

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

GRADO EN PSICOLOGÍA



TÍTULO

REVISIÓN DE LOS ASPECTOS GENÉTICOS Y NEUROFISIOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LOS NUEVOS MARCADORES BIOLÓGICOS Y ENDOFENOTIPOS DE LA ESQUIZOFRENIA.

AUTORA: MARÍA VILLASANTE HOLGADO

TUTOR: JUAN LUIS SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Declaro que he redactado el trabajo “Revisión de los aspectos genéticos y neurofisiológicos involucrados en los nuevos marcadores biológicos y endofenotipos de la esquizofrenia” para la asignatura de Trabajo Fin de Grado en el curso académico 2014-2015 de forma autónoma, con la ayuda de las fuentes bibliográficas citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas de las fuentes indicadas, textualmente o conforme a su sentido.

María Villasante Holgado.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	1-15
1.1: Justificación del trabajo.....	1
1.2 Fundamentación teórica.....	1
1.2.1 Antecedentes históricos.....	1-3
1.2.2 La esquizofrenia.....	3-5
1.2.3. Bases psicobiológicas de la esquizofrenia.....	5-15
1.3 .Objetivos.....	15
II.METODOLOGÍA	15-20
2.1 Materiales.....	15
2.2 Procedimiento.....	15-19
2.3 Análisis de la información.....	19-20
III. CONCLUSIÓN Y PROSPECTIVA	20-23
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24-27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Genes con mayor evidencia de asociación con la esquizofrenia</i>	7
Tabla 2. <i>Principales genes relacionados con las alucinaciones auditivas</i>	9
Tabla 3. <i>Características relevantes de las bases de datos utilizadas</i>	16
Tabla 4. <i>Descriptorios utilizados en la búsqueda bibliográfica</i>	18-19

RESUMEN

Para poder realizar un diagnóstico precoz que ayude a mejorar la calidad de vida de las personas con esquizofrenia es necesario profundizar en el conocimiento de su etiología. En las últimas décadas, se han realizado múltiples investigaciones encaminadas a conocer la dotación genética y las características biológicas que, interaccionando con los factores ambientales, darían lugar a este trastorno mental. Debido a la heterogeneidad de la esquizofrenia, no existe un único gen ni una única alteración biológica que conduzca a la enfermedad, por lo que se hizo necesario iniciar nuevas líneas de investigación, como las relacionadas con los endofenotipos alternativos o el uso de potenciales evocados. Los objetivos del presente trabajo son entender la importancia de los endofenotipos alternativos basados en las alucinaciones auditivas, la implicación de los genes FOXP2, CCK-AR y 5-HTT y la relevancia de los potenciales evocados P50, P300 y Mismatch negativity como posibles marcadores biológicos. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica, tras la cual se han seleccionado un total de 28 artículos, a los que hay que sumarles 3 manuales de consulta. Tras su lectura y análisis en profundidad, podemos concluir que la investigación centrada en los endofenotipos alternativos ofrece buenos resultados a la hora de profundizar en la etiología del trastorno, y que tanto los genes citados anteriormente como los componentes de los potenciales evocados se encuentran implicados en la predisposición o vulnerabilidad a padecer esquizofrenia.

Palabras clave: esquizofrenia, endofenotipos, alucinaciones, genética, potenciales evocados.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que cada vez afecta a un mayor número de personas, pero su etiología aún no está totalmente clarificada.

Uno de los motivos que nos llevó a escoger este tema, es poder conocer las líneas de investigación y los avances más recientes, relacionados con una posible predisposición genética, la influencia del ambiente y otros numerosos factores que juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad. En definitiva, indagar en las últimas hipótesis que están surgiendo entorno a la tan confusa etiología de esta enfermedad.

Por otra parte y de forma más personal, se trata de un tema que nos parecía muy interesante, ya que es posible darle numerosos enfoques y así intentar sacarle el máximo partido durante la realización del trabajo.

Desde una visión más práctica, conocer más en profundidad la esquizofrenia nos ayudará a entenderla mejor, y así ser capaces de realizar un diagnóstico precoz, sin tener la necesidad de que la sintomatología sea muy intensa. De esta forma se podrán realizar intervenciones más eficaces que mejoren la calidad de vida tanto de las personas que padecen esta enfermedad mental como de sus familias.

1.2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.2.1 Antecedentes históricos

La historia del concepto de esquizofrenia comienza en 1919, cuando Emil Kraepelin establece un grupo de trastornos a los que llamó “*Dementia praecox*” o psicosis funcionales (Novella & Huertas, 2010). Su característica principal era la presencia de delirios y vacío afectivo, estos síndromes aparecían a edades tempranas y normalmente tenían un curso crónico. Este autor es considerado como el primero en generar una definición de la esquizofrenia, en la cual se incluían tanto aspectos del curso y desenlace de la enfermedad como su sintomatología más relevante, como son

las alteraciones del pensamiento, de la atención, de las emociones, negativismo, conductas estereotipadas y alucinaciones. (Jiménez, Ramos, & Sanchís, 2009)

De esta forma, se unían en un mismo grupo de trastornos mentales, enfermedades ya descritas: la catatonía identificada por Kahlbaum, la demencia paranoide de Sander y la hebefrenia de Hecker. Más adelante, debido a la gran heterogeneidad observada en la clínica del trastorno, Kraepelin se vio obligado a establecer una serie de subtipos según el síntoma con mayor presencia: paranoide, catatónica y emocional o hebefrénica. En 1904, cambió esta clasificación y situó la catatonía por separado. También consideró la sintomatología de cada paciente en su contexto cultural, pero nunca dejó de mantener su opinión acerca de la existencia de una disfunción cerebral. (Jiménez, et al., 2009)

En 1911, Eugen Bleuler, un psiquiatra suizo, publicó “*Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*”, cambiando el nombre de “*Dementia Praecox*” por esquizofrenia, ya que creía que era más importante el estudio de la sintomatología que el curso y desenlace de la enfermedad, al que tanto énfasis había puesto Kraepelin. Bleuler (Novella, et al., 2010), ponía hincapié en que la anormalidad común y fundamental era la fragmentación del proceso de pensamiento, pero que el resto de los síntomas eran igualmente importantes. En base a esto, estableció dos grupos de síntomas: los fundamentales, formados por el aplanamiento afectivo o la distorsión del pensamiento; y los accesorios, entre los que se incluían los delirios y las alucinaciones, que podían estar presentes en otros trastornos. (Jiménez, et al., 2009)

El concepto creado por Bleuler tuvo mucha aceptación durante las décadas de 1950 y 1960, y era utilizado para describir la esquizofrenia en la mayoría de Europa, en Inglaterra y en Estados Unidos. (Jiménez, et al., 2009)

En los años 70, ante las diferencias de diagnóstico entre los distintos países, se hizo necesaria la creación de un instrumento diagnóstico estandarizado, del que poder disponer internacionalmente. La definición de Bleuler no encajaba en esta nueva concepción, ya que los síntomas que él establecía eran muy amplios e imprecisos. La alternativa escogida fue la definición creada por Kurt Schneider, que hablaba de los “síntomas de primer rango”, si estos estaban presentes se diagnosticaba esquizofrenia. Este autor, se centraba en los síntomas psicóticos descartados por Bleuler, y defendía

que los delirios y las alucinaciones era lo más característico e importante de la enfermedad. (Jiménez, et al., 2009)

1.2.2 La esquizofrenia.

En el recientemente publicado DSM-V, la esquizofrenia se encuentra dentro del grupo “*Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos*”, junto a enfermedades mentales como el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, el trastorno esquizofreniforme o el trastorno esquizoafectivo. A la hora de definir este grupo de enfermedades mentales, hay una serie de características o síntomas clave que pueden aparecer en cualquier de ellos: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, comportamiento motor anormal incluyendo catatonia y sintomatología negativa.

Los criterios diagnósticos que la American Psychiatric Association (2013) establece, en esta última edición de su manual diagnóstico, para poder realizar asegurar que alguien padece esquizofrenia son:

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):

1. Delirios.
2. Alucinaciones.
3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).

B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel

alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).

C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).

D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.

E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.

F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito). (pp. 99)

A lo largo de la historia, han existido varias clasificaciones de subtipos de esquizofrenia. Una de las que se usan de forma más común es la creada por Crow (1980) que estableció la esquizofrenia tipo I y la tipo II. La primera de ellas, estaría caracterizada por la presencia de sintomatología positiva como son las alucinaciones, delirios, los desordenes del pensamiento o las conductas desorganizadas. La de tipo II estaría formada por sintomatología negativa, por ejemplo síntomas como la anhedonia, la apatía o la pobreza del lenguaje. (Jiménez, et al., 2009)

Según el DSM-V, la prevalencia de la esquizofrenia se encuentra, aproximadamente, entre un 0,3% y un 0,7%, aunque puede variar en función de la raza o etnia y el país de origen. En lo relacionado con el sexo, la expresión clínica de la enfermedad suele diferir entre hombres y mujeres, pero el riesgo a padecerla es similar. En las mujeres la incidencia es ligeramente menor y la edad de aparición más tardía. (American Psychiatric Association, 2013)

En cuanto al curso y al desarrollo de la enfermedad, los síntomas psicóticos suelen aparecer entre el final de la adolescencia y los 30 años, es frecuente asociar una edad temprana de aparición con un peor pronóstico. El inicio puede ser brusco (rápido) o insidioso (lento), pero la mayoría de las personas manifiestan un desarrollo de la enfermedad lento y gradual, con una amplia variedad de sintomatología. El curso suele ser favorable en un 20% de los casos, aunque un pequeño número de individuos conseguirá recuperarse totalmente, la mayoría de las personas con esquizofrenia van a sufrir un curso crónico con periodos de mejoría y otros de exacerbación de la sintomatología. (American Psychiatric Association, 2013)

1.2.3 Bases Psicobiológicas de la esquizofrenia

A pesar de los grandes avances que se han producido en el campo de la investigación, sigue sin haber una teoría concluyente acerca de la etiología de la esquizofrenia. Existen dos teorías que son las más utilizadas para intentar explicar el origen y las causas de esta enfermedad: la hipótesis del neurodesarrollo anormal y la hipótesis de la neurodegeneración. (Pino, Guilera, Gómez-Benito, Najas-García, Rufián & Rojo, 2014)

Esta última, establece que la esquizofrenia es un trastorno crónico y progresivo del sistema nervioso, que implica cambios bioquímicos y afecta a la pérdida de función neurológica, lo que provocará un deterioro del comportamiento. Defiende la existencia de un proceso neurodegenerativo, basado en la presencia de neurotoxicidad en los cerebros de aquellas personas con esquizofrenia, así como alteraciones estructurales y de conectividad cerebral (Pino, et al., 2014)

Por otro lado, la teoría del neurodesarrollo anormal, propone que el individuo nace con unos factores genéticos determinados que interaccionando con ciertos factores ambientales, harían que no se manifestase la enfermedad, pero en algún momento de la vida de la persona se darían unos factores, externos o internos, que precipitarían el inicio de la esquizofrenia. Por lo tanto, se trataría de un hipótesis de doble impacto, que explica como un primer factor altera el neurodesarrollo, generando un estado de vulnerabilidad en el individuo sobre la cual actuaría un segundo factor que ocasionara el cuadro psicótico. Esta hipótesis es la más aceptada por la comunidad científica, ya que engloba tanto la presencia de alteraciones prenatales, perinatales y del desarrollo, como las mutaciones genéticas, todo ello interaccionando con el ambiente que es un factor fundamental a la hora de explicar la etiología de la esquizofrenia. (Pino, et al., 2014)

Se puede afirmar que la genética, el neurodesarrollo y la esquizofrenia están fuertemente relacionados (Pino, et al., 2014) ya que, la heredabilidad en la patogénesis de la esquizofrenia se encontraría entre un 70-85% (Gottesman & Erlenmeyer-Kimling L., 2001)

En base a esto, las investigaciones encaminadas a la búsqueda de un gen único que desencadene la enfermedad han protagonizado las últimas décadas del estudio de la esquizofrenia. Se han realizado estudios con familiares de pacientes con esquizofrenia, con gemelos y con niños adoptados, para intentar esclarecer la implicación de la genética. En 1991, Gottesman y colaboradores descubrieron que la posibilidad de desarrollar la enfermedad aumenta a medida que lo hace el grado de asociación familiar con una persona con esquizofrenia, esto quiere decir que cuanto mayor carga genética se comparte, hay más probabilidad de sufrir el trastorno. En gemelos monocigóticos se ha encontrado una concordancia del rasgo esquizofrenia de entre un 27% y un 69%. En estos estudios el ambiente no varía, para comprobar el efecto que este puede tener, se realizan los estudios de adopción. El primero, lo llevó a cabo Heston, en 1966, y pudo observar como entre los hijos de madres esquizofrénicas que eran adoptados al nacer, existía una prevalencia de desarrollo de la enfermedad de un 11%. (Saiz, de la Vega, & Sánchez, 2010).

Todos estos resultados dejan claro que existe un componente genético que interviene a la hora de desencadenar el trastorno, pero para identificar un gen concreto

es necesario realizar estudios de ligamento. En esta clase de investigaciones, se usan marcadores genéticos localizados en la región cromosómica de interés y se observa como se transmite a lo largo de varias generaciones de la misma familia. Si la enfermedad y el marcador se transmiten juntos, se podrá afirmar que existe una relación gen-enfermedad. (Saiz, et al., 2010). En el caso de la esquizofrenia, se ha descubierto que no hay un gen concreto que desencadene de forma exclusiva la enfermedad, sino que se trata de un trastorno poligénico que compartiría genes de riesgo con el trastorno bipolar, el trastorno depresivo o los trastornos del espectro autista (Kavanagh, Tansey, O'Donovan, & Owen, 2014) En la tabla 1, se recogen los genes que han acumulado mayor evidencia empírica de asociación con la esquizofrenia. (Saiz, et al., 2010).

Tabla 1. *Genes con mayor evidencia de asociación con la esquizofrenia.* (Saiz, et al., 2010)

GEN	ETNIA
PGBD1	Todas
NRGN	Todas
NOTCH4	Todas
PDE4B	Todas
TCF4	Todas
DAOA	Asiática
TPH1	Todas
HTR2A	Caucásica
RELN	Caucásica
MDGA1	Todas
CCKAR	Todas
DRD4	Asiática
DRD1	Todas
APOE	Caucásica

La razón fundamental por la cual no se puede encontrar un gen o grupo de genes concretos que expliquen la esquizofrenia de forma global, es que esta enfermedad no constituye un buen fenotipo biológico. Para poder solucionar este problema, las nuevas líneas de investigación se están centrando en la búsqueda de endofenotipos o fenotipos alternativos. (Sanjuán, 2006). Un endofenotipo, va a representar aquellas características observables del organismo, las cuales son producto de la interacción de influencias genéticas y ambientales. Van a estar estrechamente ligados a genes susceptibles al trastorno, por lo que serán altamente heredables, presentándose en varios miembros de la familia y estando asociados a la enfermedad, independientemente del estado clínico del paciente. (Mondragón-Maya, Bernal-Hernández, Yañez-Téllez, & Rodríguez-Agudelo, 2011)

A la hora de realizar estas investigaciones, una buena opción es centrarse en un síntoma concreto, como pueden ser las alucinaciones auditivas que constituyen un buen fenotipo para la investigación genética. Se han definido como experiencias sensoriales que ocurren en ausencia de un estímulo externo y que se viven como una percepción verdadera sobre la que no se ejerce control voluntario, (Sanjuán & Aguilar, 2007). Se trata de un síntoma fácil de identificar y con un papel central y fundamental a la hora de realizar el diagnóstico de esquizofrenia (Sanjuán, Aguilar, & De Frutos, 2006) ya que se encuentran en un 50-80% de los pacientes con esquizofrenia. (Smith, Grant, Fisher, Borracci, Labelle & Knott, 2013)

Ya en 1977, Rosenthal y Quinn, realizaron un estudio con cuatrillizas monocigóticas que presentaban esquizofrenia con alucinaciones auditivas y concluyeron que debía existir un factor genético de vulnerabilidad para este síntoma. (Rosenthal & Quinn, 1977) Más recientemente, se han realizado varias investigaciones en busca de ese factor genético de riesgo, concretamente, en pacientes con esquizofrenia se ha visto que los tres genes más importantes son:

Tabla 2. Principales genes relacionados con las alucinaciones auditivas. (Sanjuán, 2006)

GEN	
FOXP2	Sanjuán, Tolos, González, Aguilar, Moltó & Nájera, (2006)
CCK-AR	Tachikawa, Harada, Kawanishi, Okubo, & Suzuki, (2001) Sanjuán, Toirac, Gonzákez, Nájera, Moltó & Leal, (2004)
HTT	Sanjuán, Rivero, Aguilar, González, Moltó & De Frutos, (2005)

El FOXP2 es un gen tradicionalmente relacionado con los trastornos del lenguaje. Las alucinaciones auditivas, normalmente, suelen ser voces humanas extrañas al sujeto, lo que implica de forma obligatoria a los circuitos que procesan el lenguaje, a las áreas cerebrales del habla y a genes como el FOXP2. (Sanjuán, 2006) Como bien postula Crow, la esquizofrenia puede que sea el precio que la especie humana ha tenido que pagar por el desarrollo del lenguaje (Crow, 2008)

La primera evidencia de la relación del gen FOXP2 con el lenguaje se realizó en 2001, cuando Lai y su grupo encontraron una mutación que afectaba a la funcionalidad de este gen en todos los miembros de la familia KE, que estaban afectados por varias disfunciones lingüísticas graves. (Tolosa, Sanjuán, Moltó, Herrero, & de Frutos, 2010) En un estudio realizado por J. Sanjuán y su grupo, compararon un grupo de pacientes esquizofrénicos con historia clínica de alucinaciones auditivas con un grupo control sin antecedentes psiquiátricos. Analizaron diferentes poliformismos de un único nucleótido (SNP) situados en la región reguladora del gen, encontrando una asociación significativa de ciertos SNP con la intensidad y frecuencia de las alucinaciones auditivas. (Sanjuán, 2006) Otros estudios revelan que el FOXP2 podría regular genes implicados en el desarrollo y funcionamiento del cerebro, así como genes asociados con la esquizofrenia. Por lo tanto, sería un buen candidato como marcador de riesgo para el desarrollo de este trastorno mental. (Tolosa, Sanjuán, Moltó, Herrero & De Frutos, 2010)

Los otros dos genes relevantes, el CCK-AR y el 5-HTT, estarían implicados en la respuesta emocional de las alucinaciones a través del sistema dopaminérgico. (Sanjuán, 2006)

La hipótesis dopaminérgica afirma que los síntomas de la esquizofrenia se deberían a un exceso de dopamina o a una elevada sensibilidad de este neurotransmisor (Saiz, et al., 2010) y es en este sistema dónde actúan los antipsicóticos, concretamente en el bloqueo de los receptores D2 mesolímbicos (Sanjuán, 2006). El CCK-AR es el receptor de la colescitoquinina, este neuropéptido modula la liberación de dopamina y, a su vez, la liberación de colescitoquinina sería modulada por la dopamina (Sanjuán, 2006) Wei y Hemmings, en 1999, fueron los primeros en establecer una relación entre un poliformismo encontrado en el CCK-AR y la presencia de alucinaciones auditivas en pacientes con esquizofrenia. (Wei & Hemmings, 1999) En el 2001, Tachikawa y su equipo encontraron una asociación entre dos poliformismos de la región reguladora del gen, lo que podría significar que tuvieran un carácter funcional, y la predisposición a la esquizofrenia en pacientes con alucinaciones auditivas. (Tachikawa, et al., 2001)

Por otra parte, el 5-HTT sería transportador de serotonina, con una función decisiva en la regulación de la recaptación de la serotonina en la neurona presináptica. (Sanjuán, 2006). La serotonina también ha sido la protagonista de teorías que han intentado explicar esta enfermedad mental, en este caso se señala el papel central de esta sustancia en el neurodesarrollo, sus efectos en la corteza prefrontal a través sus receptores 5-HT2A y su interacción con el sistema dopaminérgico. (Saiz et al., 2010). Malhotra, Goldman, Mazzani, Clifton, Breirer & Pickar (1998) aportaron claras evidencias de una asociación entre el 5-HTTLPR y la psicosis, concretamente con las alucinaciones auditivas en pacientes esquizofrénicos sin neurolepticos. Teniendo en cuenta este descubrimiento, Lesch (1998) propone, un modelo de genética molecular que explicaría las alucinaciones auditivas. Defendía la idea de que la regulación serotoninérgica del transportador sería un factor clave en la predisposición a las alucinaciones en la psicosis. Más recientemente, Caspi, Sugden, Moffitt, Taylor, Craig & Harrington (2003) encuentran que la psicosis sería el resultado de la modulación del estrés ambiental a través de esas variaciones genéticas del transportador de serotonina, es decir, solo aquellas personas con una variante específica del 5-HTTLPR podrían llegar a producir un cuadro psiquiátrico.

En resumen, las personas que sufren alucinaciones auditivas, por una parte tendrían una vulnerabilidad genética a aspectos relacionados con el lenguaje e implicados con mutaciones en el gen FOXP2. De esta forma, se provocarían alteraciones en los mecanismos de la regulación motora de lenguaje que generaría una vulnerabilidad a tener una anormal activación de las áreas del lenguaje y una mayor predisposición a “oir voces”. También es necesario que esas “voces”, provoquen una respuesta emocional anormalmente intensa, dónde estarían implicadas las mutaciones en el CCK-AR y el HTT, de manera que exista una hiperactivación de áreas del sistema límbico, como la amígdala o el cíngulo, que provoquen esa respuesta emocional intensa. (Sanjuán et al., 2007)

En esta nueva etapa de los endofenotipos alternativos de la esquizofrenia, no todo se basa en investigaciones genéticas, el uso de Potenciales Evocados también está teniendo mucho auge en las últimas décadas. Esta técnica de neurofisiología, registra la actividad eléctrica de las vías sensoriales en reposo y ante estímulos. Los potenciales evocados que son relevantes en el estudio de la esquizofrenia son la onda P50, la P300 y el Mismatch negativity. (Saiz, et al., 2010)

La onda P50 es un potencial evocado, de polaridad positiva, con respuesta de latencia media que se origina en el lóbulo temporal medio, en la zona del hipocampo. (García -Anaya, Apiquian , & Fresón, 2006) Se considera una medida del procesamiento auditivo temprano, identificada a los 50 milisegundos del comienzo del estímulo (Smith, et al., 2013)

Tradicionalmente, se utiliza un paradigma auditivo de entrada sensorial, en el cual se presentan dos estímulos auditivos idénticos (E1 y E2). El primero de ellos actuaría como un estímulo condicionado y el segundo mediría la fuerza de los mecanismos de inhibición neuronal después de ser condicionados (Smith, et al., 2013). La disminución de la onda P50 en respuesta al segundo estímulo (E2), se ha considerado una evidencia de la activación sensorial neuronal y varios estudios han demostrado que existe una disfuncionalidad en las personas con esquizofrenia (Olincy, Braff, Adler, Cadenhead, Calkins, Dobie, 2010), concretamente cuando se trata de estímulos similares repetidos y no de forma general a cualquier tipo de respuesta ante un estímulo sensorial. (Smith, et al., 2013). De esta forma, tendría lugar una sobrecarga

sensorial que imposibilitaría la discriminación de la información relevante, que tendría como consecuencia una fragmentación cognitiva que provocaría deterioros en la atención y concentración. (García -Anaya, et al., 2006) y se puede relacionar con la aparición de alucinaciones auditivas (Saiz, et al., 2010)

En un estudio realizado en 2013 por Dylan M. Smith y su equipo con pacientes esquizofrénicos medicados con antipsicóticos de segunda generación y que solían experimentar alucinaciones autivas, se descubrió una relación entre la gravedad de las alucinaciones y la habilidad de los pacientes para procesar estímulos auditivos similares medidos mediante el potencial evocado P50. Encontraron que a mayor índice de disfuncionalidad en la P50, mayor gravedad en las alucinaciones. Esta relación, dependerá mayoritariamente de la activación generada por el primer estímulo (E1), cuya ubicación neurofisiológica se encontraría en los lobulos temporales. (Smith, et al., 2013)

Varios estudios, han obtenido resultados que confirman la idea de que un 50% de los familiares en primer grado de las personas con esquizofrenia muestran alteraciones en la inhibición del segundo estímulo auditivo del paradigma P50, lo que sugiere la presencia de un factor genético en la disfunción del filtrado sensorial, es decir, en la habilidad para discriminar entre estímulos relevantes y los no relevantes en tareas, sobretodo, auditivas (García -Anaya, et al., 2006) El descubrimiento de una relación entre el potencial evocado P50 y la aparición de alucinaciones auditivas, ha hecho que se proponga como el marcador biológico mejor establecido para diferenciar sujetos sanos de personas que padezcan esquizofrenia (Bramon, 2004)

El otro marcador neurofisiológico relevante para la esquizofrenia es la onda P300, tiene dos componentes la onda P3a, que se produce con el estímulo y tiene una localización frontal y la P3b, que sería más parietal y aparecería con los estímulos anormales (Saiz, et al., 2010) La P300, es un índice cognitivo endógeno, de latencia tardía que se relaciona con los procesos de atención y memoria. Es entendida como una medida del sistema nerviosos central que aparece cuando se generan representaciones en la memoria de estímulos. (Yao-quin, Yun-xiang, Raymond C. K, Xin-yang, & Jia, 2014). Se trata de un potencial relacionado con eventos y para que aparezca se suele utilizar el paradigma “*odball*”. Consiste en presentar un estímulo auditivo de manera

continua y uniforme, el sujeto tendrá que responder ante la escucha de estímulos anormales, de esta forma aparecerá la onda P300 unos 300 milisegundos después de la detección de las anomalías. (Saiz, et al., 2010)

Los déficits en este potencial evocado han sido descubiertos en varios trastornos mentales, entre los que se encuentra la esquizofrenia. En los pacientes que cursan con esta enfermedad y en sus familiares, se ha observado una disminución significativa de la amplitud de la P300 y una latencia mayor, lo que es considerado como un índice de problemas a nivel atencional. Varios estudios neuropsicológicos, sugieren la presencia de una alteración en la atención selectiva en aquellos pacientes que tienen esquizofrenia, de tal forma que se podría ver reducida su capacidad de diferenciar la realidad, provocando la aparición de delirios y alucinaciones (Yao-quin, et al., 2014). Esta disminución de la amplitud se ha observado en ambos subcomponentes de la onda, relacionándose el déficit en la P3b con los síntomas residuales y con anomalías anatómicas específicas, como una reducción de materia gris en el giro temporal superior posterior izquierdo. La P300 se postula como un buen marcador de riesgo para la esquizofrenia, ya que se ha comprobado la heredabilidad, en torno al 70-80 %, de las anomalías en su amplitud. (Saiz, et al., 2010)

Un tercer índice neurofisiológico que también tiene relevancia en el estudio de la etiología de la esquizofrenia es el “Mismatch negativity”(MMN) o Potencial de Disparidad. Es un potencial relacionado con eventos, que se genera a partir de la respuesta cerebral automática ante cualquier cambio en la estimulación auditiva que exceda un cierto límite correspondiente al umbral de discriminación. (Mondragón-Maya, Bernal-Hernández, Yañez-Téllez & Rodríguez-Agudelo, 2011). Es decir, sería muy similar al P300, y aparecería cuando una secuencia de estímulos auditivos repetitivos es interrumpida con sonidos inesperados y diferentes (Saiz, et al., 2010) Cuando aparece un estímulo auditivo, este es comparado automáticamente con los presentados previamente, si el estímulo es diferente aparece la MMN, de forma automática y pre-atentiva. Es una onda negativa que suele tener lugar entre 100 y 250 milisegundos después del comienzo del estímulo diferente, sobre todo en zonas frontocentrales, lo que sugiere la participación de la actividad de las cortezas supratemporales. (Mondragón-Maya, et al., 2011)

Varios estudios han comprobado como la MMN presenta una reducción de su amplitud en personas con esquizofrenia, sobre todo si se trata de enfermos crónicos. Esto indica que existe un deterioro en el procesamiento de la información auditiva dependiente del contexto, en la memoria sensorial auditiva (Saiz, et al., 2010) y en la discriminación de los estímulos entrantes. La mayoría de los estudios, establecen que la duración es la característica más relevante del estímulo diferente a la hora de generar un MMN, de tal forma, que más que una alteración general de la memoria auditiva, se trataría de un problema en procesos específicos involucrados con la percepción e integración del estímulo. (Mondragón-Maya, et al., 2011)

Se cree que existe una relación entre la reducción de la amplitud de la MMN y una disfunción en el receptor N-metil D- aspartato (NMDA) (Saiz, et al., 2010), un tipo de receptor glutamatérgico que se encuentra ampliamente distribuido a lo largo del cerebro. (Knott, et al., 2011) La hipofunción de este receptor en el haz cortico-estriado-talamocortical provoca la reducción de la función inhibitoria del filtro talámico, lo que da lugar a un exceso de información sensorial. Si a esto se le suma una hiperactividad dopaminérgica mesolímbica, que reduce aún más la capacidad de filtrado del tálamo, una gran cantidad de información irá a parar al cortex de manera muy difusa, favoreciendo la aparición de síntomas positivos como las alucinaciones. (Saiz, et al., 2010)

Recientemente se están realizando varias investigaciones de cara a establecer una relación entre la MMN y aquellas personas con riesgo clínico de desarrollar la enfermedad. Shin, et al. (2009), Realizaron un estudio magnetoencefalográfico para registrar la MMN en sujetos que se encontraban en fases prodrómicas de la enfermedad, para evaluar el procesamiento pre-atentativo en esa población. Observaron una disminución de la amplitud y un aumento de la latencia. En base a sus resultados, sugieren la existencia de alteraciones en el procesamiento de auditivo temprano presentes antes del desarrollo de la enfermedad, lo que podría dar a entender la existencia de un declive funcional durante estas fases iniciales de la esquizofrenia. Sin embargo, aunque esta sea una línea de investigación novedosa que haya obtenido buenos resultados, sería necesaria la elaboración de más estudios que evalúen a los sujetos en riesgo, para poder confirmar las conclusiones de estas primeras investigaciones. (Mondragón-Maya, et al., 2011) En un reciente estudio de 2015, se ha

propuesto el MMN como una buena técnica para el tratamiento de las enfermedades psicóticas, ya que ayuda a realizar un pronóstico de aquellas personas que se encuentran en alto riesgo de desarrollar esquizofrenia. (Light y Swerdlow, 2015)

1.3. OBJETIVOS

- Entender la importancia del uso de endofenotipos alternativos, en particular aquellos basados en las alucinaciones auditivas, en la investigación de la etiología de la esquizofrenia.
- Aproximación a la genética de las alucinaciones auditivas y al conocimiento del papel que juegan los genes FOXP2, CCK-AR y 5-HTT. Relacionándolos con las hipótesis tradicionales que explican la implicación de alteraciones dopaminérgicas y serotoninérgicas en la esquizofrenia.
- Conocer la relevancia de los Potenciales Evocados, en concreto P50, P300 y Mismatch negativity, como posibles marcadores biológicos de la esquizofrenia y su relación con la aparición de alucinaciones auditivas.

II. METODOLOGÍA O PLAN DE TRABAJO

2.1 MATERIALES

En el presente trabajo de revisión bibliográfica, se han utilizado un total de 28 artículos, fundamentalmente científicos, publicados en revistas relacionadas con la temática tratada. También se han utilizado 3 manuales de referencia para realizar consultas y esclarecer algunos aspectos.

2.2 PROCEDIMIENTO

Una vez acotada la temática del trabajo, se realizó una valoración de las bases de datos científicas disponibles por la Universidad, para determinar cuáles serían las más adecuadas de cara a realizar la búsqueda de los artículos necesarios para realizar la

revisión bibliográfica. Se llegó a la conclusión de que Psycodoc, Psycinfo y Medline serían las más relevantes, ya que nos permitiría acceder a publicaciones científicas sobre Psicología y otras disciplinas cercanas a ella, así como a artículos que se centren en analizar las bases biológicas de los diferentes trastornos mentales, en nuestro caso de la esquizofrenia, y pongan énfasis en aspectos genéticos, estructurales y funcionales.

Tabla 3. *Características relevantes de las bases de datos utilizadas*

PSICODOC	<p><u>Procedencia geográfica:</u> España, Portugal y América Latina.</p> <p><u>Idiomas:</u> Español, inglés y portugués.</p>
MEDLINE	<p>Es uno de los principales componentes de PUBMED</p> <p><u>Procedencia geográfica:</u> La mayoría de las publicaciones proceden de Estados Unidos.</p> <p><u>Idioma:</u> Un 93% están escritas en inglés.</p>
PSYSCINFO	<p>Base de datos perteneciente a la APA</p> <p><u>Procedencia geográfica:</u> Dispone de textos procedentes de más de 50 países.</p> <p><u>Idioma:</u> Permite buscar en más de 20 idiomas, como por ejemplo ruso, español, alemán o danés.</p>

A continuación, en los meses de noviembre y diciembre, se llevó a cabo la primera búsqueda bibliográfica. El primer descriptor utilizado fue “esquizofrenia”, obteniendo un total de 3086 resultados. Para reducir este número tan elevado de artículos, se acotó la búsqueda utilizando “bases biológicas” junto con “esquizofrenia”, de esta forma, entre las tres bases de datos utilizadas, se consiguieron 343 resultados. También se utilizó “neurobiología” y “esquizofrenia”, logrando 1741 resultados, el resto de descriptores utilizados junto con los resultados obtenidos se encuentra detallado en la tabla 3.

Posteriormente, se establecieron los criterios de inclusión, delimitando un criterio temporal de forma que se seleccionarían de forma preferente aquellos artículos publicados en los últimos 10 años. También se acoto la búsqueda para que sólo aparecieran las publicaciones que se encontraban a texto completo de forma gratuita.

Gracias a estos dos filtros, se redujeron de forma considerable los resultados obtenidos para la mayoría de los descriptores introducidos.

Manteniendo estos criterios, con el objetivo de realizar una búsqueda más concreta, se introdujeron descriptores como “endofenotipos”, “potenciales evocados” “P50”, “P300”, “Mismatch negativity” o “alucinaciones auditivas”, todos ellos junto con “esquizofrenia”. Tras descartar los artículos repetidos y seleccionar los que más se adecuaban a la temática buscada y que, por lo tanto, eran relevantes para la realización de este trabajo, se seleccionaron un total de 30 artículos. De esta forma, pretendíamos encontrar publicaciones relacionadas directamente con los objetivos que nos habíamos planteado y que nos permitieran conocer más en profundidad los diferentes factores implicados en la patogénesis de la esquizofrenia, así como las líneas de investigación más novedades en relación con el estudio de su etiología.

Tras la lectura de los abstract de todos los artículos encontrados a lo largo de la búsqueda, aproximadamente unos 60, se descartaron aquellos que no se ceñían a la temática y aspectos deseados. Posteriormente, en base a un criterio personal, se seleccionaron los 26 artículos utilizados para la realización de este trabajo.

Con el fin de mantener las ideas del trabajo lo más actualizadas posible, se realizó una segunda búsqueda entre los meses de marzo y mayo, destinada a incluir en el trabajo posibles investigaciones de interés publicadas en el 2015. Esta nueva búsqueda se realizó de manera idéntica a la primera, utilizando las mismas bases de datos y siguiendo los mismos pasos pero interesándonos sólo por aquellos artículos publicados en el 2015.

A los 26 artículos ya seleccionados, se añadieron 2 más que se obtuvieron como resultado de esta segunda búsqueda, dando lugar a una muestra total de 28 artículos. Las investigaciones utilizadas en los artículos se encuentran realizadas en países como Estados Unidos, China, Corea, Canadá y España.

Por último, destacar que a la hora de realizar el marco teórico y para obtener los índices de prevalencia, incidencia y los criterios diagnósticos de la esquizofrenia se ha utilizado tres manuales: “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales” DSM-V, el capítulo “La esquizofrenia: Aspectos Clínicos” del “Manual de

Psicopatología” de Amparo Belloch, Bonifacio Sandín y Francisco Ramos, y un capítulo del texto de Cristóbal Gastó “Esquizofrenia y Trastornos Afectivos”.

Tabla 4. *Descriptorios utilizados en la búsqueda bibliográfica*

FECHA	BASE DE DATOS	DESCRIPTORES
6 noviembre 2014	PSICODOC	- Genética trastornos mentales (95 resultados)
		- Bases biológicas trastornos mentales (11 resultados)
	PSYCINFO	- Esquizofrenia (3086 resultados)
17 noviembre 2014	PSICODOC	- Sistema nervioso y trastornos mentales (188 resultados)
		- Neurotransmisores trastornos mentales (34 resultados)
	PSYCINFO	- Genetics AND mental disorders (7532 resultados)
1 diciembre 2014	MEDLINE	- Biological basis AND mental disorders (80 resultados)
		- Neurotransmitters AND mental disorders (551 resultados)
	PSICODOC	- Genetics AND mental disorders (7532 resultados)
17 noviembre 2014	PSICODOC	- Biological basis AND mental disorders (80 resultados)
		- Neurotransmitters AND mental disorders (301 resultados)
	PSYCINFO	- Genética y esquizofrenia (126 resultados)
17 noviembre 2014	PSICODOC	- Ambiente y esquizofrenia (34 resultados)
		- Bases biológicas esquizofrenia (11 resultados)
	PSYCINFO	- Factores riesgo esquizofrenia (199 resultados)
17 noviembre 2014	PSICODOC	- Etiología esquizofrenia (207 resultados)
		- Historia esquizofrenia (186 resultados)
	PSYCINFO	- Neurobiología esquizofrenia (148 resultados)
17 noviembre 2014	PSICODOC	- Etiology AND schizophrenia (5327 resultados)
		- Biological basis AND schizophrenia (201 resultados)
	MEDLINE	- Genetic AND schizophrenia (11439 resultados)
17 noviembre 2014	PSICODOC	- Biological basis AND schizophrenia(131resultados)
		- Neurobiology AND schizophrenia (1593 resultados)
	PSYCODOC	- Neuroimagen funcional y esquizofrenia (26resultados)
17 noviembre 2014	PSICODOC	- Alucinaciones auditivas (51 resultados)
		- Endofenotipos esquizofrenia (12 resultados)
	PSYCODOC	- Potenciales evocados esquizofrenia (7 resultados)
17 noviembre 2014	PSICODOC	- Genética alucinaciones auditivas (2 resultados)
	PSYCODOC	

“Nuevos endofenotipos y marcadores biológicos de la esquizofrenia”

	PSYCINFO / MEDLINE	<ul style="list-style-type: none"> - Endophenotype AND schizophrenia (828 / 508 resultados) - Auditory hallucinations AND schizophrenia (1660 / 1018 resultados) - P50 AND schizophrenia (5179 / 377 resultados) - P300 AND schizophrenia (1013 / 525 resultados) - Genetic AND hallucinations (345 / 445 resultados)
18 diciembre 2014	PSICODOC	<ul style="list-style-type: none"> - FOXP2 esquizofrenia (2 resultados) - Esquizotipia (72resultados) - Mismatch negativity (12 resultados)
	PSYCINFO	<ul style="list-style-type: none"> - FOXP2 AND hallucinations (6 resultados) - FOXP2 AND schizophrenia (12 resultados) - CCKAR AND schizophrenia (3 resultados) - 5HTT AND schizophrenia (51 resultados) - 5HTT AND hallucinations (1 resultado) - Schizotypy (1260 resultados) - Schizotypy AND endophenotype (39 resultados) - Mismatch negativity AND schizophrenia (262 resultados)
	MEDLINE	<ul style="list-style-type: none"> - FOXP2 gene AND schizophrenia (5 resultados) - 5HTT AND schizophrenia (11 resultados) - Mismatch negativity AND hallucinations (1 resultado) - Mismatch negativity AND schizophrenia (225 resultados)
	PSICODOC	<ul style="list-style-type: none"> - Esquizofrenia (6 resultados publicados en 2015) - Potenciales evocados y esquizofrenia (ninguna publicación en 2015) - Endofenotipos esquizofrenia (ninguna publicación en 2015)
14 abril 2015	PSYCINFO	<ul style="list-style-type: none"> - P50 AND schizophrenia (74 resultados publicados en 2015)
	MEDLINE	<ul style="list-style-type: none"> - Schizophrenia AND P50 (12 resultados publicados en 2015) - Schizophrenia AND P300 (7 resultados publicados en 2015) - FOXP2 AND20 Schizophrenia (1 resultados publicados en 2015) - Schizophrenia AND auditory hallucinations (37 resultados publicados en 2015) - Schizophrenia AND Mismatch negativity (10 resultados publicados en 2015)

2.3 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Hemos realizado la revisión organizando la información por tipo de material, seleccionando aquellos artículos cuyos contenidos se ajustaban a la temática de nuestro trabajo y a los objetivos que nos hemos planteado. Como ya se ha explicado en el apartado anterior, hemos ido utilizando diferentes descriptores para realizar nuestra

búsqueda en las bases de datos referidas anteriormente. Por otra parte, también hemos utilizado tres manuales de interés que, al igual que los artículos, se han organizado por tipo de material, seleccionando aquellos que eran relevantes para aclarar algunos aspectos u obtener cierta información como criterios diagnósticos o índices de prevalencia.

III. CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA

Como hemos podido ver, la esquizofrenia es un trastorno mental cuyas bases biológicas son muy complejas y su etiología aún no está del todo clara.

De acuerdo con los objetivos planteados, una de las revelaciones de las investigaciones de las últimas décadas es que la esquizofrenia es una enfermedad de herencia compleja que dependerá de la interacción de varios genes así como diversos factores ambientales (Saiz, et al., 2010) En otras palabras, se trata de una enfermedad poligénica en la cual existen múltiples variaciones del ADN, a lo largo de los diferentes cromosomas, que contribuirían a la existencia de riesgo de padecimiento de la enfermedad. (Kavanagh, et al., 2014) Debido a la gran cantidad de genes que podrían estar involucrados en la esquizofrenia, J. Sanjuán (2006) decide encaminar sus investigaciones en busca de un endofenotipo alternativo basado en las alucinaciones auditivas, planteando un modelo que relaciona tres genes concretos: FOXP2, CCK-AR y HTT. La implicación de estos tres genes está respaldada por los resultados de varios estudios.

Una investigación llevada a cabo por Tolosa, et al., (2010) revela la implicación del gen FOXP2, relacionado con el lenguaje, en la esquizofrenia. Estos autores, encontraron una variación concreta de este gen que estaría implicada en los síntomas relacionados con el lenguaje que aparecen en la esquizofrenia, como por ejemplo las alucinaciones auditivas (Tolosa, et al., 2010). Este resultado es concordante con los obtenidos en una investigación por Sanjuan, et al. (2006). En relación con el CCK-AR, Tachikawa, et al., (2001) encontraron que un polimorfismo en la región promotora del gen estaba relacionado con el padecimiento de esquizofrenia, y se encontraba en mayor medida en aquellos sujetos con alucinaciones auditivas y esquizofrenia paranoide. Sanjuán, et al. (2004) encontraron resultados similares en una investigación realizada con sujetos con alucinaciones auditivas. Por último, acerca del HTT, existen varios

estudios que revelan resultados similares, como son el de Malhotra et al. (1988), el de Lesch (1988) y el realizado por Sanjuán, et al. (2005). Todos ellos concluyen que una variante del transportador de serotonina estaría relacionada con la aparición de alucinaciones auditivas en la psicosis.

Por otro lado, la neurofisiología, sobre todo el uso de potenciales evocados, está teniendo mucho auge en los últimos años, ya que permite estudiar la actividad eléctrica cerebral y de esta forma obtener marcadores biológicos de la esquizofrenia (Saiz, et al., 2010).

En primer lugar, según Bramon (2004), la onda P50 se considera un buen marcador biológico, con el cual es posible diferenciar a los sujetos que padecen la enfermedad de aquellos que no la tienen. Este autor, demostró la existencia de alteraciones en esta onda en las personas con esquizofrenia, y postulaba que ese déficit podría reflejar una sobrecarga sensorial, provocando que las personas no pudieran filtrar la información relevante, dando lugar a la aparición de alucinaciones auditivas. (Bramon, 2004). El estudio de Smith et al. (2013) confirma esta idea. Realizaron una investigación con personas que padecían esquizofrenia y que solían experimentar alucinaciones auditivas y descubrieron como a mayor disfuncionalidad de la P50, mayor gravedad en las alucinaciones sufridas por estos pacientes. (Smith, et al., 2013).

La onda P300 es otro marcador neurofisiológico relevante en el estudio de la esquizofrenia, ya que se ha evidenciado una disminución en su amplitud en aquellas personas que tienen la enfermedad. (Saiz, et al., 2010) Un estudio realizado por Yao-quin, et al. (2014) confirma esta idea y relaciona este déficit con anomalías atencionales, lo que sugiere su implicación en la aparición de alucinaciones auditivas. Oribe, et al. (2015) realizaron un estudio longitudinal comparando sujetos que padecían esquizofrenia y sujetos sanos. Sus resultados concuerdan con la hipótesis de que la amplitud de la P300 se encuentra disminuida, pero también encontraron que esta se reduce progresivamente según va avanzando la enfermedad.

Por último, el Mismatch Negativity (MMN) o Potencial de Disparidad también se encuentra alterado en la esquizofrenia, (Saiz, et al., 2010) y probablemente en las etapas anteriores al desarrollo de la enfermedad. (Mondragón-Maya, et al., 2011) Shin, et al. (2009) realizaron un estudio con sujetos de alto riesgo de padecer la enfermedad, y

hayaron una disminución de la amplitud de la MMN, lo que sugiere la existencia de una alteración funcional en el procesamiento auditivo temprano, en fases previas al desarrollo de la esquizofrenia. Una vez desencadenado el trastorno, estudios como el de Todd et al.(2008) o el de Javitt, Grochowski, Shelley y Ritter (1998) también encontraron una disminución de la amplitud de la MMN, lo que podría estar relacionado con alteraciones en la memoria sensorial auditiva. (Mondragón-Maya, et al., 2011)

En base a toda la evidencia empírica recogida en el trabajo podemos concluir que:

- Los endofenotipos alternativos son una buena línea de investigación a la hora de intentar explicar la base genética de la esquizofrenia, en concreto la propuesta de J. Sanjuán y su grupo, que se centra en las alucinaciones auditivas, es muy interesante de cara a futuras investigaciones.
- La implicación de los genes FOXP2, CCK-AR y 5-HTT en la vulnerabilidad a tener alucinaciones auditivas está respaldada por gran evidencia científica.
- Los genes FOXP2, CCK-AR y 5-HTT se encuentran relacionados con las alteraciones en los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos característicos de la esquizofrenia.
- Las alteraciones encontradas en pacientes esquizofrénicos en las ondas P300, P50 y Mismatch Negativity aportan otra explicación viable a la aparición de alucinaciones auditivas y, a su vez, otro posible endofenotipo que ayude a entender la etiología de este trastorno mental.
- El Mismatch Negativity (MMN) parece ser una buena herramienta de trabajo para realizar un diagnóstico precoz y detectar posibles casos de esquizofrenia antes de que se desarrolle la enfermedad, mejorando la calidad de vida de los pacientes, incluso antes de que aparezca el primer episodio psicótico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5*. American Psychiatric Publishing.
- Bramon, E. (2004). Meta-Analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70(2), 315-329.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T., Taylor, A., Craig, I., & Harrington, H. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Crow, T. (2008). The "big bang" theory of the origin of psychosis and faculty of language. *Schizophrenia Research*, 102(1), 31-52.
- García -Anaya, M., Apiquian, R., & Fresón, A. (2006). Filtrado sensorial y P50: implicaciones para la neurobiología de la esquizofrenia. *Salud Mental*, 29(1), 64-70.
- Gottesman, I., & Erlenmeyer-Kimling L. (2001). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 51(1), 93-102.
- Jiménez, M., Ramos, F., & Sanchís, M. (2009). Las esquizofrenia: Aspectos Clínicos. En A. Belloch, B. Sandín, & F. Ramos, *Manual de Psicopatología. Volumen II* (pp. 371-395). Madrid: McGRAW-HILL.
- Kavanagh, D., Tansey, K., O'Donovan, M., & Owen, M. (2014). Schizophrenia genetics: Emerging themes for a complex disorder. *Molecular Psychiatry*, 20(1), 72-76.
- Knott, V., Shah, D., Millar, A., McIntosh, J., Fisher, D., Blais, C., & Nivitsky, V. (Septiembre de 2012). Nicotine, auditory sensory memory, and sustained attention in a human ketamine model of schizophrenia: moderating influence of a hallucinatory trait. *Frontiers in Pharmacology*, 3.
- Lesch, K. (1998). Hallucinations: psychopathology meets functional genomics. *Molecular Psychiatry*, 3(4), 278-281.
- Light, G., & Swerdlow, N. (2015). Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- Malhotra, A., Goldman, D., Mazzani, C., Clifton, A., Breirer, A., & Pickar, D. (1998). A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Molecular Psychiatry*, 3(4), 328-332.
- Mondragón-Maya, A., Bernal-Hernández, J., Yañez-Téllez, G., & Rodríguez-Agudelo, Y. (2011). Mismatch Negativity (MMN) y esquizofrenia: Una revisión. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 39(6), 363-373.

- Novella, E. J., & Huertas, R. (2010). Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la conciencia moderada: Una aproximación a la historia de la esquizofrenia. *Clínica y Salud, 21*(3), 205-219.
- Olincy, A., Braff, D., Adler, L., Cadenhead, K., Calkins, M., & Doherty, D. (2010). Inhibition of the P50 cerebral evoked response to repeat auditory stimuli: results from the Consortium on Genetics of Schizophrenia. *Schizophrenia Research, 119*(1), 175-182.
- Oribe, N., Hirano, Y., Kanba, S., del Re, E., Seidman, L., Mesholam-Gately, R., Niznikiewicz, M. (2015). Progressive Reduction of Visual P300 Amplitude in Patients With First-Episode Schizophrenia: An ERP Study. *Schizophrenia Bulletin, 41*(2), 460-470.
- Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Najas-García, A., Rufián, S., & Rojo, E. (2014). Neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión sobre las teorías de la esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría, 42*(4), 185-195.
- Rosenthal, D., & Quinn, O. (1977). Quadruplet hallucinations. Phenotypic variations of a schizophrenia genotype. *Archives of General Psychiatry, 34*(7), 817-827.
- Saiz, J., de la Vega, D. C., & Sánchez, P. (2010). Bases neurobiológicas de la esquizofrenia. *Clínica y salud, 21*(3), 235-254.
- Sanjuán, J. (2006). Etiopatogenia de las alucinaciones auditivas en las psicosis. *Revista de Neurología, 43*(5), 280-286.
- Sanjuán, J., & Aguilar, E. (2007). Biología y clínica del fenómeno alucinatorio. En C. Gastó, *Esquizofrenia y trastornos afectivos: Avances en el diagnóstico y la terapéutica*. (pp. 47-53). Madrid: Editorial Médica Panamericana .
- Sanjuán, J., Aguilar, E., & De Frutos, R. (2006). Time for a broad phenotype in schizophrenia? *British Journal of Psychiatry, 188*(2), 190.
- Sanjuán, J., Rivero, O., Aguilar, E., González, J., Moltó, M., & De Frutos, R. (2005). Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and emotional response to auditory hallucinations in schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 9*(1), 131-133.
- Sanjuán, J., Toirac, I., González, J., Nájera, C., Moltó, M., & Leal, C. (2004). A possible association between the CCK-AR gene and persistent auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry, 19*(6), 349-353.
- Sanjuán, J., Tolosa, A., González, J., Aguilar, E., Moltó, M., & Nájera, C. (2006). Association between FOXP2 polymorphisms and schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatric Genetics, 16*(2), 67-72.

- Shin, K., Kim, J. S., Kang, D.H., Koh, Y., Choi, J.S., O'Donnell, B., Kwon, J. (2009). Pre-attentive auditory processing in ultra-high-risk for schizophrenia with magnetoencephalography. *Biological psychiatry*, 65(12), 1071-1078.
- Smith, D., Grant, B., Fisher, D., Borraacci, G., Labelle, A., & Knott J, V. (2013). Auditory verbal hallucinations in schizophrenia correlate with P50 gating. *Clinical Neurophysiology*, 124(7), 1329-1335.
- Tachikawa, H., Harada, S., Kawanishi, Y., Okubo, T., & Suzuki, T. (2001). Linked polymorphisms (-333G>T and -286A>G) in the promoter region of the CCK-A receptor gene may be associated with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 103, 147-155.
- Tolosa, A., Sanjuán, J., Moltó, M., Herrero, N., & de Frutos, R. (2010). FOXP2 gene and language impairment in schizophrenia: association and epigenetic studies. *BMC Medical Genetics*, 11(1), 114.
- Wei, J., & Hemmings, G. (1999). The CCK-A receptor gene possibly associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry*, 14(2), 67-70.
- Yao-quin, Q., Yun-xiang, T., Raymond C. K, C., Xin-yang, S., & Jia, H. (2014). P300 aberration in first-episode schizophrenia patients: A meta-analysis. *Plos One*, 9(6), e97794.