

Sonia Botero¹
Claudia C. Muñoz²
María V. Ocampo³
Marcela Escobar¹
Andrés Rangel¹
Claudia Quintero¹
Catalina Marín³
Luis E. Jaramillo⁴
Ricardo Sánchez⁴
Jorge Rodríguez-Losada⁴
Diana Beltrán⁴
Jorge Ospina¹
Carlos Palacio¹
Juan C. Arango⁵
Daniel C. Aguirre-Acevedo⁶
Ana Lucía Páez⁷
Ana V. Valencia⁸
Jenny García¹

Memoria de trabajo verbal en individuos con esquizofrenia y sus familiares de primer grado: Relación con los síntomas negativos y desorganizados

¹Departamento de Psiquiatría
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

²Grupo Biología y Clínica
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

³Departamento de Psiquiatría
Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana

⁴Departamento de Psiquiatría
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

⁵Departamento de Patología
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

⁶Instituto de Investigaciones Médicas
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

⁷Laboratorio de Genética Molecular
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Antioquia

⁸Área de Ciencias Básicas
Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana

Objetivo: Determinar si hay diferencias en la memoria de trabajo verbal entre sujetos con esquizofrenia, familiares de primer grado y controles, y evaluar la influencia que pueden tener en estas diferencias los síntomas del trastorno, como un paso para establecer si esta función cognitiva es un endofenotipo.

Métodos: A 197 sujetos con esquizofrenia, 197 familiares de primer grado y 200 controles comunitarios, se les hizo evaluación psiquiátrica y se les aplicó la prueba sucesión de letras y números (SLN). Se comparó el desempeño de los tres grupos ajustando por edad, sexo y escolaridad, y luego se ajustó también por síntomas negativos y desorganizados.

Resultados: Los sujetos con esquizofrenia mostraron un menor desempeño en la SLN con respecto a sus familiares de primer grado no-afectados y los controles, con tamaños de efecto de 0,75 y 1,18 respectivamente. Hubo una diferencia pequeña pero significativa entre familiares y controles (tamaño de efecto =0,38). Estas diferencias siguieron siendo significativas después de ajustar por síntomas negativos y desorganizados, pero los tamaños de efecto disminuyeron a: 0,26 para familiares vs sujetos con esquizofrenia, 0,56 para controles vs sujetos con esquizofrenia y 0,33 para familiares vs controles. Entre los sujetos con esquizofrenia, el desempeño en la SLN no se asoció significativamente con duración del trastorno, edad de inicio, uso de antipsicóticos,

ni historia de episodios depresivos o trastornos por uso de sustancias.

Conclusión: Los resultados sugieren que la memoria de trabajo verbal puede ser considerada un endofenotipo de la esquizofrenia.

Palabras clave: Esquizofrenia, Endofenotipo, Memoria de trabajo verbal, Síntomas negativos, Síntomas desorganizados

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(3):106-14

Verbal working memory in individuals with schizophrenia and their first degree relatives: relationship with negative and disorganized symptoms

Objective: To determine whether there are differences in verbal working memory amongst subjects with schizophrenia, their first degree relatives and controls, and to evaluate the influence of symptoms on these differences, as an initial step to assess whether this cognitive function is an endophenotype.

Methods: We examined 197 cases with schizophrenia, 197 first degree relatives and 200 controls through psychiatric interviews and the Letters and Numbers Sequencing test (LNS). Performance was compared among the three groups adjusting for age, sex and education level. Adjustment for "negative symptoms" and "disorganization" was performed afterwards.

Correspondencia:
Jenny García
Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Calle 64 # 51-D-38, Medellín
Antioquia, Colombia.
Tel: 574 2634578
Fax: 574 2131813
Correo electrónico: jennygarcia@medicina.udea.edu.co

Results: Subjects with schizophrenia showed lower performance in the LNS than their first degree relatives and the healthy controls; the effect sizes were 0.75 and 1.18 respectively. There was a small difference between relatives and controls (effect size =0.38). These differences were significant after adjustment for negative and disorganized symptoms, but the effect sizes became smaller: 0.26 for relatives vs. subjects with schizophrenia, 0.56 for controls vs. subjects with schizophrenia and 0.33 for relatives vs. controls. Among individuals with schizophrenia, performance in the LNS was not associated with disorder duration, disease onset age, antipsychotics, history of depressive episodes or substance use disorders.

Conclusion: Results suggest verbal working memory may be considered as an endophenotype in schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, Endophenotype, Verbal working memory, Negative symptoms, Disorganized symptoms

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia ha demostrado tener factores genéticos dentro de su etiología, pero hasta el momento no se han identificado genes asociados claramente con la susceptibilidad para este trastorno^{1,2}. Una de las causas para esto es la definición actual del fenotipo esquizofrenia, que está basada en signos y síntomas, los cuales pueden ser el desenlace final de distintos procesos etiopatológicos²⁻⁴. Esto ha llevado a buscar fenotipos que sean diferentes a la definición clínica del trastorno y puedan ser más útiles para la investigación genética⁵. Entre esos nuevos fenotipos están los endofenotipos, que son rasgos medibles que estarían en una posición intermedia entre el genotipo y el diagnóstico^{5,6}. Es decir, si la persona tiene vulnerabilidad genética para el trastorno presenta alteraciones fisiopatológicas que se manifiestan como endofenotipos aunque todavía no haya desarrollado los signos y síntomas. Para que un rasgo sea considerado un endofenotipo debe cumplir con los siguientes criterios⁶: estar asociados con el trastorno de interés al comparar afectados con no afectados, encontrarse en tasas más altas en los familiares no-afectados de quien padece el trastorno que en la población general, estar presente independientemente de las fluctuaciones del estado clínico del individuo y el uso de medicamentos, ser heredables y mostrar segregación con el trastorno.

Para esquizofrenia, se han estudiado como posibles endofenotipos, características bioquímicas, neurofisiológicas, neuroimagingológicas y neurocognitivas, entre otras^{7,8}. Las características neurocognitivas han suscitado interés para investigación porque son más fáciles de aplicar en muestras de gran tamaño, como las requeridas para estudios de genética molecular⁹. Uno de los candidatos para endofenotipo

neurocognitivo de esquizofrenia es la memoria de trabajo verbal, la cual es un sistema de almacenamiento de capacidad limitada que mantiene y manipula la información de manera temporal; y es necesaria para realizar tareas complejas como el razonamiento, la comprensión del lenguaje y el aprendizaje¹⁰. Se ha propuesto que la memoria de trabajo verbal tiene dos procesos, uno de almacenamiento y otro que además involucra manipulación de la información¹¹. Con pruebas que evalúan ambos procesos, se ha observado en diversas poblaciones (incluida la latinoamericana), que los sujetos con esquizofrenia tienen más bajo desempeño que las personas sin antecedentes personales ni familiares del trastorno¹²⁻¹⁵. Además, se ha encontrado que al comparar con estos últimos, los familiares no afectados de sujetos con esquizofrenia tienen menor desempeño, principalmente al emplear pruebas de manipulación¹⁶⁻¹⁹.

En sujetos con esquizofrenia se ha demostrado una correlación negativa entre el desempeño en las pruebas de memoria de trabajo verbal y los síntomas negativos^{17,20-22}. Estos síntomas tienden a permanecer aunque haya desaparecido la psicosis, y también se han observado en algunos familiares no afectados²³. Además, los síntomas positivos, como las alucinaciones, delirios y desorganización, podrían relacionarse también con el desempeño en las pruebas de función cognitiva^{24,25}; y se ha mostrado que los síntomas desorganizados pueden estar presentes de forma atenuada en familiares no afectados de sujetos con esquizofrenia^{25,26}. Es posible que las diferencias que se han reportado en el desempeño en pruebas de memoria de trabajo verbal entre sujetos con esquizofrenia, familiares y controles, sean explicadas por la relación que puede tener esta función cognitiva con los síntomas negativos y desorganizados. Esclarecer la influencia de los síntomas es importante porque la independencia del estado clínico es uno de los criterios para considerar que un rasgo es un endofenotipo.

Por lo anterior, se decidió hacer este estudio que tuvo por objetivo determinar si existen diferencias en el desempeño en una prueba de memoria de trabajo verbal que involucra procesos de manipulación, entre sujetos afectados por esquizofrenia, sus familiares de primer grado y controles sanos, y evaluar la influencia que pueden tener en estas diferencias los síntomas del trastorno.

MÉTODOS

Sujetos

Este es un estudio de corte transversal en el cual se tomaron sujetos con esquizofrenia junto con uno de sus familiares de primer grado (padres o hermanos) que no estuvieran afectados por el trastorno, e individuos no afectados de la comunidad (grupo control). Este estudio hace parte de una investigación sobre varios endofenotipos neuropsi-

cológicos en esquizofrenia realizada por las Universidades de Antioquia, Pontificia Bolivariana y Nacional de Colombia.

Los sujetos con esquizofrenia se tomaron entre julio de 2009 y diciembre de 2011 de la consulta externa de las siguientes instituciones: Hospital Universitario San Vicente Fundación, Hospital Mental de Antioquia y Samein de la ciudad de Medellín y los Hospitales Santa Clara y La Victoria de la ciudad de Bogotá, en Colombia. Los comités de ética de estas instituciones aprobaron el protocolo de investigación junto con los de las Universidades participantes.

En los tres grupos se incluyeron personas con edades entre 18 y 65 años, y los criterios de exclusión fueron: analfabetismo; ser físicamente incapaz de participar en una evaluación neuropsicológica por problemas sistémicos, visuales o de audición; uso de benzodiazepinas en el último mes; haber sido sometido a terapia electro-convulsiva en los últimos seis meses; dependencia o abuso de sustancias sin remisión en los últimos seis meses; haber sufrido trauma encefalocraneano significativo (con pérdida de consciencia de más de 15 minutos o secuelas neurológicas); epilepsia; demencia u otros trastornos neurodegenerativos; y retardo mental.

Además de los criterios arriba expuestos, los individuos con esquizofrenia debían haber sido diagnosticados de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su Cuarta Edición Revisada (DSM-IV-TR)²⁷ y tener más de un mes de estabilidad psiquiátrica; los familiares de los sujetos con esquizofrenia y los controles no debían tener antecedentes de trastorno bipolar ni trastornos psicóticos según el DSM-IV-TR; y los controles no debían tener historia familiar de esquizofrenia ni otros trastornos psicóticos.

Procedimientos

Antes del inicio del estudio, se hicieron talleres de entrenamiento en la aplicación de los instrumentos para las neuropsicólogas y los psiquiatras que evaluaron a los sujetos. Luego, se realizó un estudio piloto con 26 sujetos, en el cual cada neuropsicóloga evaluó por separado al mismo sujeto con una diferencia de una semana, con el fin de determinar la confiabilidad interevaluador. A partir de los resultados, se calculó un coeficiente de correlación intraclase que fue de 0,85 (IC95%: 0,65-0,94), con el cual se consideró una adecuada confiabilidad interevaluador.

Evaluaciones clínicas y neuropsicológicas

Los sujetos con esquizofrenia que pudieran participar en el estudio fueron identificados a partir de los listados de consulta externa de los hospitales y clínicas participantes. El grupo control fue conformado por voluntarios provenientes de la comunidad. Una vez identificados, cada uno de los

potenciales participantes fue contactado por una enfermera quien explicó los objetivos y procedimientos del estudio, lo invitó a participar en este y lo citó para que firmara el consentimiento informado cuando lo hubiera leído y comprendido, si aceptaba entrar a la investigación. Posteriormente, tanto sujetos con esquizofrenia como familiares y controles, fueron evaluados por un psiquiatra que empleó la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS)²⁸ para establecer el diagnóstico según criterios del DSM-IV-TR, y aplicó las Escalas de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) y Síntomas Positivos (SAPS)^{29,30}. Luego, se hizo un procedimiento de Mejor Estimación Diagnóstica por parte de dos psiquiatras expertos, diferentes a los que hicieron la entrevista, que revisaron por separado toda la información disponible (DIGS, escalas e historia clínica) de cada sujeto con el fin de corroborar el diagnóstico. En caso de que hubiera desacuerdo entre estos psiquiatras, se recurrió a un tercer evaluador, y si el desacuerdo continuaba, los tres psiquiatras se reunían y hacían el diagnóstico por consenso. Si no se lograba consenso, el sujeto se excluía del estudio.

Después de ser entrevistado por el psiquiatra, el sujeto fue evaluado por una neuropsicóloga para la aplicación de un protocolo que incluía pruebas de memoria de trabajo, atención, memoria verbal, función ejecutiva y reconocimiento facial de emociones. Las pruebas neuropsicológicas fueron idénticas tanto para el sujeto con esquizofrenia como para los familiares y el grupo control.

Instrumentos de recolección de información

Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS). Desarrollada por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos para estudios genéticos de esquizofrenia y trastornos del estado de ánimo. Da una evaluación detallada de psicosis, trastornos del estado de ánimo y relacionados con sustancias para un diagnóstico diferencial confiable²⁸. Fue traducida y validada para Colombia y mostró comprensibilidad, validez de apariencia y de contenido, y alta reproducibilidad prueba-reprueba e interevaluador para todos los diagnósticos³¹.

Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) y Escala de Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS)^{29,30}. Son instrumentos complementarios que se utilizan principalmente para estudiar la fenomenología clínica, la severidad y la respuesta al tratamiento de esquizofrenia. La SANS contiene 20 ítems que están organizados en estas subescalas: aplanamiento y embotamiento afectivo, alogia, abulia-apatía, anhedonia-aislamiento social y deterioro en la atención. La SAPS contiene 30 ítems que están organizados en las siguientes subescalas: alucinaciones, delirios, comportamientos extraños, trastornos formales del pensamiento y afecto inapropiado. Cada subescala incluye ítems para la evaluación de síntomas específicos y un ítem de puntaje global que representa la apreciación del evaluador sobre la severidad

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los sujetos con esquizofrenia, sus familiares de primer grado y controles

Característica	Sujetos con esquizofrenia n = 197			Familiares de primer grado n=197			Controles n=200			Valor p
	Frec.	%		Frec.	%		Frec.	%		
Sexo masculino	147	74,6		37	18,8		102	51,0		<0,0001
Episodios depresivos previos	31	15,8		45	23,1		26	13,1		0,03
Historia de abuso o dependencia de sustancias	68	34,5		23	11,7		38	19,0		<0,0001
	Media (DE)	Min	Max	Media (DE)	Min	Max	Media (DE)	Min	Max	
Edad (años)	37,09 (11,57)	18	64	49,57 (10,31)	18	65	31,38 (13,34)	18	64	<0,0001
Escolaridad (años)	9,54 (3,36)	1	20	9,57 (4,95)	1	23	10,97 (3,29)	1	21	<0,0001
Edad de inicio (años)	21,57 (7,86)	4	49							
Duración de esquizofrenia (años)	15,41 (9,69)	1,09	40,8							
SANS	40,52 (20,03)	0	86	4,13 (1,64)	0	46	1,64 (3,96)	0	31	<0,0001
SAPS	19,64 (19,45)	0	91	1,05 (2,38)	0	14	0,55 (2,13)	0	14	<0,0001
Alucinaciones y delirios	13,03 (15,66)	0	73	0,08 (0,37)	0	2	0,06 (0,49)	0	6	<0,0001
Desorganización	6,88 (7,88)	0	33	0,96 (2,31)	0	14	0,49 (1,93)	0	14	<0,0001

Nota: DE = Desviación Estándar, Frec. = Frecuencia, % = Porcentaje, SANS = Escala de evaluación de síntomas negativos, SAPS = Escala de evaluación de síntomas positivos.

global de los síntomas en esa subescala. Los puntajes se asignan con base en la entrevista clínica, los comportamientos observados durante la misma, la revisión del material clínico y la información proporcionada por la familia y los cuidadores del paciente. Estas escalas ya fueron validadas en Colombia y se encontró que tienen altas consistencia interna, sensibilidad al cambio y reproducibilidad prueba-reprueba e interevaluador³². En la presente investigación se tomaron tres agrupaciones de síntomas: "negativos", "alucinaciones y delirios" y "desorganización". Estos fueron medidos así: los "negativos" con el puntaje total de la SANS, "alucinaciones y delirios" con las subescalas de la SAPS que tienen el mismo nombre, y "desorganización" con las subescalas de la SAPS denominadas "comportamientos extraños", "trastornos formales del pensamiento" y "afecto inapropiado".

Prueba Sucesión de Letras y Números (SLN). Fue tomada de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS-III)³³. En esta prueba de memoria de trabajo verbal, se les presenta a los participantes grupos de números entremezclados con letras. Los participantes mentalmente re-arreglan el orden de las letras y números presentados, de tal forma que todos los números deben decirse primero en orden ascendente y luego todas las letras en orden alfabético. Se hacen siete ensayos, cada uno de tres secuencias, y cuando se pasa de un ensayo al siguiente, los números de dígitos y letras se incrementan. Si el sujeto se equivoca en las tres secuencias que hacen parte de un ensayo, la prueba

se interrumpe. Esta prueba se escogió porque evalúa memoria de trabajo involucrando procesos de manipulación de la información, los cuales han demostrado estar más afectados en esquizofrenia según estudios previos¹³. Además, por su confiabilidad y utilidad ha sido incluida en otras baterías neuropsicológicas que se han diseñado específicamente para esquizofrenia, como por ejemplo la del programa "Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia" (MATRICS)³⁴.

Análisis estadístico

Todos los análisis se hicieron empleando el programa SPSS 20.0. Para describir a los sujetos participantes en el estudio, se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las cualitativas. Posteriormente, se determinó si había diferencias entre sujetos con esquizofrenia, familiares y controles en las características demográficas y clínicas, empleando la prueba Chi cuadrado para variables cualitativas y ANOVA (F) para las cuantitativas.

Dentro del grupo de sujetos con esquizofrenia, se evaluó la asociación de los puntajes de la SLN con la edad de inicio, la duración del trastorno y los puntajes en la SANS y la SAPS, para lo cual se empleó coeficiente de correlación de Pearson y luego regresión lineal múltiple con el fin de ajustar por las covariables edad, sexo y escolaridad. Además,

se evaluó la asociación de uso de antipsicóticos, antecedente de trastornos por uso de sustancias y episodios depresivos con el desempeño en la prueba, mediante análisis de covarianza (ANCOVA), usando como covariables la edad, el sexo y la escolaridad.

Para establecer si había diferencias en el puntaje de la prueba sucesión de letras y números entre los sujetos con esquizofrenia, sus familiares y los controles, se hizo un análisis de regresión de efectos mixtos con una matriz de estructura de covarianza no-estructurada. En este análisis se tomaron: la familia como un efecto aleatorio, ya que los miembros de la familia no son independientes; el grupo (esquizofrenia vs familiar vs control) como efecto fijo; el sitio de investigación (Bogotá vs Medellín), la edad, el sexo y la escolaridad como covariables; y la puntuación en la SLN como variable dependiente. Antes del análisis, se evaluó si había interacciones de la variable "grupo" con cada una de las covariables, y no se encontró ninguna significativa. Para las comparaciones por pares se hizo corrección de Bonferroni. Además, para evaluar el tamaño de efecto en las diferencias por pares se calculó la *d* de Cohen dividiendo la diferencia de medias ajustadas por la desviación estándar ponderada, la cual se calculó empleando el número de personas y el error estándar de cada grupo³⁵. Se consideró un efecto despreciable cuando era menor de 0,15, pequeño entre 0,15 y 0,40, mediano entre 0,40 y 0,75, grande entre 0,75 y 1,10, muy grande entre 1,10 y 1,45 y grandísimo cuando es mayor de 1,45.

Para establecer el efecto que podían tener los síntomas en las diferencias entre grupos en los puntajes de la SLN, se hizo un nuevo análisis de regresión de efectos mixtos, similar al descrito en el párrafo anterior, pero añadiendo a las covariables los puntajes de la SANS y la "desorganización".

Para todas las pruebas se empleó un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

Participaron 197 sujetos con esquizofrenia con uno de sus familiares de primer grado: 105 con uno de sus hermanos y 92 con uno de sus padres. Las características demográficas y clínicas pueden verse en la tabla 1. En el grupo de sujetos con esquizofrenia había una proporción mayor de hombres y de historia de abuso o dependencia de sustancias; y en el de familiares una frecuencia ligeramente mayor de antecedente de episodios depresivos previos. Además, se encontraron diferencias significativas en edad y escolaridad entre los tres grupos, con una edad más alta en los familiares y más baja en los controles, y en estos últimos una más alta escolaridad. Con respecto a los síntomas evaluados con las escalas SANS y SAPS, como era de esperarse había un mayor puntaje en los sujetos con esquizofrenia que en familiares y controles.

El puntaje promedio en la SLN fue levemente mayor en hombres que en mujeres sin diferencias estadísticamente sig-

nificativas [7,63 (DE=3,39) vs 7,19 (DE=2,84), $t=-1,74$, $p=0,08$]. Además, se encontró una correlación estadísticamente significativa del puntaje en la SLN con la edad ($r=-0,42$; $p<0,0001$) y la escolaridad ($r=0,59$; $p<0,0001$). No hubo diferencias en los promedios de los puntajes en la prueba entre los que tienen antecedentes de uso de sustancias y quienes no los tienen [7,16 (DE=3,05) vs 7,47 (DE=3,14); $t=0,98$, $p=0,33$], ni tampoco entre los que tenían antecedentes de episodios depresivos mayores y quienes no los tenían [7,61 (DE=3,01) vs 7,36 (DE=3,15); $t=-0,74$, $p=0,46$].

Características clínicas de los sujetos con esquizofrenia y desempeño en la SLN

Dentro del grupo de sujetos con esquizofrenia, había 14 que no tomaban antipsicóticos. Se observó que había diferencias del puntaje en la SLN entre los sujetos que no tomaban antipsicóticos y los que sí lo hacían [7,36 (DE=2,87) vs 5,78 (DE=2,66); ($t=2,13$, $p=0,03$). No obstante, esta diferencia dejó de ser estadísticamente significativa al ajustar por edad y escolaridad ($F_1=1,20$, $p=0,27$).

En el análisis bivariado se observó asociación estadísticamente significativa de la puntuación en la SLN con la duración de la esquizofrenia ($r=-0,27$, $\beta=-0,07$, $t=-3,98$, $p<0,0001$). Sin embargo, al ajustar por edad, sexo y escolaridad, la asociación dejó de ser significativa ($\beta=-0,02$, $t=-0,92$, $p=0,36$).

Con los síntomas negativos, medidos con la escala SANS, se encontró en el análisis bivariado una asociación estadísticamente significativa con la puntuación en la SLN ($r=-0,26$, $\beta=-0,03$, $t=-3,69$, $p<0,0001$) y continuó siendo significativa después de ajustar por edad, sexo y escolaridad ($\beta=-0,02$, $t=-2,45$, $p=0,01$). Algo similar ocurrió con los síntomas desorganizados: en el análisis bivariado se observó asociación significativa con SLN ($r=-0,24$, $\beta=-0,08$, $t=-3,48$, $p=0,001$) y siguió siendo significativa después de ajustar por edad, sexo y escolaridad ($\beta=-0,06$, $t=-2,93$, $p=0,004$). Con los síntomas "alucinaciones y delirios" no se halló que hubiese asociación con la puntuación en la SLN ($r=-0,03$, $\beta=-0,006$, $t=-0,44$, $p=0,66$).

Desempeño en la prueba SLN en los sujetos con esquizofrenia, sus familiares y controles

Las medias y desviaciones estándar en los puntajes de la SLN fueron: 5,89 (DE=2,69) en sujetos con esquizofrenia, 6,99 (DE=2,72) en familiares y 9,3 (DE=2,93) en controles. En la tabla 2 se puede observar que los sujetos con esquizofrenia tuvieron un desempeño significativamente menor que los controles y los familiares, y los tamaños de efecto fueron grandes para ambos, aunque mayores en la comparación con los controles. Además, los controles tuvieron un desempeño

Tabla 2 Puntuación en las prueba sucesión de letras y números en sujetos con esquizofrenia, sus familiares de primer grado y controles

	Grupo		Control vs Esquizofrenia		Familiar vs esquizofrenia			Control vs familiar			
	Estadístico	Valor p	Diferencia de medias (IC95%)	Valor p	Tamaño de efecto [§]	Diferencia de medias (IC95%)	Valor p	Tamaño de efecto	Diferencia de medias (IC95%)	Valor p	Tamaño de efecto
Sin ajustar por síntomas negativos y desorganizados*	$F_{2,458}=78,48$	<0,0001	2,78 (2,21-3,34)	< 0,0001	1,18	1,82 (1,26-2,38)	< 0,0001	0,75	0,96 (0,30-1,61)	0,003	0,38
Ajustado por síntomas negativos y desorganizados**	$F_{2,520}=12,42$	<0,0001	1,72 (0,85-2,59)	< 0,0001	0,56	0,81 (-0,03-1,64)	0,06	0,26	0,91 (0,27-1,56)	0,002	0,33

* Resultados basados en análisis de regresión de efectos mixtos que incluyó la familia como un efecto aleatorio; el grupo como efectos fijos; y la edad, la escolaridad y el sitio como covariables. Para las comparaciones por pares se hizo la corrección de Bonferroni.

** Resultados basados en análisis de regresión de efectos mixtos que incluyó la familia como un efecto aleatorio; el grupo como efecto fijo; y la edad, la escolaridad, el sitio, síntomas negativos y desorganización como covariables. Para las comparaciones por pares se hizo corrección de Bonferroni.

[§] El tamaño de efecto se calculó d de Cohen, dividiendo la diferencia de medias por la desviación estándar ponderada. Se consideró un efecto despreciable cuando era menor de 0,15, pequeño entre 0,15 y 0,40, mediano entre 0,40 y 0,75, grande entre 0,75 y 1,10, muy grande entre 1,10 y 1,45 y grandísimo cuando es mayor de 1,45.

mejor que los familiares pero el tamaño del efecto fue pequeño. Esto se observó después de ajustar por las covariables que en este análisis mostraron estar asociadas significativamente con el puntaje de la SLN: edad ($F_{1,587}=55,27$, $p<0,001$), escolaridad ($F_{1,561}=165,02$, $p<0,0001$) y sitio ($F_{1,432}=8,13$, $p=0,005$). La variable sexo no tuvo efecto significativo sobre el puntaje, como tampoco las interacciones entre la variable "grupo" y cada una de las covariables.

Efecto de los síntomas sobre las diferencias en puntajes entre los sujetos con esquizofrenia, sus familiares y los controles

Al añadir al análisis de regresión de efectos mixtos como covariables los "síntomas negativos", dados por los puntajes de la SANS, y de "alucinaciones y delirios" y "desorganización" de la SAPS, la dimensión "alucinaciones y delirios" no mostró efecto sobre el puntaje en el desempeño en la prueba ($F_{1,503}=0,04$, $p=0,84$), pero sí lo hicieron "desorganización" ($F_{1,535}=4,49$, $p=0,03$) y "síntomas negativos" ($F_{1,512}=7,56$, $p<0,0001$). Previamente se había probado que no había interacción significativa del grupo con la SANS ($F_{2,506}=0,49$, $p=0,61$) y "desorganización" ($F_{2,532}=0,73$, $p=0,48$). Se observó que continuaban existiendo diferencias significativas entre los tres grupos, pero el tamaño de efecto disminuyó: entre los controles y los sujetos con esquizofrenia había un tamaño de efecto mediano, y entre estos últimos y sus familiares un efecto pequeño. El tamaño de efecto de las diferencias entre familiares y controles fue pequeño y similar al encontrado en el primer análisis (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Se observó que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia tienen peor desempeño en la SLN que sus familiares no afectados y los controles sanos de la comunidad. Estas diferencias son independientes del género, la edad, la escolaridad y los síntomas negativos y desorganizados. Por lo que se puede afirmar que la memoria de trabajo verbal está relacionada con el trastorno en cuestión y cumple con la primera de las características necesarias para ser un endofenotipo. Otros estudios han mostrado el déficit en la memoria de trabajo verbal y añaden que el desempeño es peor cuando se evalúa la manipulación de la información y cuando la carga aumenta progresivamente^{12,13}, lo que refleja probablemente la disfunción del sistema frontal, las regiones mediales, temporales y diencefálicas que se han planteado como parte de las bases fisiopatológicas de la esquizofrenia³⁶.

En el presente estudio, también se observó que el desempeño en la SLN fue menor en los familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia que en los controles sanos de la comunidad, aunque el tamaño de efecto fue pequeño. La mayor discrepancia inicialmente observada entre familiares y controles sanos, disminuyó al ajustar por edad, escolaridad y síntomas negativos y desorganizados, que están relacionadas con el desempeño. Esto es coherente con los resultados encontrados en otros estudios, que emplearon también pruebas de manipulación¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, en los otros estudios, con excepción del de Horan et al., los tamaños de efecto fueron mayores. Estas discrepancias podrían ser explicadas por características propias de los grupos de controles y familiares de cada uno de los estudios, y que no todos tuvieron en cuenta en el análisis la falta de indepen-

dencia entre los miembros de una misma familia. El tamaño de efecto pequeño no descarta la memoria de trabajo como endofenotipo porque es probable que dentro del grupo de familiares haya personas con y sin el déficit, y al promediar el desempeño de todos, las diferencias con la población general sean clínicamente poco importantes. Esta afirmación se sustenta por los hallazgos de estudios previos que han mostrado que el porcentaje de familiares que tienen un desempeño menor a una desviación estándar por debajo de la media está entre el 15 y el 38%³⁷. Adicionalmente, las investigaciones que han mostrado que la heredabilidad de la memoria de trabajo verbal está entre el 36 y el 42%, y las de resonancia magnética funcional que han mostrado incrementos en la actividad de la corteza prefrontal derecha con las pruebas de memoria de trabajo en familiares no afectados de sujetos con esquizofrenia, apoyan que esta función neurocognitiva se pueda considerar un endofenotipo³⁸⁻⁴⁰.

Con respecto a la relación de la memoria de trabajo verbal con los síntomas de la esquizofrenia, observamos que las alucinaciones y delirios no mostraron correlación con el desempeño en la prueba, lo cual es coherente con otros estudios^{16,24}. Sin embargo, observamos que a menor desempeño en la SLN, mayor puntaje en "síntomas negativos" y en la dimensión "desorganización", pero esta correlación fue de baja magnitud. La asociación con síntomas negativos ha sido encontrada también por varios autores que la explican con la relación que tienen tanto este tipo de síntomas como la memoria de trabajo con la función prefrontal^{17,20-22}. La correlación de la memoria de trabajo verbal con la "desorganización" también se ha observado en otros estudios, pero no han encontrado que tenga una influencia significativa en las diferencias que se observan en características cognitivas entre sujetos con esquizofrenia y controles sanos²⁴. Sin embargo, nosotros observamos que tanto los síntomas negativos como desorganizados tenían efecto sobre las diferencias en la puntuación en la SLN y al ajustar por ellos, los individuos con esquizofrenia y sus familiares seguían mostrando un desempeño significativamente peor que el de los controles en la prueba de memoria de trabajo, aunque la diferencia fue menor. Esto indica que a pesar de la influencia de los síntomas, el déficit de memoria de trabajo guarda cierta independencia de ellos; lo cual también sustenta que se trate de un endofenotipo.

No se observó que el desempeño en la SLN se viera afectado por la edad de inicio del trastorno, lo cual está acorde con los resultados de otros estudios que muestran que la edad de inicio no tiene un efecto significativo en la memoria de trabajo, aun después de ajustar por edad, género, cronicidad y número de familiares afectados⁴¹. La duración del trastorno parecía tener asociación con el desempeño en la SLN, pero esta desapareció al ajustar por edad, sexo y escolaridad, lo cual indica que estas variables explicaban la asociación. Se observó además que el desempeño en esta prueba no se vio alterado por la historia previa de depresión, ni el consumo

de sustancias psicoactivas, y que parece ser independiente del uso de medicamentos. Esto es consistente con estudios de neuroimágenes funcionales que han encontrado déficit en memoria de trabajo en pacientes que no han tomado nunca medicamentos antipsicóticos^{42,43}.

El presente estudio podría tener como limitación, la gran heterogeneidad en la duración de la esquizofrenia en los sujetos incluidos, lo cual hace difícil establecer en qué medida los hallazgos son debidos a un deterioro por el trastorno o a efectos acumulativos de los antipsicóticos. Sin embargo, hay estudios que no han encontrado diferencias entre pacientes crónicos y en primer episodio en el bajo desempeño en las pruebas de memoria de trabajo verbal⁴⁴. Otra limitación es que a pesar de no encontrar diferencias entre las personas que tomaban y no tomaban antipsicóticos, no se puede descartar por completo la posibilidad de que el déficit haya estado influenciado por la dosis y el tipo de antipsicótico.

CONCLUSIÓN

Este estudio sugiere que la memoria de trabajo verbal valorada con la SLN cumple con los siguientes criterios para ser considerada un endofenotipo de esquizofrenia: 1) El desempeño es menor en los sujetos con esquizofrenia y sus familiares que en los controles de la comunidad, 2) Las diferencias entre los grupos siguen observándose después de ajustar por la presencia de síntomas negativos y desorganizados, los cuales tienen influencia en el desempeño en la SLN, 3) Dentro del grupo de sujetos con esquizofrenia, el desempeño no parece alterarse por la edad de inicio, la duración del trastorno, el uso de medicamentos antipsicóticos, y la historia de episodios depresivos o trastornos por uso de sustancias psicoactivas.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores tiene conflicto de interés en el tema expuesto en el artículo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por Colciencias (Código 111545921538). Agradecemos a todos los pacientes y familiares que participaron en este estudio, al Hospital Universitario San Vicente Fundación, el Hospital Mental de Antioquia y la Clínica Samein de Medellín, y el Hospital Santa Clara y el Hospital La Victoria de Bogotá.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jan;55(1):67-74.

2. Girard SL, Dion PA, Rouleau GA. Schizophrenia genetics: putting all the pieces together. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012 Jun;12(3):261-6.
3. Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia, "Just the Facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1-3):3-13.
4. Nasrallah H, Tandon R, Keshavan M. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2011 Dec;20(4):317-27.
5. Cannon TD. The inheritance of intermediate phenotypes for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2005 Mar;18(2):135-40.
6. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003 Apr;160(4):636-45.
7. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull.* 2007 Jan;33(1):21-32.
8. Braff DL, Greenwood TA, Swerdlow NR, Light GA, Schork NJ. Advances in endophenotyping schizophrenia. *World Psychiatry.* 2008 Feb;7(1):11-8.
9. Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, et al. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull.* 2007 Jan;33(1):49-68.
10. Perry W, Heaton RK, Potterat E, Roebuck T, Minassian A, Braff DL. Working memory in schizophrenia: transient "online" storage versus executive functioning. *Schizophr Bull.* 2001;27(1):157-76.
11. Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Feb;54(2):159-65.
12. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2009 Jun;39(6):889-905.
13. Kim J, Glahn DC, Nuechterlein KH, Cannon TD. Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophr Res.* 2004 Jun 1;68(2-3):173-87.
14. Ojeda N, Pena J, Schretlen DJ, Sanchez P, Aretouli E, Elizagarate E, et al. Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: the fundamental role of processing speed. *Schizophr Res.* 2012 Mar;135(1-3):72-8.
15. Glahn DC, Almasy L, Blangero J, Burk GM, Estrada J, Peralta JM, et al. Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Mar 5;144B(2):242-9.
16. Conklin HM, Curtis CE, Calkins ME, Iacono WG. Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia.* 2005;43(6):930-42.
17. Horan WP, Braff DL, Nuechterlein KH, Sugar CA, Cadenhead KS, Calkins ME, et al. Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008 Aug;103(1-3):218-28.
18. Barrantes-Vidal N, Aguilera M, Campanera S, Fatjo-Vilas M, Guitart M, Miret S, et al. Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2007 Sep;95(1-3):70-5.
19. Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry.* 2000 Feb;157(2):275-7.
20. Torniaainen M, Suvisaari J, Partonen T, Castaneda AE, Kuha A, Suokas J, et al. Cognitive impairments in schizophrenia and schizoaffective disorder: relationship with clinical characteristics. *J Nerv Ment Dis.* 2012 Apr;200(4):316-22.
21. Daban C, Amado I, Bayle F, Gut A, Willard D, Bourdel MC, et al. Disorganization syndrome is correlated to working memory deficits in unmedicated schizophrenic patients with recent onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003 Jun 1;61(2-3):323-4.
22. Twamley EW, Palmer BW, Jeste DV, Taylor MJ, Heaton RK. Transient and executive function working memory in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006 Oct;87(1-3):185-90.
23. Scala S, Lasalvia A, Cristofalo D, Bonetto C, Ruggeri M. Neurocognitive profile and its association with psychopathology in first-degree relatives of patients with schizophrenia. A case-control study. *Psychiatry.* 2012 May 29.
24. Delawalla Z, Barch DM, Fisher Eastep JL, Thomason ES, Hanewinkel MJ, Thompson PA, et al. Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006 Jul;32(3):525-37.
25. Vollema MG, Postma B. Neurocognitive correlates of schizotypy in first degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* 2002;28(3):367-77.
26. Remberk B, Namyslowska I, Rybakowski F. Cognitive impairment and formal thought disorders in parents of early-onset schizophrenia patients. *Neuropsychobiology.* 2012 Jun;65(4):206-15.
27. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales: Cuarta Edición Texto Revisado. 4 ed. Washington D.C.: Masson, 2000.
28. Nurnberger JI Jr., Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, et al. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Nov;51(11):849-59.
29. Andreasen NC. Scales for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa: University of Iowa, 1984.
30. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry. Suppl* 1989 Nov;(7):49-58.
31. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, Garcés IC, et al. Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia. *Biomedica.* 2004 Mar;24(1):56-62.
32. García J, Palacio CA, Garcés IC, Arbeláez MP, Sánchez R, López CA. Inferencias fenomenológicas y nosológicas en la esquizofrenia a partir de la validación de las escalas de síntomas positivos (SAPS) y de síntomas negativos (SANS) en Colombia. *Revista de Neuro-Psiquiatría.* 2003;66:195-214.
33. Wechsler D. Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos - III (WAIS - III). Mexico D.F.: Manual Moderno, 2001.
34. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry.* 2008 Feb;165(2):203-13.
35. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2 ed. Hillsdale: Lawrence Earlbaum Associates, 1988.
36. Frith C, Dolan R. The role of the prefrontal cortex in higher cognitive functions. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1996 Dec;5(1-2):175-81.
37. Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM, et al. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001

- Jul 15;50(2):98-107.
38. MacDonald AW, III, Thermenos HW, Barch DM, Seidman LJ. Imaging genetic liability to schizophrenia: systematic review of fMRI studies of patients' nonpsychotic relatives. *Schizophr Bull.* 2009 Nov;35(6):1142-62.
 39. Husted JA, Lim S, Chow EW, Greenwood C, Bassett AS. Heritability of neurocognitive traits in familial schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009 Sep 5;150B(6):845-53.
 40. Tuulio-Henriksson A, Haukka J, Partonen T, Varilo T, Paunio T, Ekelund J, et al. Heritability and number of quantitative trait loci of neurocognitive functions in families with schizophrenia. *Am J Med Genet.* 2002 Jul 8;114(5):483-90.
 41. Tuulio-Henriksson A, Partonen T, Suvisaari J, Haukka J, Lonnqvist J. Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2004 Sep;185:215-9.
 42. Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, Macdonald A, III, Noll DC, et al. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Mar;58(3):280-8.
 43. van Veelen NM, Vink M, Ramsey NF, Kahn RS. Left dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in medication-naive schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Oct;123(1):22-9.
 44. Greenwood KE, Morris R, Sigmundsson T, Landau S, Wykes T. Executive functioning in schizophrenia and the relationship with symptom profile and chronicity. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008 Sep;14(5):782-92.