) y tálamo, comparados con sujetos sanos (85). Otro estudio, por otro lado, comparó volúmenes cerebrales medidos con RMN, sin encontrar diferencias de volúmenes por genotipo COMT ni en pacientes ni en individuos sanos (86). Finalmente, un estudio en pacientes con primeros episodios de psicosis encontró

un incremento del volumen de ventrículos laterales en aquellos pacientes portadores de los Met158 (87).

1.2.5. COMT y marcadores fenotípicos clínicos en esquizofrenia

Como hemos visto hasta ahora, existe una gran variedad de estudios con resultados dispares en cuanto a la asociación de COMT con esquizofrenia. Parte de los estudios podrían estar condicionados por sesgos de selección si el genotipo COMT es capaz de modular la presentación clínica de los pacientes, de modo que si, como veremos más adelante, el alelo Val158 puede estar asociado a agresividad y mala respuesta clínica, sería posible que la mayor parte de los estudios, basados en muestras hospitalarias, tengan una sobrerrepresentación de este alelo. Varios estudios han analizado la relación entre variantes funcionales de COMT, particularmente el polimorfismo Val158Met y la presencia de diversos síntomas en esquizofrenia. En el estudio de variables sintomáticas es de especial relevancia conocer el origen de las muestras de pacientes y el tipo de pacientes que estamos estudiando, ya que al ser la clínica una variable de estado, algunas modificaciones en la selección de pacientes puede sesgar los resultados. A continuación, analizaremos los estudios publicados hasta la fecha en cuanto a COMT y sintomatología en esquizofrenia y profundizaremos en los problemas metodológicos que han podido condicionar los hallazgos encontrados.

COMT y Agresividad en esquizofrenia

El hallazgo más replicado en la literatura en cuanto a la relación entre COMT y clínica en esquizofrenia es la asociación del alelo Met158 con agresividad. Como ya se comentó, en pacientes con 22q11DS los niveles de hostilidad y agresividad, entre otros síntomas psiquiátricos, son más elevados que en la mayor parte de enfermos con alteraciones genéticas, y estos síntomas se encuentran relacionados con el polimorfismo Val158Met presente en el brazo largo del cromosoma 22 preservado, de forma que los pacientes homocigóticos Val158 presentaban un mayor número de síntomas (46).

El estudio de este polimorfismo en poblaciones de pacientes con esquizofrenia ha llevado repetidamente a la conclusión de que el alelo Met158 está asociado a agresividad y hostilidad, ya sea por su asociación a riesgo de conducta agresiva medida por factores de riesgo pasados (88), a la historia pasada de conductas violentas (89-91), historia reciente de agresividad y conductas violentas (92, 93) u hostilidad y pasividad verbal y conductual (94). Pese a ello, existen un cierto número de estudios que han mostrado resultados negativos (95, 96), incluyendo el estudio con un mayor tamaño muestral, siendo éste uno de los pocos estudios que incluyó medidas estandarizadas de agresividad (97). Incluso dos estudios han mostrado resultados opuestos, una asociación del alelo Val158 a agresividad (96, 98).

COMT y Suicidio en esquizofrenia

Como forma particular de agresividad autoinfligida, dada la posible implicación de las catecolaminas en la impulsividad, se ha estudiado la influencia de COMT en conducta suicida.

El alelo Met158 se ha asociado a conductas suicidas violentas en un estudio previo (99), sin embargo otros dos estudios posteriores fueron incapaces de replicar esta asociación (100, 101).

COMT y síntomas psicóticos en esquizofrenia

Siguiendo la hipótesis dopaminérgica, hemos visto que las alteraciones en la transmisión dopaminérgica podrían conducir a la presentación y modificación de sintomatología clínica de tipo psicótica, tanto síntomas positivos (delirios, alucinaciones, conducta desorganizada) como negativos. Algunos estudios han analizado la asociación de COMT y síntomas psicóticos, llegando a resultados dispares.

De estos, algunos no encontraron diferencias en sintomatología entre distintas variantes del polimorfismo Val158Met de COMT (95, 102-104). Otros mostraron una relación entre el alelo Met158 y niveles más altos de síntomas psicóticos positivos (69, 92) o síntomas generales y frecuencia de hospitalización (105). Por otro lado, el alelo Val158 ha sido asociado a síntomas negativos en pacientes con esquizotipia (106), al ítem de alogia en la escala SANS en pacientes psicóticos (92) y a una mayor gravedad de síntomas positivos y negativos (107).

De forma añadida a los síntomas psicóticos, un artículo previo estudió la posibilidad de que COMT esté asociada a la edad de inicio de la enfermedad, sugiriendo un efecto patoplástico en la presentación de la misma, sin embargo, solo encontró una tendencia a la significación y la asociación se daba con el grupo heterocigoto del polimorfismo Val158Met, de forma que no es posible establecer una hipótesis plausible (104).

COMT y respuesta clínica

Dada la implicación del enzima COMT en el catabolismo de las monoaminas y su repercusión en la transmisión dopaminérgica, ejes fisiopatológicos centrales del funcionamiento del tratamiento farmacológico fundamental de la esquizofrenia, se ha planteado la posibilidad de que la presencia de diferentes variantes funcionales del gen COMT puedan conducir a una distinta respuesta clínica del mismo modo que podría llevar a distintas formas de presentación o gravedad clínica.

Así, un pequeño número de trabajos ha estudiado la relación entre el genotipo Val158Met del gen COMT y la respuesta clínica en pacientes con esquizofrenia. Estudios iniciales en muestras de pacientes crónicos de origen asiático fueron capaces de encontrar una mayor frecuencia de pacientes clasificados como “no respondedores” y una dosis de antipsicóticos media superior en el grupo de pacientes con un genotipo Met158 homocigoto (102, 108). Sin embargo, uno de los dos estudios fue repetido con posterioridad, ampliando el tamaño muestral, no siendo posible replicar los resultados iniciales (109).

Más recientemente, el grupo de Bertolino et al. realizó un estudio con un pequeño grupo de 30 pacientes en el que se incluyeron pacientes con un primer episodio

psicótico y pacientes crónicos, diseñado para evaluar la memoria de trabajo y activación prefrontal en respuesta a olanzapina (110). Además de concluir que existía una interacción entre el genotipo Val158Met del gen COMT y los efectos de olanzapina en la función prefrontal y que el alelo Met158 predecía la mejoría en memoria de trabajo y la fisiología prefrontal tras 8 semanas de tratamiento, se encontró un efecto similar en cuanto a síntomas negativos medidos con la Escala de Valoración de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS, del inglés: *Positive and Negative Syndrome Scale*). En un segundo trabajo con una muestra mayor (59 pacientes en total, 36 pacientes en su primer episodio y el resto pacientes crónicos con un periodo de “*lavado de medicación*”), el grupo de Bertolino et al. ha sido capaz de confirmar esta asociación entre el alelo Met y respuesta a síntomas negativos y encuentran además una respuesta más rápida en el grupo de pacientes Met158 homocigotos (111).

Por último, un reciente trabajo estudió la asociación de siete polimorfismos del gen COMT a la respuesta a risperidona en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y definiendo respuesta como una puntuación por debajo de 2 en la escala de Impresión Clínica Global (CGI, del inglés: *Clinical Global Impression*) (112). En este estudio, la respuesta clínica no se encontró asociada con el polimorfismo Val158Met, pero sí con el haplotipo formado por los polimorfismos rs737865, rs6269 (entre los exones 1 y 2), y los rs4818 y rs4680 o Val158Met (en Exon 4).

COMT y síntomas afectivos en esquizofrenia

Aunque los síntomas que definen la esquizofrenia son los síntomas psicóticos, muchos de los pacientes con esquizofrenia pueden presentar síntomas afectivos, tanto

depresivos como maniacos, en los cuales las catecolaminas juegan un papel importante. Además, de forma independiente, el gen COMT se ha asociado a la presentación de depresión (independientemente de la presencia de psicosis) (113) y al riesgo de trastorno bipolar de forma compartida con esquizofrenia (114).

Dos estudios analizaron la asociación de COMT con síntomas afectivos en pacientes psicóticos. El primero de ellos encontró una asociación del alelo Val158 con síntomas tanto depresivos como maniacos (103). Un reciente estudio, además, analizó la asociación de los polimorfismos rs4680 (Val158Met), rs737865 y rs165599 a la presencia de síntomas maniacos a lo largo de la vida, encontrando una asociación entre el haplotipo de riesgo (llamado *haplotipo AGGG*, al llevar las variantes definidas de riesgo para cada polimorfismo) y una mayor presencia de síntomas maniacos (115).

Problemas metodológicos en los estudios de fenotipos clínicos

La disparidad de hallazgos y la dificultad a la hora de replicar estudios previos en el estudio de COMT y fenotipos clínicos en esquizofrenia puede corresponderse con problemas de tipo metodológico. A la hora de estudiar factores clínicos, uno de los principales problemas es el uso de muestras heterogéneas.

El primero de estos problemas es el problema de la cronicidad. Todos los estudios que hemos comentado salvo uno (92) fueron realizados en muestras de pacientes crónicos en un estado heterogéneo, de modo que es difícil conocer la implicación de este único gen en el estado actual de cada paciente. Por otro lado, la inclusión de pacientes crónicos hace que no dispongamos de pacientes que hayan tenido una buena

evolución, ya que estos mantienen el contacto con mayores dificultades. De hecho, la mayor parte de las muestras estudiadas eran de pacientes hospitalizados (58, 89-95, 107, 116), algunos de ellos con una marcada mala evolución (85, 95, 104), uno de ellos incluso proveniente de un estudio diseñado para el ensayo de psicofármacos en sujetos resistentes a clozapina (94). El uso de estas muestras conlleva un sesgo más, el uso de medicación durante un tiempo largo. Puede ocurrir que el genotipo estudiado se asocie a una respuesta diferencial al tratamiento, como así lo sugieren algunos estudios (110, 111, 117), de modo que los resultados en ese caso podrían quedar enmascarados o exagerados por una asociación entre presentación clínica, respuesta al tratamiento y genotipo. En segundo lugar, el origen étnico de las muestras en muchas ocasiones es heterogéneo (90, 94, 95), o tan peculiar que es difícilmente extrapolable a otras poblaciones por sus características genéticas poblacionales, como el uso de sujetos con un origen puramente judío Sefardí o Asquenazí (91). Con respecto al origen étnico, gran parte de estos estudios se han realizado en población asiática, de modo que son datos que no pueden aplicarse a poblaciones occidentales, por las razones anteriormente comentadas (92, 101, 102, 104). Por último, una gran parte de estos estudios están basados en resultados obtenidos a partir de muestras poblacionales muy pequeñas, con un poder estadístico tan pequeño que no permite detectar asociaciones como las que potencialmente podrían encontrarse entre COMT y expresión clínica (a modo de ejemplo, es difícil encontrar un sólo factor biológico que explique más de un 10 % de la variabilidad clínica). Por otro lado, el uso de muestras pequeñas puede llevar a resultados falsos positivos por una selección inadecuada de muestras que se hace más evidente cuando la muestra es pequeña.

Con respecto a los estudios de seguimiento y respuesta clínica se añaden las limitaciones asociadas al estudio de la respuesta a tratamiento farmacológico en población psiquiátrica. De las anteriormente comentadas, es de especial interés la práctica inexistencia de estudios en pacientes sin tratamiento previo con la excepción relativa de los trabajos de Bertolino et al. (110, 111) en que se incluye un grupo de pacientes en su primer episodio, nunca tratados y un grupo de pacientes crónicos que habían recibido tratamiento previamente. La existencia de tratamientos previos y el periodo de evolución de la enfermedad pueden influir en la capacidad de respuesta al tratamiento del paciente y en el estado actual de la misma, limitando la generalización de resultados. Igualmente, la metodología estadística empleada para evaluar la respuesta al tratamiento puede influir en los resultados en función de si el polimorfismo influye en una mayor gravedad sintomática, de modo que el uso de porcentajes como medida de evaluación no es una medida válida comparable entre genotipos.

Todos estos datos, implican la necesidad de realizar nuevos estudios, con muestras étnicamente homogéneas y que eviten sesgos derivados del uso crónico de medicación. Por último, estos deberían incluir pacientes representativos de todos los trastornos psicóticos y no sólo aquellos con mala evolución o que acuden a un centro hospitalario.

En este sentido, creemos que el uso de muestras obtenidas de programas de pacientes con primer episodio de psicosis pueden evitar todos o la gran mayoría de estos sesgos. Por un lado, por definición, todos los pacientes se encuentran en fases iniciales de la enfermedad y por tanto en un estadio clínico que no está definido ni por la cronicidad ni por la evolución a largo plazo (algunos de esos pacientes tendrán un buen pronóstico y otros malo) ni por el uso de medicación, ya que la evaluación de la fase

inicial se realiza en el momento de la instauración de tratamiento. En segundo lugar, los estudios de primeros episodios de psicosis suelen realizarse en un ambiente comunitario, con unos ingresos iniciales sólo en caso imprescindibles (en torno a un 40-60% en el primer episodio). Muchos de estos estudios, como el realizado en el Hospital Marqués de Valdecilla en Cantabria mantienen un seguimiento estrecho de los pacientes y una asistencia clínica intensiva, lo que permite una mayor adherencia al programa y minimizar las pérdidas si es preciso un seguimiento (118). Esta orientación asistencial permite que el programa tenga como objetivo el tratamiento de todos los pacientes con un debut de psicosis en la región estudiada, de modo que la muestra de pacientes es altamente representativa de toda la población de pacientes con esquizofrenia.

1.2.6 Estudios de Interacción genes-ambiente

La etiología de la esquizofrenia, como en muchas otras entidades psiquiátricas, se entiende hoy en día bajo un modelo continuo de vulnerabilidad a estrés, propuesto en los años 1970 por Zubin y Spring (119). Según este modelo, existiría un nivel de vulnerabilidad biológica y/o psicológica a la enfermedad (mediado bien por factores genéticos o también ambientales, como procesos congénitos o perinatales) bajo la cual, la aparición de la enfermedad viene mediada por los factores ambientales. En la Figura 10 se refleja este tipo de modelo, con tres situaciones hipotéticas. Puede existir un sujeto con una vulnerabilidad a priori muy baja y que por tanto no desarrollaría la enfermedad salvo en caso de una gran intensidad de factores estresantes (situación A en el diagrama). Por el contrario, podemos encontrar individuos con una muy alta vulnerabilidad, de modo que con pequeños niveles de estrés desarrollará la enfermedad (situación C en el diagrama).

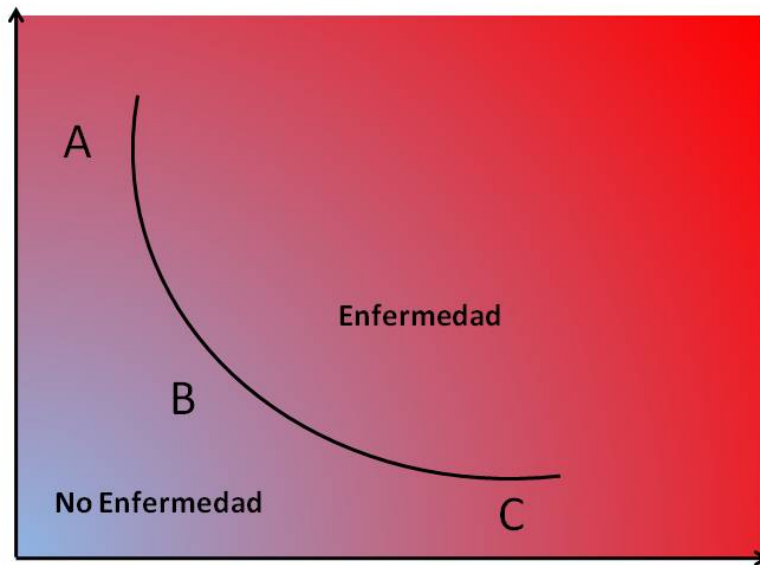


Figura 10. Modelo de Vulnerabilidad a estrés

Por último habrá situaciones intermedias en que existe un grado intermedio de vulnerabilidad y se precisa un grado intermedio de factores estresantes (Situación B en el diagrama). A medida que entran en el modelo diversos factores predisponentes o de vulnerabilidad y factores estresantes, el modelo se hace más complejo, creándose un modelo continuo en el que actúan los factores genéticos y ambientales, de forma que los distintos factores de riesgo no sólo actúan de forma acumulativa sino que interactúan entre sí (120).

Uno de los factores ambientales conocidos y más frecuentemente replicados en esquizofrenia es el consumo de cannabis (121). De hecho se sabe que los sujetos con una mayor propensión a la psicosis (por ejemplo con rasgos esquizotípicos heredados) presentan con más frecuencia síntomas psicóticos tras el consumo de cannabis, siendo ésta una evidencia que apoya este modelo.

En el caso concreto del gen COMT, además, ha sido descrita una interacción entre el polimorfismo Val158Met y el consumo de cannabis en el desarrollo de psicosis. Caspi et al. (122) demostraron, en una cohorte prospectiva de cerca de 1000 niños seguidos a lo largo de su desarrollo y hasta los 26 años, que los sujetos con genotipo Val158 homocigoto desarrollaban en la edad adulta más frecuentemente síntomas psicóticos y podían incluso alcanzar un diagnóstico de trastorno esquizofreniforme con más frecuencia que portadores Met158, pero sólo en el caso de aquellos individuos que presentaban un consumo de cannabis en la adolescencia, mostrándose así un efecto multiplicativo de ambos factores. Con posterioridad, un segundo estudio de diseño experimental encontró un efecto de interacción entre el mismo genotipo COMT Val158Met, la predisposición genética y la exposición a cannabis en sujetos con esquizofrenia, familiares no afectados y controles sanos, de modo que el genotipo Val158 homocigoto se asociaba a más síntomas psicóticos y alteraciones cognitivas cuando eran expuestos a cannabis, pero solo si una predisposición genética estaba presente (123). Este efecto del cannabis se ha asociado a la observación de un incremento de la transmisión dopaminérgica estriatal en roedores expuestos a tetra-hidro-cannabinol (124) y una reducción del metabolismo dopaminérgico prefrontal ante la misma exposición de forma crónica (125). Este mismo grupo ha encontrado resultados similares al encontrar una mayor frecuencia de experiencias alucinatorias tanto en pacientes psicóticos como en controles sanos consumidores de cannabis y portadores del alelo Val158, con una predisposición genética previa (126). Estos datos de interacción entre COMT Val158Met y cannabis, sin embargo, no han podido ser

replicados en un gran estudio de casos y controles llevado a cabo en los últimos años (127).

Estos datos, además de enriquecer nuestro conocimiento acerca del desarrollo de la esquizofrenia, abren las puertas a nuevos modelos de investigación en genética, los estudios de interacción gen-ambiente, haciendo necesaria la combinación de factores ambientales potencialmente estresantes junto con los factores genéticos de vulnerabilidad.

2. OBJETIVOS

2.1. *Justificación del Estudio*

Como se ha expuesto en la introducción, existen una gran cantidad de trabajos que han explorado la asociación entre variantes del gen COMT, particularmente el polimorfismo Val158Met y fenotipos clínicos en psicosis. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido capaz de utilizar muestras suficientemente amplias y representativas de los pacientes con esquizofrenia y psicosis relacionadas. Tampoco existe ningún trabajo que haya abordado con una metodología adecuada la relación entre el polimorfismo Val158Met del gen COMT y la respuesta clínica al tratamiento antipsicótico en pacientes psicóticos, siendo estos datos de sumo interés para profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la esquizofrenia.

2.2 *Hipótesis de trabajo*

Nuestra hipótesis de trabajo fue la existencia de una alteración en la transmisión dopaminérgica prefrontal en la esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados. En este contexto, el alelo Val158 del polimorfismo rs4680 del gen COMT, estaría asociado a una reducción de esta transmisión dopaminérgica, lo cual conllevaría una expresión de síntomas psicóticos más graves, particularmente síntomas negativos y a la presencia de factores de mal pronóstico en variables de inicio como una edad de inicio más temprana y una mayor duración de psicosis sin tratar, así como una peor evolución, incluyendo una peor respuesta al tratamiento antipsicótico.

En este mismo contexto, la presencia de consumo de cánnabis se asociaría a una mayor presencia de síntomas en la fase inicial de la psicosis, particularmente síntomas positivos y a una presentación inicial más temprana, probablemente por un efecto agudo

en la transmisión dopaminérgica estriatal y una reducción a largo plazo de la transmisión dopaminérgica prefrontal.

Dada la asociación del mecanismo de acción de estos factores sería previsible que existiese una interacción entre las variaciones genéticas del polimorfismo Val158Met COMT y el consumo de cannabis, particularmente en aquellas variables mediadas por la transmisión dopaminérgica prefrontal, de forma que el consumo de cannabis mostraría un efecto multiplicativo con factores de riesgo genético y/o contrarrestaría el efecto de factores genéticos protectores.

2.3 *Objetivo principal*

El objetivo principal de este trabajo fue estudiar la asociación de la presentación clínica y evolución a las seis semanas de tratamiento antipsicótico de pacientes con un primer episodio de psicosis y las variantes del polimorfismo rs4680 (Val158Met) del gen COMT, potencialmente relacionado con esquizofrenia. En nuestro estudio, además se evaluaron las potenciales interacciones entre estas variantes polimórficas y el consumo de cannabis premórbido, como factor ambiental de conocida influencia en la presentación de esquizofrenia y otras psicosis.

2.4 *Objetivos específicos*

1. Evaluar la incidencia de esquizofrenia y otras psicosis no afectivas durante el periodo que abarca el presente estudio (Febrero 2001 – Febrero 2005) y los factores de riesgo asociados a esta incidencia con el fin de validar la representatividad clínica y poblacional de la muestra.

2. Evaluar la presencia de sintomatología psicótica y variables relacionadas con el inicio de la psicosis (edad de inicio y duración de psicosis no tratada) en una cohorte de seguimiento prospectiva de pacientes con un primer episodio de psicosis incidentes en un programa de atención a fases iniciales de psicosis.

3. Analizar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo *rs4680* (Val158Met) en el gen COMT en estos pacientes.

4. Evaluar la asociación entre este polimorfismo y las variables de inicio de la enfermedad y los niveles de sintomatología.

5. Estimar la presencia de interacciones gen-ambiente entre este polimorfismo y el consumo de cannabis durante el año previo a la presentación de la enfermedad.

6. Analizar la asociación entre los genotipos del polimorfismo *rs4680* (Val158Met) y la evolución clínica durante las primeras seis semanas de tratamiento antipsicótico en la muestra de pacientes.

7. Estudiar la relación entre las variantes genotípicas del polimorfismo *rs4680* (Val158Met) y la respuesta aguda (en las primeras seis semanas) al tratamiento antipsicótico.

3. SUJETOS Y MÉTODOS

3.1 **Ámbito del estudio**

3.1.1. **El programa PAFIP**

Los estudios objeto de la presente tesis han sido realizados dentro del Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP), desarrollado en el servicio de psiquiatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Santander.

Los objetivos generales de este programa son de tipo asistencial e investigador. Desde un punto de vista asistencial el objetivo fundamental es dar asistencia intensiva y multidisciplinar a todas las personas de Cantabria que debuten con un primer episodio de psicosis, durante *el periodo crítico de la enfermedad*, es decir, en los tres primeros años de la enfermedad. Este periodo está considerado como una etapa de especial riesgo de deterioro por la posibilidad de recaídas y mala evolución, por lo que requiere un tratamiento especializado e intensivo que disminuya este riesgo de deterioro (128). Para ello, el programa consta de un protocolo de seguimiento farmacológico con optimización de dosis y fomento de adherencia terapéutica, intervenciones psicoterapéuticas individuales, psicoeducación individual, grupal y de familias e intervenciones psicosociales. Los objetivos específicos asistenciales son la recuperación temprana y la prevención de recaídas en este periodo crítico.

Desde un punto de vista investigador, el PAFIP es un programa prospectivo y naturalístico que pretende mejorar el conocimiento sobre las fases iniciales de la esquizofrenia y otras psicosis, desde una perspectiva clínica, neurocognitiva, neuroanatómica, inmunológica y genética. En concreto dos aspectos determinados han

sido de interés fundamental en este programa, el desarrollo de una unidad de análisis de neuroimagen en psiquiatría y el estudio de marcadores biológicos en esquizofrenia.

Con el objetivo de atender a la totalidad de los casos incidentes de esquizofrenia y trastornos relacionados, 3 meses antes de la puesta en marcha del programa se realizó una labor de difusión en centros de atención primaria y unidades de salud mental y se han realizado reuniones periódicas posteriores para mantener las derivaciones de pacientes. Las derivaciones al programa son realizadas desde el servicio de urgencias del hospital Marqués de Valdecilla, unidades de salud mental y centros de atención primaria de Cantabria y excepcionalmente desde servicios sociales del área.

3.1.2 Pacientes. Criterios de Inclusión y exclusión

Los pacientes de este estudio fueron todos los pacientes incluidos en el programa PAFIP desde su inicio (Febrero de 2001) hasta Febrero de 2005 (174 pacientes). Los pacientes y sus familiares dieron su consentimiento escrito para participar en las áreas de investigación del programa, incluyendo los presentes trabajos (ver Apéndice 3). Este estudio se realizó de acuerdo a los estándares internacionales de ética en investigación (129) y fueron aprobados por el comité de ética del Hospital Marqués de Valdecilla.

Criterios de Selección

Todos los pacientes con un primer episodio psicótico que residan en Cantabria.

Criterios de Inclusión

- Edad entre 15 y 60 años
- Diagnóstico DSM-IV de diagnóstico principal de esquizofrenia, trastorno - esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico breve o trastorno psicótico no especificado
- Pacientes sin tratamiento antipsicótico previo o un tratamiento antipsicótico de menos de 6 semanas de duración.
- Síntomas psicóticos actuales de severidad moderada o grave en al menos uno de los ítems de la escala de valoración de síntomas positivos (SAPS).
- Residencia en la Comunidad Autónoma de Cantabria.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron todos aquellos pacientes que presentaron un diagnóstico DSM-IV de retraso mental o dependencia a sustancias (exceptuando nicotina) y aquellos con un diagnóstico de enfermedad neurológica o daño cerebral.

3.2 *Recogida de datos*

3.2.1 Variables clínicas

Se consideraron cinco dominios clínicos de interés en su posible relación con las variantes genéticas analizadas que fueron utilizadas en los diferentes trabajos: sintomatología psicótica, Evolución clínica – Respuesta al Tratamiento, edad de inicio, duración psicosis sin tratar y diagnóstico clínico. Para la obtención de estas variables se

realizarán las siguientes valoraciones. Todas ellas, salvo la entrevista estructurada diagnóstica se realizaron en la primera visita, antes del inicio del tratamiento:

1. la presencia de síntomas negativos y positivos se evaluó mediante la escala para la valoración de síntomas negativos (SANS) (130) y la escala para la valoración de síntomas positivos (SAPS) (131). Cada una de las escalas consta de 5 ítems relacionados con delirios, alucinaciones, conducta extravagante, trastornos formales del pensamiento y afecto inapropiado en el caso de la SAPS y alogia, apatía, asociabilidad, aplanamiento afectivo y atención en el caso de la SANS (ver Apéndice 2). Es posible utilizar cada ítem por separado, teniendo en cuenta que cada uno tiene una puntuación de 0 a 5; también se pueden utilizar las puntuaciones totales SAPS y SANS y más frecuentemente se puede recurrir al uso de dimensiones. Estudios previos han mostrado la existencia de tres dimensiones, una psicótica (delirios y alucinaciones), una negativa (alogia, apatía, asociabilidad y aplanamiento afectivo) y una desorganizada (conducta extravagante, trastornos formales del pensamiento y afecto inapropiado) (132). En nuestro trabajo, utilizamos estas tres dimensiones como medición del nivel de sintomatología.
2. Edad de inicio. Se definió edad de inicio como aquella edad a la que apareció el primer síntoma psicótico que se mantuvo de forma continuada. Esta edad de inicio se estableció mediante el consenso de un psiquiatra y una enfermera psiquiátrica tras una entrevista semiestructurada con el paciente y los familiares más cercanos, con los que se recogieron los datos generales de inicio del paciente (ver Apéndice 1).

3. Duración de Psicosis sin tratar (DUP). Se definió DUP como la duración en meses desde la aparición del primer síntoma psicótico que se mantuvo de forma continuada y el establecimiento de un tratamiento adecuado. Su evaluación se realiza al tiempo que la edad de inicio, ya que son variables complementarias en la entrevista ($\text{Edad de Inicio} = \text{Edad de admisión} - \text{DUP}$; ver Apéndice 1).

4. Diagnóstico. Tras un diagnóstico inicial de presunción, se realizó un diagnóstico de confirmación a los 6 meses tras la inclusión en el programa. El diagnóstico se efectuó con la entrevista clínica estructurada para trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I, del inglés: The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (133), llevada a cabo por un psiquiatra. Para simplificar los datos a analizar, las categorías diagnósticas se dividieron en dos categorías nuevas: Diagnóstico de esquizofrenia DSM-IV o diagnóstico de otras psicosis.

5. Síntomas Afectivos. Puesto que COMT ha sido relacionada con síntomas afectivos y además en ocasiones parte de los síntomas negativos podrían estar confundiendo con síntomas depresivos, se evaluó la presencia de síntomas depresivos para su uso como covariable para controlar este efecto mediante la escala de depresión de Calgary (CDS) [114]. Esta es una escala con 9 ítems que evalúan síntomas depresivos (ver apéndice 2). Se utilizó la puntuación total de la escala que puede ir desde una puntuación de 0 hasta

27. También fue evaluada la Escala de Evaluación de Hamilton para la Depresión, conocida como HDRS, en su versión de 24 ítems (134) y utilizándose de nuevo la puntuación total (con valores que varían de 0 a 74 puntos). Igualmente, los síntomas maníacos, fueron evaluados mediante la Escala de Valoración de Manía de Young, también conocida como YMRS (135), de 11 ítems (puntuación de 0 a 44) y utilizando su puntuación total como covariable. Ver estas escalas en el Apéndice 2.

6. Consumo de cánnabis: en la misma entrevista inicial se evaluó el consumo de cánnabis durante el año previo a la inclusión en el programa de forma semiestructurada y con la información disponible de paciente y familiares (ver apéndice 2). Los pacientes se dividieron entre consumidores de cánnabis (aquellos pacientes con un consumo regular de al menos 1 consumición por semana) y no consumidores (pacientes que no consumían o lo hacían de manera esporádica).

Puesto que hay evidencias de la influencia del género en la función de la COMT, esta fue una variable más a tener en cuenta, como covariable o para estratificar los análisis entre hombres y mujeres.

En cuanto a la evolución clínica y respuesta al tratamiento, las escalas SANS y SAPS fueron reevaluadas de forma repetida tras la visita inicial en la primera, segunda, tercera, cuarta y finalmente en la sexta semana. La sintomatología afectiva fue de nuevo evaluada en la sexta semana.

3.2.2 Análisis molecular. Polimorfismo COMT Val158Met

El polimorfismo *rs4680* se determinó en el laboratorio de inmunología del hospital Marqués de Valdecilla. El ADN de pacientes se extrajo de muestras de sangre venosa periférica obtenidas previo consentimiento informado (ver Apéndice 3)

La determinación de Val158Met (*rs4680*) se realiza siguiendo un protocolo de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) basado en un protocolo previamente publicado [22]. Los primeros (COMT2F:59-CTCATCACCATCGAGATCAACC-39 y COMT3R:59-GATGACCCTGGTGATAGTGG-39) se usan para amplificar un fragmento de 210 pares de bases de datos del gen COMT que contiene el lugar polimórfico de *NlaIII* y dos lugares constantes de *NlaIII*. El primero COMT2F se une a un elemento fluorescente para la detección de alelos. Cada reacción de PCR de 25 ml contiene 100 ng de ADN genómico, 1 unidad de Taq Polymerasa y el cóctel de reacción que consiste en 5 mM dNTPs, 10 mmol/L de cada primero, 50 mmol/L KCl, 2.25 mmol/L MgCl, 10 mmol/L Tris pH 8.3 y 0.01% de gelatina. El ciclo de PCR se realiza de la siguiente manera. 20 mL del cóctel se añadieron a 1 mL de ADN genómico. Se eleva la temperatura a 80°C durante 4 minutos y medio, después se hace una pausa mientras se añaden 4 mL de enzima Taq 0.25 U/mL. La temperatura se mantiene a 80° durante otros 30 segundos y después se usa el siguiente ciclo: 94°C, 2'; (94°C, 1'a 57°C, 30'' a 72°C, 30'') 30 ciclos y después 72°C, 3'; 4°C. Nueve mL de cada reacción de PCR se digieren con 3 unidades del enzima de restricción *NlaIII* (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN, or New England Biolabs, Beverly, MA) en un volumen total de 11 mL. Tras la digestión, el producto de la reacción se introduce en un gel de poliacrilamida al 8% y se realiza una electroforesis para separar los fragmentos. El tinte

fluorescente se une a una banda de 85bp si el enzima no corta el lugar polimórfico y a una banda de 67bp si lo corta (Figura 11).

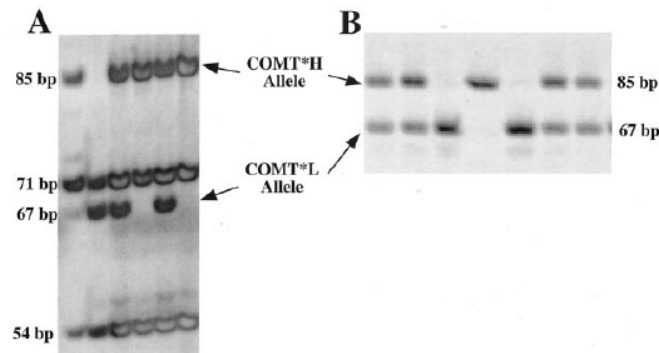


Figura 11. Fragmentos obtenidos en la electroforesis con el método descrito. Obtenida de Palmatier et al. [22]

3.3 Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el Paquete estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS, del inglés: Statistical Package for the Social Sciences) versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois), a excepción de los cálculos de incidencias, riesgos relativos y odds ratios, que se llevaron a cabo con el paquete estadístico Epiinfo 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA).

La descripción del análisis estadístico de cada estudio se puede encontrar de forma detallada en el siguiente apartado en la sección correspondiente de métodos de cada uno de ellos.

De forma somera, se realizaron Cuatro tipos de análisis, el análisis de la incidencia anual de psicosis y factores de riesgo sociodemográfico asociados, el análisis de

asociación del genotipo Val158Met a sintomatología inicial y variables premórbidas (DUP y edad de inicio), el análisis de interacción gen-ambiente entre consumo de cannabis premórbido y el polimorfismo Val158Met para edad de inicio y DUP y finalmente el análisis de la asociación entre el polimorfismo Val158Met y la respuesta al tratamiento y evolución clínica.

Para el análisis de la incidencia de psicosis no afectiva en Cantabria y factores de riesgo, se realizaron los cálculos de incidencia anual sobre la población censal en el rango de edad incluido del área de referencia y se calcularon los riesgos relativos y Razones de Probabilidad (OR, del inglés: Odds Ratio) con el estadístico Chi cuadrado con sus correspondiente intervalos de confianza al 95% para los factores sexo, edad menor de 25 años, estado civil soltero, estudios primarios, estado laboral, ambiente urbano y consumo de cannabis.

Para el estudio de la asociación entre el polimorfismo Val158Met y sintomatología inicial se utilizó un Análisis Multivariado de la Covarianza (MANCOVA) en el que se introdujeron al mismo tiempo como variables dependiente o resultado las dimensiones al inicio (psicótica, desorganizada y negativa) de las escalas SANS y SAPS, Edad de Inicio y DUP y se introdujo el polimorfismo COMT como factor independiente y sexo y sintomatología depresiva como covariables. Los análisis post hoc se realizaron un análisis discriminante. De forma añadida, se confirmaron los resultados mediante un análisis de regresión de los resultados positivos obtenidos, incluyendo como variables independientes las covariables previas el número de alelos Val158 presente.

Para el estudio de interacción gen-ambiente, se utilizó de nuevo un MANCOVA, con edad de inicio y DUP como variables dependientes, COMT y uso de cannabis como factores independientes y sexo y sintomatología depresiva como covariables. El análisis de edad de inicio además se confirmó mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meyer, incluyendo edad de inicio como variable de tiempo, definiendo el evento como una constante (=1) para todos los pacientes e incluyendo el genotipo COMT como factor y estratificando por la variable consumo de cannabis.

Para el estudio de la asociación entre el polimorfismo Val158Met y la respuesta a la evolución clínica, se utilizó un Análisis de la Covarianza (ANCOVA) de medidas repetidas para cada una de las tres dimensiones SANS-SAPS (psicótica, desorganizada y negativa) medidas al inicio y a las seis semanas de evolución como variable dependiente, el polimorfismo COMT como factor independiente y consumo de cannabis, sexo y sintomatología depresiva y maniaca como covariables.

Tamaño muestral

Se determinó el tamaño muestral mínimo necesario con el programa informático G-Power 3.08 (Franz Paul, Universitat Kiel, Deutschland). Los tamaños muestrales se estimaron para una potencia estadística $(1-\beta)$ de 0.80 y un error (α) de 0.05. Asimismo, se estimó un tamaño de efecto no superior a 0.10, ya que los factores genéticos individuales habitualmente suelen tener un pequeño tamaño de efecto. Los tamaños muestrales calculados fueron para las interacciones y efectos especiales de las MANCOVAs ya que siempre requieren un tamaño muestral mayor que los efectos globales.

Para el estudio de la asociación del polimorfismo con la sintomatología inicial, el tamaño muestral requerido fue de 134 pacientes. Para el estudio de interacción genes-ambiente, el tamaño muestral requerido fue de 152 pacientes. En el caso del estudio de relación entre el polimorfismo Val158Met y la evolución clínica y respuesta el tamaño muestral requerido fue de 160 pacientes.

3.4 Esquema de Contenidos del Trabajo de la Tesis Doctoral

En el siguiente apartado: “4.Publicaciones”, se presentan los trabajos constitutivos de la presente tesis doctoral.

El primer artículo incluido analiza la incidencia de los pacientes con un primer episodio en la Comunidad de Cantabria durante los cuatro años del estudio (de Febrero de 2001 a Febrero de 2005). Se analizaron los factores de riesgo asociados a esta incidencia, incluyendo edad, sexo, nivel educativo, estado marital, estado laboral, ambiente urbano y consumo de cannabis.

El segundo de los trabajos incluidos describe un estudio en el que todos los pacientes con un primer episodio de psicosis incluidos en el programa PAFIP fueron evaluados en cuanto a sintomatología psicótica en la presentación de la enfermedad, antes del inicio del tratamiento. Se estudió la relación entre las variantes del polimorfismo Val158Met y la presencia de sintomatología clínica inicial, edad de inicio de presentación y DUP.

El tercero de los artículos describe un estudio de interacción entre el polimorfismo Val158Met y la variable ambiental consumo de cannabis premórbido. En éste artículo

se proponen edad de inicio y DUP como variables relacionadas con el polimorfismo COMT en nuestra muestra y previamente asociadas al consumo de cannabis. Se analiza la asociación de cannabis a estas dos variables y el modelo de interacción gen-ambiente entre el gen COMT y el consumo de cannabis.

Finalmente, en el último artículo incluido se analiza la influencia del polimorfismo Val158Met en la respuesta clínica al tratamiento en las seis semanas iniciales de seguimiento, intentando diferenciar, en relación a los hallazgos previos si el polimorfismo está en relación al pronóstico de la enfermedad (en el caso de relacionarse con una respuesta diferencial en función del genotipo) o a un marcador biológico de estado (si está relacionado con un nivel de sintomatología permanente elevado).

4. PUBLICACIONES

4.1 Factores epidemiológicos asociados a la incidencia tratada de Primeros Episodios de Psicosis No Afectivas en Cantabria: Elementos del Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP)

4.1.1 Resumen en Español del Artículo

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La epidemiología de los primeros episodios de psicosis está considerada como la base fundamental para conocer la naturaleza clínica y psicobiológica de la enfermedad, sin embargo, múltiples aspectos relacionados con la incidencia de los trastornos psicóticos no han sido aún clarificados.

Tradicionalmente, la incidencia de la esquizofrenia se ha considerado uniforme en las distintas poblaciones y culturas, sin embargo los últimos estudios se ha mostrado la existencia de asociaciones con factores como sexo masculino, ambiente urbano, estatus socioeconómico bajo y consumo de tóxicos. Igualmente, algunos estudios han sugerido la variación de incidencia a lo largo del tiempo con resultados desiguales.

Algunas de las diferencias metodológicas entre estudios pueden justificar la inconsistencia de resultados, requiriéndose estudios basados en áreas definidas que recluten los casos de todos los contactos de la red de salud existentes y con métodos diagnósticos fiables y válidos.

En el presente estudio, se utilizaron los datos del actual Programa de Atención a Fases iniciales de Psicosis (PAFIP) y el anterior Estudio de Primeros Episodios de Esquizofrenia de Cantabria para estudiar la incidencia tratada de psicosis no afectiva.

Los objetivos de este estudio fueron: 1. Evaluar la incidencia tratada actual de Primeros Episodios de Psicosis en Cantabria, 2. Identificar factores sociodemográficos asociados a la incidencia de psicosis y 3. Evaluar los cambios de incidencia entre los dos estudios.

MÉTODOS

El área de Referencia de estudio fue la Comunidad Autónoma de Cantabria, con una población censada en 2001 de 531131 habitantes de los que 180717 viven en su capital, Santander. La tasa de desempleo fue de 8.8% y de los empleados, un 60% trabajan en el sector servicios, un 32% en industria y un 8% en el sector primario. El servicio público de cobertura universal está compuesto en cuanto a los recursos de salud mental por el Servicio de Psiquiatría del Hospital Marqués de Valdecilla (HUMV, que provee a la región de la única unidad de ingresos de agudos de psiquiatría y el único servicio de urgencias psiquiátricas 24h) y 5 Unidades de salud Mental (USM, tres adscritas al servicio del HUMV) con las que nuestro servicio mantiene una estrecha relación.

Los datos fueron obtenidos de todos los pacientes evaluados e incluidos dentro del programa PAFIP, desde Febrero de 2000 a Febrero de 2005, con un primer episodio de psicosis y diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico breve o psicosis no especificada. El programa realizó una campaña de difusión previa en las USM y entre los médicos de atención

primaria. Las derivaciones al programa provienen de la unidad de urgencias del hospital, las USM y otros trabajadores sanitarios (Médicos de Atención Primaria y Servicios Sociales).

La edad de riesgo de desarrollo de psicosis en el estudio fue de 15 a 55 años y se evaluaron como factores sociodemográficos sexo, edad de inicio de la psicosis, estado laboral, nivel educativo, ambiente (rural o urbano) y consumo de cannabis.

La información de la población general se extrajo de los datos del censo 2001 para la población de Cantabria en el rango de edad, considerando los factores como variables dicotómicas para obtener datos de incidencia en los distintos grupos de riesgo y valores de Riesgo Relativo (RR) para cada factor. Los datos de consumo de cannabis se obtuvieron de la Encuesta Nacional de Drogas de 2001. Dado que esta encuesta analiza los datos de una población control, la asociación al factor se realizó con una Razón de Probabilidad u Odds Ratio (OR)

Para comparar los datos de incidencia en el tiempo, se utilizaron los datos de incidencia obtenidos en el Estudio de Primeros Episodios de Esquizofrenia de Cantabria entre los años 1988 y 1989.

RESULTADOS

Doscientos veinticinco individuos fueron remitidos al programa en el periodo 2001-2005, de los que 49 no fueron incluidos al no reunir criterios diagnósticos de inclusión y 2 rechazaron ser incluidos en el programa.

La incidencia fue de 1.38/10000, siendo 1.70/10000 en hombres y 1.05 en mujeres. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (RR en hombres: 1.61; 95% CI: 1.19 – 2.19; χ^2 : 9.48; p=0.002). La media de edad de inicio fue de 26.13 años, siendo 24.51 años en hombres y 28.78 en mujeres. La incidencia máxima se detectó en el grupo de edad de 20 a 24 años (4.59/10000 en hombres y 2.09/10000 en mujeres). Tras esta edad, la incidencia disminuyó progresivamente, aunque en mujeres se encontró un pico menor de incidencia en el grupo de edad de 35 a 39 años.

Con respecto a los factores sociales, se observó una incidencia incrementada en los grupos de estado marital soltero (RR: 5.88), desempleados (RR: 2.82), nivel educativo primario (RR:4.38) y ambiente urbano (RR:1.62), siendo el riesgo mayor en hombres y no significativo para mujeres en el caso de estado laboral y ambiente urbano.

En cuanto al consumo de cannabis, éste fue significativamente mayor en el grupo de pacientes (6.5% en población general; 47.13% en PAFIP; OR:12.83) y mayor en hombres (OR:16.59)

Los datos de incidencia en PAFIP fueron significativamente más bajos que los obtenidos en 1988-9 (incidencia: 1.90/10000; χ^2 : 5.99; p=0.017), sin embargo en el grupo de hombres la incidencia no varió significativamente (incidencia en PAFIP: 1.70/10000; incidencia en 1988-89:1.88/10000; χ^2 : 0.33; p=0.568).

DISCUSIÓN

Los datos de incidencia del estudio fue muy cercana al valor medio encontrado en un reciente metanálisis de incidencia. Igualmente, la incidencia del grupo diagnóstico

compuesto por pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo fue similar a otros estudios de incidencia en primeros episodios. Solo los estudios procedentes de Londres y Melbourne han reportado incidencias superiores, atribuyéndose estas incidencias a la presencia de altos niveles de factores de riesgo en la población como elevadas tasas de inmigración y desempleo, ambiente urbano, uso de cannabis, desigualdad social y ausencia de redes sociales, los cuales son relativamente poco frecuentes en nuestro medio. En segundo lugar, uno de los estudios sólo incluyó un rango de edad de 15 a 29 años.

En el estudio se encontró una diferencia de incidencia por sexos, de acuerdo con la mayor parte de estudios, aunque deben tenerse en cuenta diferencias de diagnóstico y de usos de servicios asociados al sexo. Igualmente, se han tenido en cuenta la existencia de incidencia en edades más elevadas en el criterio de inclusión de edad.

Con respecto a la edad de inicio, nuestros datos son similares a aquellos estudios con criterios de edad de inclusión más amplios, encontrándose, como en estos estudios, un segundo pico de incidencia en mujeres por encima de 30 años.

Igualmente, la incidencia de psicosis fue mayor en factores sociales desfavorecedores, de acuerdo con estudios previos y con nuestro estudio de 1988, habiéndose apuntado a la teoría de la selección social para explicar esta asociación. En mujeres estos factores mostraron menores RRs, lo cual pudo ser explicado: 1. Por una menor gravedad de la enfermedad en mujeres (siguiendo la teoría de la selección social), 2. Por un comienzo más tardío de la enfermedad en mujeres, 3. Por factores socioculturales y 4. Por el tamaño muestral de los grupos.

Nuestro estudio mostró también un riesgo de incidencia de psicosis en ambiente urbano, incluso teniendo en cuenta que las diferencias de integración social son menores en la región.

El consumo de cannabis se mostró como el consumo ilegal más frecuente de los pacientes (cerca de la mitad de la muestra) y supuso un riesgo elevado comparado con la población general.

Finalmente, comparado con el estudio de 1988 se encuentra un descenso de incidencia en el grupo de mujeres, a pesar de los factores que los diversos autores han descritos como causantes de aumento de incidencia en países desarrollados (inmigración, desintegración social, urbanización, abuso de sustancias). Se ha propuesto que factores como la apertura de regiones previamente aisladas y las mejoras en los sistemas de salud (particularmente en complicaciones obstétricas e infecciones) podrían relacionarse con los descensos observados en sus cifras de incidencia.

4.1.2 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO

Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis

Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Ramírez-Bonilla ML, González-Blanch ML, Martínez-García ML, Pardo-García G, Rodríguez-Sánchez JM, Roiz-Santiáñez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Mata I, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B

Publicado en: Early Interv Psychiatry. 2008 Jul 28;2(3):168-79.

4.2 Polimorfismo Catecol-O-Metil-Transferasa Val158Met y características clínicas en Primeros Episodios de Psicosis no afectiva

4.2.1 Resumen en Español del Artículo

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

A pesar de constituir uno de los candidatos genéticos más prometedores los análisis de asociación entre el polimorfismo COMT y esquizofrenia ha llevado a resultados poco concluyentes. Estudios más recientes han asociado las variantes de este polimorfismo con determinados marcadores biológicos como déficits cognitivos, alteraciones volumétricas y alteraciones electrofisiológicas y particularmente a variables clínicas como agresividad, síntomas afectivos o síntomas psicóticos con resultados diversos y contradictorios. Sin embargo, una gran parte de estas divergencias podría estar mediada por problemas metodológicos derivados del uso de muestras de pacientes crónicos, hospitalizados, tratados previamente y étnicamente heterogéneos. Una limitación añadida es el tamaño muestral de los estudios previos.

El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el polimorfismo COMT Val158Met y variables clínicas de inicio en una amplia muestra representativa de pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo y con un origen étnico homogéneo.

MÉTODOS

Dentro del programa PAFIP, se evaluó a todos los pacientes incluidos con un primer episodio de psicosis desde Febrero de 2001 a Febrero de 2005 con un diagnóstico de

esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico breve o psicosis no especificada. Todos los pacientes fueron evaluados al inicio de la inclusión, antes del inicio de tratamiento, con las escalas SAPS y SANS calculando a partir de ellas las dimensiones psicótica, desorganizada y negativa. Igualmente se valoró la sintomatología depresiva con la puntuación total de la Escala de Depresión de Calgary (CDS) y se evaluó la edad de inicio y la Duración de Psicosis sin Tratar (DUP) mediante una entrevista semiestructurada.

Se realizó un Análisis Multivariado de la Covarianza (MANCOVA) incluyendo las tres dimensiones, psicótica, desorganizada y negativa valoradas al inicio, edad de inicio y DUP como variables dependientes o de resultado, el polimorfismo COMT Val158Met como factor independiente y sexo, diagnóstico y puntuación total de la CDS como covariables. El análisis a post hoc de los resultados fue realizado con un análisis discriminante. Finalmente, se realizó un análisis de regresión para investigar la posible existencia de un efecto “dosis – respuesta” entre el alelo Val158 y aquellas variables que apareciesen asociadas en el análisis previo, incluyendo en el análisis como variables independientes, el número de alelos Val158, la puntuación total de la escala CDS, el género y el diagnóstico como variable dicotómica (esquizofrenia – otros).

RESULTADOS

Fue posible genotipar a 169 de los 174 pacientes incluidos en el programa, resultando los siguientes genotipos: 43 Val158 homocigotos, 102 heterocigotos y 24 Met158 homocigotos.

El MANCOVA mostró diferencias significativas en la dimensión negativa ($F=3.539$; $p=0.031$) y en edad de inicio ($F=4.649$; $p=0.011$) y una tendencia no significativa en DUP ($F=2.911$; $p=0.057$), que fueron confirmadas en el análisis discriminante ($r=-0.520$ en dimensión negativa y 0.550 en edad de inicio). De forma añadida, se encontró una interacción entre sexo y COMT para la DUP, de modo que sólo en mujeres se encontraron diferencias significativas entre el grupo con genotipo Val158 Homocigotos (DUP = 44.42 meses) y el grupo Heterocigoto (DUP = 20.27 meses; $p=0.011$) y Met158 homocigoto (DUP = 8.4 meses; $p=0.007$). La edad de inicio fue significativamente mayor en el grupo de pacientes Met158 homocigotos (30.60 años; $p=0.021$) que en el de Val158 Homocigotos (25.37), mientras que el grupo heterocigoto tuvo un valor intermedio (26.27 años) aunque no fue estadísticamente distinto de los otros dos grupos. Respecto a la dimensión negativa, el grupo de pacientes Val158 homocigoto tuvo un valor (7.59) significativamente mayor que los pacientes Met158 homocigotos (5.17; $p=0.041$). Los pacientes heterocigotos mostraron un valor similar a los pacientes Met158 Homocigotos.

Ambos análisis de regresión fueron estadísticamente significativos (en edad de inicio: $F=6.890$; $R^2=0.146$; $p<0.001$ y en la dimensión negativa $F=7.088$; $R^2=0.150$; $p<0.001$). En ambos, el número de alelos Val158 fue incluido como factor predictor (en edad de inicio: $Beta=-0.158$; $p=0.035$; en dimensión negativa: $Beta=0.160$; $p=0.033$)

DISCUSIÓN

Los datos de este estudio sugieren que el alelo Val158 se asocia un mayor nivel de sintomatología negativa y una edad de inicio menor en pacientes con un primer episodio psicótico.

Los resultados en cuanto a síntomas negativos fueron concordantes con algunos hallazgos previos y particularmente consistentes con la hipótesis de que una reducción en la actividad dopaminérgica prefrontal dorsolateral puede contribuir a la sintomatología negativa y los déficits cognitivos en esquizofrenia. De forma añadida, este mismo genotipo se asocia en el estudio con una edad más temprana de inicio, lo cual parece interrelacionado con la presencia de más síntomas negativos, al igual que una mayor duración psicosis sin tratar. Estos hallazgos en síntomas negativos y edad de inicio fueron corroborados en un análisis de regresión, sugiriendo la existencia de un efecto de “dosis alélica”. También se encontró una asociación del alelo Val158 con el diagnóstico esquizofrenia, lo cual fue explicado por la asociación de este diagnóstico específico con más síntomas negativos, edad de inicio más temprana y mayor duración de psicosis sin tratar.

Las limitaciones fundamentales fueron: 1. La posibilidad de existir una estructura de población en la muestra (a pesar de componerse de una muestra epidemiológica y de origen caucásico), 2. La ausencia de grupo control, 3. La valoración transversal que sugiere la realización de estudios a más largo plazo de seguimiento y 4. La pequeña proporción de variabilidad explicada por el genotipo estudiado, lo cual sugiere la inclusión de otras variables genéticas y ambientales en el modelo.

Las conclusiones fundamentales fueron la asociación del alelo COMT Val158 con dos factores clínicos, síntoma negativos y edad de inicio de vulnerabilidad y mal pronóstico de la enfermedad.

4.2.2 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO

Catechol-O-Methyltransferase Val158Met polymorphism and clinical characteristics in first episode non-affective psychosis

Pelayo-Terán JM, Crespo-Facorro B, Carrasco-Marín E, Pérez-Iglesias R, Mata I, Arranz MJ, Leyva-Cobián F, Vázquez-Barquero JL.

Publicado en: Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008 Jul 5;147B(5):550-6

4.3 Variaciones del Polimorfismo Catecol-O-Metil-Transferasa (COMT) Val158Met y uso de cannabis en Primeros Episodios de Psicosis no afectiva: Implicaciones en presentación clínica

4.3.1 Resumen en Español del Artículo

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Tanto la ausencia de una alteración genética fundamental, como el conocimiento de la participación de factores ambientales en la génesis de los trastornos psicóticos han llevado en los últimos años a la aplicación de modelos de interacción gen-ambiente.

Varios estudios previos, llevados a cabo tanto en sujetos sanos antes del desarrollo de un trastorno psicótico como en pacientes psicóticos y en familiares de estos, han sugerido la existencia de una interacción entre el polimorfismo Val158Met del gen COMT y el consumo de cannabis, de modo que el consumo de éste modula el riesgo de aparición de síntomas psicóticos asociado al alelo Val158.

De forma independiente, tanto el polimorfismo COMT como el consumo de cannabis ha sido previamente asociado a una edad de inicio más precoz de enfermedades psicóticas, considerado un importante factor pronóstico en esquizofrenia y relacionado con la agregación familiar. Por su parte, la Duración de Psicosis sin Tratar (DUP) se ha asociado con un gran número de marcadores neurobiológicos asociados con la exposición prolongada a dopamina subcortical y podría estar en relación con el consumo de cannabis y las variantes en el polimorfismo Val158Met.

El objetivo del estudio fue evaluar los efectos del genotipo COMT Val158Met, el uso premórbido de cannabis y su interacción en la edad de inicio y DUP de una muestra representativa de pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva.

Tuvimos la hipótesis de que, en pacientes con un primer episodio de psicosis, los resultados encontrados en nuestro estudio previo en edad de inicio y COMT serían modulados en función de la exposición al factor ambiental (consumo premórbido de cannabis).

MÉTODOS

Los datos fueron obtenidos de todos los pacientes evaluados e incluidos dentro del programa PAFIP, desde Febrero de 2001 a Febrero de 2005, con un primer episodio de psicosis y diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico breve o psicosis no especificada. Tanto la edad de inicio como la DUP y el consumo de cannabis fueron evaluados en todos los pacientes al inicio de la inclusión, antes del inicio de tratamiento mediante una entrevista semiestructurada.

El consumo de cannabis fue considerado como una variable dicotómica (consumo habitual, al menos una vez a la semana o no consumo).

Se realizó un Análisis Multivariado de la Covarianza (MANCOVA) incluyendo edad de inicio y DUP como variables dependientes o de resultado, el polimorfismo COMT Val158Met y consumo de cannabis como factores independientes y sexo como covariable. Finalmente, se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para

confirmar los resultados en edad de inicio, considerando esta edad de inicio como la variable tiempo y el diagnóstico de cualquier categoría diagnóstica de psicosis como el *status* (=1 en todos los pacientes). Se introdujo el genotipo COMT como factor y el consumo de cannabis como estrato, para poder analizar las interacciones.

RESULTADOS

El MANCOVA fue estadísticamente significativo para el uso de cannabis ($F=9.338$; $p<0.001$) y para la interacción entre uso de cannabis y genotipo COMT ($F=3.556$; $p=0.007$), pero no para el genotipo COMT de forma independiente ($F=1.728$; $p=0.144$).

Los pacientes consumidores de cannabis mostraron una edad de inicio más temprana (23,67 años frente a 28,92 años en no consumidores; $F=16.887$; $p<0.001$), sin diferencias estadísticamente significativas en DUP.

Con respecto a la interacción, tuvo un efecto significativo tanto en edad de inicio ($F=3.816$; $p=0.024$) como en DUP ($F=3.299$; $p=0.039$), mostrando éstas diferencias en sus valores según el genotipo COMT, pero sólo en el caso de los pacientes no consumidores de cannabis. Así, en el grupo de no consumidores, la edad de inicio fue significativamente mayor en los pacientes Met158 homocigotos (23.35 años) que en el grupo Val158 homocigoto (26.76 años; $F=2.176$; $p=0.009$) y en el heterocigoto (26.65 años; $F=1.903$; $p=0.002$). Igualmente en no consumidores, la DUP fue significativamente mayor en el grupo Val158 homocigoto (32.91 meses) que en el grupo heterocigoto (14.11 meses; $F=7.026$; $p=0.025$) y el Met158 homocigoto (7.18 meses; $F=9.420$; $p=0.021$).

En el análisis de supervivencia sólo se encontraron diferencias significativas entre genotipos en el grupo de no consumidores, mostrando una mayor supervivencia media (edad de inicio) en el grupo Met158 homocigoto.

DISCUSIÓN

Nuestros datos apoyan la relación entre el consumo de cannabis y una menor edad de inicio y sugieren la existencia de un patrón de interacción entre COMT y cannabis en la edad de inicio y DUP de primeros episodios de psicosis.

De acuerdo con algunos estudios previos, nuestros datos han mostrado que el consumo de cannabis se asocia a un inicio de la enfermedad más temprano de forma independiente y de forma añadida a la modulación del inicio de psicosis en interacción con el genotipo Val158Met. La interacción encontrada sugiere la coexistencia de dos factores relacionados con la transmisión dopaminérgica prefrontal y subcortical, pudiendo reflejar una sensibilidad a la modulación en el sistema dopaminérgico en etapas precoces de la enfermedad.

En conclusión, este es el primer estudio que relaciona la interacción entre el polimorfismo Val158Met y consumo de cannabis y variables de inicio en pacientes con un primer episodio de psicosis, encontrando que el consumo de cánnabis puede tener un efecto modulador del genotipo, suprimiendo el efecto de retraso de la edad de inicio en el caso del alelo Met158.

4.3.2 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO

Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met variations and cannabis use in First Episode non-affective Psychosis: Clinical onset Implications

Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Mata I, Carrasco-Marín E, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B

Publicado en: Psychiatry Res. 2010 Oct 30;179(3):291-6.

4.4 Polimorfismo Catecol-O-Metiltransferasa Val158Met y síntomas negativos tras tratamiento antipsicótico agudo en primeros episodios de psicosis no afectiva

4.4.1 Resumen en Español del Artículo

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

Incluso en pacientes durante su primer episodio, la respuesta clínica al tratamiento varía considerablemente de paciente a paciente. Esta variabilidad se ha intentado explicar previamente por la presencia de determinados predictores de tipo ambiental, propios (consumo de sustancias) de la enfermedad (edad de inicio, Duración de Psicosis sin Tratar - DUP, síntomas negativos) y finalmente genéticos. De entre los factores genéticos conocidos, el genotipo Val158Met del gen COMT tiene una importante implicación en el metabolismo dopaminérgico prefrontal y subcortical y ha sido previamente asociado a determinados factores de tipo pronóstico.

En relación a la respuesta al tratamiento antipsicótico, dos estudios iniciales encontraron que pacientes con un genotipo Met158 homocigoto presentaban una menor tasa de respondedores en muestras de pacientes crónicos, sin que estos datos pudieran ser replicados con posterioridad. Más recientemente, un estudio compuesto por pacientes en su primer episodio de psicosis y pacientes crónicos tras un periodo sin medicación encontró que los pacientes que presentaban alelos Met158 mostraban una mayor respuesta en síntomas negativos y déficits cognitivos, pudiendo replicar los resultados en una ampliación de la muestra.

Nuestro objetivo fue analizar el efecto del polimorfismo COMT Val158Met en la respuesta aguda al tratamiento agudo de pacientes con un primer episodio de psicosis, representativos de la práctica clínica en una muestra epidemiológica.

Nuestra hipótesis fue que los pacientes portadores de alelo Met158 tendrían menos síntomas negativos al final del seguimiento y tendrían una mejor respuesta al tratamiento.

MÉTODOS

Se evaluaron a todos los pacientes incluidos en el programa PAFIP con un primer episodio de psicosis desde Febrero de 2001 a Febrero de 2005 con un diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico breve o psicosis no especificada y seguidos durante las seis primeras semanas de tratamiento antipsicótico.

Los pacientes estuvieron incluidos en una asignación de tratamiento aleatoria de tratamiento al inicio del tratamiento con tres posibles ramas (haloperidol, olanzapina, risperidona) y con dosis flexibles según criterio clínico y respuesta a lo largo del tratamiento (haloperidol: 3-9 mg/día; Olanzapina: 5-20 mg/día; Risperidona: 3- 6 mg/día).

Todos los pacientes fueron evaluados al inicio de la inclusión, antes del inicio de tratamiento, con las escalas SAPS y SANS y se calcularon a partir de ellas las dimensiones psicótica, desorganizada y negativa. Igualmente se valoró la sintomatología depresiva con la puntuación total de la Escala de Evaluación de

Hamilton para la Depresión HDRS y la sintomatología maniaca con la puntuación total de la Escala de Valoración de Manía de Young (YMRS) y se evaluó la edad de inicio y el consumo de cannabis y la DUP mediante una entrevista semiestructurada. Las escalas SAPS y SANS fueron evaluadas en la primera, segunda, tercera, cuarta y sexta semana como medidas de evolución y respuesta clínica. Las escalas HDRS y YMRS fueron de nuevo evaluadas en la sexta semana.

Con respecto al estado clínico y respuesta en la sexta semana, se realizó un Análisis de la Covarianza de Medidas Repetidas (RM – ANCOVA) para cada una de las tres dimensiones, psicótica, desorganizada y negativa, incluidas en el análisis como variables dependientes o de resultado valoradas al inicio y la sexta semana, como factores independientes se incluyeron el polimorfismo COMT Val158Met y sexo, consumo de cannabis y como covariables las puntuaciones totales de la HDRS y la YMRS.

De forma añadida y siguiendo la metodología de estudios previos se realizó un estudio de asociación entre el polimorfismo Val158Met y la respuesta clínica, estableciendo puntos de corte de respuesta en el 30% a las seis semanas en cada dimensión clínica y utilizando como medida de asociación el estadístico Chi cuadrado.

RESULTADOS

Únicamente el RM-ANCOVA de la dimensión negativa tuvo resultados positivos en los efectos “*entre sujetos*” (F:5.457; p:0.005), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos COMT al inicio (F=3.988, p=0.020) y a las seis semanas de tratamiento (F=4.710, p=0.010). Los análisis post hoc mostraron que los

pacientes Val158 homocigotos presentaban una puntuación negativa mayor (puntuación media=6.026) que los pacientes Met158 homocigotos (puntuación media=3.121; $p=0.14$) y los pacientes heterocigotos presentaron un valor intermedio (4.353) aunque no fue estadísticamente distinto de los otros dos grupos.

No se encontraron diferencias significativas en los efectos “*intra-grupos*” (referentes a la respuesta) ni en otras dimensiones diferentes a la negativa. El análisis de la Chi cuadrado no mostró ninguna asociación significativa entre el genotipo COMT y la respuesta.

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos fundamentales fueron la ausencia de relación entre el polimorfismo Val158Met del gen COMT y la respuesta aguda al tratamiento agudo de pacientes con un primer episodio psicótico y la asociación del alelo Val158 a una persistencia de una mayor puntuación en síntomas negativos durante la seis primeras semanas de evolución.

A pesar de resultados previos, particularmente los del grupo de Bertolino, nuestro estudio no ha podido replicar los mismos hallazgos en cuanto a respuesta al tratamiento, pese a seguir una metodología similar y disponer de un mayor tamaño muestral. La diferencia fundamental entre ambos estudios en cuanto a muestra se encontró en la presencia de pacientes previamente tratados en el estudio de Bertolino, así como la utilización de un punto de corte como criterio de respuesta clínica.

Del mismo modo que en el estudio de sintomatología inicial, se encuentra que los pacientes con un genotipo Val158 homocigoto presentan un mayor nivel de sintomatología negativa a lo largo de las seis semanas de tratamiento.

En conclusión , dado que nuestros datos parecen apuntar a que el polimorfismo Val158Met se asocia a la persistencia de un mayor grado de síntomas negativos y no a la respuesta de los mismos, parecen sugerir que este polimorfismo es más un marcador de rasgo de síntomas negativos que un factor pronóstico de respuesta.

4.4.2 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO

Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and negative symptoms after acute antipsychotic treatment in first-episode non-affective psychosis

Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Vázquez-Bourgon J, Mata I, Carrasco-Marín E, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B

Publicado en: Psychiatry Res. 2011 Jan 30;185(1-2):286-9.

5. DISCUSIÓN

De forma concisa, nuestros hallazgos fundamentales han sido, en primer lugar la capacidad del programa PAFIP para reclutar una muestra epidemiológica y representativa de pacientes con un primer episodio de psicosis, la asociación del alelo Val158 del polimorfismo Val158Met del gen COMT a una mayor presencia de síntomas negativos y una edad de inicio más precoz en pacientes durante su primer episodio, la modulación de esta asociación sobre la edad de inicio mediante la interacción con el consumo premórbido de cannabis y la persistencia de la asociación entre el alelo Val158 y la cantidad de síntomas negativos hasta las seis semanas de evolución.

5.1. Representatividad de la Muestra y Datos Epidemiológicos

El estudio I recoge los datos epidemiológicos más importantes del programa PAFIP y los datos de incidencia de los distintos trastornos psicóticos en el periodo estudiado (2001-2005), estimando una cifra de incidencia de psicosis de 1.38/10000 para la comunidad de Cantabria. Esta cifra fue concordante con los estudios de nuestro entorno (136) así como la de los distintos grupos diagnósticos. Igualmente, se encontraron una serie de factores de riesgo asociados a la incidencia de psicosis concordantes con estudios previos y que corroboran la representatividad de la muestra: género masculino (136, 137), grupos sociales desfavorables (solteros, desempleados, niveles educativos bajos) (138), ambiente urbano (139) y consumo de cannabis (140).

De forma particularmente interesante, al igual que en estudios previos, la incidencia de psicosis en nuestro área se asoció a una edad temprana, con un pico de incidencia en el quinquenio de edad de 20 a 24 años tanto en hombres como en mujeres, pero en

mujeres se observó un segundo pico de incidencia en el quinquenio de edad de 35 a 39 años (141). Este dato es de especial relevancia ya que el establecimiento de un criterio de inclusión excesivamente restrictivo en cuanto al límite de edad de inicio de la enfermedad podría llevar a la exclusión de un importante grupo de pacientes, particularmente mujeres mayores de 35 años, lo cual podría ir en detrimento de la representatividad de la muestra.

Consideramos nuestras tasas de incidencia una buena aproximación a la incidencia real de las psicosis no afectivas en Cantabria por los siguientes motivos: 1. Se incluyeron en el programa la gran mayoría de los pacientes con un primer episodio de psicosis (de acuerdo a los criterios diagnósticos) que debutó en la comunidad autónoma y estableció contacto con los servicios de salud; 2. El porcentaje de pacientes excluido y que rechazó ser incluido fue muy bajo; 3. Se reunieron los requisitos mínimos necesarios para que un estudio pueda estimar la incidencia de un trastorno (estudiar un área con definición geográfica/administrativa, reclutar los casos de los contactos con todos los servicios de salud existentes, disponer de métodos de diagnóstico fiables y controlar posibles factores de confusión) (142). A pesar de esto, es posible que un pequeño número de pacientes no hayan contactado con nuestros servicios o que hayan sido diagnosticados erróneamente de psicosis afectivas.

Igualmente, deben tenerse en cuenta como limitaciones: 1. El Programa PAFIP está diseñado para la asistencia de pacientes con primeros episodios de psicosis de forma intensiva, lo cual tiende a focalizarse en pacientes más jóvenes y puede disminuir el número de casos referidos de mayor edad. 2. Aunque el rango de edad incluido es amplio, se han excluido algunos casos de Psicosis de “inicio muy tardío”, lo cual resta

alguna representatividad a la muestra. 3. Finalmente, debe tenerse en cuenta que la incidencia descrita es una “incidencia tratada” y no una incidencia poblacional ya que se describen todos los casos en tratamiento y no aquellos en la población.

5.2. COMT y Sintomatología Inicial

El Estudio II mostró una asociación entre el alelo Val158 del polimorfismo Val158Met y un mayor grado de sintomatología negativa al inicio de la enfermedad, así como una edad de inicio más temprana y una mayor Duración de Psicosis sin tratar en el grupo de mujeres.

Aunque algunos estudios previos habían presentado asociaciones previas entre este alelo y sintomatología negativa, estos habían sido llevados a cabo en sujetos sanos como factor de esquizotipia (106) y en pacientes psicóticos crónicos (107). De forma puntual, un estudio previo mostró en sus resultados una mayor puntuación del ítem alogia de la escala SANS pero no de la puntuación total en pacientes Val158 homocigotos (92). De forma anecdótica un único estudio, realizado en una muestra de pacientes crónicos con un diagnóstico de esquizofrenia y previamente refractarios al tratamiento, encontró una mayor gravedad de sintomatología negativa en pacientes Met158 homocigotos en una medición transversal (69).

En nuestra muestra, los pacientes con alelos Val158 y, por tanto, con menores niveles de dopamina prefrontal tuvieron sintomatología negativa más grave. Estos resultados se encuentran en concordancia con la noción de que una menor actividad dopaminérgica en el córtex prefrontal contribuye en alguna medida a los síntomas negativos y déficits cognitivos presentes en la esquizofrenia (56). Esto podría sugerir

que en pacientes con un primer episodio, la presencia de un alelo Val158 puede conllevar una menor transmisión dopaminérgica prefrontal y una mayor gravedad de sintomatología negativa en el momento de la presentación de la enfermedad.

Con la excepción del estudio de primeros episodios de Han et al (92), ninguno de los datos previamente publicados podrían ser generalizables a nuestra población de primeros episodios psicóticos debido al tipo de población estudiada, careciendo de representatividad poblacional y clínica. En segundo lugar, la presencia de factores asociados a la cronicidad y la evolución clínica y al uso de tratamientos previos puede modificar asimismo la situación clínica del paciente, dificultando el estudio de asociación de gravedad clínica a marcadores genéticos en muestras de pacientes crónicos.

De forma adicional, cabe destacar que en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la gravedad de la sintomatología positiva (dimensiones psicótica y desorganizada de la escala SAPS) entre los genotipos del polimorfismo COMT, por lo que no es posible establecer ninguna relación entre este polimorfismo o la transmisión dopaminérgica que pudiese asociarse a las distintas variantes y la gravedad de síntomas positivos. Algunos estudios previos han encontrado asociaciones entre el alelo Met158 y la gravedad de sintomatología positiva (92). Este hallazgo, al igual que asociaciones previas del mismo alelo con agresividad (90, 91) se ha relacionado con el incremento de transmisión de dopamina prefrontal. Del mismo modo, como se ha introducido previamente, dada la relación en forma de U invertida entre los niveles de dopamina prefrontal y funciones ejecutivas y ya que esta curva puede desplazarse por distintos factores de riesgo (estresantes, edad, tóxicos, factores

genéticos subyacentes), se ha hipotetizado que, ante determinados factores, es posible que los niveles dopaminérgicos tónicos prefrontales podrían resultar en un aumento de gravedad de sintomatología de este tipo (91).

En segundo lugar, el alelo Val158 se asoció a un inicio más precoz de la enfermedad en nuestra muestra de pacientes con un primer episodio de psicosis. Aunque dos estudios previos habían apuntado a la posibilidad de una relación entre este polimorfismo y la edad de inicio (101, 104) la dirección entre la funcionalidad del mismo y la edad de inicio no había sido establecida, ya que la asociación encontrada había sido entre el genotipo heterocigoto y una edad de inicio precoz en pacientes crónicos de esquizofrenia. En nuestro estudio, la edad de inicio de los pacientes Val158 homocigotos y heterocigotos fue significativamente menor que en pacientes Met158 Homocigotos. De forma adicional, se realizó un análisis de correlación (mediante una correlación de Spearman) que confirmó la existencia de una relación negativa moderada entre la dimensión negativa y la edad de inicio, lo cual es concordante con los resultados del análisis discriminante en los que ambas variables se encontraban correlacionadas con un único factor subyacente que discriminaba los genotipos de COMT. La relación, descrita anteriormente en otros trabajos (143), entre sintomatología negativa y edad de inicio puede ayudar a entender nuestros resultados, de forma que si es correcta la hipótesis que conduce a pensar que en los pacientes con alelos Val158 existe una menor transmisión dopaminérgica prefrontal asociada a mayor gravedad de síntomas negativos, esta asociación podría hacer especular que esa misma menor transmisión dopaminérgica podría estar implicada en la patogénesis de la psicosis (56) y conllevar un inicio más temprano del primer episodio.

En relación al inicio de la enfermedad, también se encontraron diferencias en cuanto a la Duración de Psicosis sin Tratar (DUP), pero solamente en el grupo de mujeres, presentando una DUP mayor el grupo de mujeres con genotipo Val158 homocigoto. Las diferencias encontradas pueden de nuevo ser explicadas, al menos parcialmente, por la existencia de una correlación entre DUP y sintomatología negativa (143). En este caso, la existencia de sintomatología negativa podría estar actuando como factor de confusión, ya que es posible que sea la causa del retraso diagnóstico al presentar una sintomatología que puede estar asociada con dificultades en la búsqueda de ayuda eficaz (144).

Finalmente, el diagnóstico de esquizofrenia fue más prevalente en el grupo de pacientes Val158 homocigotos o heterocigotos que en el grupo Met158 Homocigoto. Esto podría indicar que las alteraciones de la transmisión dopaminérgica prefrontal son mecanismos específicos de esta enfermedad y por tanto, si esto fuese así, el fenotipo esquizofrenia debería estudiarse de forma separada respecto a otras psicosis. Sin embargo, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos. En primer lugar, los pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia, presentan como grupo fenotípico una mayor gravedad de síntomas negativos y una edad de inicio más temprana, de forma que en nuestra muestra estas variables actúan como factores de confusión en la asociación con el alelo Val158 cuando se comparan de forma aislada con otros grupos diagnósticos si se tiene en cuenta que no se dispone de una población control de referencia. En segundo lugar, la evidencia actual para genes candidatos tales como neuregulina 1, disbindina, DISC1, BDNF, DAOA(G72) o incluso COMT ha mostrado que ninguno de ellos se relaciona directamente con ninguna categoría diagnóstica específica sino que existe un amplio solapamiento entre diagnósticos, existiendo sólo alguna especificidad relativa para

algunas relaciones entre genotipos y fenotipos psicopatológicos (3). En nuestro estudio, por último, se covariaron los análisis por diagnóstico, no obteniéndose ningún cambio en los resultados, lo cual confirma que la asociación entre COMT y síntomas negativos y edad de inicio no está relacionada de forma directa con la categoría diagnóstica.

5.3. Interacción COMT – Cánnabis y Edad de Inicio

El Estudio III mostró una asociación entre el consumo de cannabis y la edad de inicio de la psicosis y la existencia de un patrón de interacción entre el genotipo COMT Val158Met y consumo de cannabis en la edad de inicio y la DUP de los pacientes con un primer episodio psicótico.

Nuestro hallazgo de la asociación entre consumo de cannabis y edad de inicio de enfermedad es concordante con recientes estudios que avalan este consumo como un factor de riesgo independiente para un debut más temprano de la enfermedad (145), sin que hayamos encontrado una influencia directa de este consumo en la DUP o en la gravedad de la sintomatología negativa. En nuestra muestra, además, ha sido posible identificar una interacción entre el consumo de cannabis y el genotipo COMT en la modulación de edad de inicio y presentación de enfermedad, en cuanto a la DUP.

Nuestros datos sugieren que el consumo de cannabis podrían atenuar el efecto de retraso en la edad de inicio de la psicosis en el grupo de pacientes con alelos Met158, ya que en pacientes consumidores de cannabis, desaparecen las diferencias existentes entre genotipos en el grupo de consumidores como se observó en el estudio II en la muestra total. Como ya se ha discutido previamente, se ha argumentado que la disponibilidad de el alelo Val158 conlleva una menor transmisión dopaminérgica prefrontal y ésta podría

estar relacionada en la patogénesis de los trastornos psicóticos y los síntomas negativos y cognitivos (54), por lo que el grupo de pacientes con un genotipo Val158 homocigoto tendría una edad de inicio más temprana, un inicio más insidioso, con sintomatología negativa más grave y una DUP más prolongada, al menos en ausencia de consumo de cannabis, como ya se señaló en el estudio II. Como ya fue discutido previamente, la existencia de una correlación entre sintomatología negativa y DUP puede explicar la asociación de una DUP más prolongada con el alelo Val158 y de hecho en nuestra muestra se encuentra una correlación moderada entre estas variables. En el grupo de pacientes con genotipo Val158 homocigoto el consumo de cannabis se asoció, al tiempo que la disminución en edad de inicio, con una reducción en la disminución de DUP. Esta disminución del periodo sin tratar en el grupo de pacientes que a priori tendrían mayor probabilidad de presentar síntomas negativos y una DUP más prolongada sugiere que el consumo de cannabis podría modificar la expresión clínica y conllevar otro tipo de búsqueda de ayuda. Así, podría pensarse que los pacientes consumidores de cannabis podrían presentar una mayor gravedad de sintomatología positiva (146, 147) y un inicio más agudo de la enfermedad que conllevaría la búsqueda de recursos asistenciales de forma más inmediata por parte del paciente o su entorno y por tanto una reducción en la DUP. De forma concordante, en nuestra muestra es posible encontrar valores más altos de puntuaciones SAPS totales ($T=2.947$; $p=0.004$) y especialmente en el ítem alucinaciones ($T=2.640$; $p=0.009$) en el grupo de pacientes consumidores de cannabis, datos que apoyan esta afirmación.

Los estudios en modelos animales acerca del funcionamiento del sistema endocannabinoide muestran en el momento actual evidencias de la existencia de una interacción entre este sistema y el sistema dopaminérgico (148) que pueden ayudar a

explicar los cambios en los riesgos asociados a los polimorfismos COMT modulados por el consumo de cannabis que se han encontrado en nuestro estudio, particularmente en cuanto a la edad de inicio. La exposición aguda a cannabinoides exógenos se ha relacionado con la activación de receptores D2 en el estriado de ratas (149), mientras que la exposición prolongada a estos cannabinoides parece conducir a una desregulación del sistema endocannabinoide que conllevaría una desensibilización del receptor cannabinoide CB1 (150) y secundariamente una disminución de la transmisión dopaminérgica prefrontal en ratas (125). Si este modelo de relación entre los sistemas endocannabinoide y dopaminérgico puede extrapolarse al ser humano, podría explicar ante el consumo de cannabinoides, como se ha descrito previamente, el incremento de riesgo de psicosis, particularmente en sujetos con un riesgo previo como factores genéticos o predisposición familiar (123). Del mismo modo, una disminución de transmisión dopaminérgica ante un consumo crónico sería concordante, al igual que las variantes Val158 de nuestro polimorfismo con una reducción en la edad de inicio de la enfermedad en sujetos predispuestos e igualmente podría acercar a los pacientes de genotipos Met158 homocigotos a una situación de transmisión dopaminérgica prefrontal similar a la de otros genotipos, eliminando así las diferencias existentes en no consumidores. Estas modificaciones explicarían, en primer lugar, la asociación del consumo de cannabis habitual premórbido a una edad de inicio más temprana respecto a no consumidores en pacientes con un primer episodio de psicosis por disminución de la transmisión dopaminérgica prefrontal a largo plazo y, en segundo lugar, la desaparición del efecto protector de retraso de edad de inicio en pacientes Met158 homocigotos cuando hay consumo de cannabis.

Algunos estudios previos han sugerido que el consumo de cánnabis aumenta la probabilidad de presentar sintomatología psicótica en sujetos sanos Val158 homocigotos (122) o en sujetos portadores del alelo Val158 que presentaban una predisposición previa (123, 151), sugiriendo que existe un efecto de interacción entre las consecuencias del consumo de cannabis y el efecto regulador dopaminérgico del genotipo COMT Val158Met. Nuestros resultados pueden estar reflejando, en este sentido, una sensibilidad a las modificaciones en la regulación del sistema dopaminérgico durante las etapas iniciales de la enfermedad que conducen, como se ha visto a un mayor o menor riesgo de debut temprano. La implicación de estos factores y su interacción con otros factores genéticos y ambientales a largo plazo es un reto que debemos afrontar en futuras investigaciones para conseguir integrar estos resultados en un continuo de vulnerabilidad a la psicosis en el que distintos factores genéticos y ambientales interactúan a lo largo del tiempo (152).

5.4. Polimorfismo COMT Val158Met y Sintomatología Negativa tras Seis Semanas de Tratamiento

El Estudio IV representa una extensión de los resultados transversales del estudio I en cuanto a sintomatología negativa en las seis semanas de seguimiento en el programa PAFIP. En este estudio no se encontró relación alguna entre el genotipo COMT Val158Met y la respuesta clínica a corto plazo en pacientes con un primer episodio, pero fue posible confirmar la persistencia de la asociación entre el genotipo Val158 homocigoto y la gravedad de síntomas negativos tras seis semanas de tratamiento.

En nuestro análisis principal no se encontraron diferencias significativas en la mejoría de ninguna de las dimensiones tras seis semanas de tratamiento y aunque en el análisis de la Chi cuadrado los porcentajes de mejoría en sintomatología negativa fueron cualitativamente mayores en el grupo Val158 homocigoto (54.5%) que en el Met158 homocigoto (48.4%) y con un valor intermedio en el grupo heterocigoto (53.0%), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Como se ha comentado previamente, un grupo de trabajo previo (110) ha descrito la asociación del genotipo Met158 homocigoto a una mejor respuesta a sintomatología negativa medida a las 8 semanas de tratamiento, lo cual fue confirmado en un estudio más reciente en que la muestra fue ampliada en su tamaño (111), describiendo una tendencia a mostrar una respuesta más precoz en aquellos pacientes portadores de alelo Met158. En ambos trabajos, sin embargo debe tenerse en cuenta que las muestras eran relativamente pequeñas (n=59) comparadas con nuestro estudio y particularmente que ambas incluían tanto pacientes en su primer episodio como pacientes tratados previamente reagudizados, no constituyendo una muestra representativa de las enfermedades psicóticas en fases iniciales. Estas diferencias, al menos en parte, podrían explicar diferencias en los resultados y limitan la comparabilidad entre estudios.

De forma añadida, tres estudios previos han analizado la relación entre el polimorfismo COMT Val158Met y la respuesta clínica a antipsicóticos en pacientes crónicos (102, 108, 109), de los que únicamente el primer estudio (108) reportó una asociación estadísticamente significativamente significativa entre el genotipo COMT y respuesta clínica, que no pudo ser confirmada en una ampliación posterior de la muestra (109). Estos tres estudios fueron realizados en muestras de pacientes crónicos,

previamente tratados, hecho que limita la generalización y comparabilidad de resultados.

Nuestro segundo hallazgo, siguiendo nuestros resultados previos fue que el grupo de pacientes con un genotipo Val158 homocigoto continúa asociado a una mayor gravedad de sintomatología negativa incluso tras seis semanas de tratamiento antipsicótico. Como se ha descrito previamente en nuestra muestra, los tres antipsicóticos utilizados están relacionados de igual forma con una mejoría en síntomas negativos, de forma que a las seis semanas existe una puntuación menor en la dimensión negativa comparada con la puntuación inicial (118). Esta menor puntuación hace que la probabilidad de encontrar una asociación entre el genotipo COMT y la dimensión negativa a las seis semanas sea menor, especialmente si se tiene en cuenta que tamaño del efecto es pequeño (puede observarse en el estudio I que el tamaño del efecto para la dimensión negativa inicial medido por el estadístico *eta cuadrado* era 0.077).

Teniendo en cuenta los hallazgos del Estudio II en cuanto a la asociación del genotipo Val158 homocigoto y dimensión negativa inicial y los resultados a las seis semanas podría argumentarse que el genotipo Val158 homocigoto parece estar relacionado a la gravedad y persistencia de síntomas negativos en pacientes con un primer episodio psicótico, al menos durante las primeras fases de la enfermedad.

Cuando se representa la evolución de la dimensión negativa a lo largo de las seis primeras semanas de tratamiento (se ha reproducido la figura correspondiente al Estudio IV, ver figura 12) puede observarse que el grupo Val158 homocigoto presenta valores

superiores en la puntuación de la dimensión negativa a lo largo de las seis semanas, con una evolución en paralelo con respecto a los otros dos grupos.

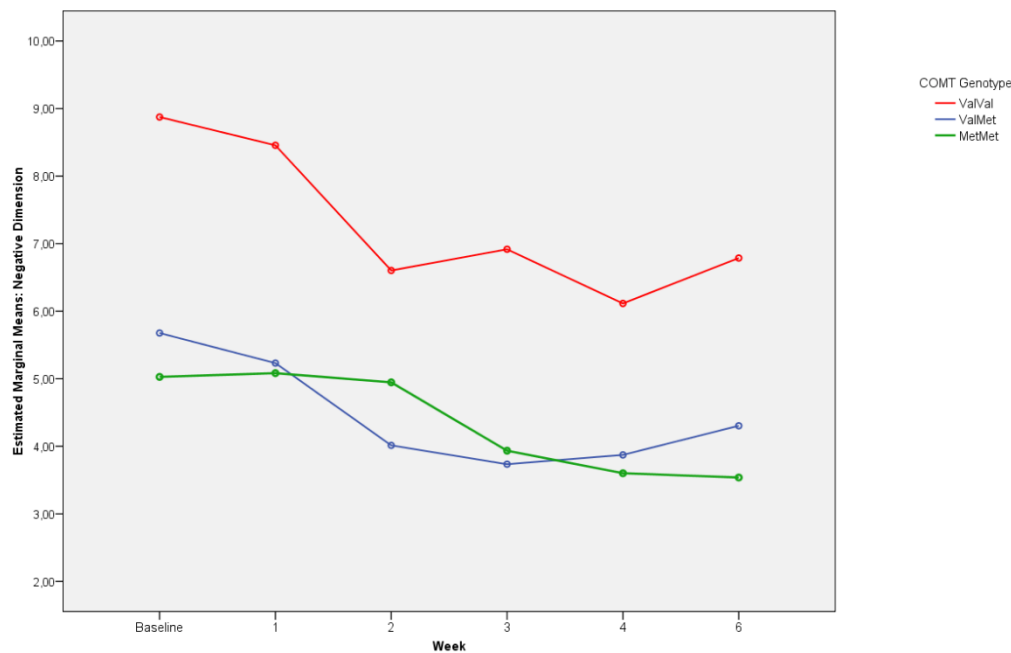


Figura 12. Progresión de los Síntomas Negativos en las primeras 6 semanas de tratamiento antipsicótico dividido por genotipo COMT. Obtenida del Estudio IV

Si esta suposición es cierta, cuando se realiza un análisis estadístico cuantitativo para investigar la relación entre el genotipo COMT y respuesta como un ANCOVA, los resultados del mismo serían verdaderos negativos, ya que las curvas de evolución clínica progresan en paralelo y este análisis permite controlar el valor de las variables iniciales. Sin embargo, cuando se establece un punto de corte de respuesta arbitrario, como el 30% de respuesta en sintomatología negativa y otros similares propuestos por estudios previos (102, 108-111) para su análisis con el estadístico Chi Cuadrado, esta medición de respuesta puede encontrarse desviada en el grupo Val158 homocigoto por un denominador original mayor (ya que al inicio presentarían puntuaciones mayores en la dimensión negativa), de manera que este grupo presentaría una tasa de respuesta menor pero desviada por este dato inicial. De forma interesante, los datos del estudio original de Bertolino (110) fueron analizados en un análisis Múltiple de la Covarianza

(MANCOVA) siendo negativos para la respuesta en síntomas negativos y el segundo estudio no incluyó este tipo de análisis.

Nuestros resultados en cuanto a la relación entre la persistencia de sintomatología negativa y genotipo COMT no han sido estudiados previamente. Un único estudio analizó en una muestra de 86 pacientes crónicos diagnosticados de esquizofrenia la existencia de síndrome deficitario con una escala específica utilizando como método estadístico una regresión logística (153). Aunque sus resultados fueron negativos, la frecuencia de síndrome deficitario fue más elevada en los grupos de pacientes Val homocigotos (26.8%) y heterocigotos (25.7%) que en el grupo Met158 homocigoto (10%).

Una asociación con sintomatología negativa de forma persistente del genotipo Val158 homocigoto durante las seis semanas de tratamiento sin existir asociación a la respuesta clínica, hace sugerir que éste es un marcador genético de gravedad de sintomatología negativa como rasgo y no un predictor de respuesta.

5.5. Implicaciones de Nuestros Resultados en la Transmisión Dopaminérgica del Córtex Prefrontal en la Esquizofrenia

Como se ha mencionado previamente, el polimorfismo Val158Met del gen COMT es un importante factor genético en la función de transmisión dopaminérgica en el córtex prefrontal al codificar para el principal enzima catabolizador de este neurotransmisor. La función de la dopamina es de una alta complejidad y no del todo conocida en la actualidad, aunque en el momento actual la evidencia recogida de

estudios en roedores y primates y los estudios de unión a receptores reconoce que podría actuar como neuromodulador de la transmisión glutamatergica, en relación a neuronas piramidales (por ejemplo en receptores de la familia D1 en espinas dendríticas y dendritas apicales de células piramidales glutamatergicas de sinapsis asimétricas en el córtex prefrontal) y en interneuronas GABAérgicas de tipo “en cesta” o “en candelabro” en sus axones terminales pudiendo realizar acciones opuestas en cuanto a esta transmisión en función del estado de una serie de variables, incluyendo el nivel o tono dopaminérgico basal (53, 154). El córtex prefrontal es responsable de una gran variedad de las llamadas funciones cognitivas superiores, de las cuales la más estudiada de todas ellas es la Memoria de Trabajo. La función de la memoria de trabajo es permitir al organismo la planificación de acciones basándose en la memoria, de forma que a esta función se la ha definido “trabajar con la memoria” y se ha demostrado la activación de neuronas de la corteza prefrontal durante la fase de demora, lo cual parece reflejar una manipulación activa de la memoria (155). En los estudios de estas tareas en primates y roedores se ha observado que existe una liberación de dopamina endógena en córtex prefrontal en la fase de entrenamiento y la fase de demora, sugiriendo que esta señal dopaminérgica está involucrada en el uso y codificación de la memoria de trabajo (156, 157). Siguiendo esta hipótesis, una serie de trabajos en los que se manipuló la actividad D1 prefrontal en animales que realizaban una tarea de memoria de trabajo llegaron a la conclusión, como ya se dijo previamente, de la existencia de una relación en forma de U invertida entre los niveles de dopamina prefrontal o activación del receptor D1 y función del córtex prefrontal, de forma que el incremento de estos niveles puede mejorar la función e incrementar la respuesta demorada, pero a partir de ciertos niveles, la función empeora (53). El neurotransmisor dopamina, además, parece funcionar como un importante modulador de la fisiología neuronal del córtex prefrontal, debido a las

acciones D1 y D2 en neuronas piramidales e interneuronas de esta corteza. Así, se ha descrito que la dopamina, a través del receptor D1 puede incrementar la corriente NMDA y disminuir la liberación de glutamato en dendritas de neuronas piramidales, incrementar la excitabilidad de interneuronas GABA y la corriente inhibitoria postsináptica de neuronas piramidales (IPSC, del inglés: inhibitory postsynaptic current), así como la activación de los canales de sodio y una disminución en la corriente dependiente de canales de potasio. A su vez, a través del receptor D2, la dopamina puede ejercer una reducción de la corriente IPS en las neuronas piramidales, así como una reducción en la corriente glutamatergica mediada por receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (154, 158). Estas relaciones se esquematizan en la Figura 13.

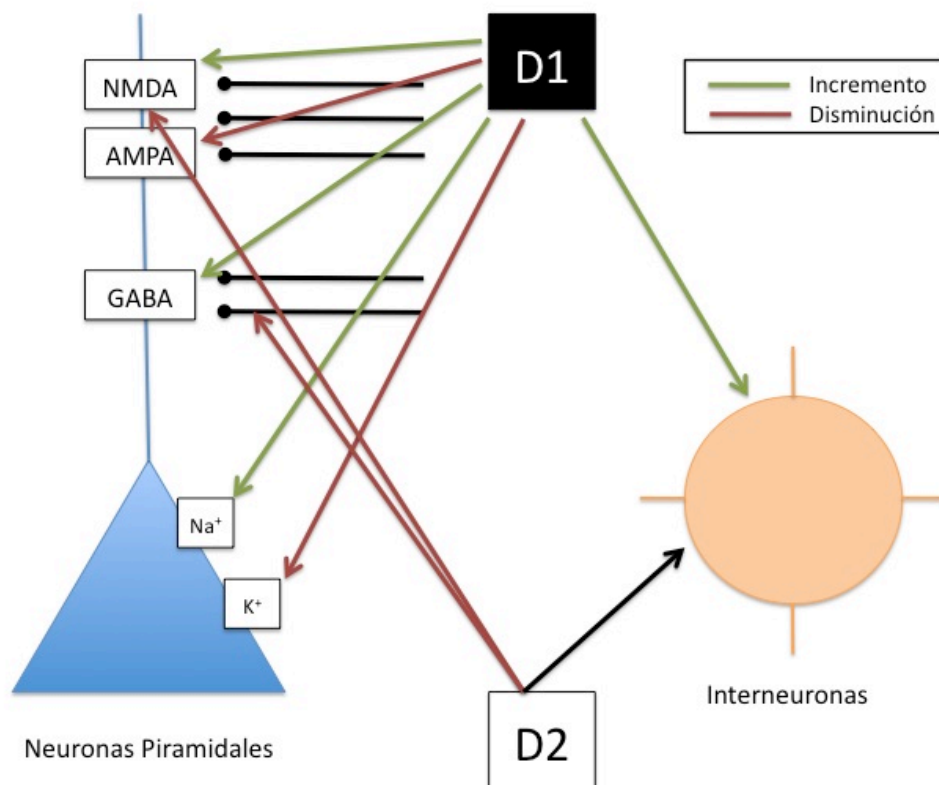


Figura 13. Resumen de las acciones moduladoras de la dopamina en las neuronas del córtex prefrontal. Modificado de Seamans & Yang (154)

De forma añadida, la excitabilidad neuronal en el córtex prefrontal se modula con la transmisión dopaminérgica de dos formas distintas. En primer lugar, por la corriente

dopaminérgica del área tegmental ventral, que produce descargas fásicas de dopamina y en segundo lugar por la existencia de un tono dopaminérgico basal mediado por la activación GABA. El tono dopaminérgico es necesario para mantener la fisiología de las neuronas del córtex prefrontal, ya que su eliminación conduce a un incremento de la excitabilidad neuronal, un aumento de la eficacia en el flujo de entrada glutamatérgico y una hipersensibilidad de los receptores D2 y una reducción de la influencia inhibitoria de los receptores D1 a nivel postsináptico (159). Las neuronas del cerebro medio de primates, por su parte, son capaces de disparar picos regulares y ocasionales ráfagas fásicas en respuesta a diversas aferencias, relacionadas con estímulos condicionados y no condicionados, estímulos novedosos y adversos (160). Estos conceptos acerca de la fisiopatología del córtex cerebral tiene una serie de implicaciones en el desarrollo de la esquizofrenia y otras psicosis. Un estado con un tono dopaminérgico D1 disminuido podría conllevar la terminación de la información de la memoria de trabajo antes de la finalización de una acción y al mismo tiempo, las redes pueden contaminarse de estímulos débiles que en situaciones normales serían ignorados, lo cual fenomenológicamente puede traducirse en una mayor distraibilidad, pensamientos tangenciales o intrusivos. Un estado de este tipo podría revertirse con bloqueantes D2, obligando al córtex prefrontal a entrar en un estado de funcionamiento predominantemente D1 (154). Sin embargo, si tanto los sistemas dopaminérgicos como glutamatérgicos son disfuncionales los estados de actividad son inestables e inadecuados en cuanto a la información recibida del córtex límbico y la información contextual (como la hipocámpica) o emocional (como la de amígdala) inapropiada podría ser codificada en forma de actividad persistente, o pensamientos o acciones fuera de la realidad (154). Un estado supraóptimo D1 en esta situación podría conllevar una actividad muy difícil de interrumpir (161), bloqueando el córtex prefrontal en una

codificación, lo que podría conducir a pensamientos o conductas estereotipados. Incluso, ya que de forma esencial el córtex prefrontal se encuentra aislado de las aferencias del mundo externo, podría conducir a la focalización en representaciones internas, lo cual puede suponer el inicio del aislamiento social y otros síntomas negativos (154). De forma concordante, algunos estudios han relacionado la densidad de receptores D1 en córtex prefrontal con la gravedad de sintomatología negativa en esquizofrenia (162). De forma análoga, nuestros resultados parecen sugerir que los pacientes con un primer episodio y genotipo Val158 homocigoto presentan una mayor gravedad de sintomatología negativa y una edad de inicio más temprana. Puesto que el enzima COMT juega un papel importante en la determinación de los niveles de transmisión dopaminérgica prefrontal, los pacientes con este genotipo y por tanto una mayor actividad enzimática COMT, presentarían niveles dopaminérgicos basales inferiores y por tanto una menor eficiencia del córtex prefrontal.

5.6. Limitaciones, Fortalezas y Líneas de mejora

Se hace necesario a la hora de analizar los resultados de nuestro estudio tener en cuenta una serie de limitaciones presentes en el mismo. En cuanto a la representatividad de la muestra ya se incluyeron los aspectos relacionados con el Estudio I, en el punto 5.1 de esta discusión, siendo la fundamental fortaleza del mismo el incluir la práctica totalidad de casos en contacto con algún servicio de salud en la comunidad y constituyendo así una muestra epidemiológica representativa en cuanto a área geográfica y población clínica.

En primer lugar, aunque todos los pacientes en nuestro estudio fueron de origen español caucásico y de un área geográfico de referencia bien definido, no es posible

excluir la existencia de un efecto de estructura de población en la muestra que desvíe los resultados. En segundo lugar, el tamaño del efecto fue pequeño en los tres estudios genéticos, de modo que sólo una pequeña proporción de la variabilidad de la sintomatología o la edad de inicio queda explicada por el modelo propuesto (el polimorfismo o su interacción con el consumo de cannabis), por lo que sería preciso la inclusión de nuevos factores genéticos y ambientales en futuras investigaciones y el análisis de la relación de estos con el polimorfismo COMT Val158Met y el consumo de cannabis. En tercer lugar, aunque comparativamente con estudios previos y particularmente con estudios de marcadores endofenotípicos el tamaño muestral de nuestro estudio es considerable, nuestro tamaño muestral sólo permite, por razones estadísticas, la inclusión de un limitado número de factores ambientales o genéticos, lo cual impide aumentar el porcentaje de variabilidad explicada. En cuarto lugar, la valoración de consumo de cannabis puede requerir una medición más precisa, especialmente en cuanto al inicio de consumo y estudios prospectivos ya que parece encontrarse implicado en variables previas al inicio de la enfermedad. Finalmente, aunque el estudio ha incluido un seguimiento de seis semanas de los pacientes, serían necesarios estudios con un mayor periodo de seguimiento para conocer las implicaciones del polimorfismo Val158Met a largo plazo.

Las líneas futuras de investigación como se perfilan en las limitaciones serían: en primer lugar la mejoría de la metodología de investigación, ampliando el tamaño muestral con el objeto de poder medir con mayor fiabilidad tamaños de efecto débiles y mejorar la valoración de factores de riesgo conocidos como el consumo de cannabis (incluyendo el tiempo de consumo, su edad de inicio y la objetivación de consumo actual mediante análisis de orina); en segundo lugar, la inclusión de otros factores de

riesgo, implicados en la regulación dopaminérgica prefrontal, particularmente otros polimorfismos COMT; en tercer lugar, la ampliación del periodo de seguimiento de la muestra; por último, la inclusión de un grupo de controles sanos.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La implantación de un programa de intervención clínico para la atención de pacientes con un primer episodio psicótico en un área geográfica bien definida permite el estudio de muestras epidemiológicas representativas.

2. La incidencia anual de Psicosis no afectiva en Cantabria en el periodo estudiado fue de 1.38/100000 en el grupo de edad de 15 a 55 años y estuvo asociada a los factores sexo masculino, edad menor de 25 años, estado marital soltero, bajo nivel educativo, ambiente urbano y consumo de cannabis.

3. El genotipo Val158 homocigoto se asocia a una mayor gravedad de sintomatología negativa al inicio de la enfermedad en pacientes con primer episodio de psicosis, manteniéndose esta asociación a lo largo de las seis primeras de tratamiento. Esto sugiere que la expresión de sintomatología negativa puede estar agravada por la disminución de transmisión dopaminérgica prefrontal al aumentar el catabolismo de dopamina en pacientes homocigotos del alelo Val158 y que este genotipo es un marcador de rasgo de sintomatología negativa.

4. Los pacientes con un primer episodio psicótico portadores de alelo Val158 presentan una edad de inicio más temprana. Estos datos sugieren que la disminución de transmisión dopaminérgica prefrontal asociada al alelo Val158 se encuentra asociada a al patogénesis de la psicosis junto con otros factores.

5. El consumo de cannabis es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de un trastorno psicótico en edades más precoces en sujetos previamente predispuestos

como se desprende de la asociación entre el consumo de cannabis premórbido y una edad de inicio más temprana de la enfermedad.

6. En los pacientes con un primer episodio de psicosis de nuestro estudio existe un patrón de interacción entre el genotipo COMT Val158Met y consumo de cannabis en edad de inicio y Duración de Psicosis sin Tratar, de manera que la edad de inicio se ve reducida en pacientes consumidores, en particular en el grupo de pacientes Met158 homocigotos y la Duración de Psicosis sin Tratar se ve acortada particularmente en el grupo Val158 homocigoto.

7. Los pacientes con un primer episodio psicótico homocigóticos para el alelo Val158 que presentan un consumo de cannabis en el año previo al debut de su enfermedad, presentan una menor Duración de Psicosis sin Tratar comparados con los pacientes no consumidores. Estas diferencias es posible que se relacionen con los efectos del consumo de cannabis en la presentación clínica inicial al aumentar la gravedad de sintomatología positiva y particularmente alucinaciones, característicos de inicios más agudos y alarmantes que generan una búsqueda de ayuda más temprana.

8. Los pacientes con un primer episodio psicótico consumidores de cannabis no mostraron diferencias entre genotipos en cuanto a edad de inicio, manteniéndose las diferencias iniciales entre genotipos en el grupo de no consumidores. El consumo de cannabis eliminó significativamente el efecto protector de una edad de inicio más tardía en el grupo de pacientes con genotipo Met158 homocigoto. Este resultado podría explicarse por los efectos a largo plazo de los cannabinoides en el sistema dopaminérgico del córtex prefrontal.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Buchanan B, Carpenter W. Concept of Schizophrenia. In: Sadock B, Sadock V, editors. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
2. Jablensky A. Course and outcome of schizophrenia and their prediction In: Gelder M, Lopez-Ibor J, Andreasen N, editors. New Oxford Textbook of Psychiatry. Oxford: Oxford University Press; 2000.
3. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull.* 2006 Jan;32(1):9-16.
4. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Feb;56(2):162-8.
5. Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophr Bull.* 2007 Jul;33(4):905-11.
6. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience.* [Nov]. 2009 Nov 24;164(1):331-43.
7. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman, II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull.* 2007 Jan;33(1):21-32.
8. Bender S, Weisbrod M, Resch F. Which perspectives can endophenotypes and biological markers offer in the early recognition of schizophrenia? *J Neural Transm.* 2007 Sep;114(9):1199-215.
9. Gottesman, II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003 Apr;160(4):636-45.
10. Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry.* 2006 Jul;60(2):141-51.
11. Craddock N, Owen MJ, O'Donovan M C. The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Mol Psychiatry.* 2006 May;11(5):446-58.
12. Xie T, Ho SL, Ramsden D. Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol Pharmacol.* 1999 Jul;56(1):31-8.
13. Sasaki M, Kaneuchi M, Sakuragi N, Dahiya R. Multiple promoters of catechol-O-methyltransferase gene are selectively inactivated by CpG hypermethylation in endometrial cancer. *Cancer Res.* 2003 Jun;63(12):3101-6.
14. Axelrod J, Tomchick R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem.* 1958 Sep;233(3):702-5.
15. Matsumoto M, Weickert CS, Beltaifa S, Kolachana B, Chen J, Hyde TM, et al. Catechol O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2003 Aug;28(8):1521-30.
16. Roth JA. Membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a reevaluation of its role in the O-methylation of the catecholamine neurotransmitters. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1992;120:1-29.
17. Kopin IJ. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev Pharmacological reviews.* 1985 Dec;37(4):333-64.
18. Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF. 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of

antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J Neurochem* 1994 Sep;63(3):972-9.

19. Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug;95(17):9991-6.

20. Tunbridge EM, Bannerman DM, Sharp T, Harrison PJ. Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2004 Jun;24(23):5331-5.

21. Miner LH, Schroeter S, Blakely RD, Sesack SR. Ultrastructural localization of the norepinephrine transporter in superficial and deep layers of the rat prelimbic prefrontal cortex and its spatial relationship to probable dopamine terminals. *J Comp Neurol* 2003 Nov;466(4):478-94.

22. Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, Guido MA, Levey AI. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci*. 1998 Apr;18(7):2697-708.

23. Lewis DA, Melchitzky DS, Sesack SR, Whitehead RE, Auh S, Sampson A. Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: regional, laminar, and ultrastructural localization. *J Comp Neurol*. 2001 Mar;432(1):119-36.

24. Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci*. 2000 May;20(10):3864-73.

25. Akil M, Kolachana BS, Rothmond DA, Hyde TM, Weinberger DR, Kleinman JE. Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci*. 2003 Mar 15;23(6):2008-13.

26. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. 1996 Jun;6(3):243-50.

27. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*. 2004 Nov;75(5):807-21.

28. Floderus Y, Ross SB, Wetterberg L. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in a Swedish population. *Clin Genet* 1981 May;19(5):389-92.

29. Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry*. 1999 Aug;46(4):557-67.

30. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003 Feb;299(5610):1240-3.

31. Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, Strickland PT, Bell DA, Selmin O, et al. An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. *Cancer Res* 1997 Dec;57(24):5493-7.

32. Bray NJ, Buckland PR, Williams NM, Williams HJ, Norton N, Owen MJ, et al. A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul;73(1):152-61.

33. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, et al. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002 Dec;71(6):1296-302.

34. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet.* 2005 Sep;21(9):518-25.
35. Suarez BK, Hampe CL, Van Eerdewegh P. Problems of replicating linkage claims in psychiatry. In: Gershon ES, Cloninger CR, editors. *Genetic Approaches to Mental Disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994. p. 23-46.
36. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2002;7(4):405-11.
37. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2003 Jul;73(1):34-48.
38. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet.* 2007 Oct;370(9596):1443-52.
39. Feinstein C, Eliez S, Blasey C, Reiss AL. Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biol Psychiatry.* 2002 Feb;51(4):312-8.
40. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Oct;56(10):940-5.
41. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* [Oct]. 1999 Oct 1;46(7):882-91.
42. Horowitz A, Shifman S, Rivlin N, Pisante A, Darvasi A. A survey of the 22q11 microdeletion in a large cohort of schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2005 Mar;73(2-3):263-7.
43. Yan W, Jacobsen LK, Krasnewich DM, Guan XY, Lenane MC, Paul SP, et al. Chromosome 22q11.2 interstitial deletions among childhood-onset schizophrenics and "multidimensionally impaired". *Am J Med Genet.* 1998 Feb;81(1):41-3.
44. Lewandowski KE, Shashi V, Berry PM, Kwapil TR. Schizophrenic-like neurocognitive deficits in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Jan;144(1):27-36.
45. Bearden CE, Jawad AF, Lynch DR, Sokol S, Kanesh SJ, McDonald-McGinn DM, et al. Effects of a functional COMT polymorphism on prefrontal cognitive function in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry.* 2004 Sep;161(9):1700-2.
46. Bearden CE, Jawad AF, Lynch DR, Monterosso JR, Sokol S, McDonald-McGinn DM, et al. Effects of COMT genotype on behavioral symptomatology in the 22q11.2 Deletion Syndrome. *Child Neuropsychol.* 2005 Feb;11(1):109-17.
47. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. 1963;20:140-4.
48. Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv.* 2003 Feb;3(1):27-39.
49. Angrist B, Van Kammen DP. CNS stimulants as a tool in the study of schizophrenia. *Trends Neurosci.* 1984 Oct;7:388-90.
50. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 1996 Mar;153(3):321-30.
51. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 1999;25(2):201-22.
52. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1987 Jul;44(7):660-9.
53. Goldman-Rakic PS, Muly EC, 3rd, Williams GV. D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000 Mar;31(2-3):295-301.

54. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Dec;50(11):825-44.
55. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991 Nov;148(11):1474-86.
56. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jun;98(12):6917-22.
57. Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Terao T, Suzuki T, Mita T, et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics. *Neurosci Lett*. 1998 Feb;243(1-3):109-12.
58. Strous RD, Bark N, Woerner M, Lachman HM. Lack of association of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1997 Feb;41(4):493-5.
59. Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry*. 2003 Mar;160(3):469-76.
60. Fan JB, Zhang CS, Gu NF, Li XW, Sun WW, Wang HY, et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan;57(2):139-44.
61. Munafo MR, Bowes L, Clark TG, Flint J. Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Mol Psychiatry*. 2005 Aug;10(8):765-70.
62. Chen X, Wang X, O'Neill AF, Walsh D, Kendler KS. Variants in the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene are associated with schizophrenia in Irish high-density families. *Mol Psychiatry*. 2004 Oct;9(10):962-7.
63. Williams HJ, Glaser B, Williams NM, Norton N, Zammit S, MacGregor S, et al. No association between schizophrenia and polymorphisms in COMT in two large samples. *Am J Psychiatry*. 2005 Sep;162(9):1736-8.
64. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998 Jul;12(3):426-45.
65. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec;72(1):21-8.
66. Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol*. 1999 Summer;11(3):487-508.
67. Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro B, Alvarez-Jimenez M, Rodriguez-Sanchez JM, Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, et al. Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res*. 2006 Oct;41(11):968-77.
68. Snitz BE, Macdonald AW, 3rd, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*. 2006 Jan;32(1):179-94.
69. Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, et al. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002 Oct;52(7):701-7.
70. Diamond A, Briand L, Fossella J, Gehlbach L. Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):125-32.

71. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, et al. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Sep;60(9):889-96.
72. Mata I, Arranz MJ, Staddon S, Lopez-Ilundain JM, Tabares-Seisdedos R, Murray RM. The high-activity Val allele of the catechol-O-methyltransferase gene predicts greater cognitive deterioration in patients with psychosis. *Psychiatr Genet*. 2006 Oct;16(5):213-6.
73. Mata I, Perez-Iglesias R, Pelayo-Teran JM, Rodriguez-Sanchez JM, Gonzalez-Blanch C, Carrasco-Marin E, et al. Lack of influence of COMT Val158Met genotype on cognition in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr Res*. 2008 Jul;102(1-3):206-9.
74. Barnett JH, Jones PB, Robbins TW, Muller U. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry*. 2007 May;12(5):502-9.
75. Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Oct;70(2-3):315-29.
76. Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, Waldo M, Baker N, Rose GM, et al. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(4):669-78.
77. Gallinat J, Bajbouj M, Sander T, Schlattmann P, Xu K, Ferro EF, et al. Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry*. 2003 Jul;54(1):40-8.
78. Tsai SJ, Yu YW, Chen TJ, Chen JY, Liou YJ, Chen MC, et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett*. 2003 Feb;338(2):123-6.
79. Bramon E, Dempster E, Frangou S, McDonald C, Schoenberg P, MacCabe JH, et al. Is there an association between the COMT gene and P300 endophenotypes? *Eur Psychiatry*. 2006 Jan;21(1):70-3.
80. Lu BY, Martin KE, Edgar JC, Smith AK, Lewis SF, Escamilla MA, et al. Effect of catechol O-methyltransferase val(158)met polymorphism on the p50 gating endophenotype in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct;62(7):822-5.
81. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001 Apr;49(1-2):1-52.
82. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006 Jun;188:510-8.
83. Crespo-Facorro B, Barbadillo L, Pelayo-Teran JM, Rodriguez-Sanchez JM. Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2007 Aug;19(4):325-36.
84. Steel RM, Whalley HC, Miller P, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM. Structural MRI of the brain in presumed carriers of genes for schizophrenia, their affected and unaffected siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):455-8.
85. Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, et al. The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain*. 2006 Feb;129(Pt 2):399-410.

86. Ho BC, Wassink TH, O'Leary DS, Sheffield VC, Andreasen NC. Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry*. 2005 Mar;10(3):229, 87-98.
87. Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Carrasco-Marin E, Mata I, et al. Low-activity allele of Catechol-O-Methyltransferase (COMTL) is associated with increased lateral ventricles in patients with first episode non-affective psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Oct;31(7):1514-8.
88. Strous RD, Bark N, Parsia SS, Volavka J, Lachman HM. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Res*. 1997 Mar;69(2-3):71-7.
89. Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I, et al. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet*. 1999 Dec;88(6):628-33.
90. Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 1998 Jun;155(6):835-7.
91. Strous RD, Nolan KA, Lapidus R, Diaz L, Saito T, Lachman HM. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003 Jul;120(1):29-34.
92. Han DH, Kee BS, Min KJ, Lee YS, Na C, Park DB, et al. Effects of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on the cognitive stability and aggression in the first-onset schizophrenic patients. *Neuroreport*. 2006 Jan;17(1):95-9.
93. Han DH, Park DB, Na C, Kee BS, Lee YS. Association of aggressive behavior in Korean male schizophrenic patients with polymorphisms in the serotonin transporter promoter and catecholamine-O-methyltransferase genes. *Psychiatry Res*. 2004 Nov;129(1):29-37.
94. Volavka J, Kennedy JL, Ni X, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, et al. COMT158 polymorphism and hostility. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 May;127(1):28-9.
95. Koen L, Kinnear CJ, Corfield VA, Emsley RA, Jordaan E, Keyter N, et al. Violence in male patients with schizophrenia: risk markers in a South African population. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004 Apr;38(4):254-9.
96. Wei J, Hemmings GP. Lack of evidence for association between the COMT locus and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 1999 Dec;9(4):183-6.
97. Zammit S, Jones G, Jones SJ, Norton N, Sanders RD, Milham C, et al. Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 Jul;128(1):19-20.
98. Jones G, Zammit S, Norton N, Hamshere ML, Jones SJ, Milham C, et al. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *Br J Psychiatry*. 2001 Oct;179:351-5.
99. Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T, et al. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet*. 2000 Sep;10(3):117-24.

100. De Luca V, Tharmalingam S, Sicard T, Kennedy JL. Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behavior. *Neurosci Lett*. 2005 Jul;383(1-2):151-4.
101. Liou YJ, Tsai SJ, Hong CJ, Wang YC, Lai IC. Association analysis of a functional catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan. *Neuropsychobiology*. 2001 Jan;43(1):11-4.
102. Inada T, Nakamura A, Iijima Y. Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003 Jul;120(1):35-9.
103. McClay JL, Fanous A, van den Oord EJ, Webb BT, Walsh D, O'Neill F A, et al. Catechol-O-methyltransferase and the clinical features of psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Aug;141B(8):935-8.
104. Tsai SJ, Hong CJ, Liao DL, Lai IC, Liou YJ. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with age of onset, cognitive function, symptomatology and prognosis in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2004;49(4):196-200.
105. Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet*. 2001 Jun;11(2):105-9.
106. Stefanis NC, Van Os J, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Hantoumi I, et al. Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men. *Biol Psychiatry*. 2004 Oct;56(7):510-5.
107. Molero P, Ortuno F, Zalacain M, Patino-Garcia A. Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment. *Pharmacogenomics J*. 2007 Dec;7(6):418-26.
108. Illi A, Mattila KM, Kampman O, Anttila S, Roivas M, Lehtimäki T, et al. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Oct;23(5):429-34.
109. Illi A, Kampman O, Hanninen K, Anttila S, Mattila KM, Katila H, et al. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype and response to antipsychotic medication in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2007 Jun;22(4):211-5.
110. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petruzzella V, et al. Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Oct;161(10):1798-805.
111. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, Rampino A, Nardini M, Weinberger DR, et al. COMT Val158Met polymorphism predicts negative symptoms response to treatment with olanzapine in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007 Sep;95(1-3):253-5.
112. Gupta M, Bhatnagar P, Grover S, Kaur H, Baghel R, Bhasin Y, et al. Association studies of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene with schizophrenia and response to antipsychotic treatment. *Pharmacogenomics*. 2009 Mar;10(3):385-97.
113. Massat I, Souery D, Del-Favero J, Nothen M, Blackwood D, Muir W, et al. Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Mol Psychiatry*. 2005 Jun;10(6):598-605.

114. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante A, Weizman A, Reznik I, et al. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 Jul;128(1):61-4.
115. Derosse P, Funke B, Burdick KE, Lencz T, Goldberg TE, Kane JM, et al. COMT genotype and manic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Oct;87(1-3):28-31.
116. Strous RD, Lapidus R, Viglin D, Kotler M, Lachman HM. Analysis of an association between the COMT polymorphism and clinical symptomatology in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2006 Jan;393(2-3):170-3.
117. Weickert TW, Goldberg TE, Mishara A, Apud JA, Kolachana BS, Egan MF, et al. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *Biol Psychiatry*. 2004 Nov;56(9):677-82.
118. Crespo-Facorro B, Perez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Martinez-Garcia O, Llorca J, Luis Vazquez-Barquero J. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2006 Oct;67(10):1511-21.
119. Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1977 Apr;86(2):103-26.
120. van Os J, Marcelis M. The ecogenetics of schizophrenia: a review. *Schizophr Res*. 1998 Jul;32(2):127-35.
121. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004 Feb;184:110-7.
122. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005 May;57(10):1117-27.
123. Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananas L, Drukker M, et al. An Experimental Study of Catechol-O-Methyltransferase Val(158)Met Moderation of Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Induced Effects on Psychosis and Cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Aug;31(12):2748-57.
124. Sim-Selley LJ. Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Crit Rev Neurobiol*. 2003;15(2):91-119.
125. Jentsch JD, Verrico CD, Le D, Roth RH. Repeated exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Neurosci Lett* 1998 May;246(3):169-72.
126. Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fananas L, van Os J, et al. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Feb;119(2):156-60.
127. Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, Williams N, O'Donovan MC, et al. Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry*. 2007 Nov;191:402-7.
128. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998 Oct;172(33):53-9.
129. World Medical Association. Ethics Unit. Declaration of Helsinki. 2008 [updated October 2008; cited 2009 Oct 20]; Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.

130. Andreasen NC. Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa; 1983.
131. Andreasen NC. Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa; 1984.
132. Grube BS, Bilder RM, Goldman RS. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998 May;31(2-3):113-20.
133. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc.; 1996.
134. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb;23:56-62.
135. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978 Nov;133:429-35.
136. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med.* 2004 Apr;2:13.
137. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jun;60(6):565-71.
138. Tien AY, Eaton WW. Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Jan;49(1):37-46.
139. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull.* 2005 Oct;31(4):795-9.
140. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. 2004 Feb;184:110-7.
141. Castle DJ, Wessely S, Murray RM. Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables. *Br J Psychiatry.* 1993 May;162:658-64.
142. Jablensky A. The Epidemiological Horizon. In: Hirsch SR, Weinberger D, editors. *Schizophrenia*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2003. p. 203 - 31.
143. Malla AK, Takhar JJ, Norman RM, Manchanda R, Cortese L, Haricharan R, et al. Negative symptoms in first episode non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2002 Jun;105(6):431-9.
144. O'Callaghan E, Turner N, Renwick L, Jackson D, Sutton M, Foley SD, et al. First episode psychosis and the trail to secondary care: help-seeking and health-system delays. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010 Mar;45(3):381-91.
145. Gonzalez-Pinto A, Vega P, Ibanez B, Mosquera F, Barbeito S, Gutierrez M, et al. Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J Clin Psychiatry.* 2008 Aug;69(8):1210-6.
146. Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry.* 2005 Jun;20(4):349-53.
147. Selten JP, Veen ND, Hoek HW, Laan W, Schols D, van der Tweel I, et al. Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort. *Schizophr Res.* 2007 Dec;97(1-3):79-87.
148. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Nov;29(11):2108-14.
149. Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M, Piomelli D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci.* 1999 Apr;2(4):358-63.

150. Sim-Selley LJ. Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Crit Rev Neurobiol*. 2003;15(2):91-119.
151. Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fananas L, van Os J, et al. COMT Val(158)Met moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Sep;119(2):156-60.
152. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis. *Schizophr Bull* 2008 Aug;34(6):1111-21.
153. Wonodi I, Mitchell BD, Stine OC, Hong LE, Elliott A, Kirkpatrick B, et al. Lack of association between COMT gene and deficit/nondeficit schizophrenia. *Behav Brain Funct*. 2006 Dec;2:42.
154. Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*. 2004 Sep;74(1):1-58.
155. Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron*. 1995 Mar;14(3):477-85.
156. Phillips AG, Ahn S, Floresco SB. Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. *J Neurosci*. 2004 Jan;24(2):547-53.
157. Watanabe M, Kodama T, Hikosaka K. Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *J Neurophysiol*. 1997 Nov;78(5):2795-8.
158. Seamans JK, Gorelova N, Durstewitz D, Yang CR. Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Neurosci*. 2001 May;21(10):3628-38.
159. Calabresi P, Mercuri N, Stanzione P, Stefani A, Bernardi G. Intracellular studies on the dopamine-induced firing inhibition of neostriatal neurons in vitro: evidence for D1 receptor involvement. *Neuroscience*. 1987 Mar;20(3):757-71.
160. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. 1998 Jul;80(1):1-27.
161. Durstewitz D, Seamans JK. The computational role of dopamine D1 receptors in working memory. *Neural Netw*. 2002 Jun-Jul;15(4-6):561-72.
162. Abi-Dargham A, Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. 2003 Oct;9(5):404-16.

APÉNDICES

APÉNDICE 1:

***VALORACIÓN SEMIESTRUCTURADA DE VARIABLES
GENERALES EN PAFIP***



PAFIP II



VISITA 0 SEMANAS

Generalidades

(pag 1-3)

Código:.....

Etiqueta

1. FILIACIÓN

1.1	Fecha de inclusión en el programa	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	
1.2	Fecha de nacimiento	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	
1.3	Sexo	1- Hombre 2- Mujer	<input type="checkbox"/>
1.4	Referido al programa por:	1- Médico de familia 2- Servicio Urgencias 3- Psiquiatra USM 4- Psiquiatra privado 5- Psicólogo privado 6- Psicólogo colegio 7- Centro Asistencia Drogas 8- Servicios sociales 9- Policía 10- Otros	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.5	Área de salud mental a la que pertenece	1- USM Puertochico 2- USM A. López 3- USM Vargas 4- USM Laredo	<input type="checkbox"/>

2. ANTECEDENTES

2.1	¿Presenta historia familiar de psicosis?	1. Sí 2. No	<input type="checkbox"/>
2.2	<u>En caso afirmativo</u> : Familiar afecto:	1- Padres 2- Hermanos 3- Abuelos 4- Tíos 5- Otros	<input type="checkbox"/>
2.3	Antecedente TCE con pérdida de conciencia	1. Sí 2. No	<input type="checkbox"/>
2.4	Toma algún tratamientos psicofarmacológico de forma habitual no	1- Sí 2- No	<input type="checkbox"/>
2.5	En caso afirmativo: Especificar tratamiento	<hr/> <hr/>	

3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

3.1	¿Precisó hospitalización?	1- Sí 2- No	<input type="checkbox"/>
3.2	En caso afirmativo: Días de Hospitalización		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.3	¿Cuánto tiempo hace que se iniciaron los síntomas de la “enfermedad”: leves o inespecíficos?	DUI meses	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
3.4	¿Cuánto tiempo hace que se inició la “psicosis”?	DUP meses	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
	<i>DUP (duración de psicosis sin tratar): La DUP se define como el periodo, en meses, que transcurrió desde la presentación de delirios, alucinaciones, comportamiento extravagante o trastornos formales del pensamiento (de acuerdo con la definición SAPS de los mismos) de forma continuada y el inicio del tratamiento antipsicótico</i>		
3.5	El comienzo de los primeros síntomas psicóticos ocurrió:	1. Abruptamente (< 1 mes) 2. En menos de 6 meses 3. En menos de 1 año 4. Paulatinamente. Es difícil determinar el comienzo de los síntomas	<input type="checkbox"/>
3.6	Impresión diagnóstica Inicial DSM-IV, Eje I	1. Esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada) 295.30; 295.10, 295.20, 295.90. 2. T. Psicótico breve 298.8 3. T. Psicótico no especificado 298.9 4. T. Esquizofreniforme 295.40 5. T. Esquizoafectivo 295.70 6. T. Delirante 297.1 7. T. Bipolar 296 8. Otros: _____	<input type="checkbox"/>
3.7	Impresión diagnóstica Inicial DSM-IV, Eje II	1. T. Paranoide de la personalidad 301.0 2. T. Esquizoide de la personalidad 301.20 3. T. Esquizotípico de la personalidad 301.22 4. T. Obsesivo-compulsivo de la personalidad 301.4 5. T. Histriónico de la personalidad 301.50 6. T. de la personalidad por dependencia 301.6 7. T. Antisocial de la personalidad 301.7 8. T. Narcisista de la personalidad 301.81 9. T. Personalidad por evitación 301.82 10. T. Límite de la personalidad 301.83 11. T. Personalidad no especificado 301.9 12. Sin diagnóstico	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

APÉNDICE 2:

**ESCALAS CLÍNICAS Y VALORACIÓN DE CONSUMO DE
TÓXICOS**

PAFIP II

VISITA 0 SEMANAS

CLÍNICA 0

Y CONSUMO 0

(pág 1-20)

Código:.....

Etiqueta

ESCALA DE DEPRESIÓN DE CALGARY – CDS

1- Depresión.....

¿Cómo describiría usted su humor durante las 2 últimas semanas: se ha mantenido razonablemente alegre o ha estado muy deprimido o bajo de espíritu recientemente? ¿En las 2 últimas semanas con qué frecuencia ha estado....(propias palabras)? ¿Todos los días? ¿Durante todo el día?

0. Ausente
1. Leve. Expresa alguna tristeza o desaliento sobre la pregunta.
2. Moderado. Claro humor deprimido que persiste menos de la mitad del tiempo durante las 2 últimas semanas; presencia diaria.
3. Grave. Marcado humor deprimido que persiste diariamente más de la mitad del tiempo e interfiere con el funcionamiento motor y social normal

2- Desesperanza.....

¿Cómo ve su propio futuro? ¿Puede ver algún futuro o la vida le parece sin esperanza? ¿Se ha rendido o aún le queda alguna razón para seguir?

0. Ausente
1. Leve. Ha sentido alguna vez desesperanza durante la última semana pero aún tiene algún grado de esperanza para el futuro.
2. Moderado. Sentimiento de desesperanza persistente y moderado durante la última semana. Puede ser persuadido a reconocer la posibilidad de que las cosas vayan mejor.
3. Grave. Sentimiento de desesperanza persistente y doloroso.

3- Autodepreciación.....

¿Cuál es la opinión acerca de sí mismo comparado con las demás personas? ¿Se siente usted mejor, peor, o similar a la mayoría? ¿Se siente usted inferior o incluso inútil?

0. Ausente
1. Leve. Algún sentimiento de inferioridad pero sin llegar a sentirse inútil.
2. Moderado. El sujeto se siente inútil, pero menos del 50% del tiempo.
3. Grave. El sujeto se siente inútil más del 50% del tiempo. De otra manera, puede ser cuestionado a reconocerlo.

4- Ideas culpables de referencia.....

¿Tiene la sensación de que está siendo culpado de algo o incluso erróneamente acusado? ¿De qué? (no incluir culpas o acusaciones justificadas. Excluir delirios de culpa)

0. Ausente
1. Leve. El sujeto se siente culpado pero no acusado, menos del 50% del tiempo.
2. Moderado. Sentimiento persistente de ser culpado y/o sentimientos ocasionales de ser acusado
3. Grave. Sentimiento persistente de ser acusado. Cuando se le cuestiona reconoce que no es así.

5- Culpa patológica.....

¿Tiende a culparse usted mismo por pequeñas cosas que pudo haber hecho en el pasado?

¿Cree usted que merece estar tan preocupado por ello?

0. Ausente
1. Leve. El sujeto a veces se siente excesivamente culpable de algún pequeño error, pero menos del 50% del tiempo.
2. Moderado. El sujeto normalmente (más del 50% del tiempo) siente culpa acerca de hechos pasados cuya significación exagera.
3. Grave. El sujeto normalmente cree que es culpable de todo lo que ha ido mal, incluso cuando no es por su culpa.

6- Depresión

matutina.....

Cuando se ha sentido deprimido durante las 2 últimas semanas ¿ha notado que la depresión empeoraba en algún momento concreto del día?

0. Ausente. No depresión.
1. Leve. Depresión presente pero sin variaciones diurnas.
2. Moderado. Se menciona espontáneamente que la depresión es peor por la mañana.
3. Grave. Depresión marcadamente peor durante la mañana, con funcionamiento dificultado que mejora por la tarde.

7- Despertar

precoz.....

¿Se despierta más temprano por la mañana de lo que es normal en usted? ¿Cuántas veces a la semana ocurre esto?

0. Ausente. No hay despertar precoz.
1. Leve. Ocasionalmente (hasta 2 veces a la semana) se despierta una hora o más tiempo antes de la hora normal de despertarse o de sonar el despertador.
2. Grave. Diariamente se despierta una hora o más tiempo antes de la hora normal de despertarse o de sonar el despertador.
3. Grave. Diariamente se despierta una hora o más tiempo antes de la hora normal de despertarse o de sonar el despertador.

8- Suicidio.....

¿Ha sentido que la vida no merecía la pena? ¿Alguna vez sintió como si todo terminara? ¿Qué pensó que debería hacer? ¿Realmente lo intentó?

0. Ausente.
1. Leve. Frecuentes pensamientos de estar mejor muerto o pensamientos ocasionales de suicidio.
2. Moderado. Ha pensado deliberadamente en el suicidio, con un plan pero no ha hecho ningún intento.
3. Grave. Intento de suicidio aparentemente diseñado para acabar en muerte (p. e. descubrimiento accidental o medios ineficaces).

9- Depresión

observada.....

Basado en las observaciones del entrevistador durante la entrevista completa. La pregunta "¿Se siente con ganas de llorar?" usada en momentos apropiados de la entrevista puede aportarnos información útil para esta valoración.

- 0. Ausente
- 1. Leve. El sujeto aparece triste y afligido incluso durante las partes de la entrevista en las que se tratan temas afectivamente neutros.
- 2. Moderado. El sujeto aparece triste y afligido a lo largo de toda la entrevista, con una voz triste y monótona, y está lloroso o próximo a llorar por momentos.
- 3. Grave. El sujeto se sofoca con temas dolorosos, con frecuencia suspira profundamente y llora abiertamente o permanece persistentemente en un estado de completa desdicha.

TOTAL.....

CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

Consumo: 1- Sí 2- No 3- Muy esporádicamente (< 1 <i>consumición</i> cada 2 meses)	SI LA RESPUESTA ES SÍ (1):
---	----------------------------

Tabaco: N° cigarrillos/día..... Edad Inicio

Cannabis:..... N° consumic./sem..... Edad Inicio

Estimulantes(anf.): N° consumic./mes..... Edad Inicio

Sedantes (BZD): N° consumic/mes Edad Inicio

Cocaína: N° consumic/mes Edad Inicio

Heroína: N° consumic/mes Edad Inicio

Alucinógenos: N° consumic/mes Edad Inicio

Otros (inhalant.): N° consumic/mes Edad Inicio

Alcohol: Edad Inicio

N° consumiciones de vino o cerveza/ **semana**.....

N° consumiciones de licores/ **semana**.....

N° consumiciones de whisky, orujo, ron, ginebra / **semana**.....

En consumidores de CANNABIS: De forma habitual, ¿Qué sensación te produce el consumo de porros?.....

1. PLACENTERA-EUFÓRICA: euforia, risa, relajación, disminución del estrés, pensamientos filosóficos, se siente más creativo, las ideas fluyen más fácilmente, aumento de la conciencia de los sentidos, sensación corporal placentera, alivio del dolor, las actividades parecen más interesantes o divertidas, etc.
2. PSICOTICO-MIMÉTICA: pensamientos paranoides (la gente se ríe sin motivo, se burlan de ti,...), asustado sin motivo, miedo a autolesionarse, agitación, ansiedad, ataque de pánico, depersonalización, pesadillas, confusión, problemas de memoria reciente, pérdida de coordinación, problemas respiratorios, náuseas, vasodilatación facial, dolor de cabeza, etc.
3. SOMNOLENCIA-ASTENIA: sueño, sensación de lentitud, cansancio, sensación de tiempo alterada, dificultad para seguir el curso del pensamiento, dificultad para hablar, dificultad para mantener la atención, etc.

ESCALA DE CONSUMO DE DRAKE

Evaluación del consumo de tóxicos **durante el último año** de acuerdo con la siguiente escala. La información se obtendrá del paciente, de las observaciones de su conducta y de información adicional aportada por la familia, centros de día, la comunidad, etc.

1	No ha consumido	<i>El paciente no ha consumido durante este intervalo de tiempo</i>
2	Consumo leve	<i>El paciente ha consumido durante este intervalo de tiempo, pero no hay evidencia de problemas sociales, laborales, psicológicos o físicos persistentes o recurrentes relacionados con el consumo y no hay evidencia de un consumo recurrente peligroso.</i>
3	Consumo moderado	<i>El paciente ha consumido durante este intervalo de tiempo y hay evidencia de problemas sociales, laborales, psicológicos o físicos persistentes o recurrentes relacionados con el consumo o evidencia de un consumo recurrente peligroso. Estos problemas han persistido al menos 1 mes. Por ejemplo, el consumo recurrente conduce a un comportamiento disruptivo y problemas en la convivencia con su familia.</i>
4	Consumo grave	<i>Cumple criterios de consumo moderado (3) y además al menos 3 de los siguientes:</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>periodo o intervalos de consumo mayores de lo que pretendía</i> - <i>emplea mucho tiempo en la obtención o en el consumo de la sustancia</i> - <i>con frecuencia la intoxicación o la abstinencia interfieren con otras actividades</i> - <i>actividades importantes se abandonan por causa del consumo</i> - <i>continúa con el consumo a pesar de conocer los problemas que conlleva</i> - <i>marcada tolerancia</i> - <i>síntomas característicos de abstinencia y consumo de la sustancia para aliviar o evitar estos síntomas.</i> <i>Por ejemplo, las intoxicaciones y la preocupación por consumir han causado en el paciente el abandono del trabajo y de las actividades sociales no relacionadas con el consumo.</i>
5	Consumo extremadamente grave	<i>Cumple criterios para consumo grave (4) y además los problemas relacionados con el consumo son tan graves que hacen difícil la vida no institucional. Por ejemplo, el consumo constante conduce a una conducta disruptiva y a la incapacidad para poder pagar los gastos de la vivienda, las denuncias a la policía son frecuentes así como la búsqueda de hospitalización.</i>

Evaluar los siguientes consumos en el último año, según la escala previa (del 1 al 5)

Consumo de CANNABIS	<input type="checkbox"/>
Consumo de ALCOHOL	<input type="checkbox"/>
Consumo de COCAÍNA	<input type="checkbox"/>

APÉNDICE 3:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO

(Versión para pacientes)

Título: Estudio sobre factores genéticos asociados a diversos aspectos clínicos y biológicos de la esquizofrenia. (“*Marcadores genéticos y de neuroimagen de la Esquizofrenia*”)

El estudio de los antecedentes familiares, y de los genes es muy importante para poder acercarnos al conocimiento de aspectos clínicos y biológicos relevantes del trastorno que usted padece. Así, determinar si un paciente será respondedor o no a la medicación, si padecerá determinados efectos secundarios, o bien poder predecir una buena evolución de la enfermedad son aspectos que se pueden investigar desde los estudios genéticos. Por otro lado, y por desgracia, todavía no se conocen con exactitud las causas que provocan que gente como usted padezca este tipo de enfermedades y, por tanto, no podemos llevar a cabo un tratamiento que incida directamente sobre estas causas, “curando” su enfermedad. Por ello hemos iniciado este estudio genético que pretende estudiar algunas de estas causas con la esperanza de que nuestros hallazgos, junto al de otros muchos equipos de investigación que están trabajando en el mismo sentido, ayuden a encontrar en un futuro no muy lejano un tratamiento “curativo” para su enfermedad.

Mediante este documento lo que solicitamos es su colaboración en esta investigación, y para ello debemos realizar una serie de pruebas:

- Una entrevista con usted y con algunos de sus familiares, para recabar información sobre su enfermedad, su historial médico, su desarrollo desde el momento en que nació y el modo en que esta enfermedad ha repercutido en su vida.
- Una extracción sanguínea para analizar algunos de sus genes. El proceso que seguiremos con su muestra de sangre será el siguiente: en primer lugar extraeremos el A.D.N. (material genético), que será analizado en un laboratorio de genética para buscar variaciones en los genes que codifican para los receptores de varios neurotransmisores cerebrales (dopamina, serotonina, acetilcolina, histamina y noradrenalina). Posteriormente, siempre que dispongamos de muestras de sus familiares y contemos con su permiso, estudiaremos otros aspectos de su A.D.N.. Concretamente, buscaremos datos sobre la implicación de alguna región concreta de sus cromosomas y la enfermedad que usted padece (análisis de ligamiento). Finalmente, también si nos da su autorización expresa, almacenaremos su A.D.N. para poder seguir analizándolo en el futuro. El motivo por el que solicitamos su permiso para guardarlo y analizarlo en el futuro es el que queremos, por un lado, realizar un análisis muy complejo (“genome wide scan”) de todo su genoma para descubrir factores genéticos todavía no descritos; y, por otro lado, para contrastar los descubrimientos que otros centros de investigación en otras partes del mundo vayan encontrando en relación al trastorno que usted padece. Queremos dejar claro que únicamente vamos a estudiar en su A.D.N. los factores genéticos implicados en

los trastornos psicóticos, y nunca otros aspectos relacionados con otras enfermedades, rasgos físicos, etc.

Así mismo también necesitaremos comprobar una serie de datos en su historial médico, con el fin de recabar más datos sobre su enfermedad o la de sus familiares.

Su intimidad quedará salvaguardada en todo momento, y su nombre o el de sus familiares no aparecerán en ningún tipo de comunicación. Por otro lado, los resultados de esta investigación únicamente serán utilizados para el mejor conocimiento de la causa del trastorno que usted padece.

Su colaboración es totalmente voluntaria y, en caso de negarse, el tratamiento que usted recibe no se verá afectado en modo alguno. También es importante que usted sea consciente de que los resultados que obtengamos no van a incidir directamente en un mejor tratamiento para usted, sino que más bien servirán para el mejor conocimiento de la enfermedad que usted padece. Por supuesto, todos los datos que obtengamos estarán a disposición del médico que le trata habitualmente si así usted lo desea.

Usted puede estar de acuerdo en participar únicamente en una parte de la investigación por lo que a continuación tendrá la oportunidad de expresar libremente su disponibilidad para participar en el estudio.

Si tiene alguna duda sobre lo que acaba de leer o sobre cualquier otro aspecto de esta investigación, por favor pregúntesela a su médico antes de firmar esta hoja de consentimiento informado.

Agradecemos de antemano su colaboración.

El Sr/Sra.....ha comprendido la información anteriormente expuesta, ha podido realizar preguntas, y acepta voluntariamente participar en los siguientes apartados de este estudio:

En la totalidad del estudio, incluyendo que se entreviste a mis familiares.

No doy mi consentimiento para el/los siguientes apartados del estudio:

Extracción de muestra de sangre.

Entrevista con mis familiares.

Acepto que mi A.D.N. sea conservado durante un tiempo indefinido, a criterio del equipo investigador.

Firmado:.....

DNI:.....

En.....a.....de.....de.....