

11241



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA, PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ, SS

“ALTERACIONES EN EL FILTRADO SENSORIAL  
EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS CON  
PRIMER EPISODIO PSICOTICO:  
UN ESTUDIO COMPARATIVO CON P50”



**T E S I S**

DE ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA

Presenta :

**FRANCISCO JOSÉ GARCÍA RODRÍGUEZ**

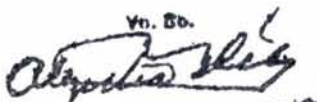
ASESORES:

  
DR. MIGUEL HERRERA ESTRELLA  
DR. ANDRÉS BORBÓN MARTÍNEZ 

TEÓRICO:  
METODOLÓGICO:

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA  
DEPTO. DE PSICOLOGÍA MÉDICA,  
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

Vn. Dn.

  
DR. ALEJANDRO DÍAZ MARTÍNEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina.  
Departamento de Psicología, Psiquiatría y Salud Mental

Sede:

Especialidad de Psiquiatría, Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, SS

TESIS DE ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA:

"ALTERACIONES EN EL FILTRADO SENSORIAL  
EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS CON PRIMER  
EPISODIO PSICÓTICO:  
UN ESTUDIO COMPARATIVO CON P50"

Alumno:

Francisco José García Rodríguez

ASESORES:

Teórico:  
Metodológico:

Dr. Miguel Herrera Estrella  
Dr. Andrés Borbón Martínez



## ÍNDICE:

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| • Antecedentes.....               | 2  |
| • Justificación.....              | 17 |
| • Material y Métodos.....         | 18 |
| ○ Planteamiento del problema..... | 18 |
| ○ Hipótesis.....                  | 18 |
| ○ Objetivo del estudio.....       | 18 |
| • Metodología.....                | 19 |
| ○ Diseño.....                     | 19 |
| ○ Población y muestra.....        | 19 |
| ○ Criterios de selección.....     | 19 |
| ▪ De inclusión.....               | 19 |
| ▪ De exclusión.....               | 19 |
| ▪ De eliminación.....             | 20 |
| ▪ Definiciones operacionales..... | 20 |
| ▪ Procedimiento.....              | 21 |
| ▪ Potenciales Evocados.....       | 23 |
| ▪ Recursos.....                   | 23 |
| ▪ Análisis Estadístico.....       | 24 |
| ▪ Consideraciones Éticas.....     | 24 |
| ▪ Resultados.....                 | 25 |
| ▪ Discusión.....                  | 33 |
| ▪ Conclusiones.....               | 36 |
| ▪ Referencias Bibliográficas..... | 37 |
| ▪ Anexos.....                     | 43 |

## ANTECEDENTES:

La esquizofrenia es un complejo psicopatológico en el que los descubrimientos y avances se dan de forma continua. La causa fundamental de este trastorno, sin embargo, permanece desconocida.

Existen diversas líneas de investigación que se basan, en el estudio de diversos receptores tales como dopamina, serotonina, noradrenalina, glutamato, entre otros.

Por otra parte, se han encontrado alteraciones neuroanatómicas básicas tales como el agrandamiento de los ventrículos laterales, la profundización de surcos y cisuras y modificaciones en el tamaño y forma de estructuras tales como el complejo amígdalohipocámpico, la distribución celular en la corteza entorrinal y otras. En estudios de tomografía computada y resonancia magnética se han encontrado volúmenes incrementados del tercer ventrículo. Esos estudios también muestran una reducción en el volumen total del cerebro, específicamente en el tamaño de las estructuras del lóbulo temporal medial arriba citadas (hipocampo y amígdala). Otros estudios han reportado disminuciones en el tamaño del tálamo y anormalidades en el desarrollo de las regiones de la línea media. Ninguno de esos cambios son específicos para esquizofrenia, aunque algunos se han encontrado presentes en pacientes con primer episodio y sin haber recibido medicación alguna. <sup>10</sup>

Las técnicas funcionales, tales como la tomografía por emisión de positrones proporcionan mediciones in vivo del metabolismo regional de la glucosa o del flujo sanguíneo cerebral, lo cual refleja la actividad neuronal. La mayoría de esos estudios han detectado cambios de la actividad en la corteza prefrontal, ganglios basales, regiones temporolímbicas y tálamo sugiriendo un funcionamiento alterado de los circuitos corticostriado-tálamo-corticales. <sup>10</sup>

Existe un modelo que investiga el neurodesarrollo en la esquizofrenia, sustentando que el trastorno inicia en la adolescencia, pero el paciente esquizofrénico presenta alteraciones neurofuncionales, antes de iniciado el padecimiento, por lo que se sugiere un inicio desde la infancia. <sup>1, 31</sup>. Varios eventos neuropatológicos fundamentan un papel de los defectos en el neurodesarrollo para esquizofrenia. Se han detectado

anormalidades en la citoarquitectura cortical en esquizofrénicos, lo que sugiere una migración neuronal anormal durante el segundo trimestre de gestación. <sup>10</sup>

Otras líneas de investigación convergen que en relación al neurodesarrollo, el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (FNDC) podría estar implicado en estas anormalidades. Este Factor Neurotrófico está involucrado en una variedad de efectos tróficos y neuromoduladores que incluyen un papel importante en el desarrollo y supervivencia de neuronas serotoninérgicas y dopaminérgicas. Los niveles del FNDC se encuentran elevados en el hipocampo y la corteza cingulada anterior en cerebros de esquizofrénicos <sup>20</sup>.

Sin embargo, la teoría que postula que la alteración básica se debe a problemas en el neurodesarrollo ha ganado en últimas fechas, gran importancia, pues se han descrito déficits fundamentales que se hacen evidentes tras el estudio neuropsicológico de los sujetos en etapa premórbida, sustentando la teoría de que los síntomas neurocognitivos se instalan mucho tiempo antes de que el paciente debute con el cuadro psicótico. <sup>1</sup>

La actividad disminuida en la corteza prefrontal de los esquizofrénicos a menudo se observa durante pruebas de activación cognitiva y memoria de trabajo. Durante las alucinaciones auditivas, se ha detectado la activación anormal del tálamo, el cuerpo estriado y el sistema límbico (en especial el hipocampo) y áreas paralímbicas. <sup>10</sup>

Una de las alteraciones neurocognitivas principales en la esquizofrenia son los déficits en el filtrado de la información. Dichas alteraciones están asociadas con el desarrollo de los signos y síntomas relacionados con esquizofrenia. <sup>3</sup>

El avance en el conocimiento acerca de la naturaleza de la esquizofrenia y sus orígenes biológicos, ha permitido conocer que los déficits cognitivos son una parte intrínseca de la enfermedad, mismas que parecen relacionarse con el pronóstico a largo plazo. Las alteraciones en el procesamiento de información y la atención se consideran como características de la esquizofrenia. El filtrado sensorial se conceptualiza como la habilidad para discriminar estímulos triviales. <sup>1,2</sup>

Las anomalías en el filtrado sensorial en esquizofrenia pueden proporcionar un marco teórico para el entendimiento del desarrollo de los síntomas clave de esta patología. Varios investigadores han argumentado que la incapacidad para filtrar la información sensorial conduce a una sobrecarga sensorial y falla en el filtrado de la información entrante. Los síntomas positivos se desarrollan debido a una mala interpretación o mala identificación de la información sensorial no filtrada, mientras que los síntomas negativos pueden ser el resultado de la supresión de la sobrecarga sensorial. <sup>11,17,32</sup>

En años recientes los investigadores han utilizado técnicas innovadoras para especificar los déficits en el filtrado sensorial y la correspondiente sobrecarga sensorial que ocurre dentro del espectro psicopatológico de algunos pacientes esquizofrénicos. Gottschalck et al, utilizaron un nuevo paradigma para ilustrar que la sobrecarga sensorial podría inducir cambios en las puntuaciones de sujetos normales, en escalas de alienación social, desorganización personal y deterioro cognitivo intelectual, que son similares a los resultados de pacientes esquizofrénicos. Específicamente, Gottschalck et al, sometieron a sujetos normales de control a una sobrecarga sensorial utilizando un “aparato de sobrecarga”, mismo que consistía en un domo geodésico, dentro del cual se proyectaban sonidos cacofónicos y fragmentados e imágenes visuales complejas y bizarras. Los resultados fueron consistentes con las teorías del filtrado sensorial, ya que la fragmentación cognitiva ocurrió cuando los individuos experimentaron sobrecarga sensorial. <sup>12,33</sup>

La habituación de entradas sensoriales relevantes y repetitivas, es una función protectora del SNC. Los déficits de la habituación sensorial podrían llevar a deterioro en las capacidades cerebrales para seleccionar, procesar y almacenar información y se han asociado al desarrollo de aberraciones conductuales severas. Un importante aspecto de la habituación es el llamado “filtrado sensorial” (*sensory gating*) o “efecto P50”:

El P50 es un pico de onda positivo entre 15 y 80 msec que sigue a la presentación de un estímulo. Es el componente más temprano de la respuesta de latencia media evocada auditiva que se habitúa a la repetición de un estímulo: de este modo, el componente “P50” es ideal para examinar

los mecanismos de habituación sensorial preatencionales. El P50 y el N100 (un componente negativo de pico de onda entre 75 y 150 msec), se han utilizado para examinar la capacidad del cerebro para inhibir las entradas sensoriales irrelevantes en población sana y con psicopatología. Se ha especulado que la falla de este mecanismo fundamental representa una disfunción fisiológica clave dentro del espectro de los trastornos esquizofreniformes. La identificación de las diversas estructuras cerebrales que median el filtrado sensorial en el sistema auditivo, podrían agregarse de modo significativo a nuestro entendimiento de los mecanismos neurales que subyacen en esta importante función protectora. Los estudios en animales han implicado fuertemente al hipocampo como un mediador esencial del filtrado sensorial.<sup>2, 5, 12.</sup>

Boutros y cols. realizaron un interesante trabajo con el objetivo de ubicar áreas cerebrales específicas que estuviesen relacionadas con el filtrado sensorial; para este fin, trabajó con pacientes epilépticos sometidos a cirugía abierta de cráneo, e implantó electrodos intracraneales, lo que hizo posible que se grabaran los potenciales relacionados con eventos directamente del hipocampo humano y la corteza cerebral para examinar si éste contribuye al filtrado sensorial. Para este fin, grabó respuestas del hipocampo en un paradigma de "clicks" pareados, en el cual, tras el primer "click", se piensa que genera un trazo de memoria el cual se compara con el segundo entrante. El procesamiento del segundo click es inhibido luego activamente, ya que esta repetición no contiene "nueva" información. Después de 8 segundos el trazo de memoria se ha debilitado totalmente y la neurona está lista para un nuevo par de "clicks".

Encontraron que las respuestas de habituación estaban confinadas a sólo dos áreas: una de éstas estaba situada dentro de la región temporo parietal cerca de la corteza auditiva. Esta área de habituación sensorial podría estar identificada, en cinco de los pacientes estudiados con electrodos intracraneales, en contacto con las áreas de Brodmann 2 y 22. El segundo sitio fue la corteza prefrontal compuesta por las áreas de Brodmann 6 y 24. Otros pacientes demostraron habituación del P50 en áreas de contacto situadas en región dorsolateral premotora. Las latencias del P50 al primer estímulo (S1) promediaron entre 46 y 86 msec, con latencias más cortas en el área temporoparietal y latencias más elongadas



en la corteza interhemisférica frontal medial. Fuera de las áreas, temporo parietal y prefrontal de filtrado sensorial no se encontró otros componentes del P50.<sup>2</sup>

Se ha hecho la hipótesis de que el procesamiento de información y anomalías de la atención pueden ser características de la esquizofrenia. Más específicamente, una serie de estudios han sugerido que el "filtrado" y/o las anomalías en la habituación, están asociadas con el desarrollo de los signos y síntomas relacionados con esquizofrenia<sup>3, 34, 35,36</sup>. El filtrado sensorial anormal, se ha asociado con varias condiciones psiquiátricas además de la ya citada, tales como manía, dependencia a cocaína y trastornos de personalidad esquizotípica así como en familiares de estos pacientes. Por otro lado, la amplitud del P50 se ha encontrado reducida en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, lo que indica una localización temporal para este fenómeno. Más específicamente se ha sugerido que el hipocampo juega un papel importante en la mediación de los procesos de filtrado sensorial y habituación, puesto que las respuestas a los "clicks" pareados dentro de esta estructura, generan habituación.<sup>2,32</sup>

Existen también otros datos preliminares que implican dos regiones de la corteza, bien definidas que participan en el filtrado sensorial en el P50: la región peri Silviana, temporo parietal (áreas de Brodmann 2 y 22) y la corteza prefrontal (áreas 6 y 24 de Brodmann), ésta última citada puede contribuir a la regulación del efecto de filtrado sensorial como parte de su función general en el control inhibitorio del flujo sensorial. Los estados preatencionales tempranos, pueden involucrar filtrado de entradas irrelevantes y son mediados por regiones neocorticales, mientras que el hipocampo propiamente dicho contribuye más a un filtrado tardío, y posiblemente de atención, de entradas relevantes.

Es así como se ha intentado localizar esta función específica en el cerebro (inhibición de entradas sensoriales repetitivas e irrelevantes: vgr filtrado sensorial), que al deteriorarse, está asociada con el desarrollo de severas alteraciones conductuales vistas en aquellas estructuras cerebrales que exhiben alteraciones morfológicas en pacientes esquizofrénicos.<sup>2</sup>

El "Filtrado" se ha conceptualizado como la capacidad para filtrar y suprimir los estímulos triviales. Los pacientes con esquizofrenia tienen un defecto en los mecanismos de filtrado, resultante en una sobrecarga

sensorial con la consecuente fragmentación cognitiva. El filtrado y las anormalidades relacionadas con la inhibición se han observado entre esquizofrénicos, pacientes esquizotípicos y entre parientes cercanos de primer grado de pacientes esquizofrénicos.<sup>3, 11, 12.</sup>

La habituación es definida como el decremento en la respuesta a través de repeticiones de un nuevo estímulo inicial y a menudo es observada en las formas simples de aprendizaje. Teóricamente, el déficit en la habituación, refleja una incapacidad para suprimir la respuesta a estímulos repetitivos no salientes.<sup>3,4, 34</sup>

Los sujetos normales muestran supresión de la respuesta al potencial auditivo después de 50 msec (P50) al segundo de dos "clicks", cuando estos son presentados con cerca de 500 msec de intervalo. Típicamente los sujetos normales muestran cerca del 60–80% de supresión de la amplitud del P50 para el segundo "click" en relación al primero. Los pacientes con esquizofrenia, han mostrado una respuesta relativamente más prolongada al segundo click en un paradigma de respuesta auditiva evocada con clicks pareados, resultando en sólo un 20–50% de supresión. La pobre supresión en el P50, está teóricamente relacionada a un defecto en la inhibición y una vulnerabilidad asociada para una sobrecarga sensorial y fragmentación cognitiva. Una proporción de familiares de pacientes esquizofrénicos de primer grado, clínicamente no afectados, también presentan una pobre supresión en el P50, sugiriendo que esta medición puede estar asociada con una susceptibilidad genética para esta enfermedad. Se ha reportado recientemente un enlace genético entre la pobre supresión del P50 y la subunidad  $\alpha$ -7 nicotínico de receptores colinérgicos.<sup>1, 4, 12,16</sup>

Estudios farmacológicos han proporcionado evidencia de que los sistemas colinérgicos realizan un papel crítico en el procesamiento sensorial auditivo. Más específicamente, las evidencias fundamentan el involucramiento de la subunidad  $\alpha$ -7 nicotínico de receptores colinérgicos en el mecanismo del filtrado sensorial; en modelos animales se ha encontrado que la nicotina incrementa el filtrado sensorial que es medido por la inhibición del prepulso del estímulo acústico. La nicotina administrada por vía inhalada de cigarrillos o en forma de goma de mascar

es capaz de revertir la pérdida del filtrado auditivo observado en pacientes esquizofrénicos y en sus familiares de primer grado. <sup>6, 37</sup>

En algunos estudios se ha sugerido un aspecto fisiológico de anomalías en el hipocampo de esquizofrénicos, especialmente, un trastorno que involucre a interneuronas inhibitorias que podría prevenir la habituación de respuestas evocadas tales como el P50. Se sugiere que hay un número disminuido de interneuronas inhibitorias que contienen nicotinamida-adenina dinucleótido-fosfato-diaforasa, y este subgrupo de interneuronas tiene una particular elevada expresión del receptor colinérgico  $\alpha$ -7 nicotínico. Durante la respuesta condicionante, las interneuronas son activadas por esos receptores nicotínicos como resultado de la activación de entradas colinérgicas al hipocampo. Estas interneuronas luego liberan GABA, el cual puede activar los receptores GABA B para prevenir la liberación subsecuente de neurotransmisores tales como el glutamato, durante varios milisegundos, así que las células piramidales del hipocampo no reciben entradas excitatorias del estímulo de prueba y por tanto no responden a éste. De este modo, la interferencia con la función nicotínica colinérgica es un mecanismo candidato posible para la falla en la inhibición en la respuesta al P50 en esquizofrenia.

Las evidencias que fundamentan esta hipótesis incluyen el hallazgo de un número disminuido de receptores nicotínicos en el hipocampo en tejido cerebral de pacientes esquizofrénicos post mortem y preliminarmente la sugerencia y un enlace para el déficit en el filtrado del P50 en las familias de esquizofrénicos en el sitio cromosómico del receptor colinérgico  $\alpha$ -7 nicotínico. Si el tabaquismo importante, encontrado en esquizofrénicos, está relacionado con anomalías en este receptor se desconoce, pero la nicotina revierte de modo pasajero el déficit en el filtrado del P50 en esquizofrénicos y familiares. <sup>8, 38</sup>

La esquizofrenia se conceptualiza como un trastorno con déficit funcional en varias áreas, incluyendo las interrelaciones entre la atención, la cognición y el procesamiento de información. Varias mediciones han sido usadas para identificar y valorar la esencia de los déficits atencionales y cognitivos presentes en esquizofrénicos. Uno de tales indicadores es la

pobre supresión del P50, una medida operacional del filtrado sensorial. El P50 es un potencial relacionado con un evento, de pequeña amplitud positiva, que ocurre cerca de 50 msec después de un estímulo auditivo <sup>2,5</sup>. La supresión en el P50 es valorada por la medición electroencefalográfica de la respuesta a repetidos pares de clicks separados cerca de 500 msec, típicamente presentados con intervalos entre pares de cerca de 10 segundos. El porcentaje de reducción en la amplitud de la respuesta al P50 del primero al segundo click es la variable dependiente denominada "Supresión del P50". En este paradigma, los sujetos normales, típicamente exhiben una supresión importante (50-70%), mientras que pacientes con esquizofrenia, exhiben significativamente una supresión más baja. <sup>2, 5, 16,18</sup>

En la figura 1 se observa, que en la prueba de supresión del P50, los sujetos normales mostraron una respuesta más amplia al primer estímulo (trazo de onda gruesa) que al segundo estímulo (trazo de onda fina). Para propósitos ilustrativos, las áreas sombreadas indican el componente P50 (hacia arriba es positivo), en la región de 40- 80 msec. <sup>47</sup>

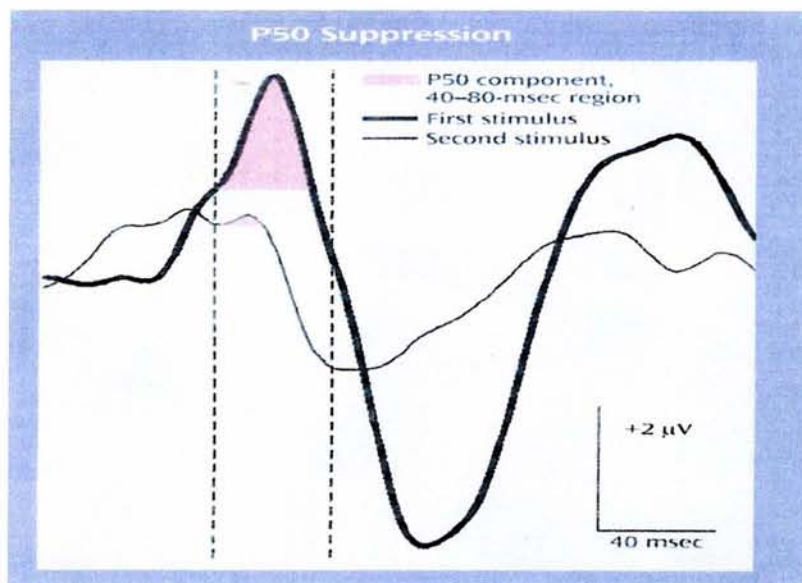


Figura 1

Adler y cols. trabajaron en un modelo similar, citando una normalización del déficit en el filtrado sensorial con la nicotina, situación que también se presentó en familiares de primer grado de estos pacientes. Ellos sugirieron que tras la administración de nicotina en goma de mascar había una mejoría en este marcador, sin embargo, con un efecto muy breve y transitorio. Esto se observó tanto en pacientes, como en familiares que no tenían los criterios diagnósticos.<sup>16</sup>

Se han llevado a cabo estrategias para extraer las respuestas evocadas de grabaciones electroencefalográficas simples. Lopes de Silva recomienda simplemente la identificación de una onda de la misma polaridad en el rango de latencia normalmente esperado para la respuesta evocada. Freedman y cols. encontraron que una prueba de EEG sencilla después de estimulación auditiva no revela nueva información acerca de las diferencias en la supresión del P50 en el paradigma de prueba condicionante entre esquizofrénicos y sujetos normales. Más bien, se extrae una señal de ruido que conduce a una conclusión errónea de que no existe tal supresión en sujetos normales. El resultado de estimulación también sugiere que el promediado convencional es la mejor solución al problema de detección del P50.

La caracterización neurofisiológica de la esquizofrenia ha enfatizado alteraciones en la respuesta al estímulo sensorial como un posible indicador de un defecto neural fisiopatológico. Han surgido, por otro lado, dos conclusiones estrechamente relacionadas: primero, los esquizofrénicos tienen dificultad en la discriminación y respuesta a estímulos específicos. Segundo: tienen disminuida la inhibición de la respuesta a estímulos que no requieren de su atención. Varias formas de transmisión sináptica inhibitoria son obvios mecanismos candidatos para el filtrado sensorial: esto se puede demostrar, usando un paradigma de prueba condicionante, en el que la respuesta a dos estímulos idénticos son comparados: el primero activa una población de neuronas, el segundo activa la misma población, pero usualmente con efecto disminuido, debido a los mecanismos inhibitorios activados durante la respuesta al primer estímulo.

De este modo, el primer estímulo condiciona los mecanismos inhibitorios, cuya intensidad es probada por el segundo estímulo. »

La inhibición de la respuesta P50 fue utilizada para identificar posibles mecanismos genéticos de dos diferentes formas, primero: la medición se estudió en modelos animales y fue relacionada con las investigaciones clínicas para identificar mecanismos neurobiológicos que pueden estar relacionados con genes candidatos; segundo: la medición fue utilizada como un fenotipo para análisis de asociación e identificación de áreas cromosómicas que contienen genes responsables para las anormalidades en esquizofrenia. Las grabaciones neuronales identificaron neuronas piramidales del hipocampo como una fuente mayor de respuesta al potencial evocado. Estas neuronas tienen una respuesta disminuida a estímulos auditivos repetidos que son paralelos al decremento en la respuesta al potencial evocado. <sup>14, 39</sup> Se ha hecho la hipótesis de una presunta conexión entre la hiperfunción dopaminérgica y el filtrado anormal en el tálamo en pacientes esquizofrénicos. <sup>17, 40, 41, 42</sup>

La subunidad  $\alpha$ -7 del receptor nicotínico se ha asociado a la función neuronal inhibitoria en el hipocampo, lo que se ha demostrado en varias líneas de investigación. La subunidad es generalmente identificada por su sensibilidad fisiológica a la  $\alpha$ -Bungarotoxina ( $\alpha$ -BTX), la cual también es utilizada como un radiomarcador para su presencia. Estudios histológicos con doble rotulación muestran que [<sup>125</sup>I]  $\alpha$ -BTX marca de manera prominente una subpoblación de interneuronas que contienen GABA en todas las regiones del hipocampo, lo cual proporciona evidencia de que esas neuronas expresan la subunidad  $\alpha$ -7 del receptor nicotínico de acetilcolina. Grabaciones electrofisiológicas del total de las células, in vitro, demuestran que varias interneuronas del hipocampo son despolarizadas por activación de los receptores de acetilcolina. Esos receptores, como ya se ha citado, se identificó que contienen la citada subunidad, debido a que son antagonizados por la  $\alpha$ -BTX. <sup>15, 37, 38, 43</sup>

Otros estudios respaldan que los receptores nicotínicos se encuentran concentrados altamente en el hipocampo en neuronas que reciben entradas del núcleo septal medial. Esta inervación nicotínica es

responsable del filtrado en la respuesta del hipocampo a estímulos auditivos repetitivos. Agregado también al hipocampo, también hay varias áreas cerebrales que tienen concentraciones altas de receptores nicotínicos similares a los receptores mayores encontrados en el hipocampo. Una de tales áreas es el núcleo geniculado ventral lateral, del cual su inervación coenergica proviene del núcleo pedúnculo pontino, mismo que, conjuntamente con la corteza frontal, está involucrado en la generación de movimientos oculares, mismos que también son anormales en esquizofrénicos. Tanto las anomalías en el filtrado sensorial, como los movimientos oculares anormales, son revertidos parcialmente cuando los esquizofrénicos fuman tabaco. <sup>19, 44, 53</sup>

En suma, este papel de la inhibición neuronal del receptor nicotínico subunidad  $\alpha$ -7, también ha sido propuesto por tener un papel dentro del desarrollo. El receptor es expresado por neuronas hipocámpicas tan pronto como ellas se han formado a partir del neuroepitelio. Debido a que el receptor admite calcio hacia el interior de la neurona, tiene la capacidad de afectar la migración neuronal, así como otras funciones del desarrollo tal como la apoptosis. Su expresión durante el desarrollo también se ha relacionado con la sinaptogénesis. <sup>1, 15, 45</sup>

En cuanto al hallazgo de enlaces genéticos y las alteraciones citadas, el trabajo de varios investigadores ha resultado en el descubrimiento y replicación de 8 principales regiones de enlace dentro del genoma humano. Estas asociaciones incluyen enlaces en los cromosomas 1q21-q22, 6p22-p24, 6q21-q22, 8p21-p22, 10p11-p15, 13q14-q32, 15q13-q15 y 22q11-q13; sin embargo, se le ha dado mayor énfasis a detectar al que codifica para la subunidad  $\alpha$ -7 del receptor nicotínico de acetilcolina, siendo un enlace propuesto la región del cromosoma 15q13-q14, que es el más frecuentemente encontrado en esquizofrénicos, asociado con un déficit en el filtrado sensorial. <sup>9, 10, 14</sup>

Evidencias biológicas y farmacológicas fundamentan el gen que codifica para la subunidad  $\alpha$ -7 del receptor nicotínico de acetilcolina como un gen candidato para esquizofrenia. Se cree que el déficit en la inhibición

del P50 es heredado en familias de pacientes esquizofrénicos aparentemente con un patrón autosómico dominante. De este modo, la mitad de los miembros de la familia tienen un filtrado aberrante en el paradigma del potencial evocado P50, manifiesten ellos o no, la enfermedad. La incrementada incidencia en pacientes esquizofrénicos y sus familiares, sugiere que el déficit en el P50, representa un rasgo característico que predispone a la esquizofrenia. <sup>9, 10, 11, 45</sup>

El déficit en la inhibición del P50 aparenta reflejar actividad disminuida o expresión, de la subunidad  $\alpha$ -7 del receptor nicotínico de acetilcolina. <sup>9, 46</sup> Los receptores neuronales nicotínicos de acetilcolina forman parte de una gran familia ampliamente distribuida en el cerebro y que media funciones complejas tales como la atención, la memoria y lo relacionado con el filtrado sensorial. <sup>11</sup> Los antagonistas farmacológicos de este receptor provocan un déficit inhibitorio en varios modelos animales. <sup>9</sup> Además se ha observado, en estudios recientes, que los agonistas de este receptor, pueden ser capaces de incrementar la expresión genética de la enzima tirosina hidroxilasa (TH) y de modo indirecto la síntesis de dopamina. <sup>12</sup>

Aunque la esquizofrenia tiene un amplio componente genético, se piensa que podría ser oligogénica. La heterogeneidad en la herencia de rasgos, complica además el proceso ordenado de la identificación genética. En el presente existen 14 cromosomas en los cuales se sugiere el enlace genético o ha sido sugerido. Varias de esas regiones pueden contener una variante genética que contribuya a la enfermedad en las poblaciones con asociación genética. Esto sugiere que en el trastorno pueden actuar varios genes, pero que no todas las variantes genéticas en ese locus pueden estar presentes en un individuo simple. Además el actual polimorfismo presente dado en cualquier gen, puede resultar en diferencias en la expresión genética entre los sujetos que también pueden estar afectados por otros factores genéticos y ambientales. Algunas variantes se pueden manifestar en el desarrollo temprano y algunas durante la pubertad o la pospubertad, cuando la esquizofrenia normalmente es diagnosticada por primera vez. También es importante reconocer que algunas variantes genéticas pueden compensar a otras, lo que tiene actualmente, una significancia benéfica.



Todo lo antes citado contribuye a algunas conclusiones tentativas: el estudio de un gen candidato para un endofenotipo en la esquizofrenia, más que la enfermedad multigénica por sí misma, podría ser más probable que proporcione el aislamiento de un defecto en un gen único. Ejemplos de tales rasgos son el déficit en el filtrado sensorial en la respuesta al potencial evocado P50 y los movimientos oculares finos de búsqueda (smooth pursuit); ambos se han encontrado en la población general en niveles más disminuidos que en la enfermedad. <sup>9, 19, 32</sup>

Por otro lado, el gen que codifica para la subunidad  $\alpha$ -7 del receptor nicotínico (CHRNA7), fue implicado como un gen candidato en la región de enlace 15q13-q15 para esquizofrenia fundamentando con datos biológicos y genéticos su papel en los procesos de déficit sensorial en la enfermedad. La expresión del gen CHRNA7 está disminuida en cerebros aislados de esquizofrénicos (pos mortem), comparados con sujetos controles sanos. <sup>9</sup>

Existen evidencias que los nuevos fármacos, conocidos como "atípicos", pueden mejorar el filtrado sensorial. El tratamiento con clozapina condujo a un mejoramiento en la respuesta al potencial evocado P50 al paradigma de estímulos pareados en un intervalo inter estímulo de 500 mseg, mismo que coincidió con una mejoría clínica. En sujetos que mostraron mejoramiento continuado con clozapina, también hubo un mejoramiento sostenido en el P50, siendo la mejoría en este intervalo de cerca de dos años. Sin embargo, el mejoramiento del P50 sólo estuvo relacionado con mejoramiento clínico, pero no directamente asociado a la dosis de clozapina o a la duración del tratamiento. <sup>18</sup>

La prevalencia de tabaquismo entre pacientes esquizofrénicos está reportada en el rango del 50-88%, aproximadamente 3 veces más alta que en la población general y excede los rangos de tabaquismo observados en pacientes con otras enfermedades psiquiátricas. El alto rango de tabaquismo en estos pacientes es importante desde la perspectiva de la salud así como desde la perspectiva en términos del impacto económico. Entre los riesgos más bien identificados de salud, se encuentra el cardiovascular y el pulmonar <sup>7, 19, 32, 48, 49, 50</sup>

Varios modelos han sido propuestos para explicar el alto rango de tabaquismo en esta población que incluyen: automedicación para mejorar los síntomas depresivos, de ansiedad o psicóticos; un intento para aliviar el déficit cognitivo y atencional de la enfermedad, consumir cigarro como un intento de abatir el aburrimiento e intentos por reducir los síntomas extrapiramidales inducidos por medicación. <sup>7,16</sup>

En recientes investigaciones se ha especulado que la nicotina podría ayudar a reducir los síntomas negativos por el incremento de la dopamina cerebral, y esto asociado a lo antes citado del receptor  $\alpha-7$  nicotínico, y su interacción con sistemas de dopamina y glutamato en regiones específicas del cerebro, mismas que pueden ser responsables del déficit del filtrado sensorial observado en estos pacientes. <sup>7,16</sup> Existe alguna evidencia, de que la disfunción del receptor puede tener una base genética y que puede estar asociado a dificultades en el aprendizaje y la atención. Debido a que es necesaria una alta concentración de nicotina para modificar el receptor alterado, se postula que el tabaquismo intenso pueda ser un intento por corregir el déficit del receptor. <sup>7, 51, 52</sup>

### JUSTIFICACIÓN:

Hay pocos estudios reportados en la literatura que relacionan las alteraciones en el filtrado sensorial y P50 en pacientes esquizofrénicos con primer episodio psicótico contra un grupo control de pacientes sanos.

La esquizofrenia es una enfermedad mental que conlleva un alto costo para la sociedad, representando una prevalencia elevada, alrededor del 1% de la población mundial; con un curso crónico, de inicio temprano, generalmente durante la adolescencia o en la etapa productiva de un individuo.

Las investigaciones con sujetos en quienes se ha iniciado recientemente un cuadro de esquizofrenia dan la oportunidad de tener un mayor conocimiento de la naturaleza del padecimiento. A este tipo de investigaciones se les ha denominado estudios de primer episodio de esquizofrenia. Las ventajas que ofrecen estos estudios son la eliminación del efecto de la cronicidad y hospitalización, la obtención de pacientes sin tratamiento farmacológico y la realización de estudios prospectivos para evaluar el curso del padecimiento y la identificación de algunos factores biológicos, sociales y clínicos relacionados a la etiología y psicopatología. 1

## MATERIAL Y MÉTODO

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Pregunta de Investigación:

¿Existen alteraciones en el filtrado sensorial medido a través del potencial evocado P50 en pacientes esquizofrénicos no tratados en comparación con sujetos controles?

### HIPÓTESIS:

Los pacientes esquizofrénicos con primer episodio psicótico presentarán un porcentaje de supresión del P50 menor en comparación a los sujetos control.

### OBJETIVO:

Principal:

- Comparar el porcentaje de supresión en el marcador electrofisiológico P50 de pacientes esquizofrénicos contra sujetos control. Igualmente determinar la asociación existente entre las variables clínicas y el P50 en los pacientes con primer episodio de esquizofrenia y sujetos control.

Secundarios:

- Describir las características demográficas de una muestra de sujetos con Primer Episodio de Esquizofrenia.

- Establecer la asociación de la amplitud de la onda (primer estímulo y segundo estímulo) con variables clínicas y severidad sintomática del padecimiento.

## **METODOLOGIA:**

**DISEÑO:** Estudio observacional, transversal, abierto y comparativo.

### **POBLACIÓN Y MUESTRA:**

La población objetivo son pacientes esquizofrénicos; la muestra fue reclutada en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez y en el INPRFM. Los sujetos del grupo control fueron trabajadores del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### **Criterios de inclusión:**

1. Diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo a los criterios del DSM IV
2. Cualquier sexo
3. Edad entre 15 y 45 años
4. Escolaridad mínima de primaria
5. Pacientes psicóticos agudos, definidos por una puntuación basal de la subescala positiva del PANSS de al menos 16 puntos, con dos reactivos calificados con al menos 4 puntos.
6. Haber sido ésta su primera admisión en la vida a un servicio de atención psiquiátrica para recibir tratamiento específico debido a la presencia de síntomas psicóticos compatibles con los criterios de esquizofrenia.
7. Cooperación para el estudio del paciente y sus familiares
8. Aceptación de su participación en el estudio por medio de un consentimiento escrito

#### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes que tengan antecedentes previos de hospitalización o tratamiento psiquiátrico debido a problemas similares al actual
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento farmacológico específico para el manejo del cuadro psicótico en un período mayor de un mes y que se haya administrado en algún servicio especializado de atención psiquiátrica.
3. Pacientes que hayan recibido en la última semana un tratamiento continuo con antipsicóticos típicos o atípicos.

4. Pacientes con problemas auditivos detectados en el examen neurológico, retraso mental, demencia o delirium
5. Diagnóstico de adicción a las drogas, excepto a nicotina
6. Presentar estados de agitación o negativa al registro del potencial evocado.
7. Pacientes con más de 5 años de evolución.

#### **Criterios de Eliminación:**

1. Imposibilidad de leer el trazo electroencefalográfico por falta de nitidez, artefactos, etc.
2. Negativa del Paciente a concluir el grupo de pruebas
3. Retiro del consentimiento informado por parte del paciente

#### **Definiciones Operacionales:**

En este estudio definimos **primer episodio de esquizofrenia** como la primera admisión a un servicio de atención psiquiátrica para recibir tratamiento específico debido a la presencia de síntomas característicos de la enfermedad. Se consideró **primera admisión** como el ingreso a un servicio de atención psiquiátrica donde se inició un tratamiento específico para los síntomas psicóticos que fue aceptado por el paciente. El **tratamiento específico** se define como el manejo con antipsicóticos continuo (una dosis promedio de 5 mg de haloperidol durante 4 semanas continuas) para el control de los síntomas psicóticos, definiendo a estos últimos como la presencia de ideas delirantes, alucinaciones y alteraciones conductuales. Se define como **Duración de la Psicosis no Tratada** como el intervalo de tiempo entre el inicio de la enfermedad y el primer contacto con un servicio de psiquiatría para recibir un tratamiento específico. **Tiempo de Evolución**, lo entenderemos como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas de la enfermedad hasta el momento en que se lleva a cabo una intervención especializada.

### Procedimiento:

Para la realización del estudio, se captaron los pacientes y sus familiares que acudieron al Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez y al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la fuente y que cumplieron los criterios de selección y aceptaron su participación en el estudio mediante la firma de un consentimiento escrito. (Anexo 1)

El diagnóstico inicial se realizó con los Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (SCAN),<sup>21</sup> entrevista semiestructurada, para obtener diagnósticos confiables y estandarizados de acuerdo a las clasificaciones diagnósticas aceptadas como la CIE-10 y el DSM III-R. Los datos clínico-demográficos de cada uno de los pacientes se registraron en el Formato de Datos Clínico-Demográficos (FDCCD)<sup>22</sup>.

Para evaluar la severidad de psicopatología en los pacientes esquizofrénicos se utilizaron escalas clínicas, las cuales cuentan con validación en nuestro medio<sup>23</sup>. Se valoró a todos los pacientes con la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de Esquizofrenia (PANSS) con 5 factores.<sup>20, 24, 28, 29</sup> Esta escala consta de treinta reactivos, de los cuales siete constituyen la *Escala Positiva*, formada por reactivos o elementos que califican síntomas tales como delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia/persecución y hostilidad; siete de la *Escala Negativa* que evalúan el afecto adormecido o embotado, la retirada emocional, empatía limitada, retirada social apática/pasiva, dificultad para pensar en abstracto, dificultad para conversación fluida y pensamiento estereotipado. La *Escala de Psicopatología General* se desglosa en otras tres subescalas: *Subescala Cognitiva* que evalúa: desorganización conceptual, dificultad para pensar en abstracto, manierismos y actitud postural, atención deficiente, alteración de la voluntad, preocupación y desorientación; *Subescala de excitabilidad*, que valora excitación, hostilidad, falta de cooperación y control de impulsos deficiente y la *Subescala de Ansiedad y Depresión* misma que evalúa ansiedad, sentimientos de culpabilidad, tensión y depresión.

Cada apartado es calificado en grados de severidad que van del 1 (ausente) al 7 (extremadamente severo). En base a los grados de severidad se obtiene una puntuación total de cada subescala (síntomas positivos, síntomas negativos y psicopatología general) y una global, siendo la calificación mínima de 30 puntos y la máxima de 210 puntos en la calificación global. La escala no cuenta con un punto de corte.

Para evaluar la presencia de síntomas depresivos de estos pacientes se utilizó la **Escala de Calgary de Depresión en Esquizofrenia** <sup>25</sup>, misma que se desarrolló para evaluar dichos síntomas depresivos en pacientes esquizofrénicos. Esta escala se originó a partir de la **Escala de Depresión de Hamilton** y del **Examen del Estado Actual (PSE)**, constando actualmente de un total de 9 reactivos y puede identificar la presencia de síntomas depresivos asociados en la esquizofrenia y diferenciarlos de los síntomas negativos y síntomas extrapiramidales. También se evaluó el nivel general de funcionamiento de los pacientes a través de la **Escala de Evaluación Global de Actividad (GAF)** <sup>26</sup>. Este funcionamiento se considera compuesto por tres áreas principales: actividad social, laboral y psicológica. Esta escala se basa en un continuum entre salud y enfermedad mental y consta de 100 puntos, en la que el 100 representa el grado de actividad máxima en todas las áreas.

Se les aplicó también la **Escala de Impresión Clínica Global (CGI)**. Esta escala consta de un sólo reactivo en el que el clínico asigna una calificación global con una escala que va del 0 al 6, donde se califica el estado del sujeto en las últimas 24 hasta 72 horas. Existen dos variantes: **De Severidad**, que es la que utilizamos para los pacientes y otra **De Mejoría**. Este tipo de escala está íntimamente conectada a la tradición clínica antigua y es de las primeras en ser utilizadas para capturar dimensiones subjetivas como el dolor, el cansancio, etc. La ICG se puede aplicar en cualquier condición diagnóstica y en su administración el evaluador determina la calificación del paciente <sup>27</sup>.



### Potenciales Evocados:

Los registros fueron efectuados a los pacientes y a los sujetos control. Éstos se llevaron a cabo con un aparato para la medición de potenciales evocados: Sistema SCAN que incluye programa para EEG cuantitativo y mapeo cerebral, amplificador de 40 canales (NUAMPS) para EEG y programa STIM para estimulación de potenciales evocados y neuroimagen. Marca NEUROSCAN.

Se realizó un registro previo de los fármacos que estaba tomando el sujeto y, en el caso de que alguno de éstos modificaran el registro del P50, (por ejemplo: cafeína, clozapina, cocaína) se sometió a lavado de cuando menos 72 hrs. previas a la aplicación del estudio. A los fumadores se les solicitó que no fumaran 5 hrs. previas al estudio. Los sujetos se presentaron al estudio bañados, con el objeto de evitar artefactos en el momento del registro. La toma se llevó a cabo con los pacientes sentados y les fueron colocados los electrodos en el vértex, en mastoides y frontales. La prueba consistió en la aplicación de 5 ensayos con 30 pares de estímulos con un intervalo de 500 mseg entre cada estímulo de un par y con un intervalo de 10 segundos entre cada par. Cada estímulo auditivo (click) tuvo una duración de 0.04 mseg amplificado con una banda de 20 a 20,000 Hz que derivó a un sistema de audífonos cuya intensidad para los oídos del sujeto fue de 70 dB. Se evaluó la morfología (presencia de ondas positivas y negativas) y amplitud de las ondas del P50 (medición para evaluar latencia entre el primer estímulo y el segundo; se consideró como valor normal +/- 10 seg. Además se evaluó el fenómeno de habituación (porcentaje de supresión), mismo que se realizó con la fórmula siguiente:

**Porcentaje de Supresión:**  $(1 - \frac{\text{Amplitud del segundo click } E2}{\text{Amplitud del primer click } E1}) \times 100.$  <sup>s</sup>

### RECURSOS:

El estudio del P50 se llevó a cabo en el laboratorio de electrofisiología del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente y los registros fueron realizados por la Dra. Ana María García Anaya y la Licenciada en Psicología Naxhielli Meyemberg Valero, integrantes del equipo de Investigación del INPRFM

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviación estándar (+/-) para las variables continuas. Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos diagnósticos se utilizó la Chi Cuadrada ( $X^2$ ) para contrastes categóricos y con la t de Student para contrastes continuos. Se utilizó la t pareada para analizar las diferencias en las ondas del potencial evocado P50 entre el primer estímulo y el segundo estímulo. Se utilizó la U de Mann Whitney para la comparación de la proporción entre el estímulo 1 (E1) y el estímulo 2 (E2) (prueba de hipótesis). Se utilizaron las correlaciones de Pearson y Spearman para establecer la asociación de la amplitud de la onda (primer estímulo y segundo estímulo) con variables clínicas y severidad sintomática del padecimiento. El nivel de significancia (valor de  $\alpha$ ) se fijó en  $p \leq 0.05$

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Ninguno de los procedimientos del estudio implica un riesgo para los participantes del mismo. El protocolo se sometió a revisión por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. No viola ninguno de los postulados de la declaración de Helsinki.

Los pacientes y los controles firmaron una carta de consentimiento informado donde se les explicaba el procedimiento y los riesgos del mismo, avalada por testigos y autorizada por el Comité de Ética del INPRMF. Se anexa una copia del consentimiento informado al final.

## RESULTADOS

### a) Características sociodemográficas y antecedentes heredo familiares de la muestra.

Al inicio del estudio se reclutó una muestra que estaba compuesta por 28 sujetos en el grupo de pacientes y 25 en el grupo control. Del grupo de pacientes se excluyeron 3 sujetos con las siguientes características: Dos hombres de 37 y 29 años con esquizofrenia paranoide ambos y una mujer de 34 años también con esquizofrenia paranoide. Del grupo control fueron excluidos 5 sujetos: 2 hombres de 33 y 26 años y 3 mujeres de 26, 20 y 40 años, debido a la falta de nitidez en el trazo y la dificultad en la lectura del mismo, lo cual impidió que formaran parte de la muestra final.

La muestra final consistió en 25 pacientes con primer episodio de esquizofrenia (55.6%) y 20 sujetos controles (44.4%). No se encontraron diferencias significativas en términos género y antecedentes heredofamiliares entre ambos grupos. Sin embargo, los pacientes, en promedio, fueron más jóvenes que los controles y se observó que la mayoría de los pacientes con primer episodio de esquizofrenia se encontraban sin pareja al momento del estudio, predominando un bajo nivel socioeconómico. Más de la mitad de los pacientes se encontraban desempleados y con una escolaridad promedio más baja que la de los sujetos controles. La comparación de las características sociodemográficas entre ambos grupos, se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y antecedentes heredofamiliares de la muestra.

|   | Pacientes    |           | Controles    |           | Estadística                            |
|---|--------------|-----------|--------------|-----------|--|
|   | n            | %         | n            | %         |  |
| <b>Género</b>                                 |              |           |              |           |  |
| Masculino                                     | 17           | 68        | 12           | 60        | $\chi^2 = 0.31$ , 1 gl,<br>$p = 0.57$  |
| Femenino                                      | 8            | 32        | 8            | 40        |  |
| <b>Estado Civil</b>                           |              |           |              |           |  |
| Con pareja                                    | 3            | 12        | 11           | 55        | $\chi^2 = 9.5$ , 1 gl,<br>$p = 0.002$  |
| Sin pareja                                    | 22           | 88        | 9            | 45        |  |
| <b>Nivel socioeconómico</b>                   |              |           |              |           |  |
| Medio   | 11           | 44        | 19           | 95        | $\chi^2 = 13.0$ , 1 gl,<br>$p < 0.001$ |
| Bajo  | 14           | 56        | 1            | 5         |  |
| <b>Ocupación</b>                              |              |           |              |           |  |
| Con ocupación                                 | 6            | 24        | 20           | 100       | $\chi^2 = 26.3$ , 1 gl,<br>$p < 0.001$ |
| Sin ocupación                                 | 19           | 76        | 0            |           |  |
| <b>Antecedente de Psicosis</b>                |              |           |              |           |  |
| Si  | 2            | 8         | 2            | 10        | $\chi^2 = 0.05$ , 1 gl,<br>$p = 0.81$  |
| No  | 23           | 92        | 18           | 90        |  |
| <b>Antecedente de Tx. Afectivo (familiar)</b> |              |           |              |           |  |
| Si  | 2            | 8         | 2            | 10        | $\chi^2 = 0.05$ , 1 gl,<br>$p = 0.81$  |
| No  | 23           | 92        | 18           | 90        |  |
|   | <b>Media</b> | <b>DE</b> | <b>Media</b> | <b>DE</b> |  |
| <b>Edad (años)</b>                            | 25.0         | 7.7       | 32.0         | 9.8       | $t = -2.6$ , 43 gl,<br>$p = 0.01$      |
| <b>Escolaridad (años)</b>                     | 9.4          | 3.8       | 15.8         | 5.3       | $t = -4.6$ , 43 gl,<br>$p < 0.001$     |

#### b) Antecedente de Enfermedades Previas y Abuso de Sustancias

En la Tabla 2 se muestra la comparación de los antecedentes de enfermedades previas y el abuso de sustancias entre ambos grupos. Ninguno de los sujetos de ambos grupos reportó el antecedente de enfermedades cardiovasculares o neurológicas. No se encontraron

diferencias en términos de infecciones virales, enfermedades endócrinas y enfermedades renales entre ambos grupos, sin embargo los pacientes reportaron con mayor frecuencia el antecedente de traumatismos craneoencefálicos. En cuanto al abuso de sustancias, no se reportó el abuso de marihuana, cocaína, opioides o inhalantes en ambos grupos. No se observaron diferencias entre los grupos en términos de abuso de alcohol y tabaco ni en la edad de inicio del consumo.

**Tabla 2. Antecedentes de enfermedades previas y abuso de sustancias**

|                                | Pacientes |     | Controles |     | Estadística                         |
|--------------------------------|-----------|-----|-----------|-----|-------------------------------------|
|                                | n         | %   | n         | %   |                                     |
| <b>Infección Viral</b>         |           |     |           |     |                                     |
| Si                             | 13        | 52  | 8         | 40  | $\chi^2 = 0.64$ , 1 gl,<br>$p=0.42$ |
| No                             | 12        | 48  | 12        | 60  |                                     |
| <b>T. Craneoencefálico</b>     |           |     |           |     |                                     |
| Si                             | 7         | 28  | 1         | 5   | $\chi^2 = 4.0$ , 1 gl,<br>$p=0.04$  |
| No                             | 18        | 72  | 19        | 95  |                                     |
| <b>Enfermedades Endócrinas</b> |           |     |           |     |                                     |
| Si                             | 1         | 4   | 0         |     | $\chi^2 = 0.81$ , 1 gl,<br>$p=0.36$ |
| No                             | 24        | 96  | 20        | 100 |                                     |
| <b>Enfermedades Renales</b>    |           |     |           |     |                                     |
| Si                             | 0         |     | 1         | 5   | $\chi^2 = 1.27$ , 1 gl,<br>$p=0.25$ |
| No                             | 25        | 100 | 19        | 95  |                                     |
| <b>Enf. Gastrointestinales</b> |           |     |           |     |                                     |
| Si                             | 0         |     | 2         | 10  | $\chi^2 = 3.5$ , 1 gl,<br>$p=0.10$  |
| No                             | 25        | 100 | 18        | 90  |                                     |

|                       |       |     |       |   |
|-----------------------|-------|-----|-------|---|
| Abuso de Alcohol      |       |     |       |   |
| Si                    | 3     | 12  | 3     | 15  |
| No                    | 22    | 88  | 17    | 85  |
|                       |       |     |       | $\chi^2= 0.08, 1 \text{ gl},$<br>$p=0.76$ |
| Abuso de Tabaco       |       |     |       |   |
| Si                    | 3     | 12  | 2     | 10  |
| No                    | 22    | 88  | 18    | 90  |
|                       |       |     |       | $\chi^2= 0.04, 1 \text{ gl},$<br>$p=0.83$ |
|                       | Media | DE  | Media | DE  |
| Edad Inicio Alcohol   | 16.6  | 1.1 | 18.0  | 1.2                                       |
|                       |       |     |       | $t= -0.2, 4 \text{ gl},$<br>$p=0.11$      |
| Edad de Inicio Tabaco | 15.6  | 2.0 | 17.5  | 3.5                                       |
|                       |       |     |       | $t= -0.7, 3 \text{ gl},$<br>$p=0.50$      |

### c) Características clínicas de los pacientes con primer episodio de esquizofrenia

La mayoría de los pacientes incluidos tuvieron el diagnóstico de esquizofrenia paranoide (n= 22, 88%), seguido por el diagnóstico de esquizofrenia desorganizada (n= 2, 8%) y esquizofrenia indiferenciada (n= 1, 4%). El 76% (n= 19) de los pacientes fueron atendidos en el servicio de consulta externa y el 24% restante (n= 6) en el servicio de hospitalización. El 52% (n= 13) se los pacientes fueron referidos a atención psiquiátrica especializada por familiares, el 16% (n= 4) por servicios generales de salud, el 12% (n= 3) acudieron por decisión propia, el 12% (n= 3) fueron referidos por otros psiquiatras y el 8% (n= 2) restante fueron referidos por psicólogos.

Las características clínicas restantes así como la severidad de la sintomatología del padecimiento se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Características clínicas de la muestra

| Variable                                     | Media | d.e.<br>(+/-) | Rango    |
|--|-------|---------------|----------|
| Edad de inicio (años)                        | 22.0  | 7.5           | 11 - 39  |
| Tiempo de evolución (semanas)                | 151.2 | 207.3         | 1 - 676  |
| Duración de la psicosis no tratada (semanas) | 147.4 | 200.6         | 1 - 676  |
| Escala Global de Funcionamiento Actual (GAF) | 49.0  | 16.5          | 10 - 80  |
| Impresión Clínica Global (Severidad)         | 5.0   | 0.8           | 4 - 7    |
| PANSS Positivo                               | 25.2  | 6.3           | 11 - 36  |
| PANSS Negativo                               | 23.4  | 7.3           | 11 - 38  |
| PANSS Cognitivo                              | 19.8  | 7.5           | 10 - 36  |
| PANSS Excitabilidad                          | 7.5   | 2.7           | 4 - 13   |
| PANSS Ansiedad / Depresión                   | 7.8   | 2.4           | 4 - 12   |
| PANSS Total                                  | 83.4  | 17.5          | 50 - 120 |
| Escala Calgary de Depresión en Esquizofrenia | 0.9   | 1.4           | 0 - 5    |

d) Características del potencial evocado P50 de la muestra

Se evaluaron las latencias y amplitudes de las ondas del P50 del primer y segundo estímulo auditivo. Se obtuvo el porcentaje de supresión entre el estímulo 1 y el estímulo 2 con la siguiente fórmula  $(1 - [\text{Amplitud del segundo click } E2 / \text{Amplitud del primer click } E1]) \times 100$ . No se encontraron diferencias significativas en las latencias y amplitudes de las ondas del P50 en ambos estímulos ni en el porcentaje de supresión entre E1 y E2 entre pacientes con primer episodio de esquizofrenia y los sujetos controles (Tabla 4).

Tabla 4. Características del potencial evocado P50 de la muestra

|           | Latencia E1 <sup>a</sup> | Latencia E2 <sup>b</sup> | Amplitud E1 <sup>c</sup> | Amplitud E2 <sup>d</sup> | Porcentaje de Supresión |
|-----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
|           | Media DE                 | Media DE                 | Media DE                 | Media DE                 | Media DE                |
| Pacientes | 50.6<br>11.5             | 47.6<br>12.6             | 2.8 1.6                  | 2.2 1.4                  | 6.1<br>51.1             |
| Controles | 46.4<br>10.4             | 44.6<br>11.6             | 3.0 2.5                  | 1.7 1.1                  | 28.8<br>46.6            |

a  $t = 1.2, 43 \text{ gl}, p = 0.21$

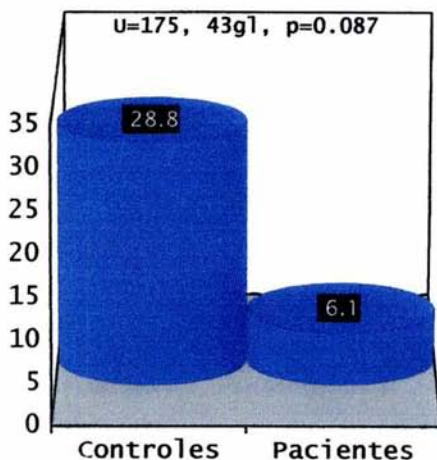
b  $t = 0.8, 43 \text{ gl}, p = 0.39$

c  $t = -0.3, 43 \text{ gl}, p = 0.74$

d  $t = 1.3, 43 \text{ gl}, p = 0.17$

e  $U = 175, 43 \text{ gl}, p = 0.087$

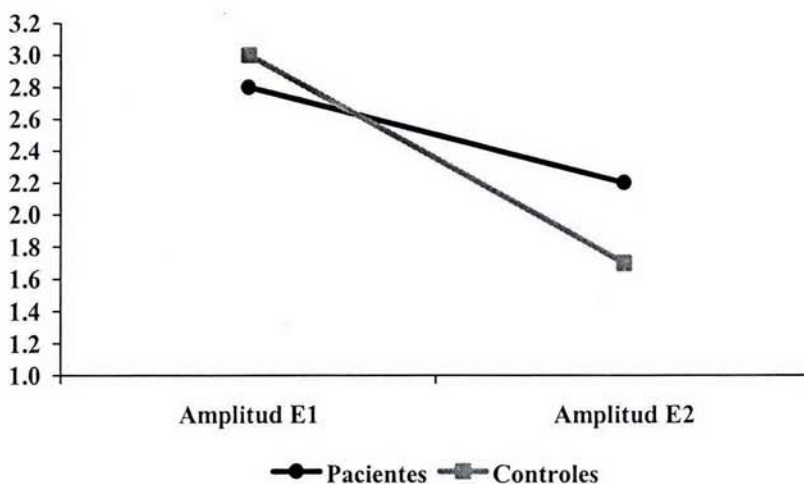
Gráfica 1 : Porcentaje de supresión



Al evaluar el fenómeno de habituación, por medio de la diferencia existente entre la amplitud de la onda al primer estímulo y la amplitud de



la onda del segundo estímulo, se observó que aún cuando los pacientes mostraron el fenómeno de habituación, éste fue más marcado en los sujetos control (Gráfica 2).



Pacientes  $t=2.2$ , 24 gl,  $p=0.03$

Controles  $t=2.7$ , 19 gl,  $p=0.01$

#### e) Correlaciones del potencial evocado P50

Para el grupo de pacientes, se realizaron correlaciones de las amplitudes del potencial evocado P50 y algunas características clínicas del padecimiento. Se observaron correlaciones significativas de el tiempo de evolución del padecimiento con la amplitud del primer estímulo ( $r=0.59$ ,  $p=0.002$ ) y la amplitud del segundo estímulo ( $r=0.67$ ,  $p<0.001$ ). De la misma forma, se observó una asociación positiva de la duración de la psicosis no tratada y ambas amplitudes ( $r=0.61$ ,  $p=0.001$  y  $r=0.69$ ,  $p<0.001$ , respectivamente). No se encontraron asociaciones significativas entre ambas amplitudes y la edad de inicio del padecimiento, el abuso de alcohol y el abuso de tabaco. Asimismo, se realizaron correlaciones de las amplitudes del potencial evocado P50 y la severidad de los síntomas del padecimiento. Se observaron correlaciones significativas entre la subescala positiva de la PANSS y la amplitud del primer estímulo ( $r= -0.41$ ,  $p=0.03$ ) y

la amplitud del segundo estímulo ( $r=-0.47$ ,  $p=0.01$ ). No se encontraron asociaciones entre ambas amplitudes y las subescalas restantes de la PANSS.

## DISCUSIÓN:

En el cerebro sano, la atenuación o habituación de entradas de estímulos sensoriales irrelevantes es un proceso importante para la selección de los que son relevantes y la inhibición de información irrelevante <sup>2</sup>. En los pacientes esquizofrénicos, teóricamente existe un déficit en este procesamiento de información que está relacionado con un mecanismo neurobiológico en el que la modulación colinérgica nicotínica de la actividad neuronal inhibitoria en el hipocampo es deficiente. <sup>54</sup>

El objetivo del presente estudio fue comparar el porcentaje de supresión en el marcador electrofisiológico P50 (parámetro para valorar el fenómeno de habituación y filtrado sensorial) de pacientes esquizofrénicos con primer episodio psicótico contra sujetos control. Igualmente fue determinar si existía alguna correlación entre las variables clínicas y el P50 en los pacientes con primer episodio de esquizofrenia.

Los resultados de nuestro estudio reportaron un porcentaje de supresión en el P50 de pacientes esquizofrénicos menor al de los sujetos control, lo cual concuerda con nuestra hipótesis de trabajo. Desde el punto de vista estadístico, ese resultado no alcanzó significancia; sin embargo, se observó una marcada tendencia ( $p = 0.087$ ). Esto podría ser explicado por el tamaño de la muestra que, hasta cierto punto, fue insuficiente para permitir que se alcanzara dicha significancia estadística. Por lo tanto, consideramos importante incrementar en el futuro el tamaño de la muestra para incrementar la potencia de nuestro estudio. Este estudio concuerda con Arnfred y cols. (2003) quienes compararon pacientes esquizofrénicos no medicados con voluntarios sanos. En dicho estudio no se observaron diferencias significativas entre grupos con respecto a este marcador del filtrado sensorial del P50. Hay un reporte en la literatura que investigó este marcador en familias de esquizofrénicos en una isla del Pacífico (Palau, Micronesia), en el que, tanto pacientes medicados, como no medicados, y familiares de primer grado, presentaron un deterioro en el P50: este estudio reveló que el deterioro en el filtrado sensorial ocurrió independientemente del efecto de antipsicóticos típicos en una variedad de pacientes en diferentes estadios de la enfermedad. Este resultado sugiere

que en estos sujetos de Palau, el paradigma del P50, mide un rasgo neurobiológico estable que no cambia con el estado clínico o el tratamiento, una importante característica para un rasgo marcador considerado como un endofenotipo en estudios genéticos de esquizofrenia<sup>57</sup>. Por endofenotipo se ha definido a un fenotipo interno que se descubre por medio de una prueba bioquímica o examen microscópico o de imagen, así como también un rasgo natural, ya sea neurofisiológico, bioquímico, endocrinológico, neuroanatómico, cognitivo o neuropsicológico encontrado en algunos individuos. La identificación de endofenotipos podría ayudar a resolver preguntas acerca de modelos etiológicos y proporcionan un significado para la identificación de la cascada de rasgos o facetas de los fenotipos clínicos. Como característica importante, el endofenotipo está asociado con enfermedades en la población, es hereditario y se considera que es un estado primario independiente (que se manifiesta en un individuo con y sin la enfermedad activa). La heredabilidad de este marcador se ha estudiado en gemelos, y los resultados han sugerido que la genética juega un papel importante en este endofenotipo. Freedman y cols. (2000) también utilizaron la supresión del P50 para identificar un locus potencial de susceptibilidad para la esquizofrenia en el cromosoma 15, una región cromosómica donde reside el gen que codifica para el receptor de acetilcolina  $\alpha$ -7 nicotínico y han demostrado que este gen está asociado con esquizofrenia y anormalidades en la supresión del P50.<sup>58, 59, 60, 61.</sup>

Consistente con previos estudios, el nuestro sugiere que los pacientes con esquizofrenia tienen un deterioro en la supresión del P50.<sup>3</sup> En nuestros resultados observamos una correlación significativa en el tiempo de evolución del padecimiento y las amplitudes del primero ( $r=0.59$ ,  $p=0.002$ ) y segundo estímulo, ( $r=0.67$ ,  $p<0.001$ ) lo cual, establece asociaciones estadísticamente significativas aún sin embargo el significado de dicha asociación entre el tiempo de evolución y la amplitud de las ondas no es claro hasta el momento.

A diferencia de nuestro estudio, otros trabajos han reportado que el efecto de la edad tiene significancia en relación con el P50: esquizofrénicos de mayor edad exhiben respuestas en el P50 más amplias que aquellos sujetos más jóvenes.<sup>12.</sup> Algunos estudios han reportado subgrupos de

pacientes esquizofrénicos en relación al déficit en el P50: pacientes con síntomas negativos prominentes y sin anormalidades perceptuales y pacientes con el subtipo de esquizofrenia, de tipo hebefrénica, mostraron una supresión menor en el P50 comparado con sujetos control sanos. En nuestra muestra, el 88% de los pacientes esquizofrénicos fueron clasificados como de tipo paranoide, lo cual debe tomarse en cuenta en la interpretación de los resultados, ya que esto puede contribuir a explicar por qué no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre controles y pacientes. En el futuro, puede incrementarse la muestra de pacientes con esquizofrenia hebefrénica, catatónica e indiferenciada en busca de correlaciones de este tipo.

Pacientes con trastornos psicóticos transitorios, breves y agudos, o psicosis cíclicas no difirieron de sujetos voluntarios normales con relación a la supresión del P50. <sup>55</sup>

En relación a los correlatos significativos encontrados en nuestro estudio de la subescala positiva del PANSS y las amplitudes del primero y segundo estímulo ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.03$ ,  $r = 0.47$ ,  $p = 0.01$ , respectivamente) diferimos de otros estudios en que han encontrado asociaciones positivas con los síntomas clínicos evaluados a través de la escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), en los factores de ansiedad y depresión con disminuciones en la supresión del P50. <sup>62</sup>

Los resultados de nuestro estudio se unen al panorama general de la investigación científica para entender el filtrado sensorial y las anormalidades en la atención en pacientes esquizofrénicos en etapas iniciales de la enfermedad.

Otra de las debilidades de nuestro estudio fue la diferencia estadísticamente significativa entre la edad del grupo control y la del grupo experimental, lo cual pudo haber influido en los resultados obtenidos. Probablemente un grupo control con mayor similitud en edad, al grupo experimental sería más adecuado.

## CONCLUSIONES:

Existe una clara tendencia que indica Disminución en el Porcentaje de Supresión del P50 en Pacientes Esquizofrénicos en su Primer Episodio y que nunca han sido medicados cuando se les compara con sujetos sanos.

Dicha tendencia no tiene significado estadístico para efectos de éste estudio pues el valor significativo de  $p$  fue fijado en 0.05 y la prueba de nuestra hipótesis arroja 0.08.

Existe una asociación positiva estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución, la duración de la psicosis no tratada y la amplitud del primero y segundo componentes del Potencial Evocado P50.

Existe una asociación positiva estadísticamente significativa entre la subescala positiva del PANSS y la amplitud del primero y segundo componentes del Potencial Evocado P50.

## REFERENCIAS:

1. Freedman, R, et al Neurobiological studies of sensory gating in schizophreniology, Schizophrenia Bulletin, 1987; 13: 669 - 678
2. Grunwald, T Neuronal Substrates of Sensory Gating within the Human Brain, Biological Psychiatry, 2003; 53: 511-519
3. Clementz, BA, et al P50 Suppression among Schizophrenia an Normal Comparison Subjetcs: A Methodological Analysis. Biological Psychiatry, 1997; 41: 1035 - 1044
4. Clementz, BA, et al Poor Suppresion Among Schizophrenia Patients and Their First-Degree Biological Relatives, American Journal of Psychiatry, Dec 1998; 155, (12): 1691-1694
5. Light, GA, et al, Normal P50 Suppresion in Schizophrenia Patients Treated With Atypical Antipsychotic Medications, American Journal of Psychiatry, May 2000; 157 (5): 767-771
6. Bickford, PC, et al Restoration of Sensory Gating of Auditory Eoked Response by Nicotine in Fimbria-Fornix Lesioned Rats, Brain Research, 1995; 705: 235 -240
7. Patkar, AA, et al Relationship Between Tobacco Smoking and Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia, The Journal of the Nervous and Mental Disease, Sept 2002; 190, (9): 604-610
8. Freedman, R, et al Inhibitory Gating of an Evoked Response to Repetead Auditory Stimuli in Schizophrenic an Normal Subjects, Archives of General Psychiatry, 1996; 53: 1114 -1121
9. Leonard, Sherry, et al Association of Promoter Variants in the [alpha] 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Gene With an Inhibitory Deficit Found in Schizophrenia, Archives of General Psychiatry, Dec 2002; 59, (12): 1085 - 1096
10. Sobell, JL, et al Genetics and Etiopathophysiolgy of Schizophrenia, Mayo Clinic Proceedings, Oct 2002; 77, (10): 1068 - 1082
11. Thaker, GK Current progress in schizophrenia research: sensory gating deficit in schizophrenia: is the nicotinic alpha-7 receptor implicated? Journal of Nervous & Mental Disease, Aug 2002; 190, (8): 550 - 551

12. Judd, LL, et al Sensory Gating Deficits in Schizophrenia: New Results, American Journal of Psychiatry, April 1992; 149: 488 – 493
13. Serova, L, et al Involvement of  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptors in Gene Expression of Dopamine Biosynthetic Enzymes in Rat Brain, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2002; 303, (3): 896-903
14. Freedman, R, et al Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus, Genetics, Jan 1997; 94: 587-592
15. Adams, CE, et al,  $\alpha 7$ - Nicotinic receptor expression and the anatomical organization of hippocampal interneurons, Brain Research, 2001; 922: 180 -190
16. Adler, LE, et al Normalization by Nicotine of Deficient Auditory Sensory Gating in the Relatives of Schizophrenics, Biological Psychiatry, 1992; 32: 607 – 616
17. Krause, M, et al Auditory Sensory Gating in Hippocampus and Reticular Thalamic Neurons in Anesthetized Rats, Biological Psychiatry, 2003; 53: 244 -253
18. Nagamoto, HT, et al Auditory P50 in Schizophrenics on Clozapine : Improved Gating Parallels Clinical Improvement and Changes in Plas 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol, Neuropsychobiology, 1999; 39: 10 – 17
19. Adler, LE, et al Normalization of Auditory Physiology by Cigarette Smoking in Schizophrenic Patients, American Journal of Psychiatry, Dec 1993; 150, (12): 1856 –1861
20. Muglia P, et al Association between the BDNF gene and schizophrenia, Molecular Psychiatry, 2003; 8: 146 – 147
21. Vázquez- Barquero JL, et al Report on the Spanish Translation of the SCAN, Schedules and Glossary. Informe a la Organización Mundial de la Salud. Unidad de Investigación en Psiquiatría Social de Cantabria, Santander, 1992
22. Apiquián R, et al Estudio Mexicano del Primer Episodio Psicótico: resultados preliminares, características sociodemográficas y clínicas, Salud Mental, 1997; 20, (Supl 3): 1-7



23. Apiquián R, et al Evaluación de la Psicopatología. Escalas en Español. Ed. JGH, 1999, México, D.F.
24. Kay Sr. et al Positive and Negative Syndrome Scale. Spanish Adpatation, Journal of Nervous Mental Disorders, 1990; 178: 510 -517,
25. Ortega H, et al Validez y Reproductibilidad de una Escala para Evaluar la Depresión en Pacientes Esquizofrénicos, Salud Mental, 1994; 17: 3 - 8
26. Endicott, J, et al The Global Assessment Scale : A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance, Archives of General Psychiatry, 1976; 33: 766 -771
27. Bech P, et al Scales for Assessment of Diagnosis and severity of mental disorders, Acta Psychiatrica Scandinava, 1993; 87, (supl 372)
28. Lancon C, et al Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Schizophrenia Research, 2000; 42: 231 -239
29. Lindenmayer J, Growowski S, Hymn R Five-factor model of schizophrenia: replication across samples, Schizophrenia Research, 1995; 14: 229 - 234
30. Fresán A, et al A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Mexican schizophrenic patients. Schizophrenia Research, En prensa
31. Wienberger DR, et al Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia, Archives of General Psychiatry, 1987; 44: 660-667
32. Braff, DL Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia, Schizophrenia Bulletin, 1993; 19: 233-259
33. Gottschalk LA, et al Effects of sensory overload on psychological state, Archives of General Psychiatry, 1972; 27: 451-457
34. Braff, DL, et al Sensorimotor gating and schizophrenia: Human and animal model studies, Archives of General Psychiatry, 1990; 47: 181-188
35. McGhie, A, et al Disorders of attention in early schizophrenia, British Journal of Medical Psychology, 1961; 34: 103-116

36. Venables PH Input dysfunction in schizophrenia, Progress in Experimental Personality Research, 1964; 1, New York: Academic Press: 1 – 47
37. Luntz-Leybman, V, et al Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus, Brain Research, 1992; 587: 130 – 136
38. Freedman R, et al Alpha-bungarotoxin binding to hippocampal interneurons: immunocytochemical characterization and effects on growth factor expression, Journal of Neuroscience, 1993; 13: 1965–1975
39. Bickford-Wimer PC, et al Auditory sensory gating in hippocampal neurons: a model system in the rat, Biological Psychiatry, Jan 1990; 27, (2): 183 –92
40. Andreasen NC, et al Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging, Science, 1994; 266: 294 – 298
41. Braff, DL Psychophysiological and information-processing approaches to schizophrenia, In Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, editors: Neurobiology of Mental Illness, 1<sup>st</sup> ed; 1999, New York: Oxford University Press, 258–271
42. Carlson, A A paradigm shift in brain research, Science, 2001; 294: 1021 – 1024
43. Frazier, CJ, et al Synaptic potentials mediated via alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal interneurons, Journal of Neuroscience, 1998; 18: 8228 – 8235
44. Härfstrand A, et al Distribution of nicotinic cholinergic receptors in the rat tel- and diencephalon: a quantitative receptor autoradiographical study using [3H] acetylcholine, [alpha-125I] bungarotoxin and [3H] nicotine, Acta Physiologica Scandinava, 1988; 132: 1 – 14
45. Adams CE, et al Time course of  $\alpha$ -bungarotoxin binding in developing rat hippocampus, Society Neuroscience Abstracts, 1999; 25: 1018
46. Freedman, R, et al Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia, Biological Psychiatry, 1999; 45: 551–558

47. Light GA, et al Measuring P50 suppression and prepulse inhibition in a single recording session, American Journal of Psychiatry, Dec 2001; 158, (12): 2066 –2068
48. Diwan A, et al Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs mood disorders, Schizophrenia Research, 1998; 33: 113 –118
49. Hughes JR, et al Prevalence of smoking among psychiatric outpatients, American Journal of Psychiatry, 1986; 143: 993 - 997
50. Lasser K, et al Smoking and mental illness: a population-based prevalence study, JAMA, 2000; 284, (20): 2606 - 2610
51. Griffith JM, et al Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia, Biological Psychiatry, 1998; 44, (2): 98 –106
52. Adler LE, et al Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors, Schizophrenia Bulletin, 1998; 24: 189 –202
53. Freedman, R, et al Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia, Biological Psychiatry, Jul 1995; 38, (1): 22 - 33
54. Freedman, R, et al, The genetics of sensory gating deficits in schizophrenia, Current Psychiatry Report (abstract) Jun 2003; 5, (2): 155 –161.
55. Ringel, TM, et al Sensory gating deficit in a subtype of chronic schizophrenic patients, (abstract) Psychiatry Research, Mar 2004; 125 (3): 237–45
56. Arnfred, SM, et al, Normal P50 Gating in Unmedicated Schizophrenia Outpatients, American Journal of Psychiatry 2003; 160: 2236 - 2238
57. Myles-Worsley, M, et al P50 Sensory gating in Multiplex Schizophrenia Families From a Pacific Island Isolate, American Journal of Psychiatry, Dec 2002; 159: 2007 - 2012
58. Gottesman, I, et al The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etimoly and Strategic Intentions, American Journal of Psychiatry, Volume 160 (4), April 2003, 636–645
59. Freedman R, et al Inhibitory Neuropsychological Deficit as a Phenotype for Genetic Investigation of Schizophrenia, American Journal of Medical Genetics, (Semin. Med. Genet.), 2000; 97: 58 - 64

60. Myles-Worsley M, et al Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype, Biological Psychiatry, 1996; 39: 289 - 295
61. Young DA, et al Heritability of inhibitory gating of the P50 auditory-evoked potential in monozygotic and dizygotic twins, Neuropsychobiology, 1996; 33: 113 -117
62. Yee, CM, et al P50 Suppression in Recent-Onset Schizophrenia: Clinical Correlates and Risperidone Effects, Journal of Abnormal Psychology, 1998; 107, (4): 691 - 698

## Anexo 1:

### CARTA DE CONSENTIMIENTO

Para sujetos que son entrevistados y para la evaluación neurofisiológica

**Estudio: Alteraciones en el filtrado sensorial en pacientes esquizofrénicos con primer episodio psicótico: un estudio comparativo con P50**

He leído junto con mis familiares la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. Entiendo que no existe garantía alguna de que mi condición va a mejorar. Los efectos adversos que pueden presentarse me han sido explicados. He hablado directamente con el médico tratante y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información y mis familiares incluidos en el estudio firmaron un consentimiento para participar en el estudio de forma independiente.

- **Contacto**

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar al Dr. Rogelio Apiquian al teléfono 5655-2811 ext. 204

-----  
Firma del Paciente

-----  
Fecha

-----  
Nombre del Paciente

-----  
Firma del Familiar o representante legal

-----  
Fecha

-----  
Nombre del Familiar o representante legal

-----  
Firma del Testigo

-----  
Fecha

-----  
Nombre del Testigo

-----  
Firma del Investigador

-----  
Fecha

-----  
Nombre del Investigador

## Hoja de Información

**Estudio: Alteraciones en el filtrado sensorial en pacientes esquizofrénicos con primer episodio psicótico: un estudio comparativo con P50**

- **Investigador:** Nombre: Dr. Rogelio Apiquian Guitart

Dirección: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente  
Calz. México-Xochimilco 101  
Huipulco Tlalpan  
Teléfono: 56-55-28-11

- **Propósito del Estudio**

El objetivo del presente estudio es determinar la asociación existente entre las variables clínicas y el marcador electrofisiológico P50 en los pacientes con primer episodio de esquizofrenia y comparar el porcentaje de supresión en este paradigma entre los pacientes y los sujetos control.

El estudio requiere que tome parte en dos procedimientos: 1) asistir a entrevistas regulares para evaluar la condición de sus síntomas y 2) asistir a un estudio electrofisiológico de medición de potenciales evocados. Le describimos cada uno de estos procesos a continuación.

Esta hoja de consentimiento puede tener palabras que no entienda. Por favor, pregunte al médico tratante o equipo de trabajo que le expliquen cualquier palabra o información que no entienda claramente.

- **Evaluaciones Clínicas**

En la primera entrevista se le realizará una entrevista diagnóstica para la confirmación del diagnóstico de esquizofrenia. Además, se le aplicarán diferentes escalas para evaluar la severidad de los síntomas de la

enfermedad y otros síntomas asociados. Algunas de estas escalas también serán aplicadas a sus familiares para determinar la presencia de posibles síntomas relacionados con la enfermedad.

El registro electrofisiológico se efectuará en el paciente y en los sujetos control. Estos se llevarán a cabo con un aparato para la medición de potenciales evocados. Se realizará un registro previo de los medicamentos que esté tomando y, en el caso de que alguno de estos medicamentos modifique el registro de esta prueba, se someterá a un lavado de cuando menos 72 hrs. previas a la aplicación del estudio siempre y cuando este lavado no perjudique su salud. De igual manera, en el caso de que fume, se le solicitará que no fume 5 hrs. previas al estudio. Deberá presentarse al estudio bañado para evitar artefactos al momento del registro. Se le pedirá que se sienta y se le colocarán electrodos en puntos específicos de la cabeza. La prueba consiste en la aplicación de 5 ensayos con 30 pares de estímulos auditivos. Cada estímulo auditivo (click) tendrá una duración de 0.04 mseg. El análisis de la información electrofisiológica será realizado por uno de los investigadores involucrados en el proyecto.

- **Beneficios**

1.- Los pacientes que participen en este estudio y sus familias se beneficiarán de una evaluación cuidadosa por médicos expertos en los padecimientos psicóticos. Las evaluaciones permitirán conocer mejor la naturaleza de la enfermedad, lo que pensamos puede influir favorablemente en el manejo de su enfermedad.

2.- Usted y sus familiares podrán discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.

3.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de los cuadros psicóticos.



- **Confidencialidad**

Toda la información clínica será manejada por medio de códigos que hacen imposible su identificación por nombre completo. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente clínico el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio y médicos adscritos a esta Institución. Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad no será revelada.

- **Participación Voluntaria / Suspensión de la Participación**

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en el estudio en cualquier momento. Por otro lado, si los médicos consideran que continuar en el estudio no es la mejor alternativa para su tratamiento clínico, será retirado del estudio en ese momento. Se le informará acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación que pueda estar relacionado con su deseo de seguir formando parte del estudio. En caso de que usted no desee participar en este estudio, no se le negará el cuidado médico que requiera.