



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**ENDOFENOTIPOS NEUROPSICOLÓGICOS Y ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE
4 POLIMORFISMOS -SNPs- EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ESQUIZOFRENIA EN UNA MUESTRA COLOMBIANA.**

María Teresa Vanegas Torres

**Universidad Nacional de Colombia
Maestría en Neurociencias
Facultad de Medicina
Bogotá, Colombia
2020**

**ENDOFENOTIPOS NEUROPSICOLÓGICOS Y ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE
4 POLIMORFISMOS -SNPS- EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ESQUIZOFRENIA EN UNA MUESTRA COLOMBIANA.**

María Teresa Vanegas Torres

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:

Magister en Neurociencias

Director (a):

MD. MSc. Humberto Arboleda Granados

Docente Universidad Nacional de Colombia

Codirector (a):

Rafael Antonio Vázquez.

MD. Psiquiatra.

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá, D.C., Colombia
2020**

*Esta investigación está dedicada a las
personas que más amaré en el mundo.*

Agradecimientos

De manera cordial, expreso mis agradecimientos a:

Al profesor Humberto Arboleda por su asesoría y orientación en el proceso investigativo.

Al profesor Rafael Antonio Vásquez por apoyarme en la presentación de la convocatoria para conseguir la financiación que hizo posible el desarrollo de investigación.

A la Asociación Colombiana de personas con esquizofrenia y sus familias (ACPECF), por abrirme las puertas de su casa y brindarme todo el apoyo necesario para realizar el acercamiento a los participantes de la investigación.

A la Unidad de Servicios de Salud Santa Clara de la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E, en especial a mi asesor institucional el Dr., Marcelo Hernández por brindarme la oportunidad de aprender más sobre las enfermedades neuropsiquiátricas.

A Gabriela Concha por ser un excelente docente y facilitar mi aprendizaje en el laboratorio.

A Alejandro Salamanca por prestarme su fuerza para continuar

A todos los participantes, sin ellos esto no hubiese sido posible.

A todos, muchas gracias.

Resumen

Durante las últimas décadas se han realizado grandes esfuerzos para entender la etiología y patología de la esquizofrenia, sin embargo, en Colombia los estudios de investigación en genética de las enfermedades neuropsiquiátricas son escasos, y no correlacionan el déficit cognitivo presente en los pacientes, con la investigación básica de transmisión de la herencia biológica.

En este sentido, se realizó la caracterización de endofenotipos neuropsicológicos y se estableció la asociación de los polimorfismos -SNPs- de los genes COMT (rs4680-Val¹⁵⁸Met), GRM3 (rs6465084), NOTCH4 (rs3131296) y CACNA1C (rs2007044) en una muestra Colombiana de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y un grupo control. Los sujetos fueron seleccionados de la Asociación Colombiana de personas con Esquizofrenia y sus Familias, de la Unidad de Servicios de Salud Santa Clara de la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E., y de la población general.

La metodología fue consecuente con un diseño transversal con un alcance descriptivo, además, de una orientación epidemiológica de un estudio de asociación a través de un diseño de "Casos y Controles". El protocolo de evaluación estuvo integrado por algunas subpruebas de la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos, que permitió realizar una caracterización de los sujetos explorando los datos personales, los antecedentes psiquiátricos y el tratamiento farmacológico; de igual manera, se realizó la caracterización de los endofenotipos neuropsicológicos mediante la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y lóbulos Frontales (BANFE -II), y se tomó la toma de una muestra de sangre para la obtención de ADN.

Los resultados dejaron en evidencia que no hubo una asociación positiva entre los 4 polimorfismos y la esquizofrenia, ya que los niveles de significancia están por encima de $p > 0,05$ y predomina en ambos grupos el alelo ancestral para los polimorfismos estudiados. En cuanto al desempeño en las tareas que evalúan memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y toma de decisiones, relacionadas con el área orbitomedial y dorsolateral de la corteza prefrontal se observó diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles, mostrando peor desempeño los participantes con esquizofrenia. Con respecto a la asociación de los resultados genéticos con el perfil cognitivo, se encontró una asociación (sin discriminar casos y controles) de ser portador del alelo A para el gen COMT (rs4680) con peor rendimiento en la prueba Stroop que evalúa la capacidad para inhibir respuestas automáticas.

Palabras claves: Esquizofrenia, Endofenotipos Neuropsicológicos, Funciones Ejecutivas, Estudio de Asociación, Genes y Polimorfismos.

Abstrac

During the last decades, great efforts have been made to understand the etiology and pathology of schizophrenia, however, in Colombia research studies in genetics of neuropsychiatric diseases are scarce, and do not correlate the cognitive deficit present in patients, with Basic research on transmission of biological inheritance.

In this sense, the characterization of neuropsychological endophenotypes was carried out and the association of the polymorphisms -SNPs- of the COMT genes (rs4680-Val158Met), GRM3 (rs6465084), NOTCH4 (rs3131296) and CACNA1C (rs2007044) was established in a Colombian sample of patients diagnosed with schizophrenia and a control group. The subjects were selected from the Colombian Association of People with Schizophrenia and their Families, the Santa Clara Health Services Unit of the Integrated Center for Health Services E.S.E., and the general population.

The methodology was consistent with a cross-sectional design with a descriptive scope, in addition to an epidemiological orientation of an association study through a "Cases and Controls" design. The evaluation protocol was made up of some subtests of the Diagnostic Interview for Genetic Studies, which allowed for a characterization of the subjects exploring personal data, psychiatric history and pharmacological treatment; Similarly, the characterization of the neuropsychological endophenotypes was carried out using the Neuropsychological Battery of Executive Functions and Frontal Lobes (BANFE-II), and a blood sample was taken to obtain DNA.

The results showed that there was no positive association between the 4 polymorphisms and schizophrenia, since the levels of significance are above $p \Rightarrow 0.05$ and the ancestral allele for the polymorphisms studied predominates in male groups. Regarding the performance in the tasks that evaluate working memory, cognitive flexibility, inhibitory control and decision-making, related to the orbitomedial and dorsolateral area of the prefrontal cortex, statistically significant differences were observed between cases and controls, showing worse performance, participants with schizophrenia. Regarding the association of the genetic results with the cognitive profile, an association (without discriminating cases and controls) was found to be a carrier of the A allele for the COMT gene (rs4680) with worse performance in the Stroop test that assesses the ability to inhibit automatic responses

Keywords: Schizophrenia, Neuropsychological Endophenotypes, Executive Functions, Association Study, Genes and Polymorphisms.

Tabla de Contenido

| | |
|--|----|
| Planteamiento del problema..... | 14 |
| Objetivos | 17 |
| Objetivo General | 17 |
| Objetivos Específicos..... | 17 |
| Marco Teórico..... | 18 |
| Esquizofrenia..... | 18 |
| Elaboración propia a partir del DSM-V (..... | 20 |
| Neurodesarrollo y Factores de Riesgo asociados a la Esquizofrenia..... | 20 |
| Bioquímica de la Esquizofrenia | 23 |
| Hipótesis Dopaminérgica..... | 23 |
| Hipótesis Glutamatérgica | 25 |
| Hipótesis Serotoninérgica | 27 |
| Déficit Cognitivo en la Esquizofrenia..... | 28 |
| Neurodesarrollo y Conectoma en la Esquizofrenia..... | 31 |
| Genética y Esquizofrenia | 33 |
| Genes Candidatos..... | 33 |
| Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) | 39 |
| Marcadores genéticos seleccionados..... | 45 |
| Endofenotipos | 50 |
| Metodología | 52 |
| Tipo de estudio..... | 52 |
| Participantes | 52 |
| Instrumentos de Evaluación | 53 |
| Entrevista Diagnóstica para estudios genéticos | 53 |
| Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y lóbulos Frontales (BANFE -II) | |
| | 54 |
| Aplicación de los Instrumentos de Evaluación: | 57 |
| Análisis genético | 57 |
| Toma de muestras | 57 |

| | |
|---|----|
| Almacenamiento y Transporte de las muestras de sangre | 58 |
| Extracción, purificación, cuantificación y almacenamiento de ADN..... | 59 |
| Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)..... | 59 |
| Análisis Estadísticos | 61 |
| Aspectos Éticos | 61 |
| Flujograma de Actividades. | 63 |
| Resultados | 64 |
| Análisis Neuropsicológico. | 68 |
| Análisis genético | 74 |
| Asociación genética con los resultados neuropsicológicos..... | 79 |
| Discusión..... | 87 |
| Conclusiones | 96 |
| Referencias | 98 |

Lista de Tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Resumen de los criterios diagnósticos del CIE- 10 para la esquizofrenia | 19 |
| Tabla 2. Resumen criterios diagnósticos del DSM- V para la esquizofrenia | 19 |
| Tabla 3. Principales Genes Candidatos en Esquizofrenia..... | 35 |
| Tabla 4. Principales Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) en Esquizofrenia. | 40 |
| Tabla 5. Tabla de -dos por dos-..... | 52 |
| Tabla 6. Sub pruebas de la batería -BANFE-..... | 55 |
| Tabla 7. Sondas Taqman..... | 60 |
| Tabla 8. Características generales de la muestra..... | 64 |
| Tabla 9. Variables sociodemográficas de la muestra..... | 64 |
| Tabla 10. Consumo de medicamentos psiquiátricos..... | 66 |
| Tabla 11. Revisión general de alteraciones psiquiátricas en el grupo casos..... | 66 |
| Tabla 12. Prueba Kruskal wallis y Shapiro–Wilk para el análisis neuropsicológico. | 69 |
| Tabla 13. Distribución de los genotipos en los 4 SNPs. | 74 |
| Tabla 14. Distribución de los alelos en los 4 SNPs. | 75 |
| Tabla 15. Comparaciones de las frecuencias alélicas y genotípicas con otras poblaciones. | 76 |
| Tabla 16. Equilibrio de Hardy – Weinberg para los grupos caso y control..... | 77 |
| Tabla 17. Asociación entre el alelo y el diagnóstico de esquizofrenia | 78 |
| Tabla 18. Asociación de los alelos con Pruebas que evalúan Memoria de Trabajo. | 79 |
| Tabla 19. Asociación de los genotipos con pruebas que evalúan la flexibilidad cognitiva..... | 80 |
| Tabla 20. Asociación de los genotipos con pruebas que evalúan el control inhibitorio | 81 |
| Tabla 21. Asociación de los genotipos con pruebas que evalúan la toma de decisiones basada en la relación riesgo beneficio. | 82 |
| Tabla 22. Distribución de la frecuencia de las enfermedades psiquiátricas en la 2da generación. | 83 |
| Tabla 23. Prueba de diferencia de proporciones 2da generación..... | 84 |
| Tabla 24. Distribución de la frecuencia de las enfermedades psiquiátricas en la 1ra generación | 85 |
| Tabla 25. Prueba de diferencia de proporciones 1ra generación. | 85 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Interacciones GLU- DA | 27 |
| Figura 2. Sintomatología clínica y cognitiva de la Esquizofrenia. | 30 |
| Figura 3. Modelo de Conectoma es Esquizofrenia | 32 |
| Figura 4. Estructura del gen COMT. | 46 |
| Figura 5. Estructura del gen GRM3..... | 47 |
| Figura 6. Estructura del gen NOTCH4. | 48 |
| Figura 7. Estructura del gen CACNA1C | 50 |
| Figura 8. Actividades a desarrollar durante la investigación..... | 63 |
| Figura 9. Cajas y bigotes prueba señalamiento autodirigido. | 70 |
| Figura 10. Cajas y bigotes prueba ordenamiento alfabético de palabras..... | 71 |
| Figura 11. Cajas y bigotes prueba calificación de cartas. | 72 |
| Figura 12. Cajas y bigotes prueba Stroop A-B | 73 |
| Figura 13. Cajas y bigotes prueba juego de cartas..... | 74 |

Lista de Anexos

| | |
|--|------------|
| Anexo 1. Consentimiento Informado | 112 |
| Anexo 2. Protocolo ReliaPrep Blood gDNA Miniprep System para extracción..... | 116 |
| Anexo 3. Protocolo TaqMan SNP Genotyping Assays para reacción de PCR. | 118 |
| Anexo 4. Carta comité de ética Universidad Nacional de Colombia. | 121 |
| Anexo 5. Convenio con la Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familias..... | 123 |
| Anexo 6. Carta Comité de ética en Investigación -Unidad de Servicios de Salud Santa Clara de la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E.- | 125 |
| Anexo 7. Genogramas grupo casos. | 127 |

Lista de abreviaturas

- 5HT2A:** 5-hidroxi-triptamina – receptor de serotonina acoplado a proteínas G.
- ACPEF:** Asociación Colombiana de personas con esquizofrenia y sus familias
- APA:** Asociación Americana de psiquiatría
- ATV:** Área Tegmental Ventral
- CANA1C:** subunidad alfa 1C del canal de calcio
- CIE 10:** Clasificación internacional de enfermedades -10^a versión
- COF:** Corteza orbitofrontal
- COMT:** catecol O-metiltransferasa
- CPF:** Corteza prefrontal
- CPFDL:** corteza prefrontal dorso lateral
- CPFDM:** corteza prefrontal dorsomedial
- CPFM:** Corteza prefrontal Medial
- CPFVM:** córtex prefrontal ventromedial
- CPP:** Corteza parietal posterior
- CSPTC:** cortico-estriato-pálido-tálamo-corticales
- D1:** Receptor de Dopamina 1
- D2:** Receptor de Dopamina 2
- DA:** dopamina
- DIGS:** Entrevista diagnóstica para estudios genéticos
- DISC-1:** Disrupted in schizophrenia 1
- DSM V:** Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5^{ta} versión
- EMBL-EBI:** Instituto Europeo de Bioinformática
- GLU:** Glutamato
- GRM3:** Receptor metabotrópico del glutamato 3
- GWAS:** Estudios de Asociación del genoma completo
- ISC:** Consorcio Internacional de Esquizofrenia
- MAF:** Alelo de menor frecuencia
- MGS:** Genética Molecular de la Esquizofrenia
- MHC:** complejo mayor de histocompatibilidad
- MT:** memoria de trabajo

NHGRI: Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano

NMDA: ácido N-metil-D-aspartico

NOTCH4: Neurogenic locus notch homolog protein 4

OPS: Organización panamericana de la salud

PET: Tomografía por emisión de positrones

PGC: Consorcio de Genómica Psiquiátrica

RM: Resonancia Magnética

SANS: Escala de síntomas positivos en la esquizofrenia

SAPS: Escala de síntomas Negativos en la esquizofrenia

SN: sustancia nigra

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple

SRQ: cuestionario de Síntomas para Adultos

STG: Giro temporal superior

TN: Tarea Negativa

TP: Tarea Positiva

Planteamiento del problema

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica que afecta de manera considerable diferentes aspectos de la vida del individuo que la padece. Se caracteriza principalmente por la presencia de síntomas positivos como delirios y alucinaciones, además de una variedad de síntomas negativos que incluyen, disminución de la expresión emotiva, abulia, anhedonia, aislamiento social y reducción del lenguaje hablado (American Psychiatric Association, [APA] 2013).

Las manifestaciones clínicas de este trastorno no permiten que la persona utilice de manera adecuada sus habilidades cognitivas, emocionales y comportamentales necesarias para la adaptación y realización de diferentes actividades de la vida diaria, como el trabajo, el estudio y la interacción social.

Este trastorno representa el 7.4% de la carga total por enfermedad mental en el mundo, medida en años de vida ajustados por discapacidad (Whiteford et al., 2013). Se estima que a nivel mundial la prevalencia de la esquizofrenia es de aproximadamente 0,7% al 1% (Simeone, et al., 2015), con una incidencia anual de 15 personas por cada 100.000 habitantes, siendo ligeramente más común el diagnóstico en hombres, con una tasa de proporción [1,4:1], y un curso de la enfermedad con peor pronóstico en la población masculina, (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008).

Así mismo, de los individuos diagnosticados con la enfermedad, el 6% fallecen por suicidio y alrededor del 20% intenta suicidarse al menos en una ocasión; los suicidas psicóticos tienen más probabilidades que otros suicidas de tener estudios universitarios, y esto a su vez, se relaciona con mayor riesgo de conducta autodestructiva debido a la comprensión de la enfermedad y la conciencia de anormalidad; por lo general, el suicidio ocurre una edad temprana, dentro de los diez primeros años después del diagnóstico (McGirr & Turecki, 2008; Schwartz & Smith, 2004; Brown, 1997).

En Colombia, el Segundo Estudio Nacional de Salud Mental realizado en el año 1997, mostró que la esquizofrenia tenía una prevalencia del 1,4%, siendo los departamentos de la Guajira, Córdoba, Quindío y Magdalena los que más tuvieron registros (Urrego & Cocoma,

1999). El Estudio de Salud Mental realizado en el año 2003, identificó trastornos del estado de ánimo, de ansiedad, relacionados con el uso de sustancias y algunos trastornos comportamentales, (ENSM, 2003) pero no incorporó ningún trastorno psicótico.

Para el 2015, la Encuesta Nacional de Salud Mental, reunió los síntomas sugestivos de psicosis en adultos como Problemas de Salud Mental, estos presentaron la mayor frecuencia en Bogotá (9,2%) y la región Oriental (8,7%), sin embargo, no se incluyó la Esquizofrenia dentro de los trastornos de salud mental en adultos. La encuesta estuvo enfocada en el Trastorno depresivo mayor, depresivo menor, distimia, afectivos bipolares, de pánico, de ansiedad generalizada y fobias sociales (ENSM, 2105). Queda claro que en nuestro país aún falta categorizar y visibilizar otros problemas mentales que se perciben y afectan a la población general, de los cuales no existen cifras actualizadas.

Los avances en la investigación sobre la etiología de esta enfermedad han planteado que el neurodesarrollo juega un papel crucial ya que las irregularidades comienzan en la etapa del desarrollo fetal (anomalías en la migración y organización neuronal) y se mantienen a lo largo de la vida, no obstante, la sintomatología clínica generalmente aparece en la adolescencia o adultez temprana y se considera que son parte de una mezcla de factores genéticos y ambientales (Singh et al., 2004; Jarskog et al., 2007; Fatemi & Folsom, 2009).

Se ha encontrado que la estimación de heredabilidad de la esquizofrenia es alrededor del 80%. La tasa de concordancia de los gemelos monocigóticos oscila entre el 41% y el 70%, comparado con los dicigóticos, que oscila entre el 0% y el 28% (Cardno & Gottesman, 2000). A pesar de tener una heredabilidad tan alta, existen casos de gemelos discordantes para la enfermedad que pone en evidencia que no se hereda una determinación a padecerla, sino más bien una predisposición a desarrollarla.

Es bien sabido que este trastorno no es monogénico ni sigue un patrón de transmisión mendeliano, por el contrario, su herencia es multifactorial compleja, con rasgos poligénicos, donde diversos genes confieren un abanico de alelos de riesgo que contribuyen sólo en una pequeña fracción al desarrollo de la enfermedad (APA, 2013)

Por otra parte, se ha identificado el déficit cognitivo como una característica central de la esquizofrenia. Los procesos más afectados incluyen atención, memoria de trabajo, habilidades de lenguaje y funcionamiento ejecutivo, con mayores dificultades en el aprendizaje verbal (Bowie & Harvey, 2005) y la memoria, asociada con una pobre activación de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) (Park & Holzman 1992, Glahn et al., 2003; Levy & Goldman Rakic, 2000). Las alteraciones cognitivas se mantienen estables en el tiempo, están presentes en los pacientes con primer episodio que nunca han recibido medicamentos antipsicóticos (Townsend & Norman, 2004; Harvey et al., 2003) y se encuentran en los parientes biológicos de los sujetos afectados, esto sugiere una fuerte contribución hereditaria, y por tanto, pueden ser útiles como endofenotipos informativos en el análisis genético (Snitz et al., 2006).

El presente estudio realizó una caracterización de los endofenotipos neuropsicológicos y evaluó los 4 polimorfismos -SNPs- COMT (rs4680-Val¹⁵⁸Met), GRM3 (rs6465084), NOTCH4 (rs3131296) y CACNA1C (rs2007044) seleccionados mediante la literatura disponible de genes candidatos y GWAS con el objetivo de establecer si son un factor de riesgo para el desarrollo de este trastorno mental en la población Colombiana y si existe una asociación entre el desempeño cognitivo de personas con esquizofrenia y los polimorfismos seleccionados.

Objetivos

Objetivo General

- Realizar la caracterización de endofenotipos neuropsicológicos y establecer la asociación de los polimorfismos -SNPs- de los genes COMT (rs4680-Val¹⁵⁸Met), GRM3 (rs6465084), NOTCH4 (rs3131296) y CACNA1C (rs2007044) en una muestra Colombiana de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y un grupo control.

Objetivos Específicos

- Realizar la caracterización de endofenotipos neuropsicológicos asociados a los procesos de Memoria de Trabajo, Flexibilidad Cognitiva, Control Inhibitorio y Toma de Decisiones basadas en la relación Riesgo-Beneficio, en pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y un grupo control.
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo -SNPS- en el gen COMT (rs4680-Val¹⁵⁸Met), en la muestra de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y en el grupo control.
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo -SNPS- en el gen GRM3 (rs2228595), en la muestra de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y en el grupo control.
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo -SNPS- en el gen NOTCH4 (rs3131296) en la muestra de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y en el grupo control.
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo -SNPS- del gen CACNA1C (rs2007044) en la muestra de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y en el grupo control.
- Identificar si se encuentra o no, asociación entre de los polimorfismos de los genes como factores de riesgo para el desarrollo de la Esquizofrenia.
- Correlacionar los resultados de los marcadores genéticos con los endofenotipos neuropsicológicos.

Marco Teórico

Esquizofrenia

En la psiquiatría se considera a Emil Kraepelin, como una de las figuras más influyentes por estudiar y delimitar lo que en un principio denominó *demencia precoz*. Propuso que esta enfermedad generalmente se manifestaba en la vida adulta con síntomas característicos de una marcada deficiencia en la vida afectiva y la voluntad, que con el tiempo evolucionaba hacia una desintegración completa de la personalidad (Novela & Huertas, 2010). Fue en 1915, cuando Eugen Bleuler, introdujo el término *Esquizofrenia*, que hace alusión a una escisión del yo, definiéndola como una alteración del pensamiento, los sentimientos y la relación con el mundo exterior, también incluyó algunos síntomas anexos como los delirios, las alucinaciones, las alteraciones del lenguaje y la escritura, e hizo especial énfasis en que puede detenerse o retroceder en cualquier etapa, contrario a los planteamientos de Kraepelin sobre la evolución de la enfermedad (Ibarra, 2012).

Luego de la introducción de la psicofarmacología, el avance de las neurociencias y la incursión en la genética, se produjo un cambio en la conceptualización de la esquizofrenia, enfocándose en el conocimiento neurobiológico para mejorar el modelo clínico, sin embargo, aún se mantiene en los límites propuestos por Kraepelin y Bleuler.

La clasificación Internacional de las enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud en su décima versión (CIE 10), de la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 1995), bajo el código F20 - F29, en el encabezado *Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastorno de ideas delirantes*, la describe como un trastorno que se caracteriza por las distorsiones de la percepción, del pensamiento y de las emociones (ver tabla 1). Se conserva la conciencia y la capacidad intelectual del individuo, pero la presencia continua de la enfermedad puede ocasionar un déficit cognitivo.

Tabla 1. Resumen de los criterios diagnósticos del CIE- 10 para la esquizofrenia

| Resumen de los Criterios Diagnósticos ¹ | |
|--|---|
| 1. | Eco, robo, inserción del pensamiento o difusión del mismo. |
| 2. | Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad |
| 3. | Voces alucinatorias |
| 4. | Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo tales como las de identidad religiosa y poderes sobrehumanos |
| 5. | Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento, que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos. |
| 6. | Manifestaciones catatónicas como excitación, mutismo, estupor o flexibilidad |
| 7. | Síntomas "negativos" tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional |
| 8. | Un cambio consistente y significativo de algunos aspectos de la conducta personal, como pérdida de interés, falta objetivos, ociosidad y aislamiento social |

Elaboración propia a partir del CIE-10 (OPS, 1995).

De igual manera, el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders en su quinta versión (DSM V), de la American Psychiatric Association (APA, 2013), define este trastorno como anomalías en uno o más dominios asociados a delirios, alucinaciones, pensamiento (discurso) desorganizado, comportamiento motor alterado o anómalo (incluida la catatonía) y síntomas negativos (ver tabla 2).

Tabla 2. Resumen criterios diagnósticos del DSM- V para la esquizofrenia

| Resumen Criterios Diagnósticos ² | |
|---|---|
| a. | Dos o más síntomas de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes, al menos uno de ellos ha de ser: 1. Delirios 2. Alucinaciones 3. Discurso desorganizado, disgregación o incoherencia frecuente |

¹ Según el CIE-10, el individuo debe presentar al menos uno de los síndromes, síntomas y signos que se encuentran listados del numeral 1 al 4 si son evidentes (dos o más si son menos evidentes) o al menos dos de los síntomas y signos listados del 5 al 8 deben haber estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un periodo de un mes o más

² El DSM-V, sugiere especificar la gravedad del trastorno mediante la evaluación cuantitativa de los síntomas primarios de psicosis (ideas delirantes, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento psicomotor anormal y síntomas negativos). Cada uno de los síntomas se puede clasificar por su gravedad sobre una escala de 5 puntos de 0: Ausente a 4: Presente y muy grave.

- 4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico
- 5. Síntomas negativos (expresión emotiva disminuida o abulia)

-
- b. Fracaso en la obtención del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral, durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno
 - c. Los signos continuos del trastorno persisten durante mínimo seis meses. En este periodo se ha de incluir al menos un mes de síntomas que cumplan el criterio A.
 - d. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas.
 - e. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (i.e. droga o medicamento o afección médica)
 - f. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se hace si los delirios o las alucinaciones son notables.
-

Elaboración propia a partir del DSM-V (APA, 2013).

Neurodesarrollo y Factores de Riesgo asociados a la Esquizofrenia

En la década de los 70s y principio de los años 80s, adquirieron gran relevancia los estudios regresivos de esquizofrenia sobre anomalías en parámetros neurológicos y comportamentales que se presentaban en la infancia. Se comenzó a cuestionar la teoría de que la esquizofrenia era una enfermedad neurodegenerativa, ya que varias investigaciones reportaron cierto grado de recuperación con el uso de antipsicóticos y se soportó con evidencia empírica, que el patrón neuropsicológico no respondía a un deterioro progresivo (Aylward, Walker, & Bettes, 1984).

Incluso, estudios que utilizaron resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET) demostraron que, existe un agrandamiento de los ventrículos cerebrales en pacientes con esquizofrenia, que se encuentra presente desde los primeros síntomas psicóticos, y no progresan con el transcurso de la enfermedad; esto sugirió que la biología determinante estaba presente mucho antes del aparente inicio de síntomas clínicos y se mantenía constante en el tiempo (Weinberger, Cannon-Spoor, Potkin & Wyatt, 1980; Weinberger et al., 1982, citado en Marenco & Weinberger, 2000).

La hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia fue formulada por Weinberger en 1986 y postuló tres componentes principales: (I) se presume un desarrollo neuropatológico, (II) existe la expectativa de que el desarrollo neuropatológico produce patrones de disfuncionalidad

cerebral que se traduce en las manifestaciones clínicas, (III) hay un mecanismo neurobiológico involucrado, ya que los fármacos antipsicóticos disminuyen la sintomatología característica de la enfermedad. Incluye conjeturas sobre el papel de los sistemas dopaminérgicos en el cerebro y la contribución de la patología límbica y prefrontal, evidencia obtenida mediante estudios de anormalidad en la morfometría anatómica, déficits neurológicos y cognitivos premórbidos, historia de complicaciones obstétricas, exposición a potenciales virus en la etapa prenatal, anomalías físicas menores, estudios postmortem y citoarquitectura de la corteza cerebral (Weinberger, 1996).

En consecuencia, Murray & Lewis (1987), reconocieron que la esquizofrenia tiene una base genética pero su modelo de herencia es complejo. Manifestaron que las complicaciones durante el embarazo y al nacer pueden interferir con la precipitación neuronal y perjudicar la organización de las conexiones axonales, lo que conduciría a patrones de células inmaduros y proyecciones aberrantes, sugiriendo que, el inicio de la enfermedad, ya sea en la adolescencia o en el adulto joven, podía ser el resultado de una lesión en la corteza prefrontal que permanece inactiva hasta que los mecanismos cerebrales maduran para poner en funcionamiento los circuitos dañados.

Los modelos de neurodesarrollo postulan que la esquizofrenia es causada por insultos ambientales y/o genéticos que ocurren durante el período prenatal, perinatal o temprano de la niñez/adolescencia, esto conduce a una alteración de la estructura y función del cerebro y prepara el escenario para las manifestaciones clínicas de la enfermedad (Rapoport, et al., 2012). El modelo de Keshavan & Hogarty (1999) propone que hay dos momentos críticos, el primero hace referencia al desarrollo temprano del cerebro, donde los insultos pueden conducir a la disfunción de redes neuronales específicas que darían cuenta de signos y síntomas premórbidos, y el segundo, hace alusión a los cambios en la adolescencia durante la etapa de reorganización sináptica, donde se observa una eliminación excesiva de sinapsis y pérdida de plasticidad neuronal; estos dos puntos se combinan y son decisivos para producir los síntomas asociados a la esquizofrenia.

Las anomalías estructurales más consistentes que se han reportado en pacientes con esquizofrenia utilizando técnicas de neuroimagen incluyen el agrandamiento del tercer

ventrículo, reducciones del volumen del lóbulo temporal medial, relacionado con la formación del hipocampo, subículo, giro parahipocampal, reducciones de volumen del giro temporal superior (STG) y del lóbulo frontal, particularmente de las regiones prefrontal y orbitofrontal (Niznikiewicz et al., 2003; Antonova et al., 2004; Lymer et al., 2006)

No se han reportado grandes cambios en el tamaño o la forma del cerebro humano en la mayoría de los casos de esquizofrenia, lo que indica que la división y diferenciación neuronal temprana están intactos en la mayoría de las personas que posteriormente desarrollan la enfermedad, no obstante, los precursores neuronales que residen en la zona subventricular conservan la capacidad de dividir y generar neuronas en la etapa posnatal y en la edad adulta, esto sugiere que una interrupción más selectiva de los procesos de neurogénesis en esta zona, podría conducir a cambios mucho más sutiles que afectan al desarrollo de interneuronas corticales que serían consistentes con la patología de algunas enfermedades mentales como la esquizofrenia (Catts, et al., 2013).

Los genes de riesgo que se perfilan como candidatos para el desarrollo de la enfermedad están implicados en la migración celular, la proliferación celular y axonal, la mielinización, la sinaptogénesis y la apoptosis, estos se expresan diferencialmente en el desarrollo temprano y tardío y sus efectos son acumulativos (Rapoport, et al., 2005). Adicionalmente, los estudios de neuroimagen en gemelos, han mostrado la heredabilidad de las regiones corticales y subcorticales afectadas (Lenroot, & Giedd, 2008) y estudios comparativos han plasmado diferencias significativas entre el volumen de sustancia blanca de cerebros de sujetos con esquizofrenia y controles normales en una serie de regiones cerebrales incluyendo la Corteza prefrontal (PFC), cerebelo, hipocampo y amígdala (Carletti, et al 2012; Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006).

Las complicaciones perinatales ya sean referidas al desarrollo del feto en el periodo de gestación o al momento del parto, como el grado de hipoxia, aparecen como importantes predictores del riesgo y aumentan 2 veces la vulnerabilidad a padecer la enfermedad (Geddes et al., 1999; Verdoux & Sutter, 2002;). Sin embargo, aunque se ha encontrado un vínculo, aún no hay una relación causal entre hipoxia fetal/neonatal y esquizofrenia (Zornberg, et al., 2000).

Diferentes investigaciones han relacionado la estación de nacimiento como un factor de riesgo para la esquizofrenia, debido a que las personas con el diagnóstico tienen mayor probabilidad de haber nacido en los meses más lluviosos del año, esta hipótesis ha sido justificada con epidemias de gripe que pueden afectar el segundo trimestre de embarazo (Bembenek, 2005; Brown, 2006). También, se han vinculado algunas infecciones como Rubéola, toxoplasma y virus del herpes simple tipo 2, como factores de riesgo (Liley, 2006). El mecanismo que desataría la enfermedad aún no se ha dilucidado, pero se ha planteado que la producción de anticuerpos maternos contra el virus, podrían causar lesiones en el cerebro fetal (Mednick et al, 1998).

La edad de los padres es importante ya que a mayor edad, mayor es la probabilidad de que su descendencia sufra mutaciones genéticas; los hijos de las personas con mayor edad al momento del embarazo presentan un riesgo más incrementado que la población general de desarrollar esquizofrenia (Zammit et al., 2003; Byrne et al., 2003). Así mismo, se ha identificado que el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), puede producir psicosis (Di et al., 2009), lo que sugiere que el consumo prolongado de marihuana puede ocasionar los síntomas positivos de la esquizofrenia (delirios y alucinaciones), no obstante, aún no se ha establecido si es una relación causal o el consumo exagera una predisposición genética de base.

Otros factores de riesgo están relacionados con el contexto social, como haber nacido o crecido en una parte urbana (Boydell, et al., 2004) pertenecer a una etnia particular (eje. donde se utilice sustancias psicoactivas en rituales), no tener ocupación, tener una vida socioeconómica precaria, no contar con redes de apoyo familiar, la calidad de la relación materno infantil (Cannon, et al., 2002) y el estrés psicosocial (Coronas, et al., 2002).

Bioquímica de la Esquizofrenia

Hipótesis Dopaminérgica.

La hipótesis de los mecanismos dopaminérgicos es esencial para entender la esquizofrenia, particularmente la psicosis. Las neuronas dopaminérgicas, que se encuentran principalmente en el mesencéfalo, se pueden dividir según su localización en, las áreas a donde tienen proyecciones y la función que desempeña. El sistema dopaminérgico (DA) tiene cuatro

vías principales; la primera corresponde a la vía Mesolímbica que tiene proyecciones desde el ATV hasta ciertas áreas límbicas, como el núcleo acumbens, que forma parte del circuito de recompensa. La segunda vía es la Mesocortical, cuyas proyecciones inician en el ATV y van al al CPFVM relacionado con las funciones de regulación de emociones y afectividad, y CPFDL que se atañe a la regulación de funciones cognitivas. La tercera vía denominada Nigroestriatal, nace desde la sustancia nigra del tronco del encéfalo y se dirige a los ganglios basales o estriado; esta vía forma parte del sistema extrapiramidal y cumple una importante función en el control de los movimientos motores. Finalmente la vía Tuberoinfundibular está conformada por las neuronas que tienen proyecciones desde el hipotálamo a la hipófisis anterior, su función es la de regular la secreción de prolactina a la circulación sanguínea inhibiendo su liberación (Ikemoto, 2007; Saiz Ruiz, et al 2010).

Con el descubrimiento de los fármacos antipsicóticos se postuló por primera vez la hipótesis de la dopamina. Observaron que la Reserpina, era eficaz para tratar la psicosis porque bloqueaba la recaptación de dopamina y otras monoaminas llevando a su disipación, sin embargo, no fue sino hasta la década de 1970 que la hipótesis de la dopamina se materializó finalmente con el hallazgo de que la efectividad clínica de los fármacos antipsicóticos estaba directamente relacionada con su afinidad por los receptores de dopamina (Seeman, & Lee, 1975; Creese, Burt, & Snyder, 1995). Para la década de 1990, la hipótesis de la dopamina se redefinió al descubrir que la Clozapina tenía eficacia superior en pacientes refractarios a otros fármacos antipsicóticos y tenía baja afinidad con los receptores D2. Además, los resultados de estudios postmortem, datos de neuroimagen, experimentación animal y medición de metabolitos de la dopamina, dejaron claro que la sintomatología clínica no se debía simplemente a una neurotransmisión dopaminérgica excesiva. Nueva evidencia dejó al descubierto que los receptores de dopamina muestran diferentes distribuciones cerebrales -D1 predominantemente cortical y D2 subcortical-, este hallazgo proporcionó una base para plantear que los efectos de disfunción dopaminérgica podrían evolucionar por cada región cerebral, aunque fueron los estudios de PET que mostraron un menor flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal, que facilitó la principal evidencia de disfunción cerebral regional en la esquizofrenia. La "hipofrontalidad" de estos estudios se correlacionó directamente con niveles bajos de metabolitos de dopamina en el líquido cefalorraquídeo -LCR- (Davis, & Kahn, 1991, citado en Howes, & Kapur, S. 2009).

Se planteó que en la esquizofrenia existe una hipodopaminergia prefrontal específica regional y una hiperdopaminergia subcortical. Las lesiones de las neuronas dopaminérgicas en la corteza prefrontal resultan en un aumento de los niveles de dopamina, sus metabolitos y la densidad del receptor D2 en el cuerpo estriado, mientras que la aplicación de agonistas dopaminérgicos a las áreas prefrontales reduce estos niveles. Este mecanismo permite caracterizar la esquizofrenia por hipodopaminergia frontal resultando en hiperdopaminergia estriatal. Se sugirió que los síntomas negativos de la esquizofrenia eran resultado de la hipodopaminergia frontal, basada en las similitudes entre el comportamiento de animales y humanos con lesiones en el lóbulo frontal y los síntomas negativos de la esquizofrenia. Los síntomas positivos se han formulado a partir de la hiperdopaminergia estriatal, basándose en los hallazgos de que los niveles más altos de metabolitos de la dopamina están relacionados con mayores síntomas positivos y respuesta al tratamiento con fármacos antipsicóticos (Pycock, et al., 1980; Scatton, et al; 1982; Davis, & Kahn, 1991, citado en Howes, & Kapur, S. 2009)

En la actualidad se discute cómo la desregulación de la dopamina genera la aparición de las manifestaciones clínicas de los síntomas positivos y negativos. Se le ha otorgado a la dopamina en los sistemas subcorticales la importancia de incentivos motivacionales o recompensas, este modelo postula que la liberación anormal de dopamina conduce a una asignación aberrante de saliencia -destacabilidad- de estímulos inocuos, agregan que los síntomas positivos, aparecen como la explicación del sujeto sobre la experiencia de la saliencia aberrante. Definen la psicosis, como una saliencia aberrante inducida por la dopamina y filtrada a través de los esquemas cognitivos y socioculturales existentes del individuo, permitiendo así que este neurotransmisor se comporte de manera diferente dependiendo de las interacciones entre el sistema biológico-genético de la persona y su ambiente (Kapur & Mizrahi, 2005)

Hipótesis Glutamatérgica

La neurotransmisión glutamatérgica GLU se produce a través de receptores metabotrópicos e ionotrópicos de glutamato que se subdividen en tres grupos. Los receptores de glutamato metabotrópicos del grupo I (mGluR1 y mGluR5) que son principalmente postsinápticos, mientras que el grupo II (mGluR2 y mGluR3) y el grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) son esencialmente presinápticos y modulan la liberación de los

neurotransmisores. Los receptores de glutamato ionotrópicos reciben el nombre de agonistas y son: el ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoazolepropiónico (AMPA), kainato y N-metil-D-aspartato (NMDA) (Kew & Kemp, 2005)

La hipótesis de la disfunción del receptor de NMDA de la esquizofrenia surgió inicialmente de la observación de que los antagonistas de los receptores NMDA no competitivos, incluyendo la fenciclidina (PCP), la dizocilpina (MK-801) y la ketamina, conducen a efectos psicológicos inmediatos que se asemejan mucho a los síntomas que ocurren en la esquizofrenia, incluyendo los síntomas positivos, negativos y cognitivos (Javitt, 2010). Recientemente se ha asociado un grupo variado de genes que presentan un riesgo mayor para desarrollar esquizofrenia como la neuregulina-1, GRM3 y DISC-1, estos pueden influir en la función de los sitios moduladores en el receptor NMDA o en la transmisión sináptica de glutamato (Moghaddam, 2003). En el año 2014, el Grupo de Trabajo sobre Esquizofrenia del Consorcio de Genómica Psiquiátrica, encontró que el GRIN2A, que codifica una subunidad del receptor NMDA, está asociado con el trastorno, ya que desempeña un papel clave en las vías que conducen a la activación del receptor.

Interacciones Glutamato - Dopamina.

Las neuronas dopaminérgicas están reguladas por proyecciones glutamatérgicas en los núcleos dopaminérgicos del cerebro medio, esto hace que sean potencialmente sensibles a los cambios en la función glutamatérgica. La corteza prefrontal y el hipocampo han sido sugeridos como sitios potenciales, ya que ambos regulan las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio mediante proyecciones glutamatérgicas al mesencéfalo (Miller & Abercrombie, 1996, Sesack & Pickel, 1992). La hipótesis de esta interacción postula que el GLU puede afectar la actividad de la DA en la SN y ATV. Una deficiencia de la transmisión de NMDA que conduce a la disminución de la actividad prefrontal en los sujetos con esquizofrenia, podría provocar una disminución de la transmisión de la DA mesocortical, empeorando los síntomas cognitivos, si se mantiene, se supone que la lesión de la transmisión de DA en la vía mesolímbica desencadena síntomas positivos (Lidsky, 1995, como se citó en Laruelle, 2014).

En la esquizofrenia, la hipofunción de NMDA puede hacer que el sistema de dopamina sea más sensible a los efectos del estrés psicológico. Una combinación tanto de hipofunción de

NMDA como de disfunción presináptica de dopamina puede por lo tanto proporcionar la mejor explicación de todos los aspectos clínicos que integran el espectro de esta enfermedad (Howes, McCutcheon, & Stone, 2015).

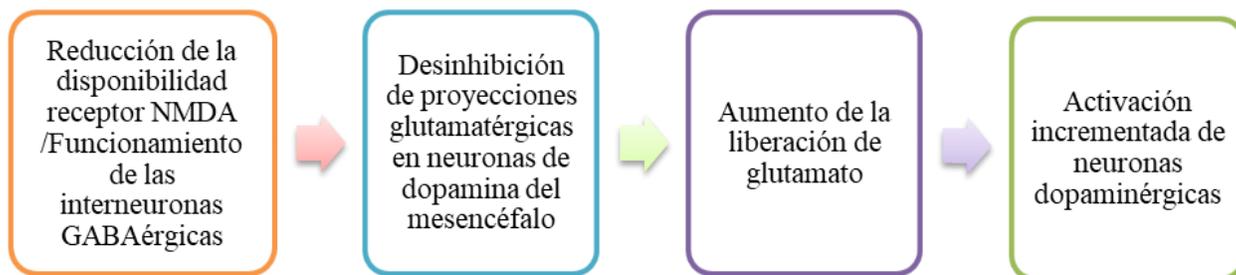


Figura 1. Interacciones GLU- DA. Tomado de Howes, McCutcheon, & Stone, 2015.

La figura 1, plantea la hipótesis de que la disfuncionalidad de la dopamina es secundaria a una desregulación en las neuronas glutamatérgicas. El mecanismo completo por el cual los antagonistas de los receptores de NMDA conducen a aumentos en el glutamato y cambios neurotóxicos aún no ha sido completamente aclarado. Se cree que la reducción de disponibilidad de los receptores NMDA modifica la función de las interneuronas GABAérgicas, posiblemente porque los antagonistas de los receptores NMDA cambian los niveles de las especies reactivas de oxígeno, esto conduce a una desinhibición de las proyecciones glutamatérgicas sobre las neuronas de dopamina en el mesencéfalo, que a su vez, incrementa el lanzamiento de glutamato llevando a un aumento en el disparo de células piramidales (Howes, McCutcheon, & Stone, 2015).

Hipótesis Serotoninérgica

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), fue implicada en la etiopatología de la esquizofrenia debido a la similitud estructural entre 5HT y el fármaco alucinógeno ácido lisérgico -LSD-, así como otros alucinógenos como mescalina y psilocibina. Posteriormente se encontró que eran agonistas 5HT_{2A} y 5HT_{2C}, y que la estimulación de los receptores 5HT_{2A} era predominantemente responsable del efecto alucinógeno de estos agentes (Gresch, Strickland & Sanders-Bush 2002)

Se ha reportado que las mutaciones genéticas en el sistema de serotonina, principalmente las que codifican los receptores 5HT2A y 5HT2C, son más frecuentes en pacientes con esquizofrenia o están vinculadas a la acción de fármacos antipsicóticos atípicos (Reynolds, Templeman & Zhang, 2005). Los receptores 5HT2A excitadores y 5HT1A inhibidores están localizados en los neurónomas glutamatérgicos (nervios del cerebro-médula espinal) y los antagonistas GABAérgicos en el córtex y el hipocampo, lo que permite modular la liberación de glutamato en las regiones terminales de estas neuronas. Los receptores 5HT2A también están localizados en los cuerpos celulares de las neuronas DA en el tegmentum ventral y sustancia nigra, mientras que los receptores 5HT1A se encuentran en los anticuerpos celulares de las neuronas 5HT en los núcleos del rafe (Meltzer, Li, Kaneda, & Ichikawa, 2003).

Se ha propuesto que los síntomas negativos en la esquizofrenia están dados por una hipofunción dopaminérgica en el CPF, ocasionada por el resultado de la inhibición serotoninérgica en ese nivel, siendo así, los inhibidores de la serotonina liberarían la transmisión de dopamina en la CPF, mejorando los síntomas negativos y el déficit cognitivo (Sepehry et al., 2007; Weinberger & Lipska, 1995 como se citó en Saiz, Sánchez, & Sánchez 2010).

Déficit Cognitivo en la Esquizofrenia

Las alteraciones a nivel cognitivo son consideradas como hallazgos importantes en la esquizofrenia y se postulan como marcadores que expresan déficits específicos en el desarrollo o funcionamiento del cerebro. Los dominios más afectados incluyen atención, memoria de trabajo, habilidades de lenguaje y funcionamiento ejecutivo, con mayor dificultad en el aprendizaje verbal y la memoria (Bowie & Harvey, 2005). El déficit en la memoria de trabajo en la esquizofrenia se ha relacionado con la disfunción de la DLPFC (Goldman-Rakic, 1999).

Entre los déficit neuropsicológicos implicados en la esquizofrenia, el procesamiento ejecutivo ha sido identificado como un área de particular vulnerabilidad. Las funciones ejecutivas son capacidades cognitivas de orden superior que controlan la toma de decisiones y neurocognición, anatómicamente, se ubican en los lóbulos frontales, concretamente, en la corteza prefrontal; diferentes procesos cognitivos integran las funciones ejecutivas, como la volición, la motivación, la conciencia de sí mismo, la planificación, el inicio de un comportamiento

intencional, la inhibición de respuestas inapropiadas, el razonamiento abstracto y la flexibilidad mental (Lezak 2004).

Muchos estudios sobre el funcionamiento ejecutivo en la esquizofrenia han empleado la Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST, Heaton 1981), que evalúa las habilidades de abstracción, la inhibición de respuestas inapropiadas y la capacidad de cambiar las estrategias cognitivas en respuesta a las circunstancias ambientales cambiantes (Strauss et al., 2006) La prueba Stroop (Golden 1978) es otra medida del funcionamiento ejecutivo que requiere atención selectiva y la inhibición de las respuestas automáticas o habituales. Las revisiones meta-analíticas han documentado sistemáticamente grandes tamaños de efecto, lo que indica un deterioro del rendimiento en pacientes con esquizofrenia en comparación con los sujetos controles (Dickinson et al., 2007; Reichenberg & Harvey 2007; Freedman, & Brown, 2011).

El déficit en la memoria verbal se encuentra entre los predictores más fuertes del estado funcional en pacientes con la enfermedad (Green 1996). En todos los estudios que examinaron la capacidad de aprendizaje y la recuperación inmediata y tardía, encontraron que los sujetos con esquizofrenia tenían aproximadamente un desviación estándar o más por debajo de la media de los controles sanos (Dickinson et al., 2007). En el año 2003 el proyecto “Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, (MATRICS) del National Institute of Mental Health” en estados Unidos, creó una batería cognitiva para su uso en ensayos clínicos en la esquizofrenia, que incorpora siete dominios cognitivos que hacen alusión a la velocidad de procesamiento, atención / vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje visual y memoria, razonamiento y resolución de problemas y cognición social (Harvey, 2013). Este proyecto buscó integrar en una sola batería una medición confiable de los déficits cognitivos que están presentes en los pacientes con esquizofrenia, como un blanco para la investigación, la intervención y estimulación neurocognitiva.

Se han relacionado varios circuitos cerebrales implicados en la esquizofrenia, entre ellos sobresale el funcionamiento de la CPF, el hipocampo, el giro cingulado anterior, el estriado y el tálamo (Ross, et al., 2006). Fallos en la conectividad de la CPFDL, pueden desencadenar repercusiones en la memoria de trabajo, mientras que las salidas piramidales disminuidas o desreguladas a otras regiones cerebrales, como el estriado, generan anomalías en la función dopaminérgica mesolímbica y nigroestriatal (Bunney & Bunney, 2000).

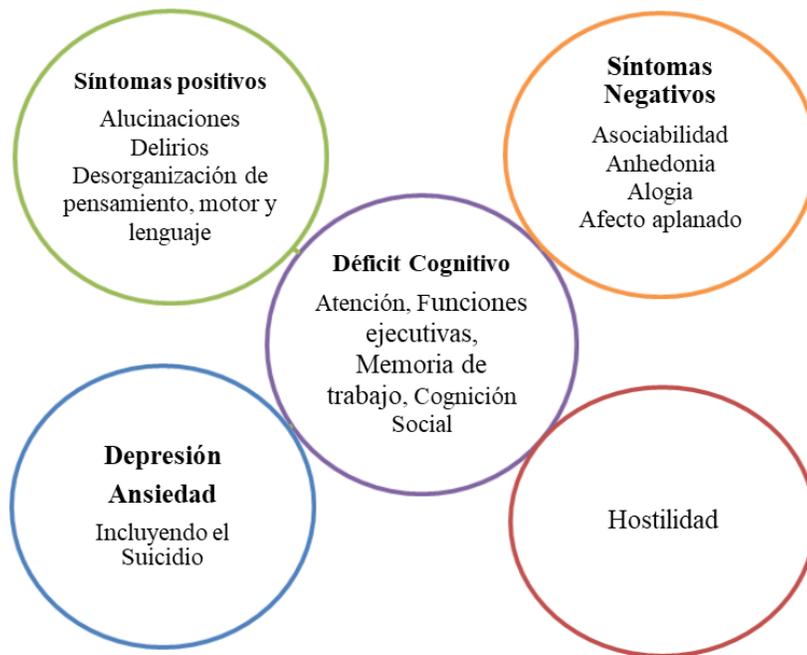


Figura 2. Sintomatología clínica y cognitiva de la Esquizofrenia. Tomado de Bobo, et al., 2015.

Las vías cortico-estriato-pálido-tálamo-corticales (CSPTC) representan cinco circuitos paralelos que conectan las regiones corticales y subcorticales del cerebro que intervienen en la regulación de la cognición, el control de los impulsos, el afecto y la motivación (Alexander et al., 1986), aspectos visiblemente deteriorados en pacientes con esquizofrenia, lo que sugiere una posible interrupción, disminución o deficiencia en la transmisión de la comunicación entre estas vías. Algunos estudios de neuroimagen funcional y molecular han reportado hallazgos de una actividad anormalmente reducida en CPFDL en pacientes con la sintomatología clínica al momento de realizar tareas cognitivas, especialmente aquellas que implican la puesta en escena de la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas (Ross, et al., 2006). De esta manera, se puede suponer que los déficits cognitivos característicos de la esquizofrenia están controlados por genes específicos y, por tanto, pueden ser utilizados como endofenotipos informativos para el análisis genético (Bobo, et al., 2015).

Neurodesarrollo y Conectoma en la Esquizofrenia

La corteza cerebral, los ganglios basales y el hipocampo están formados por la parte anterior y más voluminosa del encéfalo, llamada el telencéfalo. Los precursores del telencéfalo dorsal generan todas las neuronas piramidales excitatorias que migran radialmente a las capas corticales, mientras que la zona ventral da lugar a la mayoría de las neuronas inhibitorias que se desplazan tangencialmente para llegar a la corteza (Siegelbaum & Hudspeth, 2000).

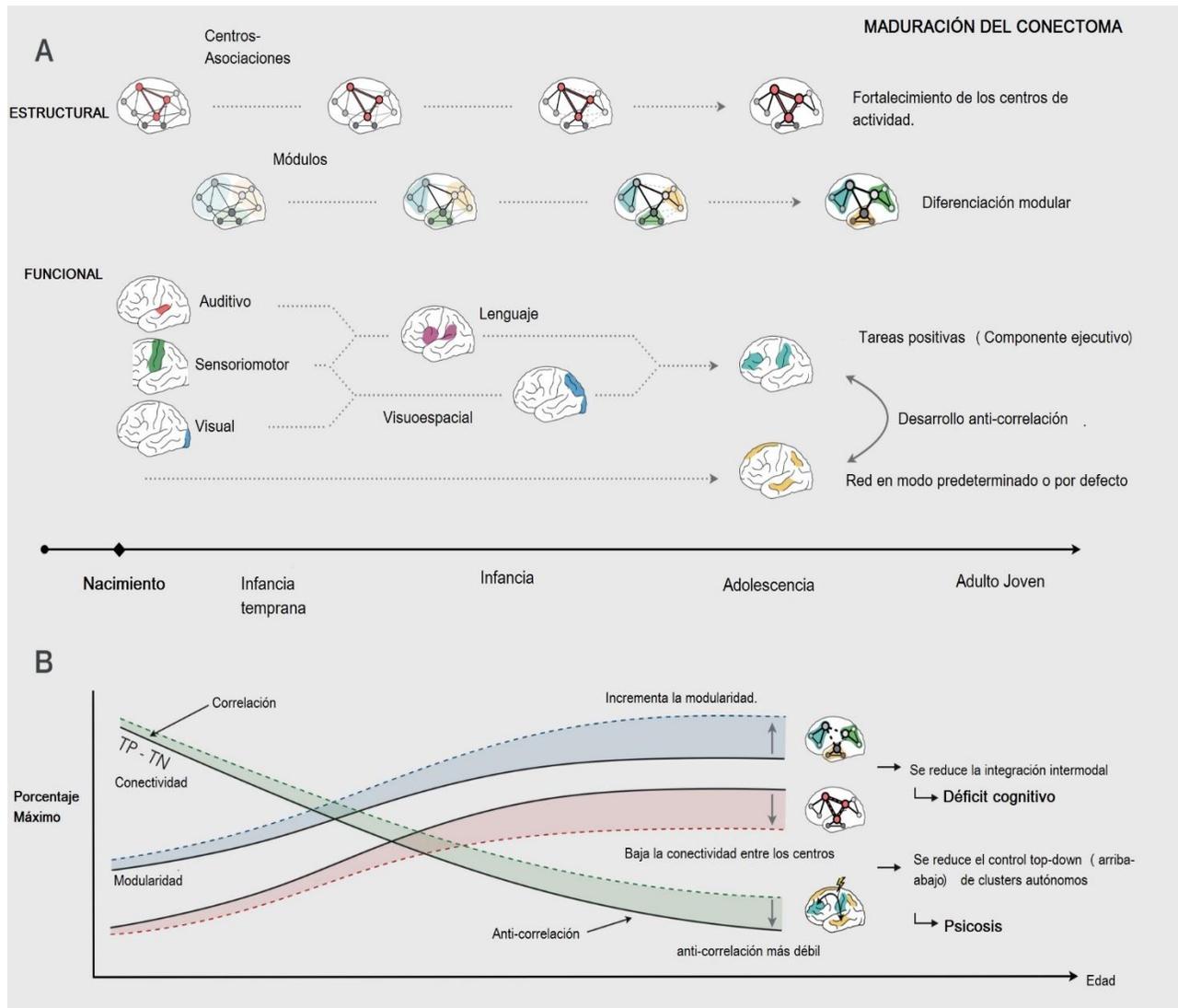
La migración radial es la forma primaria de translocación neuronal, allí, los axones se conectan principalmente a neuronas cercanas de origen similar, promoviendo así la agrupación local. La migración tangencial es menos frecuente y, por lo tanto, puede impulsar la formación de un número menor de conexiones de larga distancia entre poblaciones neuronales distribuidas espacialmente. Los patrones de conectividad resultantes, pueden traducirse en modelos concurrentes de cableado que conectan todo el cerebro (Sporns, O., & Betzel, R. 2016). Los cambios en el desarrollo de la conectividad cerebral y la organización de las redes están determinados por la combinación de genes, el entorno y su interacción. En gran medida, la información sensorial, la interacción social y la exposición al estrés, es capaz de dar forma a los cambios en los circuitos cerebrales a lo largo de la vida (Stiles, J., & Jernigan, T, 2010).

En la esquizofrenia, Collin, G., & Keshavan, M., (2018) proponen tres formas en las que el mal desarrollo del conectoma y la trayectoria de la enfermedad podrían estar relacionados. I) pueden existir anomalías en la formación inicial del conectoma que conducen a déficits tempranos en la organización de la red cerebral, estos se hacen visibles de manera secuencial a medida que los sistemas funcionales afectados se "conectan" a lo largo del desarrollo. En este modelo, los circuitos cerebrales que llegarán a soportar funciones cognitivas de orden superior ya pueden verse afectados, pero esto, solo puede hacerse evidente cuando se desarrollan las funciones socioemocionales y cognitivas.

II) El desarrollo de la esquizofrenia puede provenir de una interrupción en los procesos neurobiológicos que rigen la maduración de los circuitos cerebrales funcionalmente especializados, lo que da lugar a alteraciones cognitivas y conductuales que se muestran de manera secuencial y coherente con el tiempo de sus respectivas ventanas de desarrollo. III)

Puede existir una falla en el desarrollo de una integración adecuada entre los sistemas cerebrales funcionales con el desarrollo continuo, debido a déficits en las conexiones anatómicas que conectan los módulos de conectoma y las anomalías asociadas en las oscilaciones sincronizadas.

Figura 3. Modelo de Conectoma es Esquizofrenia



En la Figura 3, se observa **(A)** La maduración estructural y funcional del conectoma. La topología del conectoma estructural se establece en gran medida al nacer, pero la diferenciación modular y el fortalecimiento de los centros aumentan los niveles de modularidad e integración. Los circuitos funcionales se desarrollan en secuencia jerárquica; evolucionan las anti-correlaciones entre las redes de modo por defecto y las tareas positivas.

(B) Modelo de conectoma propuesto para la esquizofrenia. La conectividad estructural limitada entre los centros reduce la integración intermodular que provoca los déficits cognitivos. Una conectividad más baja y anti-correlaciones más débiles entre los sistemas de tareas positivas (TP) y tareas negativas (TN) conduce a un control top-down reducido y a una actividad autónoma "fuera de control" de redes auto-orientadas (TN) que dan lugar a la psicosis (Collin, G., & Keshavan, M., 2018).

Genética y Esquizofrenia

El Consorcio de Genómica Psiquiátrica (PGC) ha cambiado fundamentalmente el panorama de la investigación en genética psiquiátrica. Para el año 2014, el PGC realizó un análisis que integró todos los estudios publicados y sin publicar sobre esquizofrenia, allí identificaron que un tercio del riesgo genético para la esquizofrenia podría atribuirse a la variación genética común de pequeños efectos genéticos individuales.

Encontraron genes individuales involucrados en la transmisión glutamatérgica, los canales de calcio y la función inmune, proporcionando nuevas vías importantes para la investigación biológica. La región MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) tiene la asociación más fuerte con la esquizofrenia ($p \sim 10^{-31}$), pero esta es la región más complicada en el genoma humano con una densidad genética y un desequilibrio de ligamiento extremadamente alto. En los próximos cinco años, el PGC se ha propuesto como objetivo identificar biológica, clínica y terapéuticamente información relevante y oportuna, obtenida de todos los estudios genéticos realizados sobre esta enfermedad y los demás trastornos mentales que puedan tener un mecanismo molecular común (Corvin, & Sullivan, 2016).

Genes Candidatos

Antes de la introducción de los estudios de asociación del genoma completo, los estudios de genes candidatos eran el principal enfoque para detectar anomalías genéticas en la esquizofrenia. Un gen candidato es seleccionado de acuerdo a la plausibilidad que desempeña en un proceso biológico o en enfermedad investigada. En el caso de la esquizofrenia, se escogieron los genes candidatos sobre la base de las teorías predominantes de la etiología de la enfermedad, (acción de los fármacos antipsicóticos) o genes candidatos de posición de estudios de unión o

citogenéticos (Farrell, et al., 2015). Sin embargo, aunque los genes candidatos parecen plausibles, en las réplicas de numerosos estudios, se observan resultados contradictorios.

Tabla 3. Principales Genes Candidatos en Esquizofrenia.

| Título del artículo | Muestra | Gen | Ubicación | Producto | Marcadores* | Asociación con la Esquizofrenia |
|---|---|--------|-----------|---|---------------------------------|--|
| Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. | 210 triadas probando-padre 58 familias extendidas con múltiples individuos afectados. Población: Origen Europeo. | AKT1 | 14q32.33 | v-akt timoma murino viral homólogo de oncogén 1 | rs3730358 | Farmacología de los trastornos del estado de ánimo |
| Apolipoprotein E type epsilon 4 allele frequency is increased in patients with schizophrenia. | Se utilizó tejido cerebral congelado de 42 pacientes esquizofrénicos 152 pacientes con diagnóstico de Alzheimer y 126 controles sin ninguna patología. | APOE | 19q13.31 | Alipoproteína E | Apolipoprotein E type e4 allele | Implicado en la enfermedad de Alzheimer |
| Brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia in Japanese subjects | 60 pacientes con esquizofrenia, 60 controles. Población: Japonesa | BDNF | 11p14.1 | Factor Neurotrófico derivado del cerebro | rs6265 | Hipótesis del Neurodesarrollo |
| Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. | Los Pedigrís fueron seleccionados para la presencia de al menos dos casos de esquizofrenia en una familia nuclear. Nueve familias con 104 miembros fueron estudiados. | CHRNA7 | 15q13.3 | Receptor colinérgico, nicotínico | rs28531779 | Estudio de ligamiento |
| Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. | 175 pacientes con esquizofrenia 219 hermanos sanos 55 controles. Población: Ascendencia Europea educados en EE.UU | COMT | 22q11.21 | Catechol-O-methyltransferasa | rs4680 | Estudio de ligamiento |
| Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. | 213 casos con esquizofrenia 241 controles Población: Franco-Canadiense | DAO | 12q24.11 | D-amino-acid oxidasa | rs3918346 | Estudio de ligamiento, hipótesis glutamatérgica |
| Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. | 213 casos con esquizofrenia 241 controles Población: Franco-Canadiense | DAOA | 13q33.2 | Activador de la D-aminoácido oxidasa | rs3916965 | Estudio de ligamiento, hipótesis glutamatérgica |
| Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with | Células de ratón que llevan el cromosoma 1 Humano. | DISC1 | 1q42.2 | Disrupted in schizophrenia 1 | rs999710 | Translocación en un pedigrí |

| schizophrenia. | | Modelo animal | | | | | |
|--|---|----------------------|---------|---------------------------------------|-----------|----------------------------|--|
| The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. | Para minimizar el efecto de las diferencias raciales en las frecuencias genéticas, el estudio se restringió a los blancos no hispanos. | DRD2 | 11q23.2 | Receptor de la Dopamina D2 | rs1801028 | Farmacología antipsicótica | |
| Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. | 139 pacientes con esquizofrenia 139 Controles. Población del Reino Unido y Francia. | DRD3 | 3q13.31 | Receptor de la Dopamina D3 | rs6280 | Hipótesis Dopaminérgica | |
| Dopamine D4 receptor variants in unrelated schizophrenic cases and controls | 115 pacientes con esquizofrenia 115 controles Población: Europea | DRD4 | 11p15.5 | Receptor de la Dopamina D4 | rs4646983 | Farmacología antipsicótica | |
| Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. | 270 familias y 1.425 individuos genotipados. | DTNBP1 | 6p22.3 | Dystrobrevin proteína de unión 1 | rs3213207 | Estudio de ligamiento | |
| Metabotropic glutamate receptor 3 (GRM3) gene variation is not associated with schizophrenia or bipolar affective disorder in the German population. | Muestra I de control de casos: 265 pacientes esquizofrénicos y 283 pacientes con trastorno afectivo bipolar y 227 controles étnicamente emparejados. Muestra II: 288 pacientes esquizofrénicos y 162 controles para replicar el resultado de la muestra I. Se estableció una muestra de 128 tríos (pacientes, madres y padres) para un estudio de asociación Población: Alemana | GRM3 | 7q21.12 | Receptor metabotrópico del glutamato. | rs2228595 | Hipótesis glutamatérgica | |
| Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. | 62 pacientes con esquizofrenia. 39 pacientes tenían antecedentes familiares de esquizofrenia. 96 Controles. Población Japonesa | HTR2A | 13q14.2 | Receptor de la serotonina 2A | rs6311 | Farmacología antipsicótica | |
| Isolation of a novel potassium channel gene | Pacientes con esquizofrenia y | | | Canal de potasio intermedio / | | Hallazgo de | |

| | | | | | | |
|--|---|--------|---------|---|-------------------|---|
| hSKCa3 containing a polymorphic CAG repeat: a candidate for schizophrenia and bipolar disorder? | controles, además de controles neonatales nacidos durante 1993-94 en el MageeWomen's Hospital (MWH) en Pittsburgh Población: Europea y Estadounidense. | KCNN3 | 1q21.3 | conductividad pequeña activado por el calcio, subfamilia N, miembro 3 | 1333T/C | repeticiones de CAG |
| Methylenetetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression. | 297 esquizofrénicos no relacionados 32 con depresión mayor 419 con trastorno Bipolar 419 controles Población Japonesa. | MTHFR | 1p36.22 | Methylenetetrahydrofolate reductasa | rs1801133 | Síntomas psiquiátricos con disfunción en MHFR |
| The NOTCH4 locus is associated with susceptibility to schizophrenia. | 80 tríos de probando-progenitores Población Británica. | NOCTH4 | 6p21.32 | Nocth4 | rs367398 | Estudio de ligamiento |
| Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia | 476 pacientes-incluyendo 440 diagnosticados con esquizofrenia, 32 con trastorno esquizoafectivo y 4 con psicosis funcional, así como miembros de la familia no afectados Población: Islandia | NRG1 | 8p12 | Neuregulin 1 | rs62510682 | Estudio de ligamiento |
| Evidence for association of schizophrenia with genetic variation in the 8p21.3 gene, PPP3CC, encoding the calcineurin gamma subunit. | Ratones knockout | PPP3CC | 8p21.3 | Proteína fosfatasa 3, subunidad catalítica, isoenzima γ | rs7837713 | Estudio de ligamiento/fenotipo de ratón |
| Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. | Pacientes con esquizofrenia y esquizoafectivos, También se obtuvieron muestras de sangre de cordón neonatal Pedigrís (padres y hermanos) Sujetos control sin ninguna alteración psiquiátrica. Población Estadounidense. | RGS4 | 1q23.3 | Regulador de la señalización de la proteína G 4 | rs2661319 | Expresión diferencial en casos |
| No association between alleles or genotypes at the dopamine transporter gene and schizophrenia | 105 pacientes con esquizofrenia 98 controles Población China. | SLC6A3 | 5p15.33 | Transportador de Dopamina | VNTR (rs28363170) | Hipótesis Dopaminérgica |

| | | | | | | |
|---|---|--------|----------|----------------------------|-----------|--|
| Association between -G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia. | 84 pacientes con esquizofrenia 138 controles sanos Población Italiana | TNF | 6p21.33 | Factor de necrosis tumoral | rs1800629 | Implicado en la hipótesis del sistema inmune |
| Genetic variation in the 22q11 locus and susceptibility to schizophrenia. | 93 pacientes de (de 19 años o más) con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y ambos padres biológicos (tríos). Población Estadounidense. | ZDHHC8 | 22q11.21 | Dedo de zinc tipo DHHC-8 | rs175174 | 22q11 CNV |

Elaboración propia a partir de *Farrell, et al., 2015.* *Los marcadores fueron seleccionados de la base de datos *SZGene* (<http://www.szgene.org/>) y los resultados PGC para la esquizofrenia (*Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014*)

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS)

Los GWAS brindan una estimación de la variabilidad de todo el genoma con la capacidad de detectar variantes específicas para el riesgo de enfermedad. La gran mayoría de los trastornos genéticos son poligénicos he involucran múltiples genes y múltiples alelos dentro de estos genes, por lo tanto, seleccionar genes candidatos es una tarea que resulta dispendiosa por la anotación genómica incompleta, en este caso, la evaluación imparcial de la variación de todo el genoma ofrece un avance esencial en la búsqueda de variantes de la enfermedad causal para trastornos complejos (Bergen, & Petryshen, 2012).

Hasta el año 2015, había aproximadamente 59 estudios publicados sobre esquizofrenia en el catálogo GWAS del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) y el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI). Un trío de publicaciones de los consorcios ISC, SGENE y MGS en 2009 inauguró los hallazgos significativos iniciales del genoma que implicaron la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), el factor de transcripción 4 (TCF4) y la neurogranina (NRGN) (Purcell, et al., 2009; Shi, et al., 2009; Stefansson, et al., 2009), de igual manera, el PGC, identificó cinco loci novedosos: 1p23.3 (MIR137), 2q32.3 (PCGEM1), 8p23.2 (CSMD1), 8q21.3 (MMP16) y 10q24.32-q24. (Ripke, et al., 2011), que se convertirán en blanco de investigación y análisis.

Recientemente, se han publicado GWAS en esquizofrenia en poblaciones no occidentales, específicamente con muestras Chinas, Japonesas y Árabes, sin embargo, la mayoría de los estudios están realizados en población caucásica o afroamericana y no incluyen población latinoamericana.

Tabla 4. Principales Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) en Esquizofrenia.

| Autor | Título | Muestra | SNP | P value | OR | MAF* | Región | Localización | Clase función | Gen Report. | Gen Map. |
|------------------------|--|--|---------------------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------|-----------------------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------------|
| (LH Kim et al.; 2015) | Genome-wide association study with the risk of schizophrenia in a Korean population. | Muestra inicial: 350 casos ascendencia Koreana, 700 controles, ascendencia Koreana Replica: 310 casos ascendencia Koreana, 604 controles, ascendencia Koreana | rs12738007 | 2 x10 ⁻⁶ | 1.9 | Alelo: (C/T) Anc. (C) MAF: 0.22 | 1p35.3 | chr1: 29195193 - 29195693 | intron_ variant | MECR SRSF4 | MECR |
| (Ripke S, et al, 2013) | Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. | Muestra inicial: 5001 casos ascendencia Europea, 6243 controles ascendencia Europea, 8832 casos, 12067 Controles Replica: 17633 casos ascendencia Europea Georgia, Finland, Germany, Iceland, Italy, Russian Federation, Serbia, U.K., Australia), 581 sin Registro, 9542 ascendencia Europea (Denmark, Republic of Ireland, U.K) | rs115329265-A | 3 x10 ⁻³¹ | 1.20 | Alelo: (A/G) Anc. (A) MAF: 0.19 | 6p22.1 | Chr6: 28743970- 28744970 | intergenic_ variant | intergenic | TRR-CCG1-2 TRK-TTT7-1 |
| | | | rs1702294-C | 3 x10 ⁻¹⁹ | 1.12 | Alelo: (T/C) Anc. (T) MAF: 0.16 | 1p21.3 | Ch 1: 98035928- 98036928 | intron_ variant | DPYD MIR137 | MIR137HG |
| | | | rs11191419-T | 6 x10 ⁻¹⁹ | 1.10 | Alelo: (T/A) Anc. (T) MAF: 0.39 | 10q24.32 | Chr10: 102852078- 102853078 | intron_ variant | ARL3 AS3MT C10orf32 OTROS | PTGES3P4 C10orf32 |
| | | | rs2007044-G | 3 x10 ⁻¹⁸ | 1.09 | Alelo: (A/G) Anc. (G) MAF: 0.50 | 12p13.33 | Chr 12: 2235294- 2236294 | intron_ variant | CACNA1C | CACNA1C |
| rs4129585-A | 2 x10 ⁻¹⁵ | 1.08 | Alelo: (A/C) Anc. (C) MAF: 0.24 | 8q24.3 | Chr8: 142231072- 142232072 | intron_ variant | TSNARE1 | TSNARE1 | | | |
| (Wong, et al., 2013) | Common variants on Xq28 conferring risk of schizophrenia in Han Chinese. | Muestra inicial: 481 casos, ascendencia China. 2025 controles, ascendencia China Replica: 1088 casos ascendencia China. 1036 controles, ascendencia China | rs2269372-A | 4 x10 ⁻⁸ | 1.31 | Alelo: (C/T) Anc. (A) MAF: 0.41 | Xq28 | chrX: 153942092 153942592 | intron_ variant | RENBP MECP2 ARHGAP4 | RENBP |
| (Xu, et al., | BCL9 and C9orf5 are associated with negative | Muestra inicial : 1774 casos, ascendencia Europea 2726 controles, ascendencia | rs583583-A | 6 x10 ⁻⁷ | 1.3 | Alelo: (T/C) Anc. (C) MAF: 0.30 | 1q21.2 | Chr1: 14761081514 7611815 | intron_ variant | BCL9 | BCL9 |

| | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|-------------|------------------------------|------|--|----------|-----------------------------------|--|-------------------------|---------------------|
| 2013) | symptoms in schizophrenia: meta-analysis of two genome-wide association studies. | Europea Sin replica | rs643410-A | 1 x10 ⁻⁶ | 1.6 | Alelo: (A/C) Anc. (C) MAF: 0.06 | 9q31.3 | Chr9: 10903678310 9037783 | intron_ variant | C9orf5 | TMEM245 |
| | | | rs2860223-C | 2 x10 ⁻⁶ | 1.26 | Alelo: (A/ G/T) Anc. (A) MAF: 0.35 (G) | 8q24.22 | Chr8: 13365593413 3656934 | intergenic variant | ST3Gal1 | ST3Gal1 |
| (Aberg KA, et; 2013) | A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes. | Muestra inicial: 11185 casos, ascendencia Europea. 10768 controles, ascendencia Europea Bulgaria, Denmark, Germany, Netherlands, Norway, Portugal, Republic of Ireland, Sweden, U.K., U.S. Replica: 1262 individuos Afroamericanos, 2740 individuos de ascendencia Europea , 2296 individuos de ascendencia Asiática | rs1261117-T | 3 x10 ⁻¹⁰ (EA) | 1.6 | Alelo: (T/C) Anc. (C) MAF: 0.12 | 18q21.2 | Chr18: 55281926- 55282926 | intron_ variant | TCF4 | TCF4 |
| | | | rs138880-C | 2 x10 ⁻⁷ | 1.1 | Alelo: (A/C) Anc. (C) MAF: 0.39 | 22q13.33 | Chr 22: 49824463- 49825463 | intron_ variant | BRD1 | BRD1 |
| | | | rs589249-G | 3 x10 ⁻⁷ | 1.2 | Alelo: (A/ G) Anc. (G) MAF: 0.41 | 1p34.3 | Chr1: 36696251- 36697251 | intergenic _variant | GRIK3 | |
| | | | rs3132935 | 3 x10 ⁻⁷ | 1.25 | Alelo: (A/ G) Anc. (A) MAF: 0.21 | 6p21.32 | Chr 6: 32202798- 32203798 | non_codin g_transcri pt_exon_ variant | NOTCH4 | NOTCH4 |
| | | | rs7897654-T | 3 x10 ⁻⁷ | 1.2 | Alelo: (T/C) Anc. (C) MAF: 0.35 | 10q24.32 | Chr10: 102902201- 102903201 | Corriente abajo_gen e_variant | NT5C2 AS3MT CNNM2 | |
| Irish Schizophrenia Genomics Consortium, & Wellcome Trust Case Control Consortium 2 | Genome-wide association study implicates HLA-C*01:02 as a major histocompatibility complex locus in schizophrenia. | Muestra inicial: 1606 casos, ascendencia Europea. 1794 controles, ascendencia Europea Republic of Ireland, U.K Replica: 13195 casos ascendencia Europea 31021 controles, ascendencia Europea U.S., Australia, Germany, Netherlands, Switzerland, Bulgaria, Denmark, Ireland, Norway. | rs2523722-G | 1 x10 ⁻¹⁶ | 1.25 | Alelo: (C/T) Anc. (C) MAF: 0.19 | 6p22.1 | Chr 6: 30196996 30197996 | intron_ variant | MHC, TRIM26 | TRIM26 |
| | | | rs9611198-C | 8 x10 ⁻⁶ | 1.22 | Alelo: (A/C) Anc. (C) MAF: 0.31 | 22q13.1 | Chr 22: 39559368 39560368 | regulatory _region_ variant | CACNA1I | RPS19BP1 CACNA1I |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---|---|------------|-----------------------------|------|---------------------------------------|----------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| (Fanous AH, et al., 2012) | Genome-wide association study of clinical dimensions of schizophrenia: polygenic effect on disorganized symptoms. | Muestra inicial: 2454 casos, ascendencia Europea. | rs7233060 | 3 x10 ⁻⁷ | NR | Alelo: (G/A) Anc. (G) MAF: 0.18 | 18q23 | Chr18: 79631879- 79632879 | intergenic _variant | CTDP1 CTD | NR |
| | | | rs17206232 | 1 x10 ⁻⁶ | NR | Alelo: (C/A) Anc. (C) MAF: 0.07 | 5q12.3 | Chr5: 65137073- 65138073 | regulatory _region_ variant | ADAMTS6 ADAM | ADAMTS6 |
| | | | rs1920592 | 1 x10 ⁻⁶ | NR | Alelo: (C/T) Anc. (C) MAF: 0.24 | 12q24.21 | Chr12: 114267281- 114268281 | intergenic _variant | intergenic | TBX5 |
| | | | rs2323266 | 3 x10 ⁻⁶ | NR | Alelo: (T/G) Anc. (T) MAF: 0.13 | 13q21.2 | Chr13: 61390670- 61391670 | intergenic _variant | PCDH20 | MIR3169 PCDH20 |
| | | | rs10900020 | 3x10 ⁻⁶ | NR | Alelo: (A/T) Anc. (A) MAF: 0.08 | 10q11.21 | Chr10: 44331249- 44332249 | intergenic _variant | CXCL12 | CXCL12 |
| (Bergen SE, et al; 2012) | Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. | Muestra inicial: 2111 casos, ascendencia Europea. 2535 controles, ascendencia Europea. Replica: 11271 casos de ascendencia Europea , 14601 controles de ascendencia Europea | rs17693963 | 3 x10 ⁻¹¹ | 1.24 | Alelo: (A/C) Anc. (A) MAF: 0.03 | 6p22.1 | Chr 6: 27741886- 27742886 | Corriente arriba_gen e_variant | MHC | GPR89P TRV-AAC1-5 |
| | | | rs11191580 | 2 x10 ⁻⁹ | 1.23 | Alelo: (T/C) Anc. (T) MAF: 0.15 | 10q24.33 | Chr10: 103145954- 103146954 | intron_ variant | NT5C2 other genes, CNNM2 | NT5C2 |
| | | | rs12666575 | 2 x10 ⁻⁹ | 1.12 | Alelo: (C/T) Anc. (C) MAF: 0.30 | 7p22.3 | Chr 7: 1964286- 1965286 | intron_ variant | SNX8 NUDT1 FTSJ2 MAD1L1 | MAD1L1 |
| | | | rs7709645 | 4 x10 ⁻⁸ | 1.1 | Alelo: (G/C) Anc. (C) MAF: 0.44 | 5q12.1 | Chr5: 61435131- 61436131 | intron_ variant | intergenic | ZSWIM6 |
| | | | rs7004633 | 6 x10 ⁻⁸ | 1.15 | Alelo: (A/G) Anc. (A) MAF: 0.32 | 8q21.3 | Chr 8: 88747582- 88748582 | intergenic _variant | MMP16 | NR |
| Levinson et | Genome-wide | Muestra inicial : 1218 casos, ascendencia Europea | rs10429924 | 1 x10 ⁻⁶ (EA) | 1.61 | Alelo: (C/T) Anc. (C) MAF: 0.18 | 1q44 | Chr1: 244226762 244227762 | Intergenic variant | intergenic | NR |
| | | | rs3847375 | 1 x10 ⁻⁶ (EA) | 1.46 | Alelo: (C/A) Anc. (A) | 10p12.31 | Chr10: 21278136 | regulatory _region_ | intergeni | NEBL-AS1 RNU6-15P |

| | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---|--|--------------|--------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|---|--------------------------------------|----------------|---------------------------|
| al., 2012) | association study of multiplex schizophrenia pedigrees. | 990 controles, ascendencia Europea. | | | | | MAF: 0.29 | 21279136 | variant | | |
| | | 139 casos y 114 controles otra ascendencia. | rs12210050 | 3 x10 ⁻⁶ (EA) | 1.19 7 | Alelo: (C/T) Anc. (C) MAF: 0.04 | 6p25.3 | Chr6: 474989 475989 | intergenic_ variant | EXOC2 | NR |
| | | Sin Replica | rs12426725 | 4 x10 ⁻⁶ (EA) | 1.37 | Alelo: (G/A) Anc. (A) MAF: 0.16 | 12q21.31 | Chr12: 81448849 81449849 | intron_ variant | PPFIA2 | PPFIA2 |
| | | | rs12210050 | 1 x10 ⁻⁶ (EA) | 1.18 | Alelo: (C/T) Anc. (C) MAF: 0.04 | 6p25.3 | Chr6: 4074989 475989 | intergenic_ variant | EXOC2 | NR |
| (Purcell SM, et al., 2009) | Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. | Muestra inicial: 3322 casos, ascendencia Europea. | rs13194053-T | 1 x10 ⁻⁸ | 1.22 | Alelo: (T/C) Anc. (T) MAF: 0.10 | 6p22.1 | Chr6: 27175604- 27176604 | regulatory_ region_ variant | MHC | TRT-AGT6-1 TRI-AAT5-4 |
| | | 3587 controles, ascendencia Europea (Portugal, Republic of Ireland, Sweden, U.K.) | rs6782299-T | 1 x10 ⁻⁷ | 1.1 | Alelo: (G/T) Anc. (T) MAF: 0.17 | 3q26.33 | Chromosome 3: 180,832,414- 180,833,414 | intron_ variant | FXR1 | NR |
| | | Replica: 4692 casos ascendencia Europea | rs17594526-T | 1 x10 ⁻⁷ | 1.44 | Alelo: (C/T) Anc. (C) MAF: 0.06 | 18q21.2 | Chr 18: 55390507- 55391507 | intron_ variant | TCF4 | TCF4 |
| | | 15493 controles, ascendencia Europea | rs7544736-G | 6 x10 ⁻⁷ | 1.25 | Alelo: (A/G) Anc. (A) MAF: 0.23 | 1p21.3 | Chr 1: 96698287 96699287 | Corriente arriba_gen e_variant | PTBP2 | RN7SKP270 PTBP2 |
| (Stefansson, et al., 2009) | Common variants conferring risk of schizophrenia. | Muestra inicial: 2663 casos, ascendencia Europea. | rs6932590-T | 1 x10 ⁻¹ | 1.16 | Alelo: (T/C) Anc. (T) MAF: 0.21 | 6p22.1 | Chr 6: 27280652 27281652 | Corriente abajo_gen e_variant | MHC, PRSS16 | TRV-CAC2-1 TRI-AAT10-1 |
| | | 16498 controles, ascendencia Europea (Finland, Germany, Iceland, Italy, U.K.) | rs3131296-G | 2 x10 ⁻¹⁰ | 1.19 | Alelo: (C/T) Anc. (C) MAF: 0.08 | 6p21.32 | Chr 6: 32204716 32205716 | intron_ variant | MHC, NOTCH4 | NOTCH4 |
| | | Replica: 16282 casos ascendencia Europea | rs12807809-T | 2 x10 ⁻⁹ | 1.15 | Alelo: (T/C) Anc. (C) MAF: 0.20 | 11q24.2 | Chr 11: 124735889 124736889 | Corriente arriba_gen e_variant | NRGN | NRGN |
| | | 21093 controles, ascendencia Europea | | | | | | | | | |
| | | Denmark, Finland, Germany, Hungary, Netherlands, Norway, Russian Federation, Spain, Sweden | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--|--|--------------|----------------------|------|---------------------------------------|----------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|------------------|
| (O'Donovan MC, et al; 2008) | Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. | Muestra inicial : 479 casos, ascendencia Europea. 2937 controles, ascendencia Europea Replica: 4,143 casos ascendencia Europea 6515 controles de ascendencia Europea, 1865 controles del Este de Asia, 741 casos, 1517 controles. Bulgaria, Germany, Republic of Ireland, U.K., U.S., Australia), 3647 East Asian (China, Japan), 2258 NR (Israel) | rs4680-A | 5 x10 ⁻¹⁷ | NR | Alelo: (G/A) Anc. (G) MAF: 0.37 | 22q11.21 | Chr22: 19963248- 19964248 | missense_ variant | COMT | COMT |
| Sullivan PF, et al., 2008) | Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. | Muestra inicial : 417 casos, ascendencia Europea, 411 controles, ascendencia Europea, 217 casos Afroamericanos, 219 controles Afroamericanos, 104 casos de ascendencia Indio Americano, Asiático, islas del pacífico hispanos/latinos y 103 controles casos de ascendencia indio Americano, Asiático, islas del pacífico hispanos/latinos Sin replica | rs16977195 | 2 x10 ⁻⁶ | 6.01 | Alelo: (A/G) Anc. (A) MAF: 0.05 | 15q25.3 | Chr15: 86440509- 86441509 | intron_ variant | AGBL1 | AGBL1 |
| | | | rs10911902 | 2 x10 ⁻⁶ | 1.79 | Alelo: (C/T) Anc. (C) MAF: 0.12 | 1q31.1 | Chr1: 186662685- 186663685 | intergenic_ variant | intergenic | PTGS2 |
| | | | rs4846033-? | 4 x10 ⁻⁶ | 2.87 | Alelo: (A/G) Anc. (G) MAF: 0.06 | 1p36.22 | Chr1: 11728007- 11729007 | Corriente abajo_gen evariant | intergenic | DRAXIN AGTRAP |
| | | | rs9512730-? | 5x10 ⁻⁶ | 1.52 | Alelo: (G/C) Anc. (G) MAF: 0.19 | 13q12.2 | Chr 13: 27502507- 27,503,507 | intergenic_ variant | intergenic | RNU6-63P LNX2 |
| | | | rs151222-? | 6 x10 ⁻⁶ | 2.1 | Alelo: (G/C) Anc. (G) MAF: 0.10 | 16p12.3 | Chr16: 20662670- 20663670 | intron_ variant | ACSM1 BUCS1 | ACSM1 |
| (Kirov G, et al., 2008) | A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling. | Muestra inicial : 574 trios, ascendencia Europea 605 controles, ascendencia Europea Sin replica | rs11064768-A | 1 x10 ⁻⁶ | NA | Alelo: (A/G) Anc. (A) MAF: 0.04 | 12q24.23 | Chr 12: 11938020411 9381204 | intron_ variant | CCDC60 | CCDC60 |

Elaboración propia a partir de *GWAS Catalog The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies.*

Marcadores genéticos seleccionados

Los -SNPs- fueron elegidos con base en la revisión de la literatura disponible sobre genes candidatos (ver tabla 3) y GWAS (ver tabla 4); se tomó en cuenta nivel de significancia (*Pvalue*) y el riesgo asociado (OR), reportados en los estudios consultados.

COMT (rs4680-Val¹⁵⁸Met)

| | | |
|--|---|------------------|
| Posición: 22q11.23 | Gen: Catecol-O-metiltransferasa (COMT) | Exones: 7 |
| Alelos: G/A | Ancestral: G | MAF: A |
| Expresividad: Suprarrenal, médula ósea, cerebro y otros tejidos | | |

Elaboración propia a partir de www.ensembl.org/Homo_sapiens

Este gen contiene la sustitución Val¹⁵⁸Met en el exón 4 que afecta a la estabilidad térmica de las isoformas de proteína COMT, produciendo un cambio en la conformación y una disminución significativa de la actividad enzimática para los alelos Met, incrementando la sinapsis de dopamina en la corteza prefrontal, debido a que la COMT permite el paso de mayor liberación de dopamina en esta región (Tunbridge, et al, 2004).

Mediante técnicas de neuroimagen para medir la activación de la CPF en la realización de una tarea de memoria de trabajo, han encontrado que esta variante tiene efectos en la activación de la CPF, y puede llegar a modular el rendimiento neuropsicológico y la respuesta cortical a la amfetamina, que aumenta la dopamina sináptica (Egan, et al., 2001; Mattay, et al., 2003).

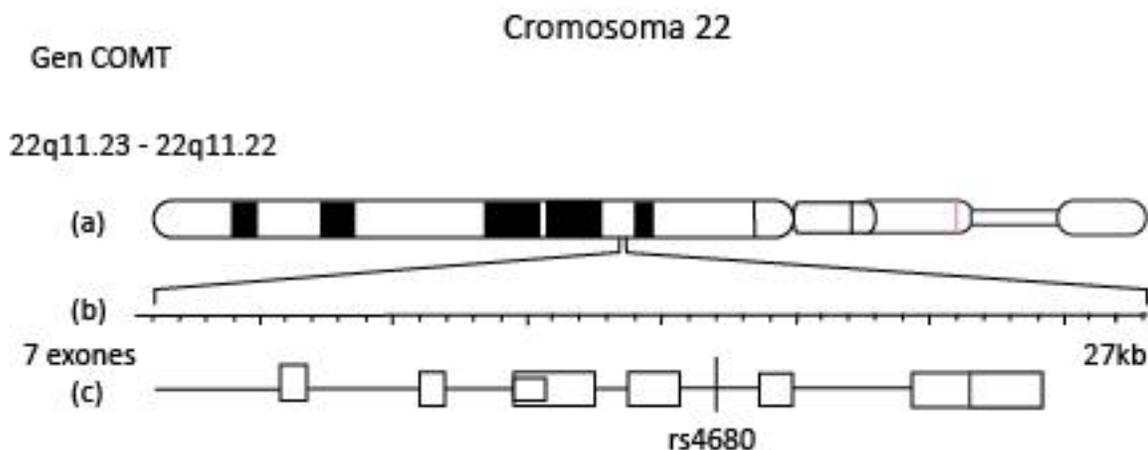


Figura 4. Estructura del gen COMT. Elaboración propia a partir de la base de datos <https://www.ensembl.org/index.htm>

En la figura 4 se observa: (a) El gen está ubicado en el brazo largo ('q') del cromosoma 22. (b) El tamaño del gen es de 27 000 pares de bases. (c) Se muestran siete exones, dos de los cuales no se traducen en proteínas.

GRM3 (rs6465084)

| | | |
|---------------------------|--|------------------------------|
| Posición: 7q21.1-2 | Gen: Receptor metabotrópico del glutamato 3 | Exones: 7 |
| Alelos: A/G | Ancestral: A | MAF: G |
| | | Expresividad: Cerebro |

Elaboración propia a partir de www.ensembl.org/Homo_sapiens

Varios actores han señalado que una disminución de la señalización del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) puede estar implicada en la etiopatología y farmacoterapia de la esquizofrenia, además, indican que los receptores metabotrópicos codificados por GRM2 y GRM3, modulan la neurotransmisión del glutamato y afectan la función del receptor NMDA (Meador-Woodruff & Healy, 2000; Tsai & Coyle, 2002, Harrison & Owen, 2003, Moghaddam, 2004; como se citó en Harrison et al., 2008).

Evidencia adicional muestra que el -SNPs- rs6465084 se asocia con un menor rendimiento en las pruebas cognitivas que evalúan el procesamiento de la memoria de trabajo (Egan, et al. 2004), además, que en sujetos humanos sanos, un agonista de mGluR3 produjo una mejora dependiente de la dosis en el deterioro de este mismo tipo de memoria, causado por la ketamina que es un antagonista del receptor de NMDA (Krystal, et al. 2005).

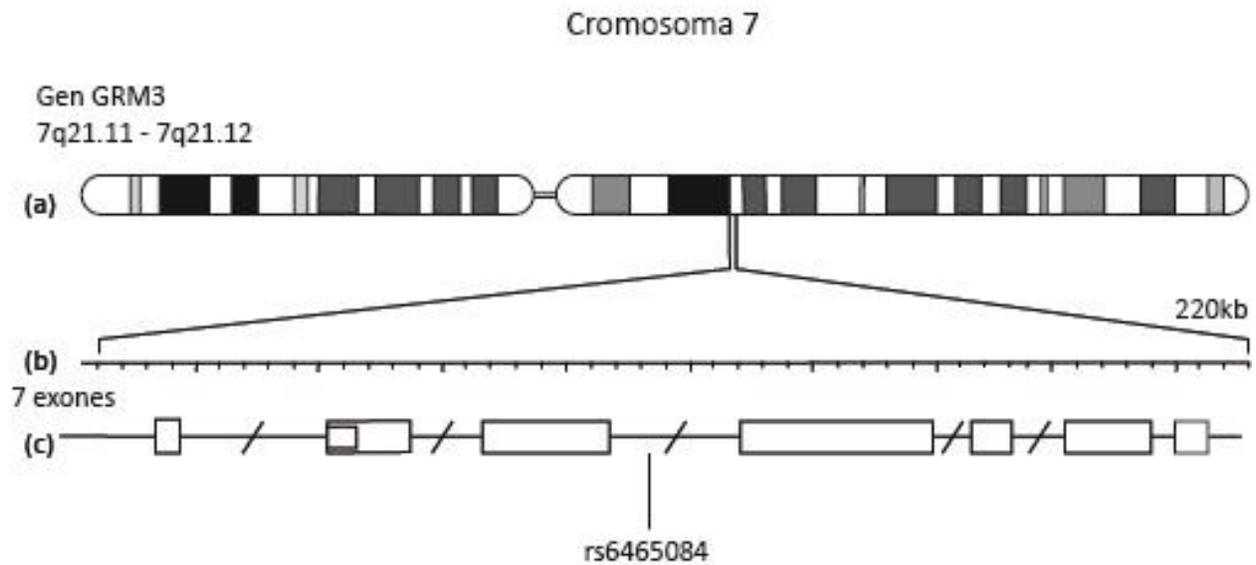


Figura 5. Estructura del gen *GRM3*. Elaboración propia a partir de la base de datos <https://www.ensembl.org/index.htm>

En la figura se observa: (a) El gen está ubicado en el brazo largo ('q') del cromosoma 7. (b) El tamaño del gen es de 220 000 pares de bases. (c) Está conformado por 7 exones.

NOTCH4 (rs3131296)

| | | |
|--|------------------------------|-------------------|
| Posición: 6p21.32 | Gen: NOTCH receptor 4 | Exones: 31 |
| Alelos: C/T | Ancestral: C | MAF: T |
| Expresividad: Grasa, pulmón, tiroides, cerebro y otros tejidos. | | |

Elaboración propia a partir de www.ensembl.org/Homo_sapiens

El gen NOTCH4, se ha relacionado no sólo como un candidato posicional, sino también como candidato funcional implicado en el desarrollo de la esquizofrenia (Su, et al., 2014). Recientemente, un GWAS realizado con población de ascendencia Europea, que incluyó una muestra de Españoles en su réplica, reportó una asociación entre el -SNPS- rs3131296 como una variante común que otorga un riesgo de esquizofrenia (Stefansson, et al., 2009). El NOTCH4, se perfila como un gen de susceptibilidad para la enfermedad, ya que se encuentra ubicado dentro del MHC, y está implicada en el desarrollo y patrón de numerosos tejidos y órganos, incluyendo el sistema nervioso central de varios vertebrados (Schwab et al., 2000; Givogri et al. , 2002; Lutolf et al., 2002; como se citó en Prasad et al., 2004) de igual manera, se ha reportado que el NOTCH4 en el ser humano se expresa en el cerebro, y está involucrado en diversos aspectos del desarrollo neuronal postmitótico afectando el momento de la diferenciación neuronal de células madre y la determinación final del destino celular e interviniendo en el mantenimiento de conexiones sinápticas (Justice & Jan, 2002; Redmond & Ghosh, 2001 como se citó en Wassink, et al., 2003).

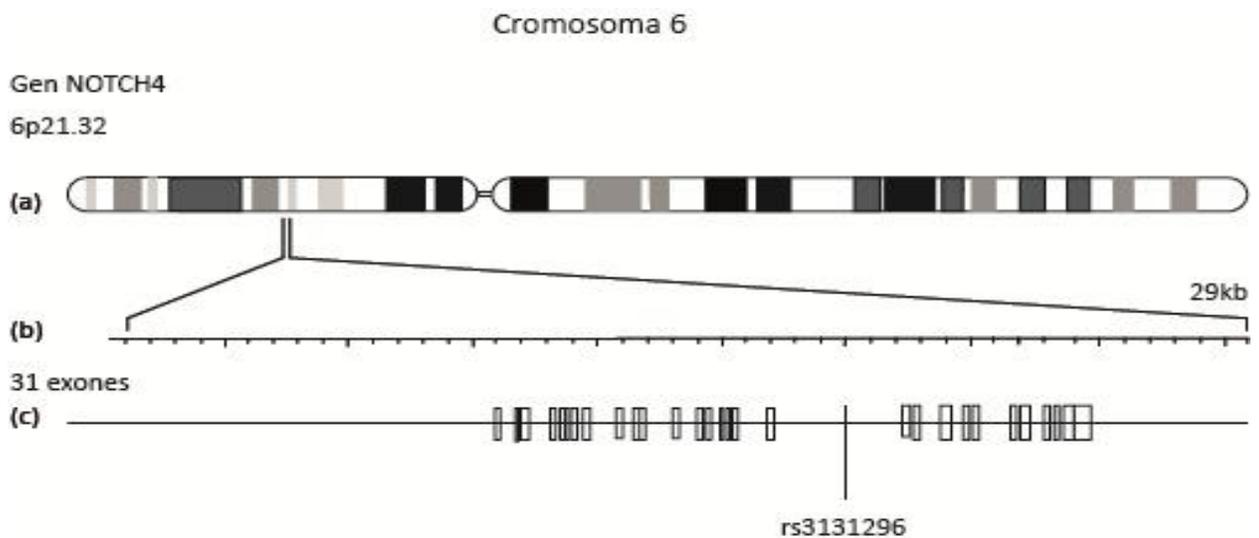


Figura 6. Estructura del gen NOTCH4. *Elaboración propia a partir de la base de datos <https://www.ensembl.org/index.htm>*

En la figura se observa: (a) El gen está ubicado en el brazo corto ('p') del cromosoma 6. (b) El tamaño del gen es de 29 000 pares de bases. (C) Está conformado por 31 exones.

CACNA1C (rs2007044)

| | | |
|--|--|-------------------|
| Posición: 12p13.33 | Gen: Subunidad alfa-1C de un canal de calcio dependiente de voltaje | Exones: 56 |
| Alelos: A/G | Ancestral: G | MAF: A |
| Expresividad: Endometrio, corazón, cerebro y otros tejidos. | | |

Elaboración propia a partir de www.ensembl.org/Homo_sapiens

La Subunidad alfa-1C de un canal de calcio dependiente de voltaje, se expresa ampliamente en el sistema cardiovascular y todo el sistema nervioso, especialmente en el hipocampo y el tálamo, desempeñando un papel fundamental en el proceso de supervivencia y plasticidad neuronal (Striessnig et al., 2006; Narayanan et al., 2010; He et al., 2014; Bhat et al., 2012, como se citó en Nie, et al., 2015). Los canales de calcio tienen la capacidad funcional de convertir la actividad eléctrica en eventos bioquímicos, este entra a la célula a través de estos canales y se encarga de regular bombas de iones, enzimas y componentes del citoesqueleto, de este modo, las alteraciones CACNA1C podrían afectar la transducción de la señal y la plasticidad del citoesqueleto ocasionando modificaciones en la estructura y función del cerebro, lo que puede contribuir a la etiología de la esquizofrenia (Obermair, et al., 2008).

En el GWAS que realizó el Grupo de Trabajo de Esquizofrenia del PGC (2014), el CACNA1C ocupó el cuarto lugar en los 108 loci, asociados con la genética de la esquizofrenia, adicionalmente, un estudio reciente sobre la variante rs2007044 encontró interacciones significativas del genotipo -G- en la superficie cortical, en la CPFDL derecha y la corteza parietal superior izquierda, ambos componentes de las funciones ejecutivas, por lo tanto, los autores propusieron que CACNA1C ejerce sus efectos a través de regiones asimétricas del

cerebro y está relacionado con el déficit cognitivo presente en la esquizofrenia (Zheng, et al., 2016)

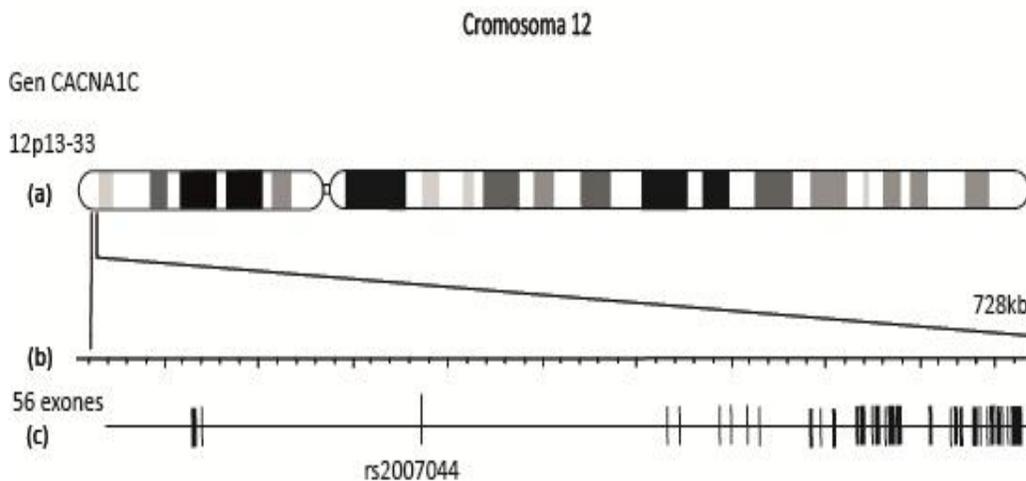


Figura 7. Estructura del gen CACNA1C. *Elaboración propia a partir de la base de datos <https://www.ensembl.org/index.htm>*

En la figura se observa: (a) El gen está ubicado en el brazo corto ('p') del cromosoma 12. (b) El tamaño del gen es de 728 000 pares de bases. (c) Está conformado por 56 exones.

Endofenotipos

Se considera que un endofenotipo válido comprende mecanismos biológicos, ya sea bioquímico, neurofisiológico, neuroanatómico o neuropsicológico que cumpla con los criterios de heredabilidad, estabilidad, especificidad y replicabilidad (Miranda et al., 2003). Un endofenotipo integra características observables y medibles de un trastorno, se presume que su tipo de herencia es mucho más sencillo que todo el conjunto de sintomatología clínica que envuelve al fenotipo completo de la enfermedad, y puede actuar como marcador indicando el factor de riesgo para desarrollar un trastorno psiquiátrico (Bratti & Bilder 2008; Gottesman & Gould 2003).

Varios déficits neurocognitivos se han propuesto como endofenotipos neuropsicológicos y neurofisiológicos ya que están presentes en individuos con esquizofrenia y parientes de primer

grado no afectados, lo que presentan riesgo genético para desarrollarla (Braff et al., 2007; Cannon et al., 1994; Gur et al., 2001, como se citó en Dosing, 2010; Horan, et al., 2008; Stone, et al., 2011). Diversos estudios sostienen que el déficit neurocognitivo, en velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y memoria de trabajo, declarativa verbal y espacial, están presentes durante la fase prodrómica de la esquizofrenia, se mantienen a lo largo del tiempo y pueden ser medibles con pruebas neuropsicológicas como el Wisconsin Card Sorting Test, el Stroop, y escalas para evaluar los diferentes tipos de memoria (Gur et al., 2007; Greenwood, et al., 2012; Greenwood, et al., 2007; Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006; Park, 1995; Kong et al., 2000), convirtiendo la alteración en diferentes procesos como el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva, toma de decisiones basadas en la relación riesgo-beneficio y la memoria de trabajo, en fuertes candidatos como endofenotipos neuropsicológicos.

Metodología

Tipo de estudio

El presente estudio corresponde a un enfoque cuantitativo, con un diseño transversal y un alcance descriptivo (Hernández Sampieri, et al, 2014), además, cuenta con la orientación epidemiológica de un estudio de asociación, cuyo objetivo es buscar alelos particulares que estén asociados con la enfermedad. Se realiza a través de un diseño *de casos y controles*. Se selecciona una muestra de los individuos con la enfermedad en una población, se selecciona un grupo de controles sin enfermedad, se determinan los genotipos de los individuos de los dos grupos y se usan para desarrollar una tabla de dos por dos (Thompson & Thompson, 2016).

Tabla 5. Tabla de -dos por dos-

| | Pacientes | Controles | Total |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Con marcadores genéticos ³ | a | b | a + b |
| Sin marcadores genéticos | c | d | c + d |
| Total | a + c | b + d | |

Usando la tabla *dos por dos*, la probabilidad de que un portador de alelo desarrolle la enfermedad es la relación **(a/b)** del número de portadores de alelos que desarrollan la enfermedad **(a)**, al número de portadores de alelos que no desarrollan la enfermedad **(b)**. Del mismo modo, las probabilidades de que un no portador desarrolle la enfermedad es la proporción **(c / d)** de los no portadores que desarrollan la enfermedad **(c)**, dividido por el número de no portadores que no desarrollan la enfermedad **(d)**. El Odds Ratio **(OR)** de la enfermedad es entonces la proporción de estas probabilidades. Un OR que difiere de 1 significa que hay una asociación de riesgo de enfermedad con el marcador genético, mientras que **OR = 1** significa que no hay asociación (Thompson & Thompson, 2016).

Participantes

El tipo de muestreo utilizado es no probabilístico por conveniencia; los sujetos fueron seleccionados de la Asociación Colombiana de personas con Esquizofrenia y sus Familias (ACPEF), de la Unidad de Servicios de Salud Santa Clara de la Subred Integrada de Servicios de

³ Un marcador genético puede ser un alelo, un genotipo o un haplotipo.

Salud Centro Oriente E.S.E. y de la población general. Están divididos en dos grupos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos a continuación.

Grupo 1 (Casos)

| | |
|-------------------------------|---|
| Criterios de Inclusión | Hombres y Mujeres de Nacionalidad Colombiana mayores de 18 años con diagnóstico principal de esquizofrenia que asisten a la Asociación Colombiana de personas con Esquizofrenia y sus Familiares (ACPEF) y la Unidad de Servicios de Salud Santa Clara de la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E. |
| Criterios de Exclusión | Escolaridad mínima básica primaria aprobada. Una historia de retraso mental de cualquier grado, reportado en la historia clínica médica. Dependencia de Alcohol y/o uso activo de drogas ilegales, indicado por el paciente o el informante y/o acompañante. Presencia de alteraciones en la salud, que le impidan por completo participar en el desarrollo de la presente investigación |

Grupo 2 (Controles)

| | |
|-------------------------------|--|
| Criterios de Inclusión | Hombres y mujeres de Nacionalidad Colombiana mayores de 18 años sin la presencia de ningún trastorno mental diagnosticado ni antecedentes familiares de enfermedad mental en primer grado (padres, hijos y hermanos) Escolaridad mínima básica primaria aprobada. |
| Criterios de Exclusión | Presencia de enfermedad mental o neurológica. Dependencia de Alcohol y/o uso activo de drogas ilegales. Presencia de antecedentes familiares en primer grado de alguna enfermedad mental. No haber aprobado la educación básica primaria. |

Instrumentos de Evaluación

Entrevista Diagnóstica para estudios genéticos

La Entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) fue desarrollada por el National Institute of Mental Health (NIMH), de Estados Unidos, para estudios genéticos de esquizofrenia y trastornos del estado de ánimo. De igual manera, permite registrar minuciosamente información sobre la fenomenología de los trastornos. Fue traducida y validada para Colombia y tiene alta confiabilidad prueba-reprueba e inter-evaluador. La confiabilidad inter-evaluador fue excelente para esquizofrenia ($\kappa = 0,81$, IC95%: 0,68-0,93), trastorno bipolar ($\kappa = 0,87$, IC95%:

0,75-0,99), trastorno depresivo mayor ($\kappa=0,86$, IC95%: 0,71) y ausencia de trastorno psiquiátrico ($\kappa = 0,88$, IC95%: 0,71-1); fue buena para otro diagnóstico psiquiátrico ($\kappa = 0,65$, IC95%: 0,41-0,89) y pobre para trastorno esquizoafectivo ($\kappa = 0,37$, IC95%: -0,02-0,76). La confiabilidad examen-reexamen fue excelente para todos los diagnósticos ($\kappa>0,8$) (Palacio, et al., 2004). Para la presente investigación se van a utilizar las siguientes sub-escalas de evaluación:

- Datos Sociodemográficos
- Mini-Mental modificado
- Revisión general de alteraciones psiquiátricas
- Psicosis
- Escala de evaluación global (Global Assessment Scale - GAS)
- Escala para evaluación de síntomas negativos (SANS)
- Escala para evaluación de síntomas positivos (SAPS)

Todas las sub-escalas mencionadas anteriormente están incluidas en la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (**Ver apéndice A**).

Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y lóbulos Frontales (BANFE -II)

La batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales es un instrumento que agrupa un número importante de pruebas neuropsicológicas de alta confiabilidad y validez con suficiente soporte en la literatura científica, con especificidad de área, determinada tanto por estudios con sujetos con daño cerebral, así como también con estudios de neuroimagen funcional, para la evaluación de los procesos cognitivos que dependen principalmente de la corteza prefrontal.

Debido a que la corteza prefrontal es la estructura cerebral que más tarda en alcanzar su neurodesarrollo, tiene mayor sensibilidad a las condiciones ambientales enriquecedoras, pero también a las negativas como toxinas y estresores ambientales. La BANFE representa una propuesta de evaluación neuropsicológica, amplia y a la vez precisa, adecuada tanto para niños como para adultos. También permite determinar qué áreas dentro de las diversas regiones de la CPF se encuentran comprometidas por el daño o disfunción en un tiempo relativamente corto de aplicación (Lázaro, Solís & Gutiérrez, 2008).

Tabla 6. Sub pruebas de la batería -BANFE-

| Sub-prueba | Objetivo | Tiempo de Aplicación | Calificación | Áreas Involucradas |
|--|--|--|--|---|
| Efecto Stroop Forma A | Evalúa la capacidad para inhibir una respuesta altamente automatizada | Se suspende la prueba a los 5 minutos Punt. Máx.: 84 Aciertos | Errores Stroop: Cuando menciona la palabra subrayada en lugar del color Errores no Stroop: Cuando lee incorrectamente la palabra no subrayada Si hay una equivocación parcial, se califica como error, aunque el sujeto haya rectificado. Aciertos: Palabras leídas correctamente. | CPFM Corteza anterior del cíngulo |
| Efecto Stroop Forma B | Evalúa la capacidad para inhibir una respuesta altamente automatizada | Se suspende la prueba a los 5 minutos Punt. Máx.: 84 Aciertos | Errores Stroop: Cuando no menciona el color en que está escrita la palabra en una columna donde se le indicó mencionar el color Errores no Stroop: Cuando no se lee correctamente una palabra en una columna que debía leer normalmente Si hay una equivocación parcial, se califica como error, aunque el sujeto haya rectificado Aciertos: Palabras leídas correctamente. | CPFM Corteza anterior del cíngulo |
| Señalamiento Autodirigido | Evalúa la capacidad de Memoria de Trabajo visoespacial en una tarea autodirigida | Se suspende la prueba a los 5 minutos Punt. Máx.: 25 Aciertos | Tiempo: Tiempo en segundos empleados para terminar la prueba Perseveraciones: Figuras señaladas más de una vez Omisiones: Figuras no señaladas Aciertos: Número de figuras señaladas de manera no contigua y que no hayan sido perseveraciones. | CPFDL porciones del sistema visual-ventral para el mantenimiento de objetos en la MT |
| Ordenamiento Alfabético de Palabras | Evalúa la capacidad para mantener información en la memoria de Trabajo y manipularla de forma mental | No hay tiempo límite Punt. Máx.: Sin dato | Número de Ensayos en el que se produce la lista correctamente: Se tienen hasta cinco ensayos para reproducirla de modo correcto. Perseveraciones: Palabras que se repiten más de una vez en un ensayo Intrusiones: Son palabras que el sujeto menciona, pero no están en la lista. Errores de Orden: Reproducir palabras cuya vocal o consonante de inicio no corresponde a la secuencia del alfabeto | CPF Activación del giro frontal medio y el área 9-46 |

| | | | | |
|--------------------------------|--|--|---|--|
| Juego de Cartas | Evalúa la capacidad para detectar y evitar selecciones de riesgo, así como para detectar y mantener selecciones de beneficio | Suspende después de 5 minutos o cuando se haya terminado las casillas dentro del tiempo límite Punt. Máx.: Sin dato | <p>Número de cartas: se multiplica el número de cartas que la persona escogió de cada uno de los bloques por su valor; al sumar los puntos se obtiene el subtotal de los puntos obtenidos en la prueba.</p> <p>Número de castigos: Se anota el número de castigos que se obtuvieron para cada grupo de cartas y se multiplica por el castigo que le corresponde a cada una de ellas.</p> <p>Puntuación Total: Se obtiene al restar los puntos de castigo de los puntos ganados, si el valor es negativo, es indicativo de que escogió una cantidad significativa de cartas de riesgo.</p> <p>Porcentaje de cartas de riesgo: Se obtiene del total de cartas que toma la persona y el número de cartas de riesgo tomadas</p> | COF Particularmente en el área ventromedial |
| Clasificación de Cartas | Evalúa la capacidad para generar hipótesis, inhibir una respuesta equivocada y evitar la tendencia a utilizarla de forma repetitiva (flexibilidad mental), capacidad para mantener una conducta en relación con reforzamiento positivo | Suspende después de 10 minutos Punt. Máx.: 64 Aciertos | <p>Aciertos: Correspondencia entre en principio de clasificación establecido por la prueba y criterio de clasificación del sujeto</p> <p>Errores: No corresponde el criterio de clasificación señalado por la prueba con el del sujeto</p> <p>Perseveraciones: La colocación de la carta inmediata-posterior a un error corresponde al mismo criterio equivocado.</p> <p>Perseveraciones diferidas: Se produce cuando se utiliza el mismo criterio equivocado elegido en alguno de los cuatro intentos anteriores, sin considerar el principio de clasificación que antecede inmediatamente (en cuyo caso sería una perseveración)</p> <p>Errores de Mantenimiento: Ocurren cuando después de por lo menos tres aciertos consecutivos, no se mantiene el principio de clasificación y se cambia por otro criterio.</p> | Involucra y requiere la integridad funcional de la CPFDL |

Aplicación de los Instrumentos de Evaluación:

La Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos se aplicó únicamente a los familiares y/o cuidadores del participante con el diagnóstico de esquizofrenia (casos), se indagó sobre la historia, evolución y síntomas de la enfermedad. Tanto a los casos como a los controles se les realizó una historia clínica médica con su respectivo genograma para establecer la existencia antecedentes personales y familiares y se les aplicó las pruebas de evaluación neuropsicológica.

Los participantes de la asociación ACPEF y sus familiares o cuidadores, al igual que los controles, fueron citados en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia donde se realizó la aplicación de las pruebas de manera individual. Los participantes seleccionados de la Unidad de Servicios de Salud Santa Clara, de la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E, fueron evaluados en el consultorio de Psiquiatría de la Unidad de Salud Mental. La institución asignó como asesor institucional a un Médico Psiquiatra, el cuál brindó acompañamiento y asesoría durante todo el proceso.

Análisis genético

Toma de muestras

Una vez los participantes manifestaron su voluntad de participar en la investigación mediante la firma del consentimiento informado, se procedió a tomar una muestra de sangre para la obtención de ADN, siguiendo la normatividad establecida por el Decreto 1571 de 1993, por el cual se reglamenta parcialmente el Título IX de la Ley 09 de 1979, en cuanto a Funcionamiento de Establecimientos Dedicados a la Extracción, Procesamiento, Conservación y Transporte de Sangre Total o de sus Hemoderivados, se crea la Red Nacional de Bancos de Sangre y el Consejo Nacional de Bancos de Sangre y se dictan otras disposiciones sobre la materia.

Todas las muestras se tomaron por punción en la vena de la fosa cubital del brazo y se conservaron en un tubo con EDTA-K₂. Obtenidas las muestras, se distribuyeron en tubos de eppendorf, se codificaron, se procesaron para la extracción de ADN y se almacenaron a -20° C,

en el Biobanco del Instituto de Genética Humana de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

Almacenamiento y Transporte de las muestras de sangre

Debido a que las muestras de sangre fueron obtenidas de diferentes lugares, se tuvo en cuenta las siguientes consideraciones para su recolección y transporte:

Unidad de Servicios de Salud Santa Clara de la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E: Las muestras de sangre fueron tomadas dentro de las instalaciones de la Unidad de Salud Mental por un profesional en Enfermería asignado por la institución. Los tubos y demás materiales de laboratorio fueron aportados por investigador principal del proyecto. Luego de recolectarse la sangre en tubos estériles (tapa violeta con EDTA), y estar debidamente identificada con el nombre completo, la edad del participante, fecha y hora de recolección, nombre de la persona encargada e iniciales del proyecto, en este caso ESQ (acrónimo de esquizofrenia), el material fue transportado el mismo día, desde el lugar de recolección hasta el Banco de sangre del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia- sede Bogotá.

Las condiciones de transporte siguieron las normas de bioseguridad del decreto 1571 de 1993, y se realizó por vía terrestre. Debido a los diferentes riesgos, el embalaje de las muestras contó con las tres capas reglamentadas de la siguiente manera:

El recipiente primario: Tubo de tapa violeta con EDTA, es un tubo de plástico a prueba de filtraciones, con tapón de caucho que cierra herméticamente y con etiqueta de su contenido.

Recipiente secundario: Este recipiente protege el recipiente primario. Se colocaron varios recipientes primarios envueltos en el recipiente secundario de icopor. Se utilizó suficiente material absorbente para proteger todos los recipientes primarios y evitar choques entre ellos o absorber todo el fluido en caso de ruptura.

Paquete externo de envío: El recipiente secundario se colocó en una nevera de icopor que contenía en sus paredes internas, pilas congeladas de hielo en gel para mantener las muestras a una temperatura idónea. La nevera fue sellada con cinta, se etiquetó su contenido, nivel de

fragilidad, y la orientación adecuada. Durante el traslado se manipuló con las debidas precauciones inherentes a su contenido.

Asociación Colombiana de personas con Esquizofrenia y sus Familias (ACPEF) y controles. Los participantes fueron evaluados en los consultorios del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia –sede Bogotá-, donde un profesional en laboratorio se encargó de extraer la muestra sangre y fue almacenada inmediatamente en el Biobanco.

Extracción, purificación, cuantificación y almacenamiento de ADN.

El ADN fue aislado de la sangre periférica usando ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (A5082) Promega, siguiendo las especificaciones del fabricante (**ver anexo 2**). La cuantificación del ADN se realizó en el Nano Drop 2000 Spectrophotometer (ThermoScientific) y se tuvo en cuenta para la evaluación el ratio de 260/280nm para determinar la pureza del material.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La Polymerase Chain Reaction (PCR) consiste en la amplificación de un fragmento de ADN específico, e implica tres pasos: Denaturalización, Anillamiento y Extensión. En primer lugar, el material genético se denaturaliza, convirtiendo las moléculas de ADN de doble hebra en hebras simples. En la segunda etapa los cebadores se unen a las regiones complementarias de las moléculas de cadena sencilla y finalmente, se extienden los cebadores por la acción de la polimerasa y se sintetiza en nuevas cadenas de ADN (Garibyan, & Avashia, 2013).

En la investigación se utilizó la PCR en tiempo real, también conocida como PCR cuantitativa (qPCR), que mide en tiempo real la amplificación de la PCR a medida que ocurre, de modo que es posible determinar la concentración inicial de ADN. Contiene una molécula informadora fluorescente para controlar la acumulación del producto (i.e una sonda TaqMan), de esta manera, a medida que aumenta la cantidad de amplicón objetivo, también lo hace la cantidad de fluorescencia emitida (Thermo Fisher Scientific Inc, 2018).

Las sondas TaqMan, son sondas de hidrólisis de doble marca que aumentan la especificidad de los ensayos. Están compuestas de un fluoróforo informador (i.e, fluoróforo

FAM) vinculado al extremo 5' de la sonda y un interruptor no fluorescente (NFQ) en el extremo 3'. Mientras la sonda está intacta, la proximidad del interruptor reduce en gran medida la fluorescencia emitida por el tinte informador, mediante la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia a través del espacio. Si la secuencia diana está presente, la sonda se hibrida entre los sitios del cebador y es escindida por la actividad nucleasa 5' de la ADN taq polimerasa durante la extensión del cebador. La escisión de la sonda I) Separa el tinte informador del interruptor no fluorescente, aumentando la señal del tinte informador, II) Elimina la sonda de la hebra objetivo, permitiendo que la extensión del cebador continúe hasta el final de la hebra modelo, por lo tanto, la inclusión de la sonda no inhibe el proceso general de PCR. III). Las moléculas del tinte indicador adicionales se escinden de sus sondas respectivas con cada ciclo, lo que resulta en un aumento de la intensidad de fluorescencia proporcional a la cantidad de amplicón producido. Cuanto mayor sea el número de copias iniciales de la diana de ADN, más rápido se observará un aumento significativo en la fluorescencia (Thermo Fisher Scientific Inc, 2018)

Se adquirieron 4 sondas taqman del catálogo de Thermo Fisher Scientific Inc, con las siguientes referencias:

Tabla 7. Sondas Taqman.

| SNP | ID del ensayo | N° Catálogo | Secuencia de contexto (VIC/FAM) |
|-----------|----------------|----------------|--|
| rs4680 | C__25746809_50 | 4362691 | CCAGCGGATGGTGGATTTGCTGGC[A/G]TGAAGGACAAGGTG TGCATGCCTGA |
| rs6465084 | C__11245618_10 | 4351379 | TTCTCTTTCCAAATTACCATTAAAT[A/G]TGTGCCTTTTTTCATGG ATTGATATG |
| rs3131296 | C__27465671_10 | 4351379 | GGAGTGGTCAGAGAGCTGGAAGGAA[C/T]AGGTGATGGGGGTG TTTTGGAGGAG |
| rs2007044 | C__2271501_20 | 4351379 | GCAGGTAGGAGCAGTCCGGTGCACC[A/G]GAGCTGTGGAATGA CTCCCAGGTTC |

Elaboración propia a partir de <https://www.thermofisher.com/co/en/home.html>

La preparación de la mezcla de reacción de la PCR se realizó teniendo en cuenta las indicaciones del fabricante establecidas en el protocolo TaqMan SNP Genotyping Assays de

Thermo Fisher Scientific Inc (**ver anexo 3**). Las reacciones de PCR para las muestras se analizaron en el Thermal Cycler BioRad C1000 Touch siguiendo las instrucciones de uso.

Análisis Estadísticos

Se realizó una caracterización de la muestra teniendo en cuenta los datos sociodemográficos y antecedentes clínicos relevantes. Se determinó si la población está en Equilibrio Hardy Weinberg, a partir de los genotipos observados y las frecuencias encontradas, se aplicó la prueba exacta de Fisher para determinar si existe alguna relación entre los genotipos y los alelos de los 4 polimorfismos analizados y la esquizofrenia. Finalmente para el análisis de genotipos y pruebas neuropsicológicas, se utilizó un modelo de regresión logística de poisson y un modelo de regresión lineal simple, que buscó establecer si los marcadores genéticos se relacionan con el desempeño en las pruebas.

Aspectos Éticos

Este estudio cumplió con los requisitos plasmados en la Resolución N° 8430 de 1993, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, y la investigación en seres humanos que se plantea en el título II, así mismo, se rige por el precepto de la ley 1090 de 2006, la cual reglamenta el ejercicio de la profesión de Psicología, dicta el Código Deontológico y Bioético y otras disposiciones.

Siendo el ser humano sujeto de estudio, prevaleció el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar. Se resguardó la seguridad de los beneficiarios y se expresaron claramente los riesgos mínimos. Contó con el consentimiento informado por escrito (**ver anexo 1**) del sujeto de investigación o su representante legal.

Se llevó a cabo cuando se obtuvo la autorización del representante legal de la institución investigadora (aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional de Colombia, (**ver anexo 4**) y de la institución donde se realizó la investigación (Asociación Colombiana de personas con Esquizofrenia y sus Familiares *ACPEF* (**ver anexo 5**), la Unidad de Servicios de Salud Santa Clara de la Subred Integrada de Servicios

de Salud Centro Oriente E.S.E. (**ver anexo 6**), y de los demás participantes que actuaron como controles.

La privacidad del individuo fue una prioridad, por lo tanto, las evaluaciones neuropsicológicas y las muestras de sangre fueron codificadas para mantener el anonimato y almacenadas en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia.

La clasificación es de riesgo mínimo, ya que empleó el registro de datos a través de pruebas de desempeño cognitivo, en las que no se manipuló la conducta del sujeto, y se extrajo sangre por punción venosa en adultos con buena salud física y en una sola oportunidad. Las molestias fueron mínimas al momento de obtener la muestra de sangre, sin embargo, se tomaron las medidas respectivas para prevenir infecciones y no se presentó la necesidad de brindar los primeros auxilios, ni remitir a un servicio médico. No se presentó ningún riesgo o daño para la salud de los participantes, ni tampoco se reportó ninguna suspensión por parte de los sujetos de la investigación.

Cabe resaltar los deberes que tuve como Psicóloga con las personas objeto de mi investigación. Fui responsable de los procedimientos de intervención que utilicé, los cuales quedaron registrados en la historia clínica, ficha técnica y archivo profesional con su debido soporte y sustentación; no practiqué ninguna intervención sin consentimiento autorizado del usuario, y comuniqué a los participantes los objetivos del estudio y su debido sustento para realizar la investigación, así como, los riesgos, los efectos favorables y adversos que pudieron ocurrir.

La propiedad intelectual y las publicaciones son dominio de los investigadores, son los únicos responsables de los temas de estudio, la metodología usada en la investigación y los materiales empleados en la misma, del análisis de sus conclusiones y resultados, así como de su divulgación y pautas para su correcta utilización. Los aspectos relacionados con la titularidad y explotación de los resultados a que dieron lugar el estudio, se sometieron a lo establecido en la normativa aplicable de la Universidad Nacional de Colombia, con el merecido reconocimiento a la Asociación Colombiana de personas con Esquizofrenia y sus Familiares (ACPEF) y la Unidad de Servicios de Salud Santa Clara de la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E. por su participación, sin perjuicio del acuerdo pactado por las partes involucradas.

Flujograma de Actividades.

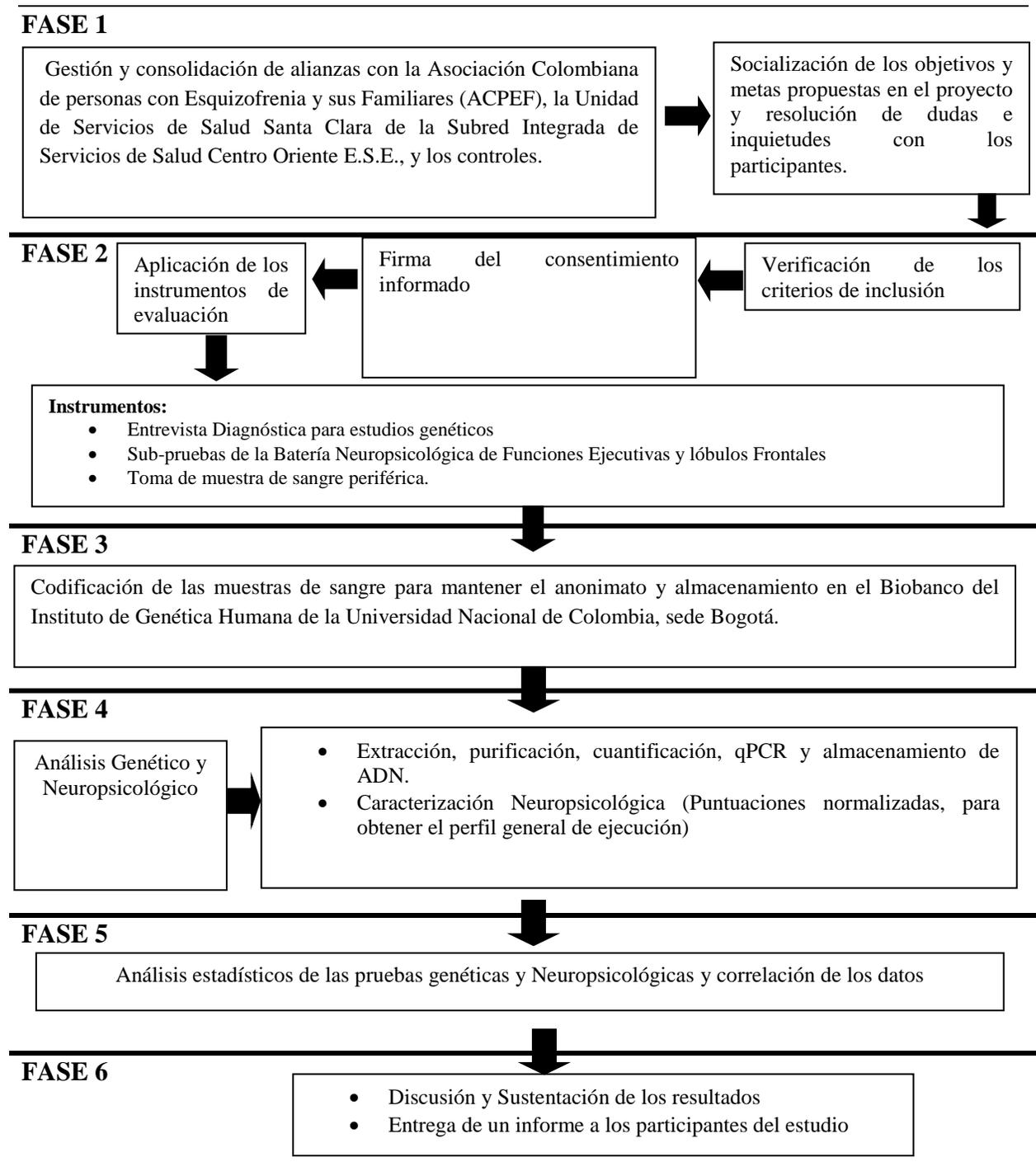


Figura 8. Actividades a desarrollar durante la investigación

Resultados

La investigación contó con una muestra de 60 participantes distribuidos en 30 casos y 30 controles. Todos los participantes cumplieron con los criterios de inclusión de la investigación y se distribuyeron por sexo y edad presentando las siguientes características (ver tabla 8).

Tabla 8. Características generales de la muestra

| Grupo | Sexo | | | | Edad | | | | | |
|---------|-----------|------|----------|------|-----------|------|-------|----------|------|-------|
| | Masculino | | Femenino | | Masculino | | | Femenino | | |
| | N | % | N | % | Min | Máx. | Media | Mín. | Máx. | Media |
| Casos | 16 | 53,3 | 14 | 46,6 | 22 | 70 | 38 | 21 | 55 | 37 |
| Control | 16 | 53,3 | 14 | 46,6 | 23 | 71 | 37 | 21 | 55 | 37 |

Al grupo de casos se les aplicó la entrevista diagnóstica de estudios genéticos teniendo en cuenta, la historia clínica incluido el genograma, el Mini-Mental modificado, la revisión general de alteraciones psiquiátricas, la escala de evaluación global (Global Assessment Scale - GAS), la escala para la evaluación de síntomas negativos (SANS) y la escala para evaluación de síntomas positivos (SAPS). Por otro lado, los controles contaron con la historia clínica incluido el genograma, el Minimental modificado y el cuestionario de Síntomas para Adultos (SRQ).

Tabla 9. Variables sociodemográficas de la muestra

| Variable | | Casos | | Control | |
|-----------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|
| | | N | % | N | % |
| Departamento de Nacimiento | Cundinamarca | 24 | 80,0 | 22 | 73,2 |
| | Atlántico | 1 | 3,3 | - | - |
| | Bolívar | - | - | 1 | 3,3 |
| | Caldas | 1 | 3,3 | 1 | 3,3 |
| | Huila | - | - | 3 | 10,0 |
| | Nariño | 2 | 6,6 | - | - |
| | Tolima | - | - | 1 | 3,3 |
| | Valle del cauca | - | - | 1 | 3,3 |
| | Antioquia | - | - | 1 | 3,3 |
| | No refiere | 2 | 6,6 | - | - |
| | | N | % | N | % |
| Hijo Natural o adoptivo | Biológico | 29 | 96,6 | 29 | 96,6 |
| | Adoptivo | 1 | 3,3 | 1 | 3,3 |
| | | N | % | N | % |

| | | | | | |
|-------------------------|---------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Escolaridad | Secundaria Incompleta | 6 | 20,0 | 2 | 6,6 |
| | Secundaria Completa | 13 | 43,2 | 11 | 36,6 |
| | Técnico | 6 | 20,0 | 3 | 10,0 |
| | Profesional | 2 | 6,6 | 10 | 33,2 |
| | Postgrado | 3 | 10,0 | 4 | 13,2 |
| | | N | % | N | % |
| Ocupación actual | Desempleado | 17 | 57,6 | 2 | 6,6 |
| | Estudiante | - | - | 8 | 26,6 |
| | Ama de casa | 2 | 6,6 | 1 | 3,2 |
| | Atención al público | 3 | 10,0 | 1 | 3,2 |
| | Servicios generales | 3 | 10,0 | 2 | 6,6 |
| | Servicios administrativos | 1 | 3,2 | 3 | 10,0 |
| | Servicios técnicos | 3 | 10,0 | 3 | 10,0 |
| | Servicios profesionales | 1 | 3,2 | 10 | 32,4 |

En la tabla 9, se describen las características sociodemográficas de la muestra. Se encontró que la mayoría de los participantes de los dos grupos, casos (80,0%) y controles (73,2%) provienen del departamento de Cundinamarca. Solo dos participantes se identificaron como hijos adoptivos. El participante del grupo caso fue adoptado por una familia extranjera y no tenía conocimiento sobre los antecedentes médicos de su familia biológica, mientras que, el otro participante fue adoptado por una tía biológica y estaba al tanto de los antecedentes médicos de su familia.

La mayoría de los participantes del grupo casos tienen educación básica secundaria culminada (43,2%) o estudios de educación superior, incluidos técnicos, profesionales o posgrados (36,6%), no obstante, un gran porcentaje de ellos se encuentran actualmente sin empleo (57,6%); refieren que desempeñan algunas labores domésticas o de acompañamiento a sus familiares en trámites o citas médicas. De igual manera, la mayoría de los controles tienen educación secundaria completa (36,6%) o son profesionales en diferentes áreas (33,2%) y se dedican a prestar servicios profesionales (32,4) o son estudiantes de tiempo completo (26,6%). En cuanto a la diferencia en años de estudio entre los casos y los controles se buscó que coincidieran entre los dos grupos de comparación de 4 y 9 años y de 10 a 24 años de escolaridad, quienes están en esos rangos, pueden ser comparados en el desempeño de las pruebas utilizadas.

Tabla 10. Consumo de medicamentos psiquiátricos.

| Variable | | Casos | | Control | |
|--|-------------------------------------|-------|------|---------|-----|
| | | N | % | N | % |
| Consumo de medicamentos psiquiátricos | Si | 26 | 86,6 | - | - |
| | No | 3 | 10,0 | 30 | 100 |
| | No sabe | 1 | 3,3 | - | - |
| Categorías medicamentos utilizados por los casos | | N | % | N | % |
| | Antipsicóticos | 24 | 92,3 | - | - |
| | Antidepresivos | 6 | 23,0 | - | - |
| | Benzodiacepinas | 10 | 38,4 | - | - |
| | Estabilizadores del estado de ánimo | 6 | 23,0 | - | - |

A los participantes se les preguntó si previamente habían asistido a consulta por problemas emocionales, o por la forma como se sentía o como actuaba, además, se indagó si se encontraban consumiendo algún medicamento psiquiátrico y la dosis recetada. El 100% del grupo control manifestó que no consumen o han consumido ningún medicamento psiquiátrico, mientras que, en el grupo casos el 86,6% refirió que sí toman algún medicamento psiquiátrico. De los participantes del grupo casos que respondieron si al consumo de medicamentos psiquiátricos, el 92,3% consume antipsicóticos, siendo los más comunes la Clozapina, Risperidona, Quetiapina, Aripripazol, Olanzapina y Haloperidol, utilizados comúnmente para el tratamiento de la esquizofrenia; el 38,4% consume benzodiacepinas como clonazepam y Lorazepam que tienen propiedades ansiolíticas, y anticonvulsionantes; el 23,0% tiene prescripción de antidepresivos como Sertralina, fluvoxamina y Trazodona que son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) utilizados para tratar la depresión, trastorno obsesivo compulsivo, entre otros y el 23,0% consumen estabilizadores del estado de ánimo como ácido valpróico y litio.

Tabla 11. Revisión general de alteraciones psiquiátricas en el grupo casos.

| Variable | | Casos | |
|--|--------------------|-------|------|
| | | N | % |
| Hospitalizaciones en una Unidad psiquiátrica | Si | 28 | 93,3 |
| | No | 2 | 6,6 |
| Número de veces que ha estado hospitalizado en una | Entre 1 y 5 veces | N | % |
| | Entre 6 y 10 veces | 19 | 67,8 |
| | | 6 | 21,4 |

| | | | |
|--|---|----|------|
| Unidad Psiquiátrica | Más de 10 veces | 3 | 10,7 |
| Edad al momento de la primera hospitalización psiquiátrica | 15 años o menos | 2 | 7,1 |
| | Entre 16 y 25 años | 20 | 71,4 |
| | Entre 26 y 35 años | 4 | 14,2 |
| | Más de 36 años | 2 | 7,1 |
| Patrón de síntomas psicóticos | Continuamente positivo | 13 | 43,3 |
| | Predominantemente negativo | 4 | 13,3 |
| | Predominantemente positivo que se convierte en predominantemente negativo | 6 | 20,0 |
| | Mezcla continua de síntomas positivos y negativos | 7 | 23,3 |
| Patrón de gravedad | Episódico | 2 | 6,6 |
| | Deterioro leve | 8 | 26,6 |
| | Deterioro moderado | 11 | 36,6 |
| | Deterioro grave | 9 | 30,0 |

En la tabla 11, se encuentra la revisión general de alteraciones psiquiátricas del grupo de casos. Se identificó que, el 93,3% de los participantes han estado hospitalizados en una unidad psiquiátrica y de ese porcentaje, el 71,4% tenía entre 16 y 25 años de edad al momento de la primera hospitalización.

En cuanto a los síntomas, el 43,3% de participantes del grupo casos tiene un patrón continuamente positivo, lo que sugiere que presentan la mayoría de los síntomas positivos cuando están enfermos, pero en los períodos de remisión, pueden tener síntomas negativos leves o estar relativamente asintomáticos; el 23,3% presenta una mezcla continua de síntomas positivos y negativos que se caracteriza por la presencia simultánea de psicosis activa continua y síntomas negativos, el 20,0% tiene un patrón predominantemente positivo que se convierte en predominantemente negativo, en el cual, se presentan algunos episodios de síntomas positivos, y posteriormente, permanece en un estado de déficit (síntomas negativos) por un período prolongado (i.e., dos o tres años); finalmente, el 13,3% presentan un patrón predominantemente negativo donde tiene períodos de psicosis leve con algunos delirios y alucinaciones, pero las características predominantes durante la mayor parte de su enfermedad son síntomas negativos.

De igual manera, el 36,6% presentan un patrón de deterioro moderado, en el que pueden experimentar ocasionalmente alguna resolución de los síntomas, pero su curso general es hacia abajo culminado en un grado relativamente importante de discapacidad social y ocupacional; el 30,0% presentan un deterioro grave, donde el trastorno se ha vuelto crónico, resultando en una incapacidad para

mantener un empleo y establecer relaciones sociales; el 26,6% muestran un patrón de deterioro leve, en el cual los períodos de enfermedad se presentan pero también hay períodos extensos cercanos a la normalidad, con alguna capacidad para trabajar y un funcionamiento social casi normal o normal; y solo el 6,6% presentan un patrón episódico, donde los síntomas del trastorno están intercalados por períodos de salud o cercanos a la normalidad.

Análisis Neuropsicológico.

Ambos grupos (casos y controles) contaron con la aplicación de las pruebas neuropsicológicas, cada prueba contiene sub-puntajes para evaluar los endofenotipos asociados al desempeño de las funciones ejecutivas. En memoria de trabajo se utilizaron las pruebas de señalamiento autodirigido (se tomaron en cuenta los puntajes de aciertos, perseveraciones y tiempo) y ordenamiento alfabético de palabras, (los puntajes seleccionados corresponden al número de ensayos requeridos para completar la tarea). Para evaluar la flexibilidad cognitiva se utilizó la prueba clasificación de cartas (los puntajes seleccionados fueron aciertos, perseveraciones y tiempo). En cuanto al control inhibitorio se utilizó el Stroop forma A y B (los puntajes seleccionados hacen referencia a aciertos, tiempo y errores tipo Stroop) y finalmente, para el proceso de toma de decisiones se utilizó el juego de cartas (los puntajes seleccionados fueron puntos de castigo total, puntos ganados total y porcentaje de cartas de riesgo)

A los datos se les realizaron las pruebas de normalidad antes de hacer comparaciones o correlaciones, si los datos cumplían los criterios de normalidad se utilizaron estadísticos paramétricos y si no llenaban este requisito, se utilizaban pruebas no paramétricas. Es importante recordar que las estimaciones a partir de pruebas no paramétricas no son concluyentes y deben ser tenidas en cuenta como tendencias. La comparación de los datos se realizó a partir de la prueba Kruskal wallis que es un método no paramétrico para probar si un grupo de datos proviene de la misma población y la prueba Shapiro–Wilk que se utiliza para contrastar la normalidad de un conjunto de datos (ver tabla 12).

Tabla 12. Prueba Kruskal wallis y Shapiro–Wilk para el análisis neuropsicológico.

| Prueba utilizada | Puntajes | Prueba estadística | |
|--|--------------------------------|-------------------------|--------------|
| | | Kruskal wallis p- value | |
| Señalamiento autodirigido | Aciertos | 0,000032* | |
| | Perseveraciones | 0,93 | |
| | Tiempo | 0,2009 | |
| | | Shapiro–Wilk p- value | |
| Ordenamiento alfabético de palabras | Lista 1 | Número de ensayos | 0,2408 |
| | | Intrusiones | 0,99 |
| | Lista 2 | Número de ensayos | 0,0000067* |
| | | Intrusiones | 0.0063* |
| | Lista 3 | Número de ensayos | 0,000000203* |
| | | Intrusiones | 0.00034* |
| | | Shapiro–Wilk p- value | |
| Clasificación de cartas | Aciertos | 0,0000068* | |
| | Perseveraciones | 0.000032* | |
| | Tiempo | 0,003118* | |
| | | Kruskal wallis p- value | |
| Stroop Forma A | Aciertos | 0,00006* | |
| | Tiempo | 0,00025* | |
| | Errores tipo Stroop | 0,000000097* | |
| Stroop Forma B | Aciertos | 0.000000097* | |
| | Tiempo | 0,0000012* | |
| | Errores tipo Stroop | 0,0000000209* | |
| | | Kruskal wallis p- value | |
| Juego de cartas | Puntos de castigo | 0,005* | |
| | Puntos ganados | 0,000029* | |
| | Porcentaje de cartas de riesgo | 0,0000118* | |

El * representa los valores con una significancia ≤ 0.05

En las pruebas de señalamiento autodirigido y ordenamiento alfabético de palabras que evalúan Memoria de Trabajo, se encontró diferencias estadísticamente significativas en el número de aciertos ($p= 0,000032$); y en la lista 2 y 3 con respecto al número de ensayos ($p=0,0000067$ -lista 2; $p=0,000000203$ - lista 3) e intrusiones ($p=0.0063$ -lista 2; $p=0.00034$ -lista 3), teniendo mejor desempeño en número de ensayos e intrusiones los controles en comparación con los casos. En las pruebas de señalamiento autodirigido en perseveraciones y tiempo y en el ordenamiento alfabético de palabras en la lista 1 con respecto al número de ensayos e intrusiones no se alcanzaron niveles de significancia para establecer diferencias entre los casos y los controles.

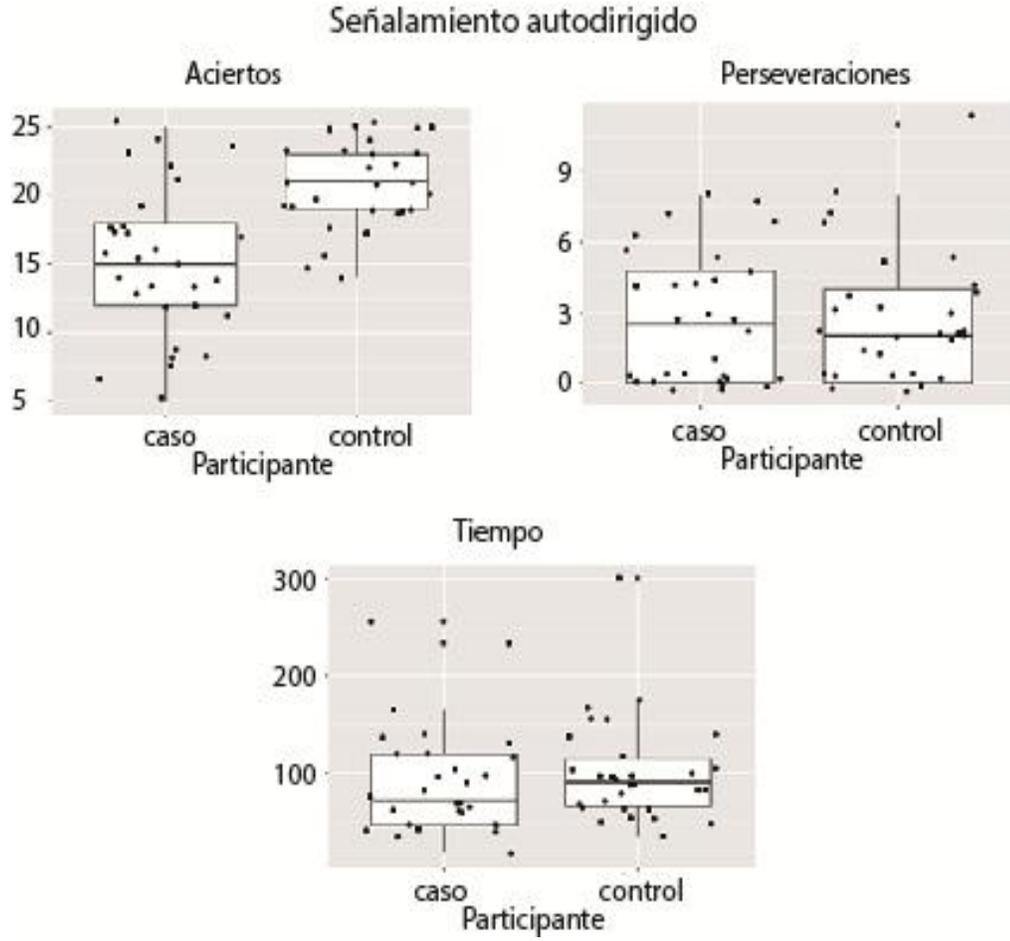


Figura 9. Cajas y bigotes prueba señalamiento autodirigido.

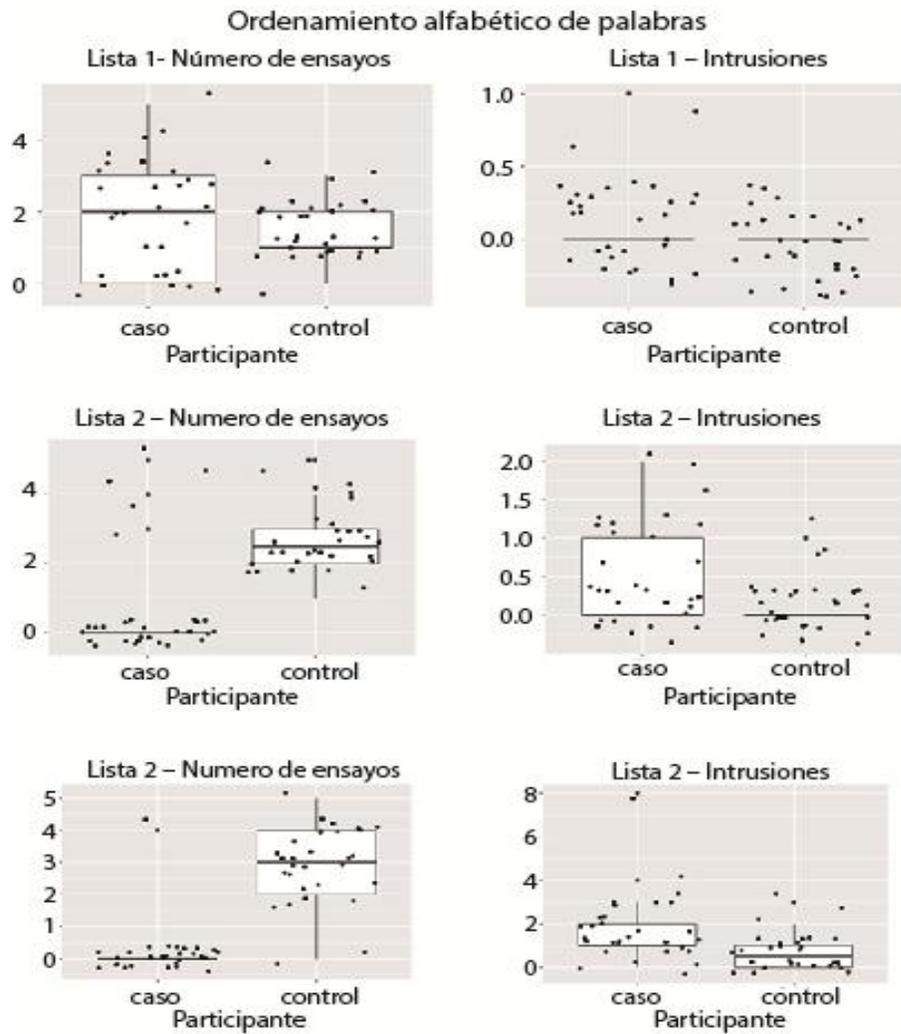


Figura 10. Cajas y bigotes prueba ordenamiento alfabético de palabras

En la prueba de clasificación de cartas, que evalúa flexibilidad cognitiva, se encontró diferencias estadísticamente significativas en aciertos ($p=0,0000068$), perseveraciones ($p=0,000032$) y tiempo ($p=0,003118$); teniendo mejor desempeño los controles en comparación con los casos.

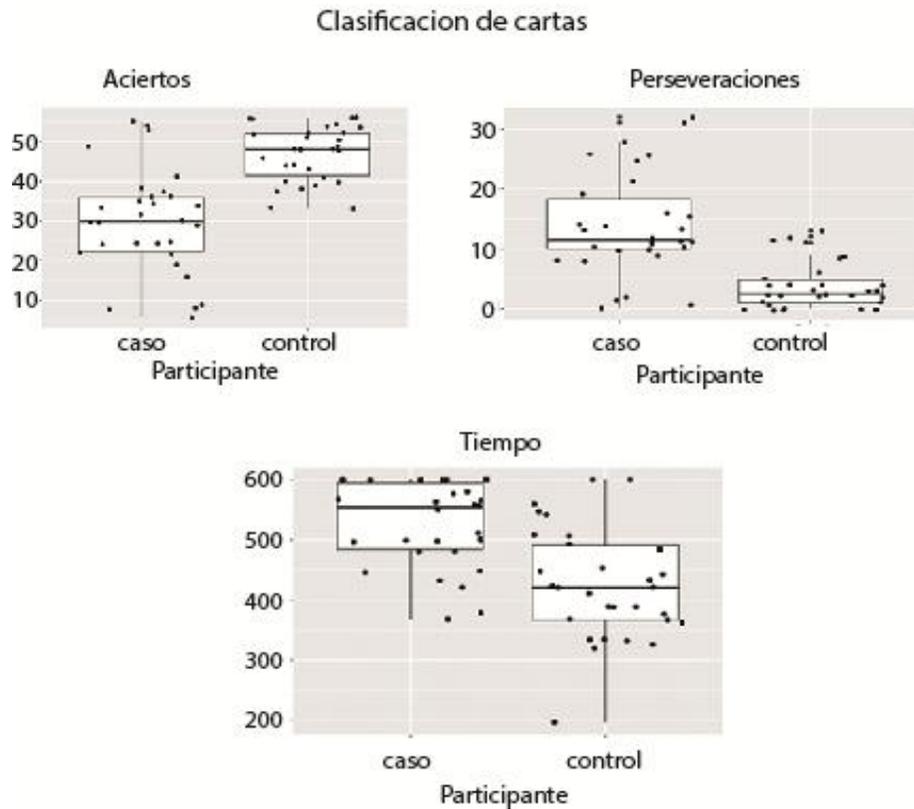


Figura 11. Cajas y bigotes prueba calificación de cartas.

En la prueba Stroop- A y B, que evalúa la capacidad para inhibir respuestas automáticas, se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles en aciertos ($p=0,00006$ -Forma-A; $p=0.000000097$ -Forma-B), errores tipo stroop ($p=0,000000097$ Forma-A; $p=0,000000209$ Forma-B) y tiempo ($p=0,00025$ Forma-A; $p=0,0000012$ Forma-B). El desempeño fue significativamente mejor en los controles, teniendo más aciertos, menos errores y ejecutando la tarea en menos tiempo en comparación con los casos.

Stroop Forma A-B

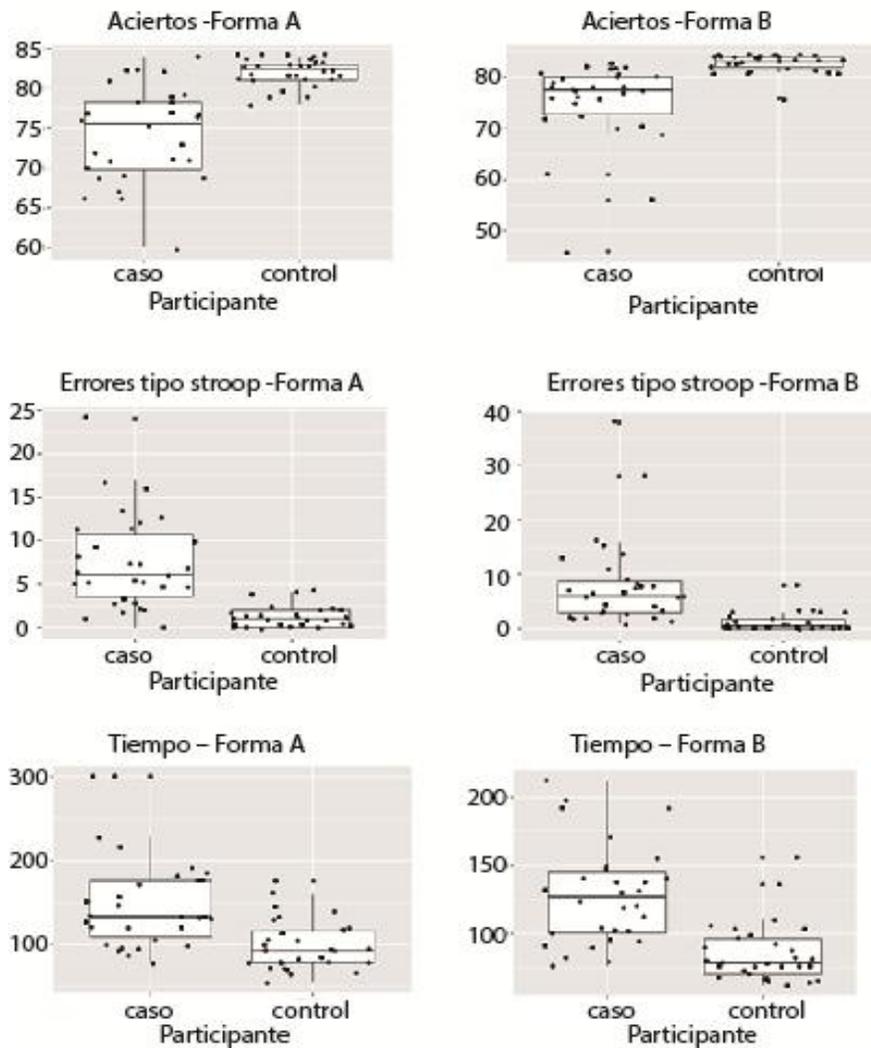


Figura 12. Cajas y bigotes prueba Stroop A-B

En la prueba juego de cartas que evalúa toma de decisiones basadas en la relación riesgo beneficio, se encontró diferencias significativas en puntos ganados ($p=0,000029$) puntos de castigo ($p=0,005$), y porcentaje de cartas de riesgo ($p=0,0000118$). En este sentido, el grupo casos obtuvo menos puntos, mayor número de cartas de castigo y adquirió mayor porcentaje de cartas de riesgo (4 y 5)

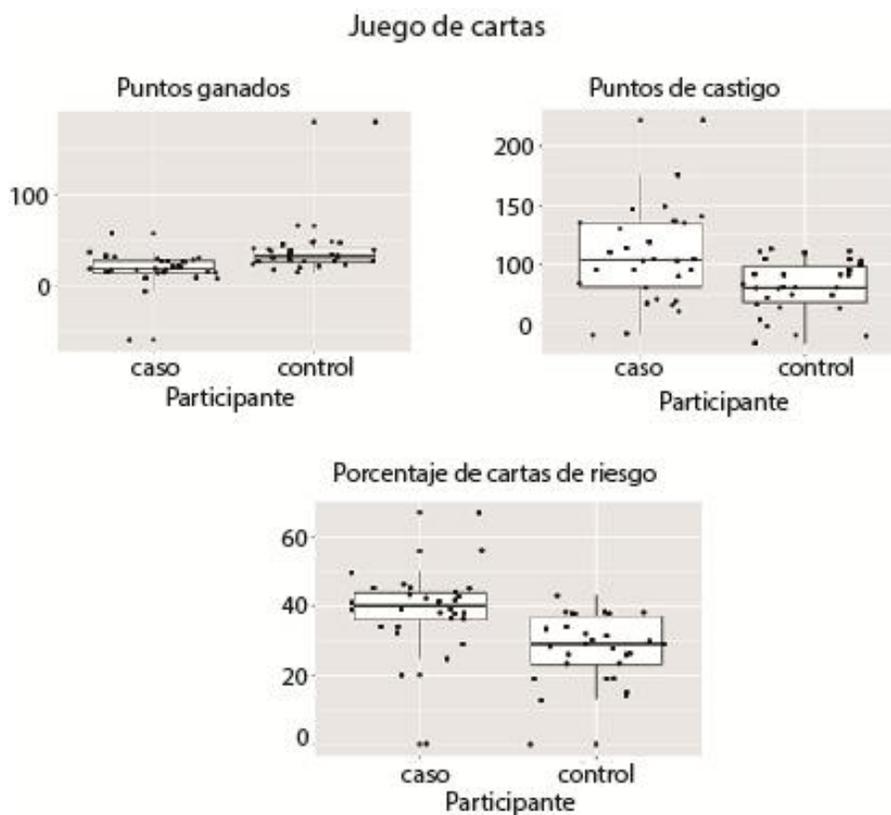


Figura 13. Cajas y bigotes prueba juego de cartas.

Análisis genético

Lo primero que se identificó fue la distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas de los cuatro SNPs entre los dos grupos de casos y control.

Tabla 13. Distribución de los genotipos en los 4 SNPs.

| SNPs | Genotipo | Todos los participantes | | Casos | | Control | |
|-----------|----------|-------------------------|------|-------|------|---------|------|
| | | N | % | N | % | N | % |
| rs4680 | GG | 26 | 43,3 | 14 | 46,6 | 12 | 40,0 |
| | GA | 26 | 43,3 | 11 | 36,6 | 15 | 50,0 |
| | AA | 8 | 13,3 | 5 | 16,6 | 3 | 10,0 |
| rs6465084 | AA | 42 | 70,0 | 21 | 70,0 | 21 | 70,0 |
| | AG | 17 | 28,3 | 9 | 30,0 | 8 | 26,6 |
| | GG | 1 | 1,66 | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 |
| rs3131296 | | | | N | % | N | % |

| | | | | | | | |
|------------------|-----------|----|------|----------|----------|----------|----------|
| | CC | 55 | 91,6 | 28 | 93,3 | 27 | 90,0 |
| | CT | 5 | 8,3 | 2 | 6,6 | 3 | 10 |
| | TT | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | | | | N | % | N | % |
| rs2007044 | AA | 21 | 35,0 | 14 | 46,6 | 7 | 23,3 |
| | AG | 28 | 46,6 | 10 | 33,3 | 18 | 60,0 |
| | GG | 11 | 18,3 | 6 | 20,0 | 5 | 16,6 |

En la tabla 13, se observa la distribución de los genotipos. Para el polimorfismo rs4680 el genotipo con mayor porcentaje para el grupo de casos es el homocigoto GG (46,6), seguido por el heterocigoto GA (36,6); mientras que, para el grupo control el genotipo que tiene mayor frecuencia es el heterocigoto GA (50,0), continuando con el homocigoto GG (40,0). Para el rs6465084 el genotipo predominante en ambos grupos es el homocigoto AA (casos=70,0 vs controles=70,0). De igual manera, para el rs3131296 el genotipo predominante en ambos grupos es el homocigoto CC (casos=93,3 vs controles=90,0). Por otro lado, el rs2007044 tiene como genotipo predominante para los casos el homocigoto AA (46,6), seguido por el heterocigoto AG (33,3), y en los controles el genotipo con mayor porcentaje es el heterocigoto AG (60,0), seguido por el homocigoto AA (23,3).

Tabla 14. Distribución de los alelos en los 4 SNPs.

| SNPs | Alelo | Todos los participantes | | Casos | | Control | |
|------------------|----------|-------------------------|-------|-------|------|---------|------|
| | | N | % | N | % | N | % |
| rs4680 | G | 78 | 65,0 | 39 | 65,0 | 39 | 65,0 |
| | A | 42 | 35,0 | 21 | 35,0 | 21 | 35,0 |
| rs6465084 | A | 101 | 84,1 | 51 | 85,0 | 50 | 83,3 |
| | G | 19 | 15,8 | 9 | 15,0 | 10 | 16,6 |
| rs3131296 | C | 115 | 95,8 | 58 | 96,6 | 57 | 95,0 |
| | T | 5 | 4,16 | 2 | 3,3 | 3 | 5,0 |
| rs2007044 | A | 70 | 58,3 | 38 | 63,3 | 32 | 53,3 |
| | G | 50 | 41,66 | 22 | 36,6 | 28 | 46,6 |

Como se observa en la tabla 14, ambos grupos, casos y controles, presentan un mayor porcentaje de los alelos ancestrales. Para el rs4680, el alelo de mayor frecuencia es el G (Casos= 65,0 vs Controles=65,0). El rs6465084 muestra que el alelo de mayor frecuencia es el A (Casos= 85,0 vs Controles=83,3). El rs3131296 muestra que el alelo de mayor frecuencia es el C (Casos= 96,6 vs Controles=95,0). Y finalmente, el rs2007044 muestra que el alelo de mayor frecuencia es el A (Casos= 63,3 vs Controles=53,3).

En la tabla 15, se encuentra la comparación de las frecuencias alélicas y genotípicas de los casos y controles con 9 poblaciones reportadas en la base de datos de ensembl.org. Las poblaciones de comparación fueron: All (todas las poblaciones), AFR (African), AMR (Americanos), CLM (Colombia, Medellín), MXL (Mexican ancestry in Los Angeles, California), PEL (Perú), PUR (Puerto rico), EAS (East Asian), EUR (Europa). Los datos en color verde muestran la similitud de la frecuencia genotípica de los resultados de la presente investigación con otras poblaciones y los datos en color azul muestran la similitud de la frecuencia alélica.

Tabla 15. Comparaciones de las frecuencias alélicas y genotípicas con otras poblaciones.

| rs4680 | Resul | All | AFR | AMR | CML | MXL | PEL | PUR | EAS | EUR |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| GG | 0,430 | 0,413 | 0,526 | 0,369 | 0,394 | 0,344 | 0,376 | 0,356 | 0,524 | 0,264 |
| GA | 0,430 | 0,436 | 0,386 | 0,507 | 0,489 | 0,516 | 0,541 | 0,490 | 0,393 | 0,471 |
| AA | 0,130 | 0,151 | 0,088 | 0,124 | 0,117 | 0,141 | 0,082 | 0,154 | 0,083 | 0,264 |
| G | 0,650 | 0,631 | 0,719 | 0,622 | 0,638 | 0,602 | 0,647 | 0,601 | 0,720 | 0,500 |
| A | 0,350 | 0,369 | 0,281 | 0,378 | 0,362 | 0,398 | 0,353 | 0,399 | 0,280 | 0,500 |
| rs6465084 | Resul | All | AFR | AMR | CML | MXL | PEL | PUR | EAS | EUR |
| AA | 0,700 | 0,601 | 0,478 | 0,692 | 0,670 | 0,688 | 0,788 | 0,635 | 0,746 | 0,531 |
| AG | 0,283 | 0,347 | 0,433 | 0,280 | 0,298 | 0,312 | 0,212 | 0,298 | 0,230 | 0,425 |
| GG | 0,016 | 0,052 | 0,089 | 0,029 | 0,032 | 0,00 | 0,00 | 0,067 | 0,024 | 0,044 |
| A | 0,841 | 0,775 | 0,694 | 0,831 | 0,819 | 0,844 | 0,894 | 0,784 | 0,861 | 0,744 |
| G | 0,158 | 0,225 | 0,306 | 0,169 | 0,181 | 0,156 | 0,106 | 0,216 | 0,139 | 0,256 |
| rs3131296 | Resul | All | AFR | AMR | CML | MXL | PEL | PUR | EAS | EUR |
| CC | 0,916 | 0,853 | 0,817 | 0,911 | 0,936 | 0,875 | 0,953 | 0,875 | 0,944 | 0,797 |

| | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| CT | 0,083 | 0,138 | 0,168 | 0,084 | 0,053 | 0,125 | 0,035 | 0,125 | 0,050 | 0,199 |
| TT | 0,00 | 0,010 | 0,015 | 0,006 | 0,011 | 0,00 | 0,012 | 0,00 | 0,006 | 0,004 |
| C | 0,958 | 0,922 | 0,901 | 0,952 | 0,963 | 0,938 | 0,971 | 0,938 | 0,969 | 0,897 |
| T | 0,0416 | 0,099 | 0,099 | 0,048 | 0,037 | 0,062 | 0,029 | 0,062 | 0,031 | 0,103 |
| rs2007044 | Resul | All | AFR | AMR | CML | MXL | PEL | PUR | EAS | EUR |
| AA | 0,350 | 0,290 | 0,027 | 0,303 | 0,255 | 0,328 | 0,153 | 0,452 | 0,448 | 0,394 |
| AG | 0,466 | 0,427 | 0,289 | 0,499 | 0,553 | 0,422 | 0,624 | 0,394 | 0,448 | 0,481 |
| GG | 0,183 | 0,283 | 0,684 | 0,199 | 0,191 | 0,250 | 0,224 | 0,154 | 0,103 | 0,125 |
| A | 0,583 | 0,504 | 0,172 | 0,552 | 0,532 | 0,539 | 0,465 | 0,649 | 0,673 | 0,634 |
| G | 0,416 | 0,496 | 0,828 | 0,488 | 0,468 | 0,461 | 0,535 | 0,351 | 0,327 | 0,366 |

Los datos en color verde muestran la similitud de la frecuencia genotípica de los resultados de la presente investigación con otras poblaciones y los datos en color azul muestran la similitud de la frecuencia alélica.

Equilibrio de Hardy-Weinberg

Se obtuvieron frecuencias a partir de los genotipos observados y se encontró que la población estudiada esta en Equilibrio Hardy-Weinberg ya que ningún valor del Chi-squared test p value está es igual o inferior a (ver tabla 16).

Tabla 16. Equilibrio de Hardy – Weinberg para los grupos caso y control

| rs4680 | Casos | | Controles | |
|----------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| | Observados | Esperados | Observados | Esperados |
| GG | 14 | 12,7 | 12 | 12,7 |
| GA | 11 | 13,7 | 15 | 13,7 |
| AA | 5 | 3,7 | 3 | 3,7 |
| p value | 0,287626 | | 0,588023 | |
| rs6465084 | Observados | Esperados | Observados | Esperados |
| AA | 21 | 21,7 | 21 | 20,8 |

| | | | | |
|------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| AG | 9 | 7,7 | 8 | 8,3 |
| GG | 0 | 0,7 | 1 | 0,8 |
| p value | 0,333759 | | 0,826581 | |
| rs3131296 | Observados | Esperados | Observados | Esperados |
| CC | 28 | 28 | 27 | 27,1 |
| CT | 2 | 1,9 | 3 | 2,9 |
| TT | 0 | 0,0 | 0 | 0,1 |
| p value | 0,850195 | | 0,773136 | |
| rs2007044 | Observados | Esperados | Observados | Esperados |
| AA | 14 | 12 | 7 | 8,5 |
| AG | 10 | 13,9 | 18 | 14,9 |
| GG | 6 | 4 | 5 | 6,5 |
| p value | 0,122056 | | 0,260679 | |

Valores con una significancia ≤ 0.05 .

Después de haber analizado el equilibrio de los genotipos, se puso a prueba la asociación mediante chi-cuadrado entre tener cierto alelo y tener el diagnóstico de esquizofrenia, teniendo en cuenta un nivel de confianza de 95%

Tabla 17. Asociación entre el alelo y el diagnóstico de esquizofrenia

| SNPs | Alelo asociado | p-value | OR | IC (95%) |
|-----------|----------------|---------|------|-------------------------|
| rs4680 | A | 1 | 1 | (0.4412427- 2.2663262) |
| rs6465084 | G | 1 | 1,13 | (0.377421 - 3.443433) |
| rs3131296 | T | 1 | 1,52 | (0.1676979 -18.8392309) |
| rs2007044 | A | 0,3545 | 1,50 | (0.6843673- 3.3477246) |

Valores con una significancia ≤ 0.05

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre ninguno de los alelos y el diagnóstico de esquizofrenia en la muestra analizada. De igual manera, se analizó si los genotipos representaban un factor de riesgo para la enfermedad. Para el SNPs rs4680 no se encuentra una asociación entre el genotipo asociado al paciente (AA/GA) y el diagnóstico ($p=0,5301$). Para el SNPs rs6465084 no se encuentra una asociación entre el genotipo asociado al paciente (GG/GA) y el diagnóstico ($p=0,5819$). Para el SNPs rs3131296 no se encuentra una asociación entre el genotipo asociado al paciente (TT/TC) y el diagnóstico ($p=1$). Para el SNPs rs2007044 no se encuentra una asociación entre el genotipo asociado al paciente (AA/GA) y el diagnóstico ($p= .094896$).

Asociación genética con los resultados neuropsicológicos

Al obtener que los grupos de casos y controles no diferían a nivel genético para los 4 polimorfismos escogidos, se realizó un análisis en el que se asumieron los diferentes alelos como categorías a las que pertenecían los sujetos, sin discriminar entre grupos (casos –controles), en total fueron 60 participantes. Para realizar la asociación se priorizaron las pruebas neuropsicológicas que a nivel estadístico tuvieron resultados significativos. El análisis se realizó mediante un modelo de regresión de Poisson, que es un tipo de modelo lineal generalizado en el que la variable de respuesta tiene una distribución de Poisson y el logaritmo de su valor esperado puede ser modelado por una combinación lineal de parámetros desconocidos, es decir, el logaritmo es la función de enlace canónica. Se usa para modelar datos de conteo.

Tabla 18. Asociación de los alelos con Pruebas que evalúan Memoria de Trabajo.

| Prueba | SNPs | Alelo | Valor Esperado | p-value |
|---|------------------|--------------|-----------------------|----------------|
| Señalamiento autodirigido Aciertos | rs4680 | A | 17,3 | 0,197 |
| | | G | 18,3 | |
| | rs6465084 | A | 18,0 | 0,936 |
| | | G | 17,9 | |
| | rs3131296 | C | 18,0 | 0,680 |
| | | T | 17,2 | |
| | rs2007044 | A | 18,3 | 0,308 |
| | | G | 17,5 | |
| Ordenamiento alfabético de palabras - Número de ensayos –lista 2 | rs4680 | A | 1,7 | 0,872 |
| | | G | 1,7 | |
| | rs6465084 | A | 1,7 | 0,792 |
| | | G | 1,8 | |
| | rs3131296 | C | 1,7 | 0,236 |
| | | T | 2,4 | |
| | rs2007044 | A | 1,7 | 0,906 |
| | | G | 1,7 | |
| Ordenamiento alfabético de palabras - Número de ensayos –lista 3 | rs4680 | A | 1,5 | 0,829 |
| | | G | 1,6 | |
| | rs6465084 | A | 1,5 | 0,861 |
| | | G | 1,6 | |
| | rs3131296 | C | 1,5 | 0,623 |
| | | T | 1,8 | |
| | rs2007044 | A | 1,5 | 0,517 |
| | | G | 1,6 | |

En rojo los valores con una significancia ≤ 0.05 y los alelos asociados.

No se encontró ninguna asociación entre ser portador de un determinado alelo y el desempeño en las pruebas neuropsicológicas que evalúan memoria de trabajo.

Tabla 19. Asociación de los genotipos con pruebas que evalúan la flexibilidad cognitiva

| Prueba | SNPs | Alelo | Valor Esperado | p_value |
|---|------------------|--------------|-----------------------|----------------|
| Clasificación de cartas – Aciertos | rs4680 | A | 38,0 | 0,602 |
| | | G | 38,7 | |
| | rs6465084 | A | 38,5 | 0,918 |
| | | G | 38,3 | |
| | rs3131296 | C | 38,5 | 0,593 |
| | | T | 37,0 | |
| | rs2007044 | A | 38,2 | 0,643 |
| | | G | 38,8 | |
| Clasificación de cartas – Perseveraciones | rs4680 | A | 9,5 | 0,084 |
| | | G | 8,5 | |
| | rs6465084 | A | 9,1 | 0,031* |
| | | G | 7,5 | |
| | rs3131296 | C | 9,0 | 0,198 |
| | | T | 7,2 | |
| | rs2007044 | A | 9,1 | 0,286 |
| | | G | 8,5 | |
| Clasificación de cartas – Tiempo | rs4680 | A | 503,3 | 0,019* |
| | | G | 460,5 | |
| | rs6465084 | A | 473,0 | 0,517 |
| | | G | 488,6 | |
| | rs3131296 | C | 476,5 | 0,570 |
| | | T | 451,6 | |
| | rs2007044 | A | 479,4 | 0,600 |
| | | G | 470,0 | |

El * representa los valores con una significancia ≤ 0.05 y los alelos asociados.

En la tabla 19, se puede observar que el alelo **A** de **rs6465084** ($p=0,031$) y el alelo **A** de **rs4680** ($p=0,019$), están asociados con mayor número de perseveraciones y mayor tiempo para realizar la prueba.

Tabla 20. Asociación de los genotipos con pruebas que evalúan el control inhibitorio

| Prueba | SNPs | Alelo | Valor Esperado | p_value |
|------------------------------------|------------------|--------------|-----------------------|----------------|
| Stroop Forma A Aciertos | rs4680 | A | 73,7 | 0,023* |
| | | G | 77,5 | |
| | rs6465084 | A | 76,3 | 0,719 |
| | | G | 75,5 | |
| | rs3131296 | C | 76,0 | 0,393 |
| | | T | 79,4 | |
| | rs2007044 | A | 75,2 | 0,166 |
| | | G | 77,4 | |
| Stroop Forma A Errores tipo Stroop | rs4680 | A | 4,9 | 0,026* |
| | | G | 4,0 | |
| | rs6465084 | A | 4,4 | 0,170 |
| | | G | 3,7 | |
| | rs3131296 | C | 4,3 | 0,159 |
| | | T | 3,0 | |
| | rs2007044 | A | 4,1 | 0,185 |
| | | G | 4,6 | |
| Stroop Forma A Tiempo | rs4680 | A | 140,3 | 0,008* |
| | | G | 114,2 | |
| | rs6465084 | A | 122,7 | 0,758 |
| | | G | 126,7 | |
| | rs3131296 | C | 123,9 | 0,552 |
| | | T | 109,8 | |
| | rs2007044 | A | 122,4 | 0,825 |
| | | G | 124,6 | |
| Stroop Forma B Aciertos | rs4680 | A | 77,9 | 0,352 |
| | | G | 79,5 | |
| | rs6465084 | A | 79,0 | 0,784 |
| | | G | 78,4 | |
| | rs3131296 | C | 78,8 | 0,346 |
| | | T | 82,6 | |
| | rs2007044 | A | 78,9 | 0,978 |
| | | G | 79,0 | |
| Stroop Forma B Errores tipo Stroop | rs4680 | A | 5,2 | 0,020* |
| | | G | 4,3 | |
| | rs6465084 | A | 4,4 | 0,045* |
| | | G | 5,5 | |
| | rs3131296 | C | 4,8 | 0,001* |
| | | T | 1,4 | |

| | | | | |
|-----------------------|------------------|----------|-------|--------|
| | rs2007044 | A | 4,5 | 0,381 |
| | | G | 4,8 | |
| Stroop Forma B Tiempo | rs4680 | A | 122,0 | 0,001* |
| | | G | 98,7 | |
| | rs6465084 | A | 106,5 | 0,783 |
| | | G | 109,1 | |
| | rs3131296 | C | 107,4 | 0,471 |
| | | T | 95,2 | |
| | rs2007044 | A | 106,3 | 0,846 |
| | | G | 107,7 | |

El * representa los valores con una significancia ≤ 0.05 y los alelos asociados.

En la tabla 20 se observa que, para el Stroop-A, el alelo **A** del **rs4680** está asociado con menor número de aciertos ($p=0,023$), mayor número de errores tipo Stroop ($p=0,026$) y mayor tiempo ($p=0,008$) al realizar la prueba, en general, se asocia el alelo con un peor desempeño de la tarea completa. En el Stroop-B, el alelo **A** del **rs4680** ($p=0,020$), el alelo **G** del **rs6465084** ($p=0,045$) y el alelo **C** del **rs3131296** ($p=0,001$), están asociados con mayor cantidad de errores tipo Stroop y finalmente el alelo **A** del **rs4680** está asociado con requerir mayor tiempo ($p=0,001$) para culminar la tarea.

Tabla 21. Asociación de los genotipos con pruebas que evalúan la toma de decisiones basada en la relación riesgo beneficio.

| Prueba | SNPs | Alelo | Valor Esperado | p_value | |
|--------------------------------|------------------------------------|---------------|----------------|---------|-------|
| Juego de cartas puntos ganados | rs4680 | A | 32,4 | 0,278 | |
| | | G | 27,0 | | |
| | rs6465084 | A | 27,1 | 0,094 | |
| | | G | 38,0 | | |
| | rs3131296 | C | 28,8 | 0,852 | |
| | | T | 31,0 | | |
| | rs2007044 | A | 29,1 | 0,902 | |
| | | G | 28,5 | | |
| | Juego de cartas –Puntos de castigo | rs4680 | A | 93,8 | 0,822 |
| | | | G | 94,2 | |
| rs6465084 | | A | 93,9 | 0,654 | |
| | | G | 94,9 | | |
| rs3131296 | | C | 94,4 | 0,030* | |
| | | T | 84,8 | | |
| rs2007044 | | A | 100,0 | 0,000* | |
| | | G | 85,7 | | |

| | | | | |
|--|------------------|---|------|-------|
| Juego de cartas –Porcentaje cartas de riesgo | rs4680 | A | 34,6 | 0,427 |
| | | G | 32,8 | |
| | rs6465084 | A | 33,4 | 0,976 |
| | | G | 33,5 | |
| | rs3131296 | C | 33,8 | 0,104 |
| | | T | 25,0 | |
| | rs2007044 | A | 34,2 | 0,408 |
| | | G | 32,3 | |

El * representa los valores con una significancia ≤ 0.05 y los alelos asociados.

En la tabla 21 se observa que, el alelo **C** del **rs3131296** ($p=0,030$) y el alelo **A** del **rs2007044**, ($p=0,000$) están asociados con adquirir más cartas que contienen puntos de castigo.

Análisis antecedentes familiares.

Para determinar si existían diferencias entre la presencia de antecedentes familiares (psiquiátricos, neurológicos u otros tipo de antecedentes por generación) se llevó a cabo un test de diferencia de proporciones a dos colas en una primera instancia y luego a una cola para aquellos que en el primer momento resultaron significativos. Para observar los genogramas del grupo casos puede remitirse al anexo 7.

Segunda generación.

Al analizar los antecedentes médicos reportados en los genogramas de la 2da generación (padres, hermanos e hijos) se encontró que la esquizofrenia y la depresión son las enfermedades más frecuentes en las familias, seguido por el consumo de sustancias psicoactivas (SPA) y el trastorno afectivo bipolar (TAB). En cuanto a las enfermedades neurológicas la epilepsia fue la más reportada en ambos grupos. Finalmente, en otros antecedentes, la hipertensión arterial (HTA) y el hipotiroidismo fue la más mencionada en el grupo de casos, mientras que en el grupo control la más frecuente fue el cáncer.

Tabla 22. Distribución de la frecuencia de las enfermedades psiquiátricas en la 2da generación.

| | Casos | Controles |
|-----------------------------------|--------------|------------------|
| Antecedentes psiquiátricos | <i>N</i> | <i>N</i> |
| Sin antecedentes | 18 | 30 |

| | | |
|----------------------------------|----------|----------|
| No tiene información | 3 | - |
| Esquizofrenia | 4 | - |
| Depresión | 4 | - |
| Consumo de SPA | 3 | - |
| TAB | 1 | - |
| Antecedentes neurológicos | <i>N</i> | <i>N</i> |
| Sin antecedentes | 25 | 24 |
| No tiene información | 3 | - |
| Epilepsia | 2 | 3 |
| Discapacidad Intelectual | 1 | - |
| Temblor distónico | 1 | - |
| Accidente cerebro vascular (ACV) | - | 1 |
| Parkinson | - | 1 |
| Otros antecedentes | <i>N</i> | <i>N</i> |
| Sin antecedentes | 6 | 14 |
| No tiene información | 3 | - |
| Hipertensión arterial (HTA) | 8 | 3 |
| Hipotiroidismo | 5 | 2 |
| Cáncer | 5 | 7 |
| Diabetes | 1 | 2 |

Tabla 23. Prueba de diferencia de proporciones 2da generación.

| | Psiquiátricos | Neurológicos | Otro tipo de antecedentes |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Casos vs controles | X-squared=10.59 p=0,0011* | X-squared=0,58 p=0,4475 | X-squared=1,76 p=0,184 |

El * representa los valores con una significancia ≤ 0.05

De igual manera, se halló que la proporción de personas que tiene antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica es mayor en los participantes del grupo casos en comparación con el grupo control, sin embargo, es necesario aclarar que la muestra del grupo control fue seleccionada por conveniencia y antes de aceptar participar en la investigación se les interrogó si tenían un diagnóstico de enfermedad mental o antecedentes familiares en primer grado de esquizofrenia. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en la proporción de personas con antecedentes de enfermedad neurológica u otro tipo de patología entre los grupos.

Primera generación.

Al observar los antecedentes médicos reportados en los genogramas de la 1ra generación (tíos, sobrinos, primos y abuelos) se encontró que en el grupo de casos, la esquizofrenia es la enfermedad psiquiátrica más frecuente en las familias, seguida por la depresión y por el consumo de sustancias

psicoactivas (SPA), en el grupo control, se observó tres reportes de consumo de sustancias psicoactivas y alcoholismo y una depresión posparto. En lo que refiere a las enfermedades neurológicas la demencia fue la enfermedad más frecuente en el grupo casos y epilepsia en el grupo control. Finalmente, en otros antecedentes, el cáncer fue la enfermedad más reportada por los participantes de ambos grupos.

Tabla 24. Distribución de la frecuencia de las enfermedades psiquiátricas en la 1ra generación

| | Casos | Controles |
|--|--------------|------------------|
| Antecedentes psiquiátricos | <i>N</i> | <i>N</i> |
| Sin antecedentes | 9 | 27 |
| No tiene información | 3 | - |
| Esquizofrenia | 9 | - |
| Depresión e intentos de suicidio | 8 | 1 |
| Consumo de SPA- incluido Alcoholismo | 5 | 3 |
| Problemas mentales sin especificar | 2 | - |
| TAB | 1 | - |
| Trastorno obsesivo compulsivo TOC | 1 | - |
| Antecedentes neurológicos | <i>N</i> | <i>N</i> |
| Sin antecedentes | 16 | 21 |
| No tiene información | 3 | - |
| Demencia | 6 | 3 |
| Epilepsia | 1 | 4 |
| Discapacidad Intelectual | 2 | 2 |
| Enfermedad del neurodesarrollo indeterminada | 1 | - |
| Parkinson | 2 | - |
| Otros antecedentes | <i>N</i> | <i>N</i> |
| Sin antecedentes | 8 | 5 |
| No tiene información | 1 | - |
| Cáncer | 13 | 14 |
| Hipertensión arterial (HTA) | 11 | 11 |
| Diabetes | 9 | 8 |
| Hipotiroidismo | 4 | 3 |
| ACV | - | 1 |
| Enfermedades pulmonares | - | 1 |

Tabla 25. Prueba de diferencia de proporciones 1ra generación.

| | Psiquiátricos | Neurológicos | Otro tipo de antecedentes |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Casos vs controles | X-squared= 16,48 p=0,00000 | X-squared=0,08 p= 0,7814 | X-squared= p= 0,1332 |

El * representa los valores con una significancia ≤ 0.05

Se encontró que la proporción de personas que tiene antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica es mayor en los participantes del grupo casos en comparación con el grupo control, sin embargo, el resultado no es confiable, ya que el grupo control fue seleccionado por conveniencia y se buscó que las personas no tuvieran antecedentes familiares de esquizofrenia. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en la proporción de personas con antecedentes de enfermedad neurológica u otro tipo de patología entre los grupos.

Discusión

La esquizofrenia es una enfermedad multifactorial compleja, caracterizada por un síndrome cognitivo y conductual heterogéneo. Las personas diagnosticadas con esta enfermedad corren el riesgo de complicaciones y efectos derivados de la psicosis, en particular los intentos de suicidio, abuso de sustancias, abandono de sus hogares, victimización por otros y la comisión de actos violentos (Douglas, Guy, & Hart; 2009). No obstante, después de un siglo de estudio, su etiología aún no está del todo dilucidada y su origen parece estar relacionado con alteraciones genéticas y ambientales durante el desarrollo del cerebro (Lieberman & First, 2018).

Adicional a los síntomas característicos como los delirios y las alucinaciones, el deterioro cognitivo es una particularidad clínica prominente y persistente en la esquizofrenia, con un alto impacto en la discapacidad de las personas que sufren la enfermedad. Se considera que el deterioro cognitivo es inducido por diversos factores genéticos, epigenéticos, del desarrollo y ambientales que interactúan entre sí. Estos factores generan cambios a nivel de las neuronas y la glía lo que produce alteraciones en las redes neuronales (Millan et al. 2012), dando como resultado una conexión aberrante en los nodos y una posible desconectividad de la red neuronal (Stephan et al. 2009).

En la última década, los estudios de asociación de todo el genoma o GWAS a gran escala han demostrado que proporciones sustanciales de la heredabilidad del déficit cognitivo y sintomatología clínica de la esquizofrenia, se explican por un componente poligénico que consiste en muchas variantes genéticas comunes con pequeños efectos (Ohi et al., 2018). Aunque el riesgo genético no sea proporcionalmente sustancial para describir el espectro de la enfermedad, el estudio de los pequeños efectos puede favorecer la comprensión individual de cada uno de los síntomas, desde un método inductivo, analizando una porción de un todo, iniciando de lo particular para llegar a lo general.

Teniendo en cuenta esta información, surgió el interés por estudiar la relación entre el déficit cognitivo y diversos polimorfismos asociados con la esquizofrenia. En la presente investigación todos los participantes del grupo casos tenían diagnóstico de esquizofrenia, realizado un médico psiquiatra y se encontraban en control permanente con el especialista. Se

analizaron diferentes procesos cognitivos que hacen parte de la CPF, para identificar diferencias entre los casos y sus respectivos controles, igualmente, se estudió la relación entre la presencia de los alelos de riesgo de los polimorfismos COMT (rs4680), GRM3 (rs6465084), NOTCH4 (rs3131296), CACNA1C (rs2007044) con la esquizofrenia y finalmente, la asociación entre los alelos y el desempeño cognitivo.

La valoración neuropsicológica comprendió el estudio de cuatro dominios cognitivos relacionados con la memoria de trabajo, el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva y la toma de decisiones basada en la relación riesgo-beneficio, todos estos procesos hacen parte de las funciones ejecutivas, las cuales, nos permiten controlar, regular y planear nuestra conducta; a través de ellas los seres humanos podemos desarrollar actividades independientes, propositivas y productivas (Lezak, 1995). Un daño o la afectación funcional de los lóbulos frontales tienen consecuencias muy heterogéneas e importantes en las conductas más complejas, desde alteraciones en la regulación de las emociones y la conducta social, hasta alteraciones en el pensamiento abstracto y la metacognición (Stuss & Levine, 2000).

Al realizar el análisis comparativo entre los dos grupos (casos vs control) por cada uno de los dominios cognitivos, se evidenció que el grupo casos tuvo un desempeño significativamente inferior en la mayoría de las pruebas y a medida que aumentaba la complejidad, para algunos participantes fue imposible terminar con éxito la tarea. Los resultados sugieren fallas en los procesos de análisis, selección e integración semántica, de igual manera, la búsqueda de estrategias cognitivas de solución de problemas no son adecuadas para un momento y contexto específico. Se evidenció mayor persistencia en una estrategia haciendo casi imposible desarticularse de ella, demostrando una rigidez mental que no permite la adaptación del comportamiento a situaciones novedosas o cambiantes. Finalmente, tienen poca regulación y control de las tendencias a generar respuestas impulsivas que buscan la gratificación momentánea sin considerar las pérdidas a mediano o largo plazo que puede conllevar este tipo de decisiones.

Con respecto al bajo rendimiento del grupo casos en las pruebas que evalúan memoria de trabajo, diversos estudios han demostrado que las personas con esquizofrenia tienen marcadas dificultades para manipular la información temporal (Glahn, et al., 2003; Barch, 2005; Park &

Gooding, 2014), este déficit puede ser el resultado de su incapacidad para cambiar y mantener la atención enfocada en el vínculo entre la información verbal y espacial y por lo tanto, no pueden crear representaciones unificadas (Grot, et al., 2017).

Huang, et al., (2019), evaluó la codificación, el mantenimiento y la recuperación de la información mediante una tarea de memoria de trabajo espacial; utilizaron personas con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar (TAB) e individuos sanos y realizaron los análisis mediante técnicas de neuroimagen para observar la activación de las regiones de la corteza cerebral. Los resultados más significativos, mostraron una marcada reducción de la actividad en la CPP encargada de transformar la información visual en instrucciones motoras, tanto en esquizofrenia como en TAB, además, una reducción adicional en la activación del estriado ventral derecho durante la codificación de la tarea de memoria de trabajo, específica del grupo de esquizofrenia.

En cuanto al control inhibitorio, el bajo desempeño del grupo casos coincide con el estudio de Ettinger, et al., (2018), donde evaluaron la inhibición de la respuesta y control de la interferencia en pacientes con esquizofrenia. Los resultados mostraron que los pacientes diferían de los controles al cometer más errores en la tarea Stroop y tener tiempos de respuesta más largo. Sin embargo, se ha sugerido que el rendimiento deficiente de la señal de parada de los pacientes no se debe a un déficit en el proceso inhibitorio en sí, sino a déficits sensoriales o atencionales asociados con el procesamiento de la señal de parada (Matzke, D et al., 2017), esto apunta a que se presenta una falla que conduce a una deficiencia en la activación de mecanismos de inhibición motora (Aron et al., 2014).

Al igual que en los procesos anteriores, el grupo casos tuvo un peor rendimiento en las pruebas de flexibilidad cognitiva, consecuente con el déficit de este proceso cognitivo en personas con esquizofrenia, Waltz J, (2017), propuso que los circuitos implicados son los responsables de llevar a cabo el comportamiento dirigido a la meta, incluidas las estructuras de control ejecutivo (que se activan para lograr la meta), las estructuras predeterminadas o las tareas negativas (que se desactivan mientras se lleva a cabo un comportamiento dirigido a objetivos), y estructuras de redes destacadas (que responden a eventos biológicamente importantes y desencadenan la activación y desactivación de las otras redes).

Estas estructuras están conformadas por subregiones de la CPF, como la CPFVM, encargada de inhibir una elección previamente reforzada (supresión de la actividad) y PFCMD encargada de superar la evitación de una elección previamente castigada (Greening et al., 2011). No obstante, aunque la disfunción frontoestriatal es común entre las personas con enfermedad psicótica, también es frecuente en muchas otras afecciones psiquiátricas y neurológicas como el trastorno obsesivo compulsivo (Robbins et al., 2012) y el trastorno depresivo mayor (Clark et al., 2009) caracterizadas, en cierta medida, por una rigidez excesiva en la selección de planes cognitivos y motores (Klanker et al., 2013), por lo tanto, al no ser exclusiva de la esquizofrenia se debe evaluar su relevancia como candidato a endofenotipo neuropsicológico.

Finalmente, el proceso cognitivo de toma de decisiones también arroja diferencias estadísticamente significativas. Este hallazgo ilustra cómo los pacientes ignoran los resultados a largo plazo y se centran en las altas ganancias inmediatas. Diversos investigadores han indicado que esta es una tarea cognitivamente exigente que requiere funciones cognitivas de alto nivel, como mantener las contingencias experimentales en memoria de trabajo (Bagneux et al., 2013; Demaree et al., 2010; Hawthorne y Pierce, 2015; Maia y McClelland, 2004; Stocco et al., 2009, como se citó en Betz, L, et al., 2019) y los factores motivacionales como la disposición a realizar un esfuerzo que dependen de la CPF (Barch et al., 2014). Esta toma de decisiones desadaptativas en pacientes con esquizofrenia, contribuye significativamente a varios déficits funcionales, como una mala adherencia al tratamiento, dificultades financieras y conflictos interpersonales (Fond et al., 2013).

El riesgo genético para la esquizofrenia está asociado con fallas en el inicio y el desempeño del control ejecutivo de la cognición y la acción en los circuitos neuronales que involucran la CPF y CPFDL. Es posible que, el control ejecutivo filtre selectivamente y suprima las respuestas de atención ascendentes a eventos y estímulos sobresalientes durante el desempeño de las tareas cognitivas y el deterioro de esta supresión podría dar lugar a una mayor tendencia a dirigir la atención a fenómenos aberrantes, con el correspondiente efecto facilitador en los procesos cognitivos patológicos resultantes (Marini, F, et al., 2016; Sakai, K., Rowe, J. B., & Passingham, R., 2002; como se citó en Sutcliffe, G., Harneit, A., Tost, H., & Meyer-Lindenberg, A., 2016).

El análisis genético no arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los alelos y genotipos de los polimorfismos con la esquizofrenia. Esta falta de asociación puede estar relacionada con el tamaño de la muestra, los criterios de selección de los participantes o el porcentaje de contribución de los polimorfismos analizados a la varianza de la enfermedad. No obstante, se realizó un análisis estadístico de regresión de poisson para comparar los resultados genéticos con el desempeño en las pruebas cognitivas, es importante aclarar que, para este análisis los casos y los controles se dejaron en un solo grupo ya que no se identificaron diferencias significativas entre los participantes.

En la presente investigación para el polimorfismo COMT (rs4680), el valor del alelo asociado A ($p=1$) y los genotipos AA y GA ($p=,5301$), por lo tanto, no tienen asociación con la enfermedad. Estos resultados son similares a los de Díez-Martín, J., et al., (2007), que avaluó una muestra de 177 pacientes y 141 controles de origen español y no encontró diferencias significativas en las frecuencias de los alelos para este polimorfismo. Sin embargo, en el análisis por genotipos y desde un modelo de herencia recesivo (G/G frente a G/A $p=0,070$), detectaron una posible tendencia a la significación.

Aunque el COMT (rs4680) no se asocia directamente con la esquizofrenia, se encontró en esta investigación que el alelo A está relacionado con peores desempeños en la prueba Stroop que evalúa el control inhibitorio. El polimorfismo funcional del gen COMT (rs4680) impacta significativamente en los niveles dopaminérgicos en el CPF y se ha asociado el alelo Val con una mayor actividad enzimática y por tanto con una mayor degradación de la dopamina en las sinapsis de la CPF, relacionándose con peores rendimiento en tareas cognitivas. (Chen et al., 2004, Lachman et al., 1996).

En este sentido, Matsuzaka CT, et al., (2017) identificaron que el COMT (rs4680) está asociado con la memoria de trabajo, independientemente del estado del grupo (es decir, esquizofrenia o grupo control), y el alelo Val/Val (AA) es el que tenía un desempeño más bajo comprado con los demás genotipos. A pesar de que los hallazgos se ubican en procesos cognitivos diferentes, existe una tendencia que ser portador del alelo A, puede provocar déficits en el funcionamiento cognitivo y por lo tanto, tener peor rendimiento cuando se hace uso de las funciones ejecutivas. Por otro lado, Sun, Z, et al., (2018) que analizaron la asociación entre

polimorfismos del gen COMT, síntomas clínicos y funciones cognitivas en pacientes chinos con esquizofrenia, a pesar de ello, para el COMT (rs4680), no encontraron diferencias en síntomas clínicos y pruebas cognitivas para los diferentes genotipos.

Adicionalmente, se ha reportado que las personas con uno o dos alelos met (G) (val/met G/A o met/met G/G) muestran una mejor respuesta clínica a clozapina que aquellas personas sin estos alelos, se ha demostrado que la actividad COMT reducida potencia la liberación de dopamina inducida por clozapina en la región prefrontal y esto conduce a una mayor activación de los receptores D1 y una mayor liberación de glutamato en las neuronas piramidales del núcleo accumbens, esto da como resultado una reducción de los síntomas positivos y, por lo tanto, una mejor respuesta a la clozapina (Rajagopal, et al., 2018). En la muestra analizada del grupo con esquizofrenia, el 46,6% (14 participantes) son homocigotos GG y el 36,6% (11 participantes) son heterocigotos GA, al cruzar el dato del genotipo GG-GA con la clozapina, solamente el 30% de la muestra (9 participantes GG=3 – GA=6) consume este antipsicótico. No se indagó por la respuesta clínica a los medicamentos para tratar la psicosis, ya que excedía los límites de la investigación.

El gen del receptor metabotrópico de glutamato 3 (GRM3) ha sido ampliamente investigado ya que modula la señalización a través de los receptores NMDA que contribuyen de manera relevante a los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia (Maj et al., 2016). Para el GRM3 (rs6465084) en la presente investigación no se encontró una asociación entre el alelo G ($p=1$) o el genotipo asociado (GG/GA) y la esquizofrenia ($p=0.5819$). No obstante, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ser portador del alelo A y tener mayor número de perseveraciones en la prueba clasificación de cartas y ser portador del alelo G y tener mayor número de errores tipo Stroop-B. A pesar de encontrar diferencias, las asociaciones son parciales y no comprenden la prueba en su totalidad, por lo tanto, no se puede deducir que los participantes con uno u otro alelo presentan dificultad en el proceso cognitivo, solamente, tienen un desempeño bajo en algunos puntajes de la prueba.

Los resultados de Saini, S, et al., (2017), son recíprocos con los de la presente investigación, analizaron 14 SNPs presentes en el GRM3, encontrando solamente tres asociaciones significativas para GRM3 (rs2237562, rs13242038, y rs917071). Sus hallazgos

respaldan el vínculo implicado en GWAS entre la variación genética de GRM3 y el riesgo de esquizofrenia, así como la noción de que los alelos que confieren este riesgo pueden ser específicos de la población. El GRM3 (rs6465084) no obtuvo mayor protagonismo, al no encontrarse ningún tipo de asociación con la esquizofrenia.

De igual manera, Kinoshita, A. et al., (2015), exploraron la asociación entre las variaciones genéticas en GRM3 y la activación cerebral impulsada por una tarea cognitiva en la corteza prefrontal en pacientes con esquizofrenia. Midieron 4 polimorfismos de GRM3 (rs274622, rs2299225, rs1468412 y rs6465084) y la actividad en la corteza prefrontal y temporal durante una versión de categoría de una tarea de fluidez verbal. Encontraron que para el GRM3 (rs274622), los pacientes que eran portadores del genotipo CC, se asociaron con una activación prefrontal significativamente menor que los pacientes con genotipo TT. Ningún otro polimorfismo tuvo asociaciones significativas.

La variación en los genes del MHC podría estar asociada con la esquizofrenia a través de respuestas inmunes deterioradas, aumento relacionado con la predisposición a infección viral, neuroinflamación o incluso plasticidad sináptica alterada (Mokhtari, R., & Lachman, H., 2016). Para el NOTCH4 (rs3131296) no se encuentra una asociación entre el alelo T ($p=1$) o el genotipo asociado al paciente (TT/TC) y el diagnóstico ($p=1$). Sin embargo, se encontró una asociación positiva entre ser portador del alelo C y tener mayor número de errores tipo Stroop y mayor número de puntos de castigo en el juego de cartas. Al igual que el polimorfismo anterior, el desempeño bajo en un parte de la prueba, no implica que todo el proceso cognitivo presente fallas.

Los resultados de asociación difirieron de los presentados por Shayevitz, C, et al., (2012), que mencionan la existencia de dos SNPs significativos para la esquizofrenia (rs3131296 y rs2071287) que se relacionan estrechamente con el gen NOTCH4 que codifica una proteína transmembrana crítica para los procesos de neurodesarrollo. Así mismo, Tao, B, et al (2019), reveló que, existe una fuerte asociación entre los SNP en la región del MHC y el grosor cortical personas con esquizofrenia. Incluyeron el NOTCH4 (rs1635, rs1736913, rs2021722, rs204999, rs2523722, rs3131296 y rs9272105). Los resultados revelaron que el NOTCH4 (rs3131296) está relacionado con el grosor cortical en la parte orbital de la corteza frontal

inferior izquierda y la corteza orbitofrontal medial derecha, además, las variaciones moleculares en los genes MHC pueden alterar el desarrollo de las neuronas y sus neuritas (es decir, axones y dendritas), afectando principalmente el grosor cortical.

Con respecto al déficit cognitivo, un estudio realizado por Prasad, S., et al., (2017) en población India, analizó 32 SNPs, entre ellos el gen NOTCH4 reveló que solamente 5 SNPs se asocian positivamente con 4 dominios cognitivos NOTCH4 (rs6916394) con abstracción, NOTCH4 (rs2064430) y (rs2230365) con memoria facial; NOTCH4 (rs3130375) con memoria de trabajo, y NOTCH4 (rs6916921) con el componente emocional. El rs3131296 no tuvo ninguna asociación con la esquizofrenia, ni con las pruebas neuropsicológicas. Hasta el momento, no se han encontrado otros estudios que asocien el déficit cognitivo con el polimorfismo analizado.

Las asociaciones de trastornos psiquiátricos con el locus CACNA1C han sido uno de los hallazgos más sólidos de los estudios genéticos en salud mental. Los modelos han arrojado algunas pistas sobre el papel esencial en los elementos de la producción de neuronas del hipocampo, lo que sugiere que las alteraciones observadas en la neurogénesis en modelos de roedores, esto es de interés ya que las interrupciones en la neurogénesis se han asociado tanto con trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, así como la respuesta al tratamiento (Moon, A. L., 2018). Para el CACNA1C (rs2007044) no se encuentra una asociación entre el alelo ($p=0,3545$) o el genotipo asociado al paciente (AA/GA) y la esquizofrenia ($p=.094896$). A pesar de no hallar una relación del genotipo con la enfermedad, se evidenció una asociación entre ser portador del alelo A y tener mayor cantidad de puntos de castigo en el juego de cartas, no obstante, se presentó en un solo subpunteaje, por lo tanto, no es determinante del proceso cognitivo.

Son escasos los estudios que vinculen el CACNA1C con la esquizofrenia y el desempeño en pruebas cognitivas. Una investigación reciente, realizada por Cosgrove, D., et al., (2017) analizaron CACNA1C (rs2007044 y rs2239063) y evaluaron cinco dominios cognitivos relacionados con la función cognitiva general, la memoria episódica, la memoria de trabajo, la atención y la cognición social). De los 11 SNP incluidos, solamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en tres polimorfismos. El SNP CACNA1C (rs2007044) el alelo G

se asoció un aumento en los errores cometidos en tareas de memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia, sin embargo, no se observaron otras diferencias entre grupos.

En la mayoría de los casos, la esquizofrenia es el resultado de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales que confiere solo pequeñas contribuciones de los alelos de riesgo asociados.

Como es evidente, la mayoría de los estudios no reportan una asociación positiva entre los polimorfismos analizados y la esquizofrenia, más aún, son pocos los estudios que han explorado la asociación entre las variables cognitivas y los alelos o genotipos asociados a los pacientes. Muchos de ellos, solo realizan comparaciones o solo han encontrado asociaciones positivas con la memoria de trabajo, que aunque es un proceso cognitivo sustancial, no está estrechamente ligado con las funciones ejecutivas encargadas de regular el comportamiento. Otra limitación para la comparación de los resultados en la utilización de test neuropsicológicos que aunque son sensibles a las diferencias clínicas entre grupos, parecen no tener suficiente capacidad para captar diferencias entre genotipos, por lo cual, resulta más adecuado el uso de paradigmas cognitivos que evalúan funciones o disfunciones cognitivas específicas en vez de déficit generalizados (López-García, 2015).

Esta investigación es un pilotaje que permite conocer una pequeña proporción de las bases genéticas que podrían contribuir al déficit cognitivo de la esquizofrenia en población colombiana, no obstante, se recomienda continuar su exploración desde diversas áreas del conocimiento, que permitan asociar múltiples variaciones genéticas o epigenéticas con diversos procesos cognitivos para conocer más sobre la etiología de la enfermedad y promover tratamientos más eficaces.

Conclusiones

- Con respecto a la evaluación de los endofenotipos neuropsicológicos, se encontró que los participantes del grupo casos mostraron un desempeño bajo en la mayoría de las pruebas, con diferencias estadísticamente significativas en comparación con los controles. Se observó que los participantes con diagnóstico de esquizofrenia presentan un déficit en los procesos cognitivos de memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y toma de decisiones basada en la relación riesgo beneficio que hacen parte de las funciones ejecutivas y que se ha descrito ampliamente en numerosas investigaciones.
- A nivel genético no se encontró una asociación significativa entre los polimorfismos -SNPs- de los genes COMT (rs4680-Val158Met), GRM3 (rs6465084), NOTCH4 (rs3131296) y CACNA1C (rs2007044) y el diagnóstico de esquizofrenia.
- Al realizar un análisis de regresión de poisson, sin discriminar el grupo al que pertenecían los participantes (casos-controles), se encontró que algunos alelos de los genes COMT (rs4680-Val158Met), GRM3 (rs6465084), NOTCH4 (rs3131296) y CACNA1C (rs2007044) se asocian con aumento o disminución en los puntajes de las pruebas de clasificación de cartas, Stroop forma A y B y juego de cartas. No se encontró ninguna asociación entre ser portador de un determinado alelo y el desempeño en las pruebas neuropsicológicas que evalúan memoria de trabajo (señalamiento autodirigido y ordenamiento alfabético de palabras).
- El alelo A del rs4680 fue el que mayor asociación significativa tuvo con las pruebas Stroop forma A y B y clasificación de cartas, estas pruebas evalúan la capacidad de frenar respuestas automáticas y de cambiar de estrategia cuando no encontramos la solución a un problema.
- Aunque no hubo una asociación entre los genes analizados y la esquizofrenia, se hizo evidente que existe un patrón de herencia de enfermedades psiquiátricas en las familias de los participantes del grupo de casos. Más de la mitad de los participantes con diagnóstico presentan antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas, teniendo en primer lugar la esquizofrenia, seguido por depresión, con intento de suicidio y finalmente, el trastorno afectivo bipolar.
- Este tipo de investigaciones no son comunes en nuestro país y los estudios no cuentan con muestras que sean representativas de la población, lo cual dificulta aún más generalizar los

resultados. Estudios publicados muestran que hay más de 100 polimorfismos relacionados con la enfermedad y cada uno contribuye en un pequeño porcentaje a la varianza de enfermedad. Por lo tanto, se sugiere realizar estudios del genoma completo que permitan analizar no solo algunas variantes, sino todo el genoma de los participantes y sus familiares, de manera que se puedan encontrar genes comunes que expliquen el espectro clínico de la enfermedad y contribuyan a mejorar los tratamientos que existen hasta el momento o busquen crear otros más eficaces.

- Como principal limitante del estudio se encontró el tamaño de la muestra, por lo cual, para futuras investigaciones, se sugiere aumentar el número de participantes con esquizofrenia, incluir pruebas neuropsicológicas más amplias, con mayor poder de discriminación y adaptadas a la población colombiana, al igual, se propone aumentar el número de endofenotipos a ser analizados y tener en cuenta un análisis detallado de la historia clínica y familiar de los pacientes.

Referencias

- Aberg, K. A., Liu, Y., Bukszár, J., McClay, J. L., Khachane, A. N., Andreassen, O. A., ... & Ophoff, R. (2013). A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes. *JAMA psychiatry*, 70(6), 573-581.
- Akil, M., Kolachana, B. S., Rothmond, D. A., Hyde, T. M., Weinberger, D. R., & Kleinman, J. E. (2003). Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 23(6), 2008-2013.
- Alexander GE, DeLong MR, & Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381.
- American Psychiatric Association (2013). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM V. Médica Panamericana.
- Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., & Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia research*, 70(2), 117-145.
- Aron, AR, Robbins, TW y Poldrack, RA (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 8 (4), 170-177.
- Aylward, E., Walker, E., & Bettes, B. (1984). Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophrenia Bulletin*, 10(3), 430-459.
- Barch, D. M. (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 1, 321-353.
- Barch, D. M., Treadway, M. T., & Schoen, N. (2014). Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *Journal of abnormal psychology*, 123(2), 387.
- Bembek, A. (2005). [Seasonality of birth in schizophrenia patients. Literature review]. *Psychiatric rehabilitation in Poland*, 39, 259-270.
- Bergen, S. E., & Petryshen, T. L. (2012). Genome-wide association studies (GWAS) of schizophrenia: does bigger lead to better results?. *Current opinion in psychiatry*, 25(2), 76.
- Bergen, S. E., O'dushlaine, C. T., Ripke, S., Lee, P. H., Ruderfer, D. M., Akterin, S., ... & Ösby, U. (2012). Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 17(9), 880-886.
- Betz, L. T., Brambilla, P., Ilankovic, A., Premkumar, P., Kim, M. S., Raffard, S., ... & Koutsouleris, N. (2019). Deciphering reward-based decision-making in schizophrenia: A meta-analysis and behavioral modeling of the Iowa Gambling Task. *Schizophrenia research*, 204, 7-15.
- Bobo, W. V., Rapoport, J. L., Abi-Dargham, A., Hossein Fatemi, S., & Meltzer, H. Y. (2015). The Neurobiology of Schizophrenia. *Psychiatry*, Fourth Edition, 303-319.
- Bosia, M., Buonocore, M., Bechi, M., Stere, LM, Silvestri, MP, Inguscio, E., ... y Cavallaro, R. (2019). Schizophrenia, cannabis use and Catechol-O-Metiltransferasa (COMT): Modeling

the interplay on cognition. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 92, 363-368.

- Bowie CR & Harvey PD (2005) Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatric Clinics of North America*, 28, 613–633.
- Bowie CR & Harvey PD (2005) Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatric Clinics of North America*, 28, 613–633.
- Boydell, J., Van Os, J., McKenzie, K., & Murray, R. M. (2004). The association of inequality with the incidence of schizophrenia. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 39(8), 597-599.
- Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II (2007) Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 33: 21–32.
- Bratti I, Bilder R (2006) Neurocognitive deficits and first episode schizophrenia: characterization and course. In: Sharma T, Harvey PD (eds) *The early course of schizophrenia*. Oxford University Press, Oxford.
- Brown, A. S. (2006). Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 200-202.
- Brown, S. (1997). Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 171(6), 502-508.
- Bunney WE & Bunney BG (2000) Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31, 138–146.
- Byrne, M. et al. (2003). Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Archives of General Psychiatry*, 60, 673-678
- Cannon TD, Zorrilla LE, Shtasel D, Gur RE, Gur RC, Marco EJ, Moberg P, Price A (1994) Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 51:651 661
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092.
- Cardno, A. G.; & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics Part A* 97:12-17.
- Carletti, F., Woolley, J. B., Bhattacharyya, S., Perez-Iglesias, R., Poli, P. F., Valmaggia, L., ... & Williams, S. C. (2012). Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 38(6), 1170-1179.
- Catts, V. S., Fung, S. J., Long, L. E., Joshi, D., Vercammen, A., Allen, K. M., ... & Tiwari, Y. (2013). Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 60.
- Clark, L., Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2009). Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment. *Annual review of neuroscience*, 32, 57-74.
- Colegio Colombiano de Psicólogos. (2012). *Deontología y Bioética del ejercicio de la Psicología en Colombia*. Bogotá: Offsetgraf impresores S.A.S.

- Collin, G., & Keshavan, M. S. (2018). Connectome development and a novel extension to the neurodevelopmental model of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(2), 101.
- Coronas, R., Arrufat, F. J., Domènech, C., & Cobo, J. V. (2002). Factores de riesgo de aparición de esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica*, 9(3), 116-125.
- Corvin, A., & Sullivan, P. F. (2016). What Next in Schizophrenia Genetics for the Psychiatric Genomics Consortium?. *Schizophrenia bulletin*, 42(3), 538-541.
- Cosgrove, D., Mothersill, O., Kendall, K., Konte, B., Harold, D., Giegling, I., ... & O'Donovan, M. C. (2017). Cognitive characterization of schizophrenia risk variants involved in synaptic transmission: evidence of CACNA1C's role in working memory. *Neuropsychopharmacology*, 42(13), 2612-2622.
- Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1995). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 8(2), 223-226.
- Davis, K. L., & Kahn, R. S. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American journal of psychiatry*, 148(11), 1474.
- Decreto 1571 de 1993 Nivel Nacional. Por el cual se Reglamenta Parcialmente el Título IX de la Ley 09 de 1979, en cuanto a Funcionamiento de Establecimientos Dedicados a la Extracción, Procesamiento, Conservación y Transporte de Sangre Total o de sus Hemoderivados, se Crean la Red Nacional de Bancos de Sangre y el Consejo Nacional de Bancos de Sangre y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Fecha de Expedición, 12/08/1993. Medio de Publicación: Diario Oficial 40989 de agosto 12 de 1993.
- Di, F. M. et al. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 195, 488-491.
- Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM (2007) Overlooking the obvious: a meta analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64:532 542
- Díez-Martín, J., Hoenicka, J., Martínez, I., Aragüés, M., Rodríguez-Jiménez, R., Jiménez-Arriero, M. Á., ... & Psychosis and Addiction Research Group. (2007). Polimorfismo Val158Met de COMT y esquizofrenia: estudio de asociación en una muestra de pacientes españoles. *Medicina Clínica*, 128(2), 41-44.
- Dosing, A. (2010). *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment*.
- Douglas, K. S., Guy, L. S., & Hart, S. D. (2009). Psychosis as a risk factor for violence to others: a meta-analysis. *Psychological bulletin*, 135(5), 679.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., ... & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(12), 6917-6922.
- Egan, MF, Straub, RE, Goldberg, TE, Yakub, I, Callicott, JH, Hariri, AR, Mattay, VS, Bertolino, A, Hyde, TM, Shannon-Weickert, C, Akil, M, Crook, J, Vakkalanka, RK, Balkissoon, R, Gibbs, RA, Kleinman, JE, Weinberger, DR (2004) Variation in GRM3 affects cognition,

prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 12604–12609

- Eisenberg, D. P., & Berman, K. F. (2010). Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 258-277.
- Ettinger, U., Aichert, DS, Wöstmann, N., Dehning, S., Riedel, M. y Kumari, V. (2018). Response inhibition and interference control: Effects of schizophrenia, genetic risk, and schizotypy. *Journal of neuropsychology*, 12 (3), 484-510.
- Fanous, A. H., Zhou, B., Aggen, S. H., Bergen, S. E., Amdur, R. L., Duan, J., ... & Amin, F. (2012). Genome-wide association study of clinical dimensions of schizophrenia: polygenic effect on disorganized symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 169(12), 1309-1317.
- Farrell, M. S., Werge, T., Sklar, P., Owen, M. J., Ophoff, R. A., O'Donovan, M. C., ... & Sullivan, P. F. (2015). Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 20(5), 555-562.
- Fatemi SH & Folsom TD (2009) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 528–548
- Fond, G., Bayard, S., Capdevielle, D., Del-Monte, J., Mimoun, N., Macgregor, A., ... & Raffard, S. (2013). A further evaluation of decision-making under risk and under ambiguity in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 263(3), 249-257.
- Freedman, D., & Brown, A. S. (2011). The developmental course of executive functioning in schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(3), 237
- Garibyan, L., & Avashia, N. (2013). Polymerase chain reaction. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(3), 1-4.
- Geddes, J. R. et al. (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 413-423.
- Glahn DC, Therman S, Manninen M, Huttunen M, Kaprio J, Lonnqvist J, Cannon TD (2003) Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:624–626
- Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2004). Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends in cognitive sciences*, 8(7), 325-335.
- Goldman-Rakic, P.S. (1999). The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 46, 650–661.
- Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160:636 645
- Green MF (1996) What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153:321 330
- Green, Olivier, B., Crawley, J. N., Penn, D. L., & Silverstein., S. (2005). Social Cognition in Schizophrenia: Recommendations from the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4):882-884.

- Greening, S. G., Finger, E. C., & Mitchell, D. G. (2011). Parsing decision making processes in prefrontal cortex: response inhibition, overcoming learned avoidance, and reversal learning. *Neuroimage*, 54(2), 1432-1441.
- Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, et al. (2007) Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64: 1242–1250.
- Greenwood, T. A., Light, G. A., Swerdlow, N. R., Radant, A. D., & Braff, D. L. (2012). Association analysis of 94 candidate genes and schizophrenia-related endophenotypes. *PLoS one*, 7(1), e29630.
- Gresch, P. J., Strickland, L. V., & Sanders-Bush, E. (2002). Lysergic acid diethylamide-induced Fos expression in rat brain: role of serotonin-2A receptors. *Neuroscience*, 114(3), 707-713.
- Grot, S., Légaré, V. P., Lipp, O., Soulières, I., Dolcos, F., & Luck, D. (2017). Abnormal prefrontal and parietal activity linked to deficient active binding in working memory in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 188, 68-74.
- Gur RC, Ragland JD, Moberg PJ, Turner TB, Bilker WB, Kohler C, Siegel SJ, Gur RE (2001) Computerized neurocognitive scanning: I. Methodology and validation in healthy people. *Neuropsychopharmacology* 25:766 776
- Harrison, P. J., Lyon, L., Sartorius, L. J., Burnet, P. W. J., & Lane, T. A. (2008). Review: The group II metabotropic glutamate receptor 3 (mGluR3, mGlu3, GRM3): expression, function and involvement in schizophrenia. *Journal of psychopharmacology*, 22(3), 308-322.
- Harvey, P. D. (2013). Cognitive aspects of schizophrenia. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 4(6), 599-608.
- Harvey, P.D., Green, M.F., McGurk, S.R., and Meltzer, H.Y. (2003). Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl.)* 169, 404–411.
- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C. B. L., Valencia, M. D. P. M., Torres, S. M., Sampieri, C. P. H., Carlos Fernández Collado, M. D. P. B. L., & Collado, C. F. (2014). *Metodología de la investigación* (No. 303.1). McGraw-Hill Education.
- Horan WP, Braff DL, Nuechterlein KH, Sugar CA, Cadenhead KS, et al. (2008) Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophr Res* 103: 218–228
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 549-562.
- Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *Journal of psychopharmacology*, 29(2), 97-115.
- Huang, AS, Rogers, BP, Anticevic, A., Blackford, JU, Heckers, S. y Woodward, ND (2019). Brain function during stages of working memory in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* , 44 (12), 2136-2142.

- Huang, E., Zai, CC, Lisoway, A., Maciukiewicz, M., Felsky, D., Tiwari, AK, ... y Porcelli, S. (2016). Catecol-O-methyltransferase Val158Met Polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective disorder patients: a Meta-analysis. *International journal of neuropsychopharmacology*.
- Ibarra, H. S. (2012). *La Esquizofrenia de Kraepelin al DSM V*. Santiago , Chile : Mediterráneo. Organización Panamericana de la Salud. (1995). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (Vol. 3)*. Pan American Health Org.
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain research reviews*, 56(1), 27-78.
- Irish Schizophrenia Genomics Consortium, & Wellcome Trust Case Control Consortium 2. (2012). Genome-wide association study implicates HLA-C* 01: 02 as a risk factor at the major histocompatibility complex locus in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 72(8), 620-628.
- Jarskog LF, Miyamoto S & Lieberman JA (2007) Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annual Review of Medicine*, 58, 49–61.
- Javitt DC (2010) Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 47: 4–16
- Kapur, S., Mizrahi, R., & Li, M. (2005). From dopamine to salience to psychosis—linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophrenia research*, 79(1), 59-68.
- Keshavan, M. S., & Hogarty, G. E. (1999). Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Development and psychopathology*, 11(03), 525-543.
- Kew, J. N., & Kemp, J. A. (2005). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology*, 179(1), 4-29.
- Kim, L. H., Park, B. L., Cheong, H. S., Namgoong, S., Kim, J. O., Kim, J. H., ... & Choi, I. G. (2015). Genome-wide association study with the risk of schizophrenia in a Korean population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*.
- Kinoshita, A., Takizawa, R., Koike, S., Satomura, Y., Kawasaki, S., Kawakubo, Y., ... & Kasai, K. (2015). Effect of metabotropic glutamate receptor-3 variants on prefrontal brain activity in schizophrenia: an imaging genetics study using multi-channel near-infrared spectroscopy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 62, 14-21.
- Kirov, G., Zaharieva, I., Georgieva, L., Moskvina, V., Nikolov, I., Cichon, S., ... & O'Donovan, M. C. (2009). A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling. *Molecular psychiatry*, 14(8), 796-803.
- Klanker, M., Feenstra, M., & Denys, D. (2013). Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals. *Frontiers in neuroscience*, 7, 201.
- Kong SK, Thompson LL, Iverson GL, Heaton RK (2000) Wisconsin Card Sorting Test-64 Card Version. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Krystal, JH, Bi-Saab, W, Perry, E, D'Souza, D, Liu, NJ, Gueorguieva, R, McDougall, L, Hunsberger, T, Belger, A, Levine, L, Breier, A (2005) Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working

- memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 179: 303–30.
- Laruelle, M. (2014). Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Current opinion in pharmacology*, 14, 97-102.
- Lázaro, J. C. F., Solís, F. O., & Gutiérrez, A. L. (2008). Bateria de funciones frontales y ejecutivas: presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 141-158.
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2008). The changing impact of genes and environment on brain development during childhood and adolescence: initial findings from a neuroimaging study of pediatric twins. *Development and psychopathology*, 20(4), 1161.
- Levinson, D. F., Shi, J., Wang, K., Oh, S., Riley, B., Pulver, A. E., ... & Owen, M. J. (2012). Genome-wide association study of multiplex schizophrenia pedigrees. *American Journal of Psychiatry*, 169(9), 963-973
- Levy R & Goldman-Rakic PS (2000) Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 133, 23–32.
- Lezak MD (2004) *Neuropsychological assessment*, 4th edn. Oxford University Press, New York, NY
- Li, L., Huang, G. M., Banta, A. B., Deng, Y., Smith, T., Dong, P., ... & Rowen, L. (1998). Cloning, characterization, and the complete 56.8-kilobase DNA sequence of the human NOTCH4 gene. *Genomics*, 51(1), 45-58.
- Lidsky, T. I. (1995). Reevaluation of the mesolimbic hypothesis of antipsychotic drug action. *Schizophrenia bulletin*, 21(1), 67-74.
- Lieberman, J. A., & First, M. B. (2018). Psychotic disorders. *New England Journal of Medicine*, 379(3), 270-280.
- Liley, H. (2006). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 42(4), 226-226.
- López-García, P., Young, L., Marín, J., Molero, P., & Ortuño, F. (2015). Influencia del polimorfismo Val158Met COMT en el procesamiento de contexto en pacientes del espectro de la esquizofrenia y en sus familiares. *Schizophrenia research: cognition*, 2(4), 204-209.
- Lymer, G. K. S., Job, D. E., William, T., Moorhead, J., McIntosh, A. M., Owens, D. G., ... & Lawrie, S. M. (2006). Brain-behaviour relationships in people at high genetic risk of schizophrenia. *Neuroimage*, 33(1), 275-285.
- Maj, C., Minelli, A., Giacobuzzi, E., Sacchetti, E., & Gennarelli, M. (2016). The role of metabotropic glutamate receptor genes in schizophrenia. *Current neuropharmacology*, 14(5), 540-550.
- Marengo, S., & Weinberger, D. R. (2000). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Development and psychopathology*, 12(03), 501-527.
- Matsuzaka, CT, Christofolini, D., Ota, VK, Gadelha, A., Berberian, AA, Noto, C., ... & Melaragno, MI (2017). Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms modulate working memory in individuals with schizophrenia and healthy controls. *Brazilian journal of psychiatry. Revista Brasileira de Psiquiatria*, 39 (4), 302-308.

- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., ... & Weinberger, D. R. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 6186-6191.
- Matzke, D., Hughes, M., Badcock, J. C., Michie, P., & Heathcote, A. (2017). Failures of cognitive control or attention? The case of stop-signal deficits in schizophrenia. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 79(4), 1078-1086.
- McGirr, A., & Turecki, G. (2008). What is specific to suicide in schizophrenia disorder? Demographic, clinical and behavioural dimensions. *Schizophrenia research*, 98(1), 217-224.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*, 30 (1), 67-76.
- Mednick, S. A., Machon, R. A., Huttunen, M. O., & Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of general psychiatry*, 45(2), 189-192.
- Mei, L., & Xiong, W. C. (2008). Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(6), 437-452.
- Meltzer, H. Y., Li, Z., Kaneda, Y., & Ichikawa, J. (2003). Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(7), 1159-1172.
- Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(10), 818-827.
- Millan, M. J., Agid, Y., Brüne, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., ... & Dubois, B. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature reviews Drug discovery*, 11(2), 141-168.
- Miller DW and Abercrombie ED (1996) Effects of MK-801 on spontaneous and amphetamine-stimulated dopamine release in striatum measured with in vivo microdialysis in awake rats. *Brain Res Bull* 40: 57–62.
- Ministerio de la Protección Social. (2003). Estudio Nacional de Salud Mental Colombia. Ministerio de la Protección Social – Fundación FES Social.
- Ministerio de la Protección Social. (2015). Estudio Nacional de Salud Mental Colombia. Colciencias, Pontificia Universidad Javeriana.
- Ministerio de Salud. No, R. 8430 de 1993 (4 de octubre de 1993). Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
- Miranda, A. L., López Jaramillo, C., García Valencia, J., & Ospina Duque, J. (2003). El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista colombiana de psiquiatría*, 32(3), 237-248.
- Moghaddam B, Adams B, Verma A, et al. (1997) Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: A novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 17:2921–2927.

- Mokhtari, R., & Lachman, H. M. (2016). The major histocompatibility complex (MHC) in schizophrenia: a review. *Journal of clinical & cellular immunology*, 7(6).
- Moon, A. L., Haan, N., Wilkinson, L. S., Thomas, K. L., & Hall, J. (2018). CACNA1C: association with psychiatric disorders, behavior, and neurogenesis. *Schizophrenia bulletin*, 44(5), 958-965.
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 295(6600), 681.
- Nie, F., Wang, X., Zhao, P., Yang, H., Zhu, W., Zhao, Y., ... & Ma, J. (2015). Genetic analysis of SNPs in CACNA1C and ANK3 gene with schizophrenia: A comprehensive meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(8), 637-648.
- Niznikiewicz, M. A., Kubicki, M., & Shenton, M. E. (2003). Recent structural and functional imaging findings in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 16(2), 123-147.
- Norton, N., Williams, H. J., Dwyer, S., Ivanov, D., Preece, A. C., Gerrish, A., ... & Owen, M. J. (2005). No evidence for association between polymorphisms in GRM3 and schizophrenia. *BMC psychiatry*, 5(1), 23.
- Novella, E. J., & Huertas, R. (2010). El síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la conciencia moderna: Una aproximación a la historia de la esquizofrenia. *Clínica y Salud*, 21(3), 205-219.
- Nusbaum, R. L., McInnes, R., & Willard, H. F. (2016). Thompson & Thompson. *Genetics in medicine*.
- Obermair, G. J., Tuluc, P., & Flucher, B. E. (2008). Auxiliary Ca²⁺ channel subunits: lessons learned from muscle. *Current opinion in pharmacology*, 8(3), 311-318.
- O'donovan, M. C., Craddock, N., Norton, N., Williams, H., Peirce, T., Moskvina, V., ... & Dwyer, S. (2008). Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature genetics*, 40(9), 1053-1055.
- Ohi, K., Sumiyoshi, C., Fujino, H., Yasuda, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M., ... & Hashimoto, R. (2018). Genetic overlap between general cognitive function and schizophrenia: a review of cognitive GWASs. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3822.
- Palacio, C. A., García, J., Arbeláez, M. P., Sánchez, R., Aguirre, B., Garcés, I. C., ... & Calle, J. J. (2004). Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. *Biomédica*, 24(1), 56-62.
- Park S, Holzman PS (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 49:975–982
- Park, S., & Gooding, D. C. (2014). Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(3), 127-136.
- Prasad, S., Bhatia, T., Kukshal, P., Nimgaonkar, V. L., Deshpande, S. N., & Thelma, B. K. (2017). Attempts to replicate genetic associations with schizophrenia in a cohort from north India. *NPJ schizophrenia*, 3(1), 1-8.
- Prasad, S., Chowdari, K. V., Wood, J., Bhatia, T., Deshpande, S. N., Nimgaonkar, V. L., & Thelma, B. K. (2004). Association analysis of NOTCH 4 polymorphisms with

- schizophrenia among two independent family based samples. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 131(1), 6-9.
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'donovan, M. C., Sullivan, P. F., ... & O'Dushlaine, C. T. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748-752.
- Pycock, C. J., Kerwin, R. W., & Carter, C. J. (1980). Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature*, 286(5768), 74-77.
- Rajagopal, V. M., Rajkumar, A. P., Jacob, K. S., & Jacob, M. (2018). Gene–gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacogenetics and genomics*, 28(1), 31-35.
- Rapoport, J. L., Addington, A. M., Frangou, S., & Psych, M. R. C. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005.
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1228-1238.
- Reichenberg A, Harvey PD (2007) Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance based and brain imaging findings. *Psychol Bull* 133:833 858.
- Reynolds GP, Templeman LA & Zhang ZJ (2005) The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 1021–1028.
- Ripke, S., O'Dushlaine, C., Chambert, K., Moran, J. L., Kähler, A. K., Akterin, S., ... & Kim, Y. (2013). Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nature genetics*, 45(10), 1150-1159.
- Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., de Wit, S., & Ersche, K. D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in cognitive sciences*, 16(1), 81-91
- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A., Pletnikov, M., & Coyle, J. T. (2006). Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, 52(1), 139-153.
- Saini, S. M., Mancuso, S. G., Mostaid, M. S., Liu, C., Pantelis, C., Everall, I. P., & Bousman, C. A. (2017). Meta-analysis supports GWAS-implicated link between GRM3 and schizophrenia risk. *Translational psychiatry*, 7(8), e1196-e1196.
- Saiz Ruiz, J., Sánchez, V., Diego, C., & Sánchez Páez, P. (2010). Bases neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*, 21(3), 235-254.
- Salunkhe, G., Feige, B., Saville, C. W. N., Lancaster, T. M., Stefanou, M. E., Bender, S., ... & Klein, C. (2019). The impact of the COMT genotype and cognitive demands on facets of intra-subject variability. *Brain and cognition*, 132, 72-79.
- Scatton, B., Worms, P., Lloyd, K. G., & Bartholini, G. (1982). Cortical modulation of striatal function. *Brain research*, 232(2), 331-343.
- Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nature genetics*, 43(10), 969-976

- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511: 421–427
- Schwartz, R. C., & Smith, S. D. (2004). Suicidality and psychosis: the predictive potential of symptomatology and insight into illness. *Journal of psychiatric research*, 38(2), 185-191.
- Seeman, P., & Lee, T. (1975). Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, 188(4194), 1217-1219.
- Sepehry, A. A. et al. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a metaanalysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 604- 610.
- Sesack SR and Pickel VM (1992) Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neurol* 320: 145–160. expression in rat brain: role of serotonin-2A receptors. *Neuroscience*, 114(3), 707-713.
- Shayevitz, C., Cohen, O. S., Faraone, S. V., & Glatt, S. J. (2012). A re- review of the association between the NOTCH4 locus and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159(5), 477-483.
- Shi, J., Levinson, D. F., Duan, J., Sanders, A. R., Zheng, Y., Pe'Er, I., ... & Olincy, A. (2009). Common variants on chromosome 6p22. 1 are associated with schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 753-757.
- Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2000). Principles of neural science (Vol. 4, pp. 1227-1246). E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.). New York: McGraw-hill.
- Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J., & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990– 2013: a systematic literature review. *BMC psychiatry*, 15(1), 193.
- Singh SM, McDonald P, Murphy B, et al. (2004) Incidental neurodevelopmental episodes in the etiology of schizophrenia: an expanded model involving epigenetics and development. *Clinical Genetics*, 65, 435–440
- Snitz, B.E., Macdonald, A.W., III, and Carter, C.S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr. Bull.* 32, 179–194
- Sporns, O., & Betzel, R. F. (2016). Modular brain networks. *Annual review of psychology*, 67, 613-640.
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., ... & Sigurdsson, E. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744-747.
- Stephan, KE, Friston, KJ y Frith, CD (2009). Disconexión en la esquizofrenia: de plasticidad sináptica anormal a fallas de autocontrol. *Boletín de esquizofrenia* , 35 (3), 509-527
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology review*, 20(4), 327-348
- Stone WS, Giuliano AJ, Tsuang MT, Braff DL, Cadenhead KS, et al. (2011) Group and site differences on the California Verbal Learning Test in persons with schizophrenia and their

first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophr Res* 128: 102–110

Strauss E, Sherman EMS, Spreen O (2006) *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*, 3rd edn. Oxford University Press, New York, NY.

Su, L., Long, J., Liang, B., Gu, L., Pan, R., Li, L., ... & Wei, B. (2014). Association between the NOTCH4 gene rs3131296 polymorphism with schizophrenia risk in the Chinese Zhuang population and Chinese Han population. *Acta neuropsychiatrica*, 26(04), 240-245.

Sullivan, P. F., Lin, D., Tzeng, J. Y., van den Oord, E. J. C. G., Perkins, D., Stroup, T. S., ... & Liu, W. (2008). Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Molecular psychiatry*, 13(6), 570-584.

Sun, Z., Zhang, Z., Mao, P., Ma, Y., Li, W., Li, J., ... & Tang, Y. (2018). Association between COMT gene polymorphisms, clinical symptoms, and cognitive functions in Han Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatric genetics*, 28(3), 47-54.

Sutcliffe, G., Harneit, A., Tost, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2016). Neuroimaging intermediate phenotypes of executive control dysfunction in schizophrenia. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(3), 218-229.

Sutcliffe, G., Harneit, A., Tost, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2016). Neuroimaging intermediate phenotypes of executive control dysfunction in schizophrenia. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(3), 218-229.

Tao, B., Xiao, Y., Hu, N., Shah, C., Liu, L., Gao, X., ... & Hua, J. (2019). Reduced cortical thickness related to single nucleotide polymorphisms in the major histocompatibility complex region in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Brain and behavior*, 9(5), e01253.

Thermo Fisher Scientific Inc.(2018) *Introduction to Gene Expression. Getting Started Guide*. Scotland, United Kingdom

Townsend LA & Norman RM (2004) Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 4, 61–68.

Tunbridge, E. M., Bannerman, D. M., Sharp, T., & Harrison, P. J. (2004). Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 24(23), 5331-5335.

Urrego, D. Z., & Cocoma, J. C. (1999). Por la salud mental. *Revista de Salud Pública*, 1(1), 58-67.

Verdoux, H. y Sutter, A. L. (2002). Perinatal risk factors for schizophrenia: diagnostic specificity and relationships with maternal psychopathology. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 898- 905.

Waltz, J. A. (2017). The neural underpinnings of cognitive flexibility and their disruption in psychotic illness. *Neuroscience*, 345, 203-217.

Wassink, T. H., Nopoulos, P., Pietila, J., Crowe, R. R., & Andreasen, N. C. (2003). NOTCH4 and the frontal lobe in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 118(1), 1-7.

Weinberger, D. R. (1996). On the plausibility of “the neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 14(3), 1S-11S.

- Weinberger, D. R. y Lipska, B. K. (1995). Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia Research*, 16, 87-110.
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... & Burstein, R. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 382 (9904), 1575-1586.
- Wong, E. H., So, H. C., Li, M., Wang, Q., Butler, A. W., Paul, B., ... & Garcia-Barcelo, M. M. (2014). Common variants on Xq28 conferring risk of schizophrenia in Han Chinese. *Schizophrenia bulletin*, 40(4), 777-786.
- Xu, C., Aragam, N., Li, X., Villa, E. C., Wang, L., Briones, D., ... & Mao, C. (2013). BCL9 and C9orf5 are associated with negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of two genome-wide association studies. *PLoS One*, 8(1), e51674.
- Zammit, S. et al. (2003). Paternal age and risk for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 183, 405-408.
- Zheng, F., Cui, Y., Yan, H., Liu, B., & Jiang, T. (2016). The effects of a genome-wide supported variant in the CACNA1C gene on cortical morphology in schizophrenia patients and healthy subjects. *Scientific Reports*, 6.
- Zornberg, G. L., Buka, S. L., & Tsuang, M. T. (2000). Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 196-202.

Anexos

Anexo 1. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION DENOMINADO

"Endofenotipos Neuropsicológicos y Estudio de Asociación de 4 Polimorfismos -SNPs- en pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia en una muestra colombiana"

1. INTRODUCCIÓN

Primero, deseo que usted conozca que:

- La participación en este estudio es absolutamente voluntaria, esto quiere decir que, si usted lo desea puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones.

Segundo, algunas personas tienen creencias personales, ideológicas o religiosas que pueden estar en contra de los procedimientos que se desarrollan dentro de las investigaciones psicológicas y psiquiátricas, como contestar preguntas sobre la conducta privada, hablar de sus emociones, aceptar un diagnóstico psicológico etc. Si usted tiene creencias de este tipo, por favor debe comentarlo al investigador antes de firmar acuerdos para participar en la investigación.

2. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Ahora, describiré en detalle en qué consiste el estudio de investigación. Antes de tomar cualquier decisión de participación, por favor tómese todo el tiempo que necesite para preguntar, averiguar y discutir todos los aspectos relacionados con este estudio con el investigador a cargo, con sus amigos, con sus familiares, con otros médicos, psicólogos o profesionales en quienes usted confíe.

2.1. Propósito

El propósito de este estudio es realizar una Evaluación Neuropsicológica de las funciones ejecutivas en los procesos relacionados con control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y toma de decisiones basadas en la relación riesgo beneficio, además, pretende realizar un estudio de asociación de 4 polimorfismos de nucleótido simple -SNPs- (son una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base adenina (A), timina (T), guanina (G), citosina (C) o de una secuencia del genoma) que se han reportado en diferentes investigaciones como genes de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia.

2.2. Procedimientos

Si usted cumple con los criterios de inclusión para participar en el estudio, será citado a una reunión donde se le explicará en detalle los objetivos y alcances del mismo, se le harán algunas preguntas acerca de su historia personal y familiar con el objetivo de obtener información médica y sociodemográfica.

Para este estudio es necesario aplicar unas pruebas de desempeño neuropsicológico que tienen una duración de tiempo no mayor a 50 minutos, adicionalmente, se tomará una muestra de sangre por

punción en la vena de la fosa cubital del brazo para la obtención de ADN, estas muestras serán codificadas con el fin de mantener su identidad en anonimato y posteriormente serán almacenadas en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia. Sólo se identificará su participación, si los resultados lo requieren y usted lo autoriza.

Usted y sus familiares no tienen la obligación de responder algo que no deseen, pero quiero transmitirles la seguridad de que todas sus respuestas serán tratadas de manera absolutamente confidencial, es decir que ninguna persona fuera del investigador principal se enterará de lo que usted ha contestado.

Si está utilizando alguna medicación lo puede seguir haciendo mientras se somete a la evaluación pero debe informar sobre las medicinas y las dosis que recibe. Si está interesado en los resultados sobre las evaluaciones neuropsicológicas y los resultados genéticos para hacerlas conocer de su médico o de su terapeuta, puede solicitar un informe personal.

2.3. Inconvenientes, malestares y riesgos

El llenado de los cuestionarios y la evaluación neuropsicológica se consideran procedimientos sin riesgo a nivel médico. El único inconveniente son las preguntas sobre conductas privadas, que pudieran causar molestia o vergüenza. Garantizamos su derecho a la intimidad. Manejando esta información a un nivel confidencial absoluto. Nunca se publicarán ni se divulgarán a través de ningún medio los nombres de los participantes.

En cuanto a la extracción de sangre por punción venosa, es de riesgo mínimo; la realizará un profesional en el área de enfermería y solamente se tomará una única muestra de 10cc, la extracción puede producir dolor o ardor, así como disconfort, sin embargo, se tomarán las medidas respectivas para prevenir infecciones y en el caso que se requiera se brindará los primeros auxilios necesarios y se remitirá a un servicio médico.

2.4. Beneficios

Usted no recibirá ningún beneficio económico por participar en este estudio. Su participación es una contribución para el desarrollo de la ciencia y el conocimiento de la esquizofrenia, un trastorno mental que es muy frecuente en la población Colombiana y en el mundo. Solo con la contribución solidaria de las personas, será posible para los científicos entender mejor las enfermedades, sus causas, la mejor manera de hacer pruebas diagnósticas y orientar los tratamientos.

2.5. Reserva de la información y secreto

La información personal que usted brindará en el curso de este estudio permanecerá en secreto y no será proporcionada a ninguna persona diferente a usted, bajo ninguna circunstancia. A los cuestionarios y las muestras de sangre se les asignará un código de tal forma que el personal técnico diferente al investigador principal, no conocerá su identidad. Solo el investigador principal, que es la Psicóloga María Teresa Vanegas Torres, tendrá acceso al código y a su identidad verdadera para poder localizarle en caso de que lo requiera. Los investigadores que le evalúen tendrán acceso a su identidad en el momento en que se le estén realizando los exámenes, pero no conocerán el código de los resultados por razones de seriedad del diseño de investigación y para que usted pueda tener la certeza de que su identidad y sus datos personales no serán revelados.

Una vez concluya este estudio, se proyecta almacenar el material genético no utilizado para futuras investigaciones. Usted puede tomar la decisión sobre la permanencia del material genético en el

Instituto de Genética de la universidad Nacional de Colombia. Esto quiere decir que, usted está en todo su derecho de aprobar o no, que su muestra sea almacenada y luego decidir que sea retirada del almacenamiento.

3. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA.

Hay varios puntos generales que quiero mencionar para ayudarle a comprender algunos temas que indirectamente se relacionan con su participación en este estudio de investigación:

3.1. Derecho a retirarse del estudio de investigación

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento. Sin embargo, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte del estudio a menos que usted solicite expresamente que su identificación y su información sea borrada de nuestra base de datos. Al retirar su participación usted deberá informar si desea que sus respuestas sean eliminadas, los cuestionarios que usted lleno serán incinerados.

3.2. Información médica no prevista

Durante el desarrollo de esta investigación es posible que se obtenga una información adicional acerca de su salud mental. Si esta información se considera importante, le recomendaremos el especialista adecuado y en ese caso, nuestra investigación no cubre los costos de dicha atención. Si usted obtiene información por parte de otros médicos de alguna enfermedad importante que no conocía antes de vincularse a este estudio, por favor no olvide mencionarla para incluirla en su historia clínica pues podría ser importante para el estudio.

3.3. Solicitudes de la historia clínica

Si en el curso de la investigación usted se inscribe o ya está inscrito en alguna compañía de seguros médicos o en alguna EPS, es posible que eventualmente alguna de estas compañías el envío de la historia clínica. En ese caso se le solicitará una copia de autorización firmada por usted a la compañía de seguros de salud o a la EPS para proporcionar la historia clínica. Solo con su consentimiento escrito se dará información a compañías de seguros y EPS. Usted tiene que saber antes de dar esta información, ya que es posible que la información consignada en la historia clínica perjudique o favorezca las condiciones de afiliación a la compañía de seguros o a la EPS.

3.4. Relaciones familiares

En el curso de este estudio es posible que se conozca información acerca de las relaciones de los miembros de la familia. Es posible que se obtenga información secreta como ejemplo una relación parental mantenida en secreto, o conductas vergonzosas como uso clandestino de sustancias psicoactivos, etc. No se tiene programado revelar o confrontar este tipo de secretos, tampoco la daremos a otros médicos en caso de ser necesarios la remisión de su historia clínica. Sin embargo, hay excepciones extraordinarias en donde las decisiones medicas acerca de la salud mental de usted dependa de esta información, en ese caso nosotros le daremos esa información de la manera más reservada a los médicos encargados de su tratamiento.

Al estar de acuerdo con la participación en esta investigación usted no está cediendo ningún derecho a cerca del acceso o conocimiento que usted tiene de su historia clínica. Para ampliar información acerca de sus derechos por favor contactarse con la Psicóloga María Teresa Vanegas

Torres, candidata a Magister en Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia e investigadora principal del presente estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Después de haber leído comprensivamente toda la información contenida en este documento en relación con el consentimiento para participar en este estudio de investigación denominado: “Endofenotipos Neuropsicológicos y Estudio de Asociación de 4 Polimorfismos -SNPs- en pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia en una muestra colombiana”, avalado por el comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia. Y de haber recibido de parte de la Psicóloga María Teresa Vanegas Torres las explicaciones verbales del propósito de la investigación y las respuestas satisfactorias a mis inquietudes, habiendo dispuesto de tiempo suficiente para reflexionar sobre las implicaciones de mi decisión, libre, consiente y voluntariamente manifiesto que he resuelto autorizar mi participación.

Adicionalmente, autorizo SI _____ NO _____ que la muestra de sangre para la obtención de ADN, sea almacenada en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia y que el material genético preservado pueda ser utilizado en futuras investigaciones, siguiendo la normatividad vigente y bajo previa autorización mía, como dueño del material genético y del comité de ética de la Facultad de Medicina de esta misma Universidad. En cualquier momento, puedo decidir que mi muestra sea retirada del almacenamiento sin ninguna consecuencia hacia mi persona.

En constancia, firmo este documento de consentimiento informado en la ciudad de _____, el día _____ del mes _____ del año _____.

Nombre, firma y documento

Nombre _____ Firma _____

Cédula de ciudadanía Número: _____ de: _____

Nombre, firma y documento del familiar y/o cuidador

Nombre _____ Firma _____

Cédula de ciudadanía Número: _____ de: _____

Nombre, firma y documento de identidad del investigador

Nombre _____ Firma _____

Cédula de ciudadanía Número: _____ de: _____

Anexo 2. Protocolo ReliaPrep Blood gDNA Miniprep System para extracción

El ReliaPrep Blood gDNA Miniprep System proporciona una técnica rápida y simple para la preparación de ADN purificado e intacto de sangre de mamíferos. Se puede procesar hasta 200 µL de sangre por purificación. El ADN genómico aislado es de alta calidad y se puede utilizar en aplicaciones comunes, como análisis de gel de agarosa, digestión con enzimas de restricción y PCR. El sistema de minipreparación de ADNg de sangre ReliaPrep utiliza un método simple de cuatro pasos:

- Interrumpir u homogeneizar efectivamente el material de partida para liberar el ADN.
- Unión de ADN a la columna de ReliaPrep.
- Eliminación de impurezas con solución de lavado.
- Elución de ADN purificado. No se utiliza etanol en el protocolo de purificación, lo que elimina los problemas posteriores causados por el arrastre de etanol.

| Pasos | Procedimiento |
|--------------|--|
| 1. | Descongele la sangre a temperatura ambiente, y mezcle en vortex por 10 segundos |
| 2. | Ponga 20 µL de proteinasa k (PK) solution en un tubo de eppendorf de 1.5 ml |
| 3. | Agregue 200 µl de sangre al tubo que contiene la solución de proteinasa K (PK) y mezcle brevemente |
| 4. | Agregue 200 µl de Cell Lysis buffer (CLD) al tubo, tape y mezcle haciendo vórtice durante al menos 10 segundos. Este paso de vórtice es esencial para obtener buenos rendimientos. |
| 5. | Incube a 56 ° C en baño de maría durante 10 minutos. |
| 6. | Mientras la muestra de sangre se incubaba, coloque la ReliaPrep Binding Column en un tubo colector vacío. |
| 7. | Retire el tubo del bloque calefactor (baño de maria). Agregue 250 µl de Binding Buffer (BBA), tape el tubo y mezcle en el vortex durante 10 segundos. Nota: El lisado debe ser verde oscuro en este punto. Este paso de vórtice es esencial para obtener buenos rendimientos. |
| 8. | Agregue el contenido del tubo a la ReliaPrep Binding Column , tápelo y colóquelo en una microcentrífuga. |
| 9. | Centrifugue durante 1 minuto a máxima velocidad. Asegúrese de que el lisado haya pasado completamente a través de la membrana. Si el lisado aún es visible en la parte superior de la membrana, centrifugue la columna durante otro minuto. Nota: La muestra se puede centrifugar a menor velocidad, si se desea. Aumente el tiempo de centrifugado, en consecuencia para garantizar que el lisado haya pasado completamente a través de la membrana. |
| 10. | Retire el tubo colector que contiene el flujo y descarte el líquido. |

-
- 11.** Coloque la columna en un tubo colector nuevo. Agregue 500 µl de Column Wash Solution (CWD) a la columna y centrifugue durante 3 minutos a la velocidad máxima. Descarte el sobrenadante.
Nota: Si queda algo de la solución de lavado en la membrana, centrifugue la columna durante otro minuto.
-
- 12.** Repita el paso 11 dos veces para un total de tres lavados
-
- 13.** Coloque la columna en un tubo limpio de eppendorf de 1,5 ml.
-
- 14.** Agregue 50–200 µl de Nuclease-Free Water a la columna. Centrifugue durante 1 minuto a la velocidad máxima.
Nota: Eluir en 50 µl aumenta significativamente la concentración del ADN pero reduce el rendimiento en un 25-30%.
-
- 15.** Deseche la columna y guarde la elución. No reutilice las columnas ni los tubos colectores.
-

Recuperado de <https://worldwide.promega.com/resources/protocols/technical-manuals/101/reliaprep-blood-gdna-miniprep-system-protocol/>

Anexo 3. Protocolo TaqMan SNP Genotyping Assays para reacción de PCR.

Buenas prácticas de laboratorio para PCR

Al preparar muestras para la amplificación por PCR, tenga en cuenta:

- Use guantes limpios y una bata de laboratorio limpia.
- Cambie los guantes cuando sospeche que están contaminados.
- Mantenga las áreas separadas y equipos y suministros específicos para:
 - Preparación de muestras y configuración de PCR.
 - Amplificación por qPCR y análisis de productos de qPCR.
- No transfiera productos de PCR amplificados al área de preparación de la PCR.
- Abra y cierre todos los tubos de muestra con cuidado. Evite salpicar o regar el contenido de los tubos.
- Mantenga las reacciones y los componentes tapados tanto como sea posible.
- Use una pipeta de desplazamiento positivo o puntas con filtro resistentes a los aerosoles.
- Limpie los bancos de laboratorio y el equipo periódicamente con una solución de lejía al 10%.

1. Preparación de los ensayos

Para garantizar el análisis y óptimos resultados del genotipado, se recomienda preparar una placa de reacción óptica que contenga lo siguiente para cada ensayo:

- Muestras de ADN con el polimorfismo de interés.
- Dos controles negativos (NTC). Usar DNase-free wáter. Life Technologies recomienda usar al menos dos controles negativos por ensayo para I) orientar el tinte VIC y/o FAM para que se agrupe II) permitir la detección de contaminación de ADN en un conjunto determinado de placas. III) (Opcional) controles de ADN con genotipo conocido en el polimorfismo de interés.

2. Preparación de reactivos

Life Technologies, recomienda que la mezcla maestra de PCR se separe en alícuotas para uso rutinario para minimizar los ciclos de congelación y descongelación y la exposición a la luz. Se prepara de la siguiente manera:

- Coloque en un tubo de eppendorf, 20 μ L de buffer TE y 20 μ L de la mezcla maestra de PCR.
- Aplique vortex y luego centrifugar la mezcla.
- Almacene múltiples alícuotas a una temperatura de -15 a -25 ° C en la oscuridad.
- Mantenga las alícuotas protegidos de la luz, en el congelador, hasta que estén listos para usar. La exposición excesiva a la luz puede afectar las sondas fluorescentes. Minimice los ciclos de congelación-descongelación.

Cuando vaya a utilizar la mezcla maestra de PCR, tenga en cuenta:

- Mezcle completamente el Master Mix girando la botella

- Aplique vortex al tubo de la mezcla maestra de PCR, luego centrifugue brevemente
- Prepare la mezcla de reacción para cada ensayo antes de transferirla a la placa de reacción óptica para el termociclado.
- Mezcle bien después de agregar los reactivos a las muestras de ADN para evitar la estratificación de los reactivos y / o las burbujas de aire en el pozo.

3. Preparación de las mezclas de reacción

La mezcla de reacción se compone de Mezcla maestra de PCR (sonda y buffer TE), Master Mix y nucleasa-free wáter (agua libre de nucleasas). El volumen de reacción final recomendado por pocillo es de 5 μL para una placa de 384 pocillos, 10 μL para una placa Fast de 96 pocillos y 25 μL para una placa de 96 pocillos.

| Pasos | Procedimiento | | |
|-------|--|-----------------------------|---------------------------|
| 1. | Calcule el número de reacciones que se realizarán para cada ensayo, incluidos los controles negativos recomendados. Nota: Se pueden realizar múltiples ensayos de genotipado en una placa de reacción. Los controles negativos para cada ensayo deben incluirse en la misma placa. | | |
| 2. | Calcule el volumen total de cada componente necesario para cada ensayo. | | |
| | Componente | μL por 1 muestra | Nº de muestras a analizar |
| | Master mix | 5 μL | # |
| | Mezcla maestra de PCR | 0.5 μL | # |
| | Agua | 2.5 μL | # |
| | Total | 8 μL | # |
| | Nota: Prepare un poco más de volumen para tener en cuenta los errores de pipeteo. | | |
| 3. | Agite suavemente la botella de Master Mix para mezclar el contenido. | | |
| 4. | Aplique vortex y centrifuge la mezcla maestra de PCR | | |
| 5. | Pipetee los volúmenes requeridos de la mezcla maestra de PCR, la Master Mix y la nucleasa-free water (agua sin nucleasas) en un tubo estéril. | | |
| 6. | Tape el tubo cuidadosamente | | |
| 7. | Aplique vortex al tubo brevemente para mezclar los componentes. | | |
| 8. | Centrifugue el tubo brevemente para reducir el contenido y eliminar las burbujas de aire de la solución. | | |
| 9. | Coloque la placa de reacción óptica en un recipiente con hielo y prepárese para servir los pocillos. | | |
| 10. | En cada pocillo de la placa de reacción óptica pipetee 8 μL de la mezcla de reacción que está en el tubo estéril. | | |
| 11. | En cada pocillo de la placa, pipetee 2 μL muestra de ADN un control negativo. | | |
| 12. | Cubra la placa con película adhesiva óptica MicroAmp | | |
| 13. | Centrifugue la placa brevemente para reducir el contenido y eliminar las burbujas de aire de las soluciones. | | |

⁴ La cantidad μL de mezcla necesarios para la reacción, se consiguen multiplicando la cantidad estandarizada de μL de 1 muestra por el número total de muestras de cada polimorfismo que se desea analizar, i.e, se tienen 30 muestras más 2 controles negativos, da un total de 32, se multiplica $(5 \times 32) = 160$ μL de Master Mix, $(0.5 \times 32) = 16$ μL de Mezcla maestra de PCR y $(2.5 \times 32) = 80$ μL de Agua.

4. Realizar la PCR

| Pasos | Procedimiento | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|---------------|--|--|-------------|--------------------|-----------------|---------------|------------------|------|-------------|-----------|------------------------|------|----------|--|
| 1. | Utilice las condiciones del termociclador especificadas en la siguiente tabla <table border="1"><thead><tr><th colspan="4">SNP prediseñado o personalizado</th></tr><tr><th>Paso</th><th>Temperatura</th><th>Duración</th><th>Ciclos</th></tr></thead><tbody><tr><td>Denaturalización</td><td>95°C</td><td>15 segundos</td><td>40 ciclos</td></tr><tr><td>Anillamiento/Extensión</td><td>60°C</td><td>1 minuto</td><td></td></tr></tbody></table> | SNP prediseñado o personalizado | | | | Paso | Temperatura | Duración | Ciclos | Denaturalización | 95°C | 15 segundos | 40 ciclos | Anillamiento/Extensión | 60°C | 1 minuto | |
| SNP prediseñado o personalizado | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Paso | Temperatura | Duración | Ciclos | | | | | | | | | | | | | | |
| Denaturalización | 95°C | 15 segundos | 40 ciclos | | | | | | | | | | | | | | |
| Anillamiento/Extensión | 60°C | 1 minuto | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. | Seleccione la configuración del termociclador en modo estándar. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. | Cargue la placa de reacción en el termociclador y luego comience la ejecución | | | | | | | | | | | | | | | | |

Anexo 4. Carta comité de ética Universidad Nacional de Colombia.



ACTA DE EVALUACIÓN: N°. 018-304-17
Fecha: 23 de noviembre 2017

Nombre completo del proyecto: "ENDOFENOTIPOS NEUROPSICOLÓGICOS Y ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE 4 POLIMORFISMOS -SNPS- EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EN UNA MUESTRA COLOMBIANA".

Versión número: 01

Sometido por: la estudiante María Teresa Vanegas

Dirigido por: el profesor Humberto Arboleda Granados

Presentado por: el profesor Humberto Arboleda Granados, Coordinador Académico

Departamento o Sección: Maestría en Neurociencias de la Facultad de Medicina

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 23 de noviembre de 2017

EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACION DE LA FACULTAD DE MEDICINA. Se constituyó mediante la Resolución 152, (Acta No. 43 del 5 de diciembre de 1996) actualizado mediante resolución 008 (acta 03 de 27 de enero de 2011), de Consejo de Facultad el Comité de Ética de investigación, el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2000; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de los sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

- ✓ Carta de presentación del proyecto generada por la unidad básica o el departamento.
- ✓ Copia de la evaluación de los jurados o pares académicos que evaluaron y aprobaron el trabajo).
- ✓ Copia del proyecto completo de investigación,
- ✓ Dos resúmenes ejecutivos
- ✓ Dos copias del consentimiento informado (en español y cuando la investigación lo amerite).
- ✓ Hojas de vida resumidas de los investigadores y coinvestigadores del proyecto.
- ✓ Consideraciones éticas según resolución 8430 Ministerio de Salud.
- ✓ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica).

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por los siguientes miembros del Comité:

- | | | |
|---|--------------------------------|---|
| 1 | Amador Luis Roberto | Departamento de Patología |
| 2 | Arteaga Díaz Clara Eugenia | Pensionada Dpto. de Morfología |
| 3 | Díaz Cruz Luz Amparo | Departamento de Obstetricia y Ginecología |
| 4 | Duarte Gutiérrez Liz Marcela | Asesora Jurídica Facultad de Medicina |
| 5 | Duarte Torres Silvia Cristina | Departamento de Ocupación Humana |
| 6 | Guerrero Fonseca Carlos Arturo | Presidente Comité de Ética / Dpto. de Ciencias Fisiológicas |
| 7 | Parra Pineda Mario Orlando | Departamento de Obstetricia y Ginecología |

[Página 1/1]
Elaboró Jeannette Pineda A.

Carrera 30 N°. 45-03
FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471 - 1 piso, Of.136
Conmutador: (57) (1) 316 5000 ext. 15167
Bogotá, Colombia
eticasalud_fimbog@unal.edu.co

Patrimonio
de todos
los colombianos



3. El Comité consideró que el presente estudio:

- a. Es válido desde el punto de vista ético. La investigación involucra un riesgo igual al promedio para los sujetos que participan en ella. La investigación se ajusta a los estándares de la buena práctica clínica.
- b. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

4. El Comité informará inmediatamente a las directivas institucionales:

- a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

5. El Comité informará inmediatamente a las directivas, toda información que reciba acerca de:

- a. Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación. Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité

6. Cuando el proyecto sea aprobado, será por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de aprobación.

7. El Investigador principal deberá:

- a. Informar de cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del COMITÉ DE ÉTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA) excepto cuando sean necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación.
- b. Avisar de cualquier situación imprevista que se considere implica algún signo de riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c. Informar de cualquier evento adverso serio de algún paciente, comunicando la situación al secretario y al presidente del Comité de Ética), de acuerdo con la normatividad que el INVIMA ha generado a este respecto.
- d. Poner en conocimiento del comité toda información nueva importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo/beneficio de los sujetos participantes.
- e. Comunicar cualquier decisión tomada por otros comités con respecto a la investigación que se lleva a cabo.
- f. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- g. Presentar a este comité un informe cuando haya transcurrido un año, contado a partir de la aprobación del proyecto. Los proyectos con duración mayor a un año, serán reevaluados a partir del informe de avance integrado.
- h. Todos los proyectos deben entregar al finalizar un informe final de cierre del estudio, este cierre puede ser el informe final en formato completo o en formato de resumen de cierre de estudio, firmado por el investigador responsable del estudio.

8. Observaciones:

El comité considera que el proyecto de investigación no presenta dilemas éticos por lo tanto emite Concepto Aprobatorio.

Nombre: CARLOS ARTURO GUERRERO FONSECA
Título: PhD Doctorado en Bioquímica, MSc. en Farmacología y MSc. en Genética Humana
Cargo: Presidente Comité de Ética

[Página 2/2]
Elaboró Jeannette Pineda A.

Carrera 30 N°. 45-03 Patrimonio
FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471- 1 piso, Of. 136 de todos
Conmutador: (57) (1) 316 5000 ext. 15167 los colombianos
Bogotá, Colombia
eticasalud_fmbog@unal.edu.co



Anexo 5. Convenio con la Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus

Familias



CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE LA MAESTRÍA DE NEUROCIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA Y LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA Y SUS FAMILIARES, PARA EL DESARROLLO CONJUNTO DE UN ESTUDIO ACADÉMICO Y DE INVESTIGACIÓN.

REUNIDOS

De una parte, el MD, MSc **HUMBERTO ARBOLEDA GRANADOS** identificado con C.C. 19051148, coordinador de la Maestría de Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá y la Psicóloga **MARÍA TERESA VANEGAS TORRES** identificada con C.C. 1024488516, estudiante de la Maestría en Neurociencias de la misma Universidad, y de otra parte la Sra. **GLORIA NIETO**, con C.C. _41.647.077 de Bogotá_ en calidad de Presidente de la Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familiares con domicilio en la Calle 52 A No. 27A-54 Barrio Galerías, Bogotá, D.C.

Los intervinientes, que actúan en razón de sus respectivos cargos, reconocen mutua y recíprocamente los criterios necesarios para la formalización del presente convenio y, en su mérito

EXPONEN que ambas instituciones tienen objetivos complementarios en áreas de investigación, y que por tanto la colaboración permitirá aprovechar al máximo sus potenciales.

Que tiene interés positivo la unión y la coordinación de las dos instituciones a fin de sumar esfuerzos para establecer caminos de actuación que favorezcan e incrementen el beneficio mutuo.

Sobre la base de estos antecedentes, las partes manifiestan su voluntad de formalizar el presente **Convenio de Colaboración** de acuerdo con las siguientes cláusulas o

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Del objeto del convenio-

El presente convenio tiene por objeto establecer un marco de colaboración científica entre la Maestría de Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia y la Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familiares para el cumplimiento de los siguientes objetivos:

- a) Lograr la colaboración y participación de los miembros de la Asociación para el desarrollo de la propuesta de investigación denominada "ENDOFENOTIPOS NEUROPSICOLÓGICOS Y ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE 4 POLIMORFISMOS -SNPs- EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EN UNA MUESTRA COLOMBIANA"
- b) El objetivo del estudio es: "Realizar la caracterización de endofenotipos neuropsicológicos y establecer la asociación de los polimorfismos -SNPs- de los genes COMT (rs4680-Val158Met), GRM3 (rs6465084), NOTCH4 (rs3131296-G) y CACNA1C (rs2007044-G) en una muestra Colombiana de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y un grupo control"
- c) Apoyar desde el conocimiento clínico y científico el programa de psicoeducación propuesto por la Asociación para sus miembros. Estas actividades que serán acordadas según la temática referida y la disponibilidad de las partes involucradas.

QUINTA.- De la colaboración entre los firmantes-

Las partes suscribientes del presente documento colaborarán en todo momento, de acuerdo con los principios de buena fe y eficacia, para asegurar la correcta ejecución de lo pactado y para fomentar e impulsar el desarrollo investigativo y científico de las instituciones objeto del presente convenio.

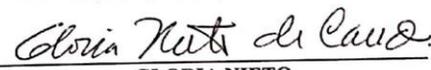
Y para que así conste a los efectos oportunos, en prueba de conformidad, las partes firman el presente documento, en la fecha indicada bajo la firma.

**POR LA MAESTRÍA EN
NEUROCIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD
NACIONAL DE COLOMBIA.**

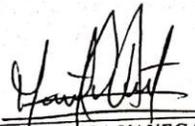


HUMBERTO ARBOLEDA GRANADOS
MD. MSc. Coordinador de la Maestría en Neurociencias.

**POR LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE
PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA Y SUS
FAMILIARES.**



GLORIA NIETO
Presidente de la Asociación Colombiana de
Personas con Esquizofrenia y sus Familiares
(ACPEF)



MARIA TERESA VANEGAS TORRES
Ps. -Estudiante Maestría en Neurociencias-
Responsable del estudio de Investigación.

Convenio Firmado a los 27 días del mes
de Octubre del año 2017.

Anexo 6. Carta Comité de ética en Investigación -Unidad de Servicios de Salud Santa Clara de la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E.-



ALCALDÍA MAYOR
DE BOGOTÁ D.C.

SALUD

Subred Centro Oriente F.S.E
Unidad de Servicios de Salud Santa Clara

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Certificado en Buenas Prácticas Clínicas-INVIMA - Resolución No. 2017039136 del 21 de septiembre de 2017
Bogotá D.C., mayo 09 de 2018
CEI. 069/18

Estudiante

MARÍA TERESA VANEGAS TORRES

Maestría en Neurociencias – Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Ciudad_

ASUNTO: Proyecto de investigación: “Endofenotipos Neuropsicológicos y estudio de asociación de 4 Polimorfismos-SNPs- en pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia en una muestra colombiana”

Apreciada Estudiante:

Reciba un cordial saludo. En atención a la solicitud de evaluación del proyecto de investigación de la referencia y considerando satisfactorias las modificaciones solicitadas por CEI, se da aprobación para su desarrollo en la Unidad Santa Clara bajo la Tutoría Institucional del Dr. Marcelo Hernández Yasno, con la condición de tomar el consentimiento informado de los participantes ante la eventualidad de la utilización de su material genéticos en futuras investigaciones.

El Comité de Ética en Investigación está integrado por 7 miembros y el quórum reglamentario es de 5 integrantes.

Los integrantes del Comité que participaron en esta aprobación son:

| | |
|-----------------------------------|--|
| Dra. Ana María Granada Copete | Presidente - Médico Internista, Magíster en Bioética |
| Dr. Álvaro Valbuena Barrera | Secretario – Médico Anestesiólogo, Magíster en Bioética |
| Lic. Martha Jannet Sabogal García | Miembro Activo - Enfermera Bioeticista. |
| Dr. Francisco González Acosta | Miembro Activo - Médico Farmacólogo, Magíster en Bioética |
| Dra. Ofelia Guevara Gómez | Representante del Área Administrativa - Abogada del área de Talento Humano |

Cra. 14B N° 1-45 Sur
Tel.: 3282828
www.esesantaclara.gov.co

**BOGOTÁ
MEJOR
PARA TODOS**



ALCALDÍA MAYOR
DE BOGOTÁ D.C.
SALUD

Subred Centro Oriente E.S.E.
Unidad de Servicios de Salud Santa Clara

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Certificado en Buenas Prácticas Clínicas-INVIMA - Resolución No. 2017039136 del 21 de septiembre de 2017

Antonio de Jesús Ruíz Guillén

Miembro Activo - Delegado de la Asociación de Usuarios

Dr. Carlos Enrique Awad García

Líder de Investigación y Presidente (e) Comité de Investigación

Lo anterior consta en el acta 241 del 30 de abril de 2018.

Atentamente,

ANA MARÍA GRANADA COPETE

Presidente

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Unidad de Servicios de Salud Santa Clara

Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E.

Elaboró: Yenny Elizabeth Catamo C - Apoyo Administrativo
Revisó: Álvaro Valbuena Barrera - Secretario CEI

Cra. 14B N° 1-45 Sur
Tel.: 3282828
www.esesantaclara.gov.co

**BOGOTÁ
MEJOR
PARA TODOS**

Anexo 7. Genogramas grupo casos.

