

# Endofenotipos en Psiquiatría

Salvador M. Guinjoan

*Jefe del Servicio de Psiquiatría, Fundación FLENI  
Profesor Regular Adjunto de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA  
Investigador Principal, CONICET*

“Endofenotipo” designa alguna variable medible en un paciente con una enfermedad determinada, que cumple con los siguientes requisitos:

1. Se encuentra presente en pacientes más frecuentemente que en controles, o su valor es mayor en pacientes que en personas sanas.

2. Se encuentra presente en familiares de primer grado más frecuentemente, o con más intensidad, que en personas sanas comparables, pero además

3. Dentro de una familia, está más frecuentemente asociada (o es más intensa) en los sujetos afectados por la enfermedad.

4. Su presencia e intensidad no depende de la severidad actual de los síntomas de la enfermedad, estando presente antes, durante, y luego de la resolución de aquellos.

5. Tiene un patrón presumiblemente heredable.

El concepto de endofenotipos (fenotipos “internos”, no visibles directamente a la observación) se acuñó inicialmente en entomología, pero fue tomado en 2003 por Gottesman y Gould (1) en un momento especial de la Psiquiatría: el fracaso ostensible, a fines de los 90 en lo que se llamó “la década del cerebro”, de muchos estudios de *linkage* para encontrar un gen asociado a la enfermedad mental, como se había observado repetidamente en distintas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer familiar o la enfermedad de Huntington. Vistos en perspectiva, los esfuerzos fallidos de la década de 1990 tenían una base lógica en dos evidencias palmarias respecto de la enfermedad mental, a saber:

1. Los trastornos psiquiátricos no son enfermedades que la gente tiene (en el sentido de los postulados de Koch sobre etiología), sino diagnósticos consensuados que los pacientes reciben, y

---

## Resumen

El presente artículo define el concepto de endofenotipo, delimita sus alcances respecto de otros términos similares como biomarcador y fenotipo intermedio, y delinea su papel en la investigación clínica psiquiátrica actual. En particular, se discute el valor del concepto en la búsqueda de causas genéticas de las enfermedades mentales y se amplifica su aplicación a la sustitución eventual de criterios clínicos de diagnóstico, por criterios neurobiológicos y dimensionales. Luego de discutir qué tipos de variables pueden constituir endofenotipos, se brinda un ejemplo de potencial valor explicativo, como son los patrones neurobiológicos que subyacen a los déficits cognitivos sociales en la esquizofrenia.

**Palabras clave:** endofenotipo - cognición social - fisiopatología de la esquizofrenia - biomarcadores en psiquiatría.

ENDOPHENOTYPES IN PSYCHIATRY

## Abstract

We review the concept of endophenotype, and its relationship with related terms in use in the scientific literature, including “biomarker” and “intermediate phenotype.” We then explain the importance of the concept in current psychiatry research. Specifically, we focus in the potential importance of endophenotypes in both disentangling the genetic causes, and improving the dimensional and pathophysiologic definition, of psychiatric nosological categories. After delineating which types of variables could constitute valid endophenotypes, we describe efforts in defining neurobiological signatures of social cognitive deficits in schizophrenia as an example with potential heuristic value.

**Keywords:** endophenotype - social cognition - physiopathology of schizophrenia - biomarkers in psychiatry.

2. Los genes codifican para una proteína discreta, siendo altamente improbable que una sola alteración genética dé lugar a manifestaciones tan disímiles y complejas como las que comprenden los cuadros psiquiátricos.

En efecto, ¿es fisiopatológicamente justificado agrupar como esquizofrenia manifestaciones tan dispares como una alucinación auditiva, deterioro en la memoria de trabajo, incoherencia en el lenguaje, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, ideas persecutorias, y déficits cognitivos sociales? ¿Es este cuadro realmente diferente en su origen y manifestaciones de las psicosis que hoy consideramos distintas, como la manía y la depresión psicóticas? ¿Qué motivos hay para discriminar entre depresión no psicótica, trastorno de ansiedad generalizada, o incluso trastorno obsesivo compulsivo, que tienen manifestaciones -y tratamientos eficaces- muchas veces superpuestas? ¿Podemos pensar que un cambio en una proteína discreta puede dar lugar a la vez a síntomas schneiderianos de primer orden y déficits del circuito atencional anterior y la memoria de trabajo? En este contexto, el concepto de endofenotipo apareció cuando comenzó a desarrollarse con claridad la naturaleza poligénica de la enfermedad mental; frente a este hecho, se supuso que sería más sencillo encontrar genes que condicionaran fenómenos más discretos que el marco conductual complejo de las enfermedades mentales, pero a su vez con un rol fisiopatogénico en las mismas. De este modo, el endofenotipo sería una variable medible y heredable ubicada en algún lugar entre el gen alterado y el fenómeno clínico de la enfermedad mental. Un endofenotipo puede por tanto ser una variable clínica (por ejemplo una escala autoadministrada o un test neuropsicológico), neuroimagenológica (por ejemplo un patrón de atrofia cortical o de conectividad funcional o estructural), bioquímica (una variable de laboratorio en sangre o líquido cefalorraquídeo), o neurofisiológica (por ejemplo, un valor de variabilidad de la frecuencia cardíaca o un patrón determinado de los movimientos oculares).

### Endofenotipos, fenotipos intermedios y marcadores biológicos (biomarcadores)

En distintos contextos, estos tres conceptos (especialmente los dos primeros) se han usado en forma intercambiable. Conviene sin embargo realizar una delimitación lo más precisa posible de cada uno de ellos en la literatura actual.

En el sentido más general un *biomarcador* es una variable que se asocia a la presencia de una enfermedad. Cuanto mayor es la asociación estadística entre el biomarcador y la enfermedad, mejor es la variable elegida. Algunas veces el biomarcador está presente antes de la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad (por ejemplo un valor bajo de amiloide Beta 1-42 en líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Alzheimer preclínica), pero existen biomarcadores que ocurren sólo cuando la enfermedad aparece (por ejemplo atrofia hipocámpal en la misma enfermedad), distinguiéndose en esto de los endofenotipos, que se espera que estén presentes antes de la aparición de síntomas, en el curso de la enfermedad

y luego del abatimiento, espontáneo o por tratamiento, de sus manifestaciones. La otra gran diferencia entre un biomarcador y un endofenotipo es que el biomarcador no debe ser necesariamente heredable (o al menos no puede inferirse que sea heredable, por ejemplo niveles elevados de proteína Tau hiperfosforilada en líquido cefalorraquídeo en algunas formas de degeneración lobar frontotemporal).

Con frecuencia endofenotipo y *fenotipo intermedio* se han usado en forma intercambiable (2), y aún ocurre así sobre todo en estudios neuroimagenológicos de la enfermedad mental. El término es atractivo porque suponemos que los endofenotipos son variables que ocupan una *posición intermedia* en la vía fisiopatológica que comienza en el gen alterado y termina en una manifestación clínica de la enfermedad. Sin embargo, el término también se ha usado para designar el fenómeno de dominancia parcial de un alelo mucho antes que el término se use en genética psiquiátrica. Tomando como ejemplo la dominancia en el color de las flores, cuando el fenotipo de un ejemplar heterocigota (color rosa) se ubica entre dos fenotipos de homocigotas (color blanco o color rojo) hablamos de fenotipo intermedio debido a dominancia parcial de cada tipo de alelo (3). Teóricamente, en biología evolutiva el término podría designar fenotipos que se ubican a mitad de camino entre algún rasgo presente en fósiles transicionales que tienen características a mitad de camino de dos especies distintas (por ejemplo, el largo del cuello en *Samotherium* sp. extintas es intermedio respecto de la jirafa -*Giraffa camelopardis*- y el okapi -*Okapia johnstoni*-, que son *Giraffidae* actuales). Por estos motivos consideramos que “fenotipo intermedio” no es directamente intercambiable con endofenotipo.

### Desarrollos actuales en la caracterización de endofenotipos en psiquiatría

Al momento de escribir este artículo a mediados de 2016, una búsqueda en *Medline* de la palabra “endophenotypes” arroja la friolera de 3144 artículos científicos en revistas con referato, la gran mayoría de ellos artículos originales. El trabajo original de Gottesman y Gould (1) donde se define la palabra aplicada al campo de la Psiquiatría ha recibido más de 3000 citas hasta este momento. En general, la mayoría de rasgos medibles y potencialmente heredables propuestos como endofenotipos son una variable clínica (por ejemplo, un determinado valor en una prueba neuropsicológica), neuroimagenológica (por ejemplo, un perfil de respuesta a un paradigma en la resonancia nuclear magnética funcional), neurofisiológica (por ejemplo, alguna anomalía en los movimientos oculares) o bioquímica (por ejemplo, un biomarcador en plasma). Más recientemente, han existido esfuerzos (principalmente en el área de la enfermedad de Alzheimer) para “llevar a los endofenotipos más cerca del gen”, involucrando variables proteómicas (cambios en la expresión proteica del gen) y transcriptómicas (cambios en el ARN). En efecto, pueden emplearse técnicas de determinación de expresión genética como la hibridización, para determinar la cantidad de ARNm

de un gen determinado en algún tipo celular fácilmente accesible (más comúnmente linfocitos de sangre periférica). Si bien diversas variables influyen en el transcriptoma, variables propiamente genéticas (por ejemplo variaciones de la región promotora) influyen directamente en la transcripción, pudiendo constituirse potencialmente en un endofenotipo (4). Otras veces, lo que se explora es la expresión de una proteína (4,5). Las variables transcripómicas y proteómicas son todavía, como queda dicho, escasas, pero podrían constituirse en un futuro en endofenotipos de gran valor heurístico.

Es importante que muchos de estos potenciales endofenotipos son "asépticos", es decir detectados por asociación con la patología o la proximidad genética con casos de patología, pero *a priori* sin una asociación directa aparente con características clínicas de la enfermedad cuya genética se busca caracterizar (por ejemplo, anomalías en los movimientos oculares), y consideramos que pueden ser de mayor interés las variables relacionadas con síntomas clínicos concretos. Por ejemplo, nuestro grupo ha procurado determinar si las anomalías en el desempeño cognitivo social propias de la esquizofrenia pueden constituir un endofenotipo, y si existen "firmas" neurobiológicas heredables de esos déficits cognitivos sociales compartidos por pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado. Encontramos así que los familiares de primer grado no psicóticos de pacientes con esquizofrenia comparten con los pacientes déficits en procesamiento emocional y teoría de la mente que, en algunos casos, llegan a ser más intensos que en los propios pacientes (posiblemente debido a que éstos se encuentran bajo tratamiento y sus familiares no (6). El fenotipo neurobiológico subyacente a los déficits cognitivos sociales observados en la esquizofrenia parece ser una disfunción de estructuras del hemisferio derecho relacionadas con el procesamiento de teoría de la mente (7), parcialmente compartida por los hermanos no psicóticos de los pacientes con esquizofrenia (7), que alcanza en última instancia al desempeño social en tests ecológicos (8). En los hermanos no afectados, el desempeño social guarda relación con la activación específica de una estructura derecha en tests de procesamiento emocional, casi uniformemente relacionada con la capacidad de teoría de la mente, a saber la unión temporoparietal, homóloga del área de Wernicke en el hemisferio no dominante (9). Interesantemente, la activación en esa área guarda relación con rasgos limítrofes o cluster B de la personalidad más que con rasgos cluster A como hubiera sido esperable, dando crédito a las descripciones clínicas clásicas sobre "borderline schizophrenia" en el origen de la conceptualización de la patología limítrofe de la personalidad (9). Esta línea conceptual nos ha llevado a describir los déficits cognitivos sociales heredables como una afasia para términos con significación emocional, originada en la disfunción de estructuras del hemisferio no dominante relacionadas con el lenguaje (10), que bien puede constituirse en un endofenotipo con valor heurístico dada la importancia de los déficits del funcionamiento social en la esquizofrenia (10).

## Endofenotipos y nosología en Psiquiatría

Es conocido que la nosología psiquiátrica actual se basa en descripciones clásicas de síntomas clínicos agrupados arbitrariamente, y que en tal condición permanece prácticamente sin cambios desde su definición por Kraepelin hace más de 100 años (11). Una descripción exhaustiva de los serios problemas con la clasificación clínica actual de los trastornos mentales excede este trabajo, pero una mención de los problemas más frecuentes incluye 1) la superposición sintomática de cuadros considerados diferentes, 2) tratamientos efectivos para más de una categoría diagnóstica y, más importante en relación al sujeto de este trabajo, 3) el exceso de casos de patologías distintas en familiares del probando. Esta situación ha dificultado enormemente la detección y replicabilidad de anomalías genéticas en las categorías actuales de enfermedad mental, por lo que los esfuerzos recientes se orientan a encontrar marcadores biológicos que permitan definir categorías diagnósticas sobre una base de mecanismos fisiopatológicos en vez de descripciones clínicas. El principal ejemplo en este sentido es la propuesta de los Institutos Nacionales de la Salud Mental de los Estados Unidos sobre Criterios de Dominios de Investigación (RDoC; 12, 13). Por su hipotética ubicación entre genes afectados y síntomas clínicos, los endofenotipos tienen un enorme potencial en la definición de cuadros clínicos definidos neurobiológicamente, de modo de poder eliminar la heterogeneidad asociada a los diagnósticos psiquiátricos actuales. En este concepto, esperamos que ayudarán a cambiar el foco de la investigación clínica psiquiátrica desde síndromes clínicos a conceptualizaciones cuantitativas de entidades relacionadas gracias a mecanismos biológicos y conductuales comunes.

## Conclusiones

Endofenotipo designa cualquier variable mensurable pero no aparente clínicamente, que se asocia a una enfermedad mental independientemente de la actividad de esa enfermedad mental (es decir es un "rasgo" y no un indicador de "estado") y que es heredable. Por tanto, si bien se cosegrega con la enfermedad dentro de una familia, en familiares no afectados de pacientes el endofenotipo debe estar presente más frecuentemente o con más intensidad que en una población sin antecedentes familiares. En el origen del concepto está la dificultad de encontrar causas genéticas de síntomas mentales cuando aquéllas se han buscado siguiendo las clasificaciones tradicionales (clínicas) como DSM o ICD. Se supone que el endofenotipo es una variable que "se ubicará en algún lugar a mitad de camino" entre el gen alterado y el marco conceptual complejo de la enfermedad mental. Supuestamente, si por ejemplo el síndrome complejo de la esquizofrenia debe explicarse por la alteración de muchos genes, los déficits de memoria de trabajo o cognitivos sociales que componen la enfermedad, o la activación de circuitos cerebrales durante esas funciones, probablemente se expliquen por un número menor de

genes. Precisamente esta virtud explicativa ha llevado más recientemente a poner los endofenotipos de enfermedad mental en un lugar privilegiado en los intentos actuales de definir los síndromes clínicos psiquiátricos no en términos clásicos sino en términos de vías fisiopatológicas que van de los genes alterados a la manifestación clínica (14). Consideramos este esfuerzo como

fundamental para lograr un cambio paradigmático de nuestra especialidad médica, orientado en última instancia a una mejor definición clínica de los padecimientos mentales, y con ello a una mejor predicción en poblaciones en riesgo y un desarrollo y caracterización apropiada de los mejores tratamientos para los mismos. ■

## Referencias bibliográficas

- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 2003. 160: 636-645.
- Lenzenweger ME. Endophenotype, intermediate phenotype, biomarker: definition, concept comparisons, clarifications. *Depression and Anxiety* 2013. 30:185-189.
- Miko I. Genetic dominance: genotype-phenotype relationships. *Nature Education* 2008. 1:140.
- Goring HH, Curran JE, Johnson MP, y cols. Discovery of expression QTLs using large-scale transcriptional profiling in human lymphocytes. *Nature Genetics* 2007. 39:1208-1216.
- Wray GA. The evolutionary significance of cis-regulatory mutations. *Nature Reviews Genetics* 2007. 8:206-216.
- De Achával D, Costanzo EY, Villarreal MF, y cols. Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* 2010, 48:1209-1215.
- De Achával D, Villarreal MF, Costanzo EY, y cols. Decreased activity in right-hemisphere structures involved in social cognition in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012. 134:171-179.
- Villarreal MF, Drucaroff LJ, Goldschmidt MG, de Achával D, Costanzo EY, Castro MN, Ladrón de Guevara MS, Busatto Filho G, Nemeroff CB, Guinjoan SM. Pattern of brain activation during social cognitive tasks is related to social competence in siblings discordant for schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2014, 56:120-129.
- Goldschmidt MG, Villarreal MF, de Achával D, y cols. Cluster B personality symptoms in persons at genetic risk for schizophrenia are associated with social competence and activation of the right temporo-parietal junction during emotion processing. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2014. 221(1):30-36.
- Guinjoan SM, de Achával D, Villarreal MF, Abusamra V, Nemeroff CB. From Semantic to Social Deficits: Dysfunction of the Nondominant Posterior Perisylvian Area in Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences* 2015. 27:254-261.
- Guinjoan SM: El nuevo DSM-5 o Kraepelin antes de su madurez: el oxímoron del "trastorno esquizoafectivo". *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría*, 2013. 24(108):155-157.
- Cuthbert BN, Insel TR: Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophrenia Bulletin* 2010. 36: 1061-1062.
- Insel TR, Cuthbert B, Garvey M, y cols. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *American Journal of Psychiatry* 2010. 167:748-751.
- Glahn DC, Knowles EE, McKay RD, y cols. Arguments for the sake of endophenotypes: Examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. *American Journal of Medical Genetics* 2014. Part B: Neuropsychiatric Genetics 165B: 122-130.