



Resumen tesis

Transportador de la dopamina (DAT) y pronóstico de la esquizofrenia: estudio prospectivo de una cohorte evaluada mediante DaTSCAN, RM volumétrica y el polimorfismo -67 A/T del gen del DAT

Anna Mané

La esquizofrenia es un trastorno frecuente que se caracteriza por un curso crónico pero heterogéneo. A pesar de los grandes avances en el conocimiento de sus mecanismos fisiopatológicos, todavía hoy quedan muchos aspectos por conocer, entre ellos los mecanismos determinantes del curso y el pronóstico de la enfermedad. La presente tesis se dirige a estudiar los mecanismos biológicos implicados en el curso y el pronóstico de la enfermedad.

Desde un punto de vista neuroquímico, la teoría dopaminérgica con sus diversas actualizaciones es la principal teoría neuroquímica de la esquizofrenia. Dicha teoría nos permite entender diferentes síntomas de la enfermedad, si bien todavía no nos permite explicar otros muchos aspectos, como la etiopatogenia de las alteraciones dopaminérgicas o el curso de la enfermedad. Dos hipótesis, no mutuamente excluyentes, han intentado responder a algunas de estas preguntas: la hipótesis del neurodesarrollo y la hipótesis neurodegenerativa. En particular, la hipótesis neurodegenerativa postula que habría un proceso patológico activo asociado al curso de la enfermedad, por neurotoxicidad de la psicosis aguda, lo que explicaría el progresivo deterioro observado en algunos de estos pacientes, sobre todo en los primeros años después del inicio de la enfermedad. Esta teoría se apoya en estudios clínicos y, fundamentalmente, estudios prospectivos de neuroimagen. Los estudios de neuroimagen han observado una pérdida acelerada de sustancia gris, en general o en distintas áreas cerebrales, o dilatación de los ventrículos, sobre todo en los primeros años de evolución de la enfermedad. Sin embargo, no todos los estudios han encontrado alteraciones con la evolución de la enfermedad, tampoco se han encontrado claramente las mismas áreas afectadas en los diferentes estudios ni los cambios se han relacionado siempre con mal pronóstico.

Estas inconcordancias entre los diferentes estudios podrían deberse, aparte de a la propia heterogeneidad de la enfermedad, a diferentes factores: diferente tiempo de seguimiento, diferentes técnicas de análisis de imagen y diferentes medidas de pronóstico utilizadas. Parece que estudios longitudinales con periodos largos de seguimiento después del inicio de la enfermedad, con técnicas de neuroimagen que estudien todo el cerebro, como la VBM, y con medidas funcionales de pronóstico, serían de los mejores métodos para aclarar aspectos fisiopatológicos longitudinales de la enfermedad.

Por otro lado, como hemos dicho, la dopamina es clave en la fisiopatología de la enfermedad. El transportador presináptico de la dopamina (DAT) está situado en las terminaciones presinápticas y algunos autores lo consideran un marcador de la densidad de terminales dopaminérgicos. Hasta la fecha, los estudios de DAT en la esquizofrenia

muestran resultados heterogéneos. La falta de concordancia en estos estudios podría deberse en parte a la heterogeneidad de las muestras de los diferentes estudios (pacientes con esquizofrenia crónica, primeros episodios). Según la citada hipótesis neurodegenerativa, con la evolución de la enfermedad habría una pérdida de neuronas dopaminérgicas que llevaría a un estado residual, con marcada clínica negativa. Hasta el momento, no se han analizado las posibles variaciones en la densidad del DAT con la evolución de la enfermedad respecto a los controles sanos. Este dato sería clave para poder entender el papel de este transportador en la fisiopatología de la enfermedad.

Finalmente, dada la importancia del componente genético en la esquizofrenia, se han analizado diferentes genotipos del DAT, como el polimorfismo -67 A/T. En dos estudios de casos y controles que analizaron el polimorfismo -67A/T de la región promotora de este gen, se ha encontrado asociación con la esquizofrenia, pero con resultados contradictorios. Sin embargo, nuestro grupo, no encontró ninguna asociación. Hasta el momento del inicio de la tesis, no conocemos ningún estudio de las implicaciones fenotípicas de la presencia de este polimorfismo. Por lo expuesto, se ha realizado la siguiente tesis con las siguientes hipótesis:

- En pacientes con esquizofrenia, se produce una disminución de volumen de sustancia gris en determinadas áreas cerebrales durante los primeros 4 años de evolución de la enfermedad medida con VBM respecto a controles sanos, que se correlaciona con la evolución de la enfermedad (los resultados de la hipótesis 1 se han publicado en el artículo 1).
- En pacientes con esquizofrenia, se produce una disminución en la densidad del transportador de la dopamina durante los primeros 4 años de evolución de la enfermedad, medida mediante ¹²³I-FP-CIT (DaTSCAN), respecto controles sanos, que se correlaciona con la evolución de la enfermedad (los resultados de la hipótesis 2 se han publicado en el artículo 2).
- En pacientes con esquizofrenia, la presencia del polimorfismo -67 A/T del gen del DAT se asocia a una variación en la densidad del transportador de la dopamina medida con ¹²³I-FP-CIT.

Artículo 1

Mané A, Falcon C, Mateos JJ, Fernandez-Egea E, Horga G, Lomeña F, et al. Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia: a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophrenia Res.* 2009;114:136-43.

Se incluyó a 28 pacientes con un primer episodio psicótico y diagnóstico de trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia y 17 controles. Se realizó valoración clínica y resonancia magnética (RM) basal. Se los siguió 4 años. A los 4 años, 15 pacientes y 11 controles terminaron el estudio y se los reevaluó con neuroimagen y clínicamente. Se evaluaron los cambios diferenciales en sustancia gris de pacientes y controles y su correlación con el pronóstico funcional, medido con la escala de funcionamiento general (GAF).

Los pacientes tuvieron mayor pérdida de sustancia gris en el temporal superior izquierdo y el orbitofrontal derecho y mayor aumento en lingual bilateral y cíneus derecho. Los cambios en el lingual izquierdo y el cerebelo y la ínsula derecha se correlacionaron inversamente con los cambios funcionales medidos con la GAF ($p < 0,001$ no corregida a nivel de voxel; $p < 0,05$ corregida a nivel de cluster).

Artículo 2

Mané A, Gallego J, Lomeña F, Mateos JJ, Fernandez-Egea E, Horga G, et al. A 4-year dopamine transporter (DAT) imaging study in neuroleptic-naïve first episode schizophrenia patients. *Psychiatry Res Neuroimag*. 2011;194:79-84.

Se incluyó a 20 pacientes con un primer episodio psicótico y diagnóstico de trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia y 10 controles. Se realizó básicamente valoración clínica y tomografía por emisión monofotónica (SPECT) con ^{123}I -FP-CIT cerebral para evaluar la unión a DAT (DaTSCAN). Se los siguió durante 4 años; 14 pacientes y 7 controles completaron el estudio y se los evaluó mediante DaTSCAN y clínicamente.

En el seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas en la variación de densidad de DAT estriatal (o diferencia de captación estriatooccipital, SOUR diferencia) entre pacientes y controles. En los pacientes fue $0,050 \pm 0,19$ (una disminución del 2,3% respecto a la basal), mientras en los controles fue $0,109 \pm 0,14$ (una disminución del 4,87% respecto a la basal). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento entre pacientes y controles en

la variación de densidad de DAT en subregiones estriatales.

Se encontró una correlación negativa entre la diferencia de captación de DAT estriatal en el seguimiento y los síntomas negativos en el seguimiento ($r = -0,571$; $p = 0,033$).

Se halló relación entre la densidad estriatal de DAT basal (o SOUR basal) en los pacientes y el mal pronóstico con el seguimiento ($t = -1,516$; $p = 0,155$). También encontramos relación entre la densidad estriatal basal de DAT y los síntomas negativos a los 4 años ($r = -0,551$; $p = 0,035$), pero no con las otras dimensiones sintomáticas.

Artículo 3

Incluimos a los mismos 20 pacientes que en el artículo 2. En el momento basal, se estudiaron las variables clínicas y sociodemográficas. Se identificaron los genotipos de la región promotora del DAT. Se realizó SPECT con ^{123}I -FP-CIT (DaTSCAN). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la captación estriatooccipital de ^{123}I -FP-CIT (SOUR) entre los diferentes genotipos: A/T ($n = 10$), SOUR $2,15 \pm 0,21$; A/A ($n = 3$), SOUR $2,18 \pm 0,06$; T/T ($n = 1$), SOUR $2,0$ ($p = 0,778$).

Conclusiones generales

En los primeros años de evolución de la esquizofrenia, se producen cambios progresivos en sustancia gris diferentes que en los controles. Algunos cambios progresivos producidos en los pacientes se relacionan con el pronóstico.

En la esquizofrenia, no hay cambios de densidad de DAT en los primeros años de evolución de la enfermedad respecto a los controles. El DAT basal se asocia a la presencia de síntomas negativos y al pronóstico que los pacientes alcanzan después de los años iniciales de la enfermedad.

En pacientes con esquizofrenia, la presencia del polimorfismo -67 A/T del gen del DAT no se asocia a una variación en la densidad del DAT medida por SPECT con ^{123}I -FP-CIT.