

## **Caracterización del reconocimiento emocional con caras dinámicas como posible marcador de susceptibilidad en la esquizofrenia**

### **Characterization by dynamic facial emotion recognition as a possible marker of susceptibility to schizophrenia**

Dr. C. Raúl Mendoza Quiñones,<sup>I</sup> Dr. C. Antonio Caballero Moreno,<sup>II</sup> Dr. C. Seidel Guerra,<sup>I</sup> Dra. C. Migdyrai Martín Reyes<sup>III</sup>

I Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Asistente. Centro de Neurociencias de Cuba. La Habana, Cuba.

II Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular Hospital Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

III Doctora en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Clínica de Rehabilitación de Salud Mental. Servicio Navarro de Salud, Navarra, España.

---

#### **RESUMEN**

**Introducción:** Existen estudios que han demostrado que las alteraciones en el reconocimiento emocional son heredables y constituyen marcadores endofenotípicos para la esquizofrenia, sin embargo estos estudios se han realizado con caras estáticas. Con empleo de caras dinámicas se ha reportado mayor activación de los circuitos neurales involucrados en el reconocimiento emocional, por tanto podría ser también un endofenotipo para la enfermedad.

**Objetivo:** Evaluar el criterio de heredabilidad para el reconocimiento emocional en una muestra de pacientes cubanos.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal. La muestra estuvo constituida por 96 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios del DSM-IV. Se evaluaron además 192 familiares de primer grado de los pacientes y 107 sujetos sanos como controles. Para la evaluación clínica se aplicaron escalas clínicas y el test de reconocimiento emocional a partir de expresiones faciales dinámicas.

**Resultados:** A pesar de las evidencias de asociación familiar previamente reportadas, los valores de heredabilidad para las 6 emociones exploradas fueron bajas.

**Conclusiones:** La baja heredabilidad indica mayor efecto de los factores ambientales que los genéticos para el reconocimiento emocional con caras dinámicas. Por tanto, no hay evidencias suficientes de que sea un endofenotipo para la enfermedad.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, reconocimiento emocional, heredabilidad.

---

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Several studies have documented that the alterations in emotional recognition is heritable and constitute endophenotype markers for schizophrenia, however, these studies have been developed with static faces. It has been reported that using dynamic faces there is higher activation of neural circuits involved in emotional recognition and then could be an endophenotype for the illness.

**Objective:** To evaluate heritability criteria for emotional recognition in a sample of Cuban patients.

**Methods:** A transversal study was carried out. The sample was composed by 96 patients with diagnosis of schizophrenia according to the DSM-IV criteria's. For the study, were evaluated 192 first-degree relatives of the patients and 107 healthy subjects as controls. To consider clinical evaluation, clinimetric scales and the emotional recognition test with dynamic facial expressions were applied.

**Results:** In spite of evidence of family association previously reported, rates of heritability for the 6 emotions explored were low.

**Conclusions:** Low heritability suggest higher effect of environmental factors than genetic factor for emotional recognition with dynamic faces. However, there is no enough evidence for it to be an endophenotype for schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, emotion recognition, heritability.

---

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad compleja de origen genético y se caracteriza por tener gran heterogeneidad genética y fenotípica.<sup>1-3</sup> Sin embargo, los estudios que buscan identificar los genes causales no son aún concluyentes. Una de las posibles causas de los resultados poco satisfactorios ha sido la asociación de los estudios moleculares con el diagnóstico clásico de esquizofrenia basado en los instrumentos actuales de clasificación de la enfermedad.<sup>4</sup> Estos se caracterizan por ser categóricos o discretos y tienen poca relación con los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad.

Una estrategia alternativa para la identificación de los genes es el empleo de los endofenotipos.<sup>5,6</sup> Estos constituyen marcadores de estado de la enfermedad de naturaleza cuantitativa, son heredables, tienen menor heterogeneidad fenotípica que la esquizofrenia (fenotipo clásico) y constituyen verdaderos marcadores de susceptibilidad genética para desarrollar la enfermedad.<sup>7</sup>

Gottesman y cols.<sup>6</sup> propusieron una serie de criterios para demostrar que un marcador para la enfermedad pueda identificarse como un endofenotipo. Los endofenotipos deben estar asociados a la enfermedad en la población, son heredables e independientes del estado de la enfermedad (pueden aparecer antes del debut de la enfermedad, en la fase activa o en la de remisión), se segregan en la familia junto con la enfermedad y pueden estar presentes en los familiares no enfermos de los pacientes (asociación familiar).<sup>4,6</sup>

Entre los endofenotipos cognitivos propuestos para la esquizofrenia está el reconocimiento emocional (RE) a partir de las expresiones faciales. Existen múltiples estudios que demuestran que el RE, principalmente el reconocimiento del miedo puede ser un endofenotipo para la esquizofrenia por cumplir la mayoría de los criterios propuestos. Sin embargo, la mayoría de los estudios están basados en caras estáticas.<sup>8,9</sup>

En la actualidad, hay un interés creciente por estudiar el RE mediante caras dinámicas. Estas tienen la ventaja de tener mayor validez ecológica, si se tiene en cuenta que en la interacción social cotidiana, las expresiones faciales son dinámicas en su naturaleza. Más importante aún, es que existen estudios que demuestran que las caras dinámicas logran mayor nivel de activación de los circuitos neurales que están involucrados en el RE.<sup>10</sup> Por tanto, las alteraciones en el RE con caras dinámicas deben estar más ligadas a los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad y reflejar mejor la susceptibilidad genética presente en aquellas familias con varios miembros afectados con la enfermedad. Es por ello que resulta de especial interés estudiar al RE con caras dinámicas como un posible endofenotipo para la enfermedad. Para ello un paso importante sería demostrar si las alteraciones en el RE medidas con caras dinámicas son heredables.

En un estudio previo, Mendoza y cols.<sup>10</sup> utilizaron una prueba dinámica para el RE y demostraron asociación familiar al encontrar peor rendimiento en la prueba de RE que los controles. Este resultado es consistente con otro estudio similar reportado por Bediou y cols.<sup>12</sup> Sin embargo, en ambos estudios no hay reportes de heredabilidad. Es por eso que el objetivo de nuestro trabajo está encaminado a estimar la heredabilidad del marcador propuesto para ser evaluado como posible endofenotipo.

---

## **SUJETOS Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio de corte transversal durante los meses de enero a diciembre del 2005. Se reclutó de forma aleatoria simple una muestra de 96 familias con antecedentes de esquizofrenia Familiar (familias con antecedentes de tener entre sus miembros más de un sujeto con diagnóstico de esquizofrenia). La muestra quedó conformada por 96 pacientes esquizofrénicos comunitarios que estaban dispensarizados en diferentes Centros de Salud Mental del país. Se incluyeron además en el estudio 192 familiares de primer grado de los pacientes estudiados (padres, hermanos o hijos) no enfermos para un promedio de dos familiares por cada paciente. A los familiares se les aplicó el cuestionario estandarizado FIGS<sup>13</sup> (por sus siglas en inglés) para descartar trastornos psiquiátricos. Este instrumento se basa en preguntas generales de tamizajes, a no menos de dos informantes por familias, referentes a todos los miembros conocidos de las familias y basados en las respuestas se administran las hojas de perfil y listas de posibles entidades (depresión, adicción, trastornos de personalidad relacionados con el espectro esquizofrénico y otros trastornos mentales). Los entrevistadores fueron psiquiatras entrenados en el uso del instrumento.

El grupo control se formó a partir del reclutamiento en la comunidad de 107 sujetos sanos y la participación de estos fue de manera voluntaria sin que mediara incentivo financiero. Antes de la admisión al estudio los sujetos debían cumplir con los siguientes criterios de exclusión: antecedentes personales o familiares de enfermedades psiquiátricas, historia de traumas craneales o enfermedades neurológicas, historia de abuso de sustancias o neurolépticos. A los sujetos controles se les aplicó una mini-entrevista basada en el FIGS para descartar trastornos psiquiátricos.

Todos los pacientes y participantes estuvieron en condiciones de aceptar voluntariamente su inclusión en el estudio mediante un consentimiento informado y se respetaron en todo momento, los principios de autonomía, beneficencia y justicia así como la confidencialidad de los datos.

### Test de Reconocimiento emocional con caras dinámicas

Esta prueba es una variación del paradigma propuesto anteriormente por Blair y cols.<sup>14</sup> Se aplicó una prueba dinámica en la que se presentó una serie de imágenes (desde 1 hasta 21) que muestran la transformación progresiva de una imagen facial neutra (0 % de expresión) en una expresión emocional claramente distinguible (100 % de expresión). Se utilizó el programa Morpher 3.0, para Windows, en el cual una imagen se funde gradualmente en otra. Se emplearon modelos de Ekman, que representan siete expresiones emocionales básicas: neutra, alegría, sorpresa, tristeza, ira, asco y miedo. Como variables dependientes se tomó los umbrales de reconocimiento para cada emoción y se calculó como el promedio de imágenes que se requiere para la identificación correcta de las emociones. En caso de fallo en la identificación se continúa aumentando el número de imágenes presentadas hasta la respuesta correcta.

### Análisis Estadístico

Estimación de la heredabilidad para los umbrales de reconocimiento.

Se calculó la heredabilidad según el método diseñado por Almasy y Blangero.<sup>15</sup> Teniendo en cuenta que la varianza total observada en un fenotipo ( $\sigma^2_p$ ) es el resultado de la suma de las varianzas debida a los factores determinantes genéticos ( $\sigma^2_g$ ) y ambientales ( $\sigma^2_e$ ), entonces la heredabilidad ( $h^2$ ) se puede calcular como la proporción de la varianza total debida a la varianza genética ( $h^2 = \sigma^2_G / \sigma^2_P$ ). Para esto se utilizó el programa de estadística genética SOLAR.<sup>14</sup> Las variables edad y la escolaridad se tuvo en cuenta como covariables para este análisis.

Comparación de la prueba de reconocimiento emocional en los grupos

Para la comparación entre los grupos teniendo en cuenta la edad y la escolaridad, se realizó una comparación de las pruebas mediante un análisis de Anova. Para la comparación del rendimiento de la prueba entre los tres grupos estudiados, se realizó el análisis de Mancova con el umbral de reconocimiento como variable dependiente mediante el diseño 6 (alegría, miedo, asco, ira, sorpresa, disgusto) x 3 (pacientes, familiares, controles) y las variables edad y años de educación como covariable.

---

## RESULTADOS

Los tres grupos (pacientes con esquizofrenia, familiares y controles no afectados) se diferenciaron en la edad ( $F = 70,4$ ;  $gl = 2$ ;  $p < 0,001$ ) y en años de educación ( $F = 12,4$ ;  $gl = 2$ ;  $p < 0,001$ ). Por lo que ambas variables fueron utilizadas como covariables en los próximos análisis. El análisis de Mancova reveló un efecto significativo de grupo ( $F=16,2$ ;  $p < 0,001$ ) para las emociones estudiadas, lo que indica que el rendimiento de la prueba fue diferente entre los tres grupos estudiados. No encontramos efectos significativos de la edad y los años de educación como covariables ( $p>0,05$ ). No se encontró interacciones significativas entre el grupo con el año de la educación, la edad o el sexo. El análisis de contraste posterior mostró que los pacientes presentaron los umbrales más altos de reconocimiento que los familiares y los controles para la alegría, sorpresa, tristeza, asco e ira. Sin embargo, los familiares se diferenciaron de los controles en los umbrales de reconocimiento para el miedo ( $p = 0,003$ ).

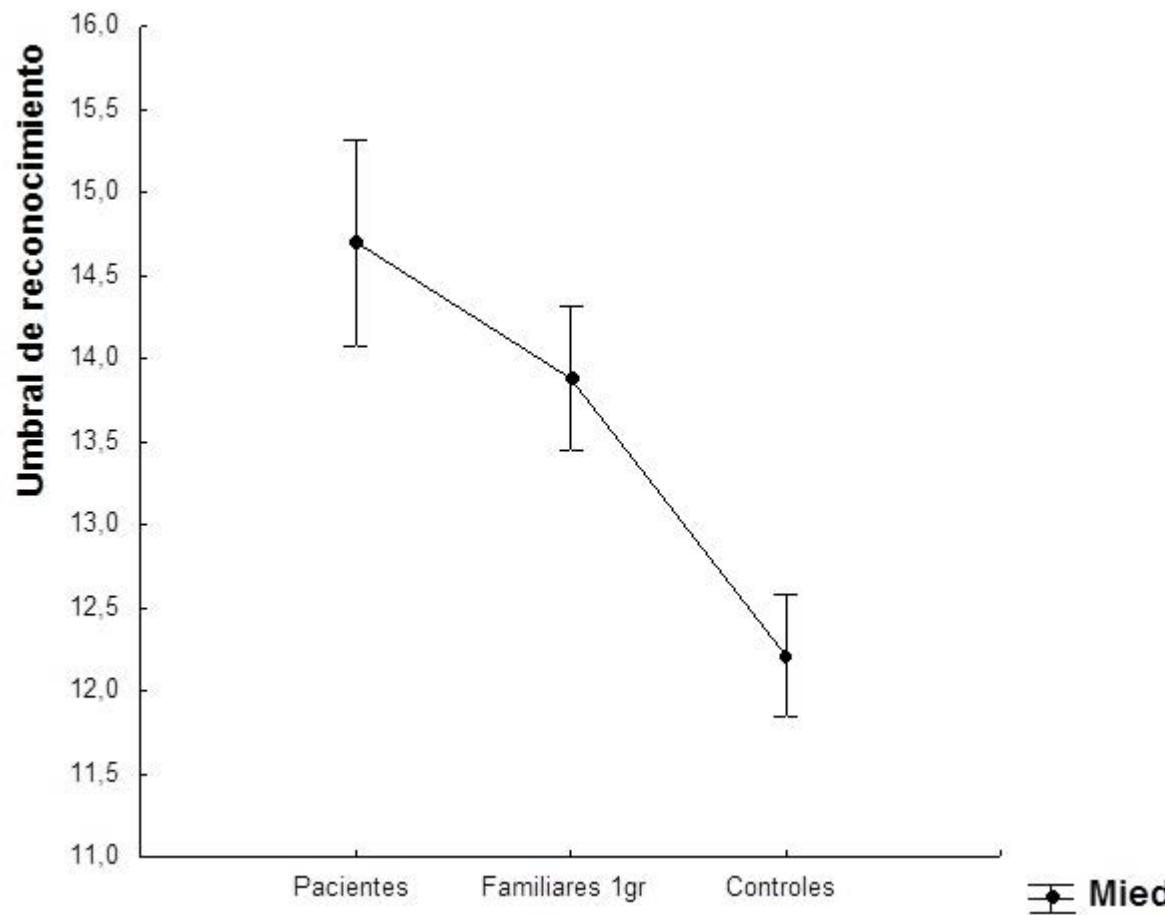


Fig 1 Distribución de los umbrales de reconocimiento para la emoción de miedo entre los tres grupos estudiados. Como puede observarse los pacientes y los familiares de primer grado presentaron mayor dificultad (mayor umbral) para el reconocimiento del miedo comparados con los sujetos normales.

En el análisis de estimación de la heredabilidad con el Método SOLAR no encontramos valores significativos de heredabilidad para ninguna de las emociones estudiadas ver Tabla 1

Tabla 1. Valores de los estimados de heredabilidad ( $h^2$ ) del RE con caras dinámicas

| <b>Emociones</b> | <b><math>h^2</math></b> | <b>p</b> | <b><math>h^2*</math></b> | <b>p</b> |
|------------------|-------------------------|----------|--------------------------|----------|
| <b>Alegría</b>   | 0.00                    | 0.500    | 0.03 (0.12)              | 0.407    |
| <b>Sorpresa</b>  | 0.04                    | 0.390    | 0.058                    | 0.290    |
| <b>Asco</b>      | 0.05                    | 0.300    | 0.06                     | 0.337    |
| <b>Tristeza</b>  | 0.13                    | 0.205    | 0.13                     | 0.191    |
| <b>Miedo</b>     | 0.16                    | 0.124    | 0.17                     | 0.114    |
| <b>Ira</b>       | 0.01                    | 0.455    | 0.00                     | 0.500    |

---

## DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo fue calcular los estimados de heredabilidad para el RE a partir de caras dinámicas. Los valores de heredabilidad ( $h^2$ ) para el RE de las seis emociones estudiadas no fueron significativos. Estos resultados sugieren baja influencia del factor genético en la variabilidad de la ejecución del RE para las seis emociones y/o mayor influencia de los factores ambientales. No obstante, el reconocimiento del miedo mostró el valor más alto de heredabilidad ( $h^2 = 0.17$ ) y fue la emoción que logró discriminar entre los familiares de los pacientes y los sujetos normales. Precisamente, es esta emoción la que más se reporta como posible marcador de susceptibilidad para la enfermedad por estar más afectada en los pacientes esquizofrénicos, en los familiares de los pacientes y por estar más relacionada con las alteraciones neurobiológicas reportadas en la esquizofrenia tales como las alteraciones en las amígdalas y corteza prefrontal.<sup>8,15-17</sup> Considerando la relevancia que ha tenido en reportes anteriores, este resultado podría tener un impacto en la búsqueda de estrategias de prevención para individuos que pertenecen a familias con alta carga genética para la enfermedad, puesto que la presencia de este marcador entre miembros no enfermos denotaría alta susceptibilidad para desarrollar la enfermedad.

Existen pocos estudios que hayan estimado la heredabilidad en medidas que evalúan el RE.<sup>8,18</sup> En un estudio donde se incluyó 35 familias multigeneracionales con antecedentes de ES familiar, Gur y cols.<sup>8</sup> encontraron valores significativos de heredabilidad (37.3%) en un test para discriminar intensidades variables de las emociones faciales. Por otra parte, Greenwood y cols.<sup>18</sup> también encontraron en 183 familias con antecedentes de ES familiar índices de heredabilidad de aproximadamente de un 33% para el RE. Recientemente, Calkins y cols.<sup>19</sup> realizaron el proyecto PAARTNERS donde reclutaron 1872 sujetos a los cuales se les aplicó una extensa batería neuropsicológica y otra clínica con elementos diagnósticos estandarizados y encontraron valores altos de heredabilidad para el RE ( $h^2=0.44$ ). Estos resultados fueron obtenidos con pruebas de RE que utilizan básicamente caras estáticas. Hasta la fecha, no tenemos conocimiento de estudios previos donde hayan evaluado la heredabilidad en pruebas de RE con caras dinámicas.

Teniendo en cuenta los estudios previos que demuestran mayor activación de áreas neurales cuando se usan caras dinámicas<sup>20;21</sup>, esperábamos encontrar estimados de heredabilidad similares al empleo de caras estáticas. Sin embargo, los resultados fueron negativos. La baja heredabilidad pudiera deberse a varios factores. En primer lugar, la sensibilidad de la prueba. Por ejemplo, para la identificación del miedo, el grupo control necesitó aproximadamente el 59% de las imágenes requeridas para identificar la emoción, para el grupo de los pacientes se requirió de 69.3 % y el 66.2 % para los familiares. Estos resultados sugieren un posible "efecto techo" que pudiera conducir a resultados similares en el rendimiento de la prueba para ambos grupos. Es decir, que la variabilidad en la ejecución de los familiares tiene una posición intermedia entre controles y pacientes, pero con tendencia a parecerse más al grupo control y no a los

probados. Este resultado podría ser consistente con los resultados de Bediou y cols.<sup>12</sup> cuando reportó que a intensidades bajas (30% del umbral) los familiares tenían una ejecución similar a los pacientes, sin embargo, para umbrales mayores (80 y 90%) los familiares tenían un comportamiento más parecido al de los controles. Por tanto, el empleo de caras dinámicas en nuestro trabajo, a pesar de las ventajas que tiene con respecto a la activación de redes neurales, implica el estudio de elementos relacionados con el diseño de la prueba que pudieran condicionar la caída en los valores de heredabilidad. Entre los posibles factores encontramos la velocidad de presentación de las imágenes y el número de imágenes necesarias para representar los incrementos en la intensidad de las expresiones faciales. Por tanto, se requieren de más trabajos que puedan estudiar la influencia de posibles factores no biológicos sobre el reconocimiento con caras dinámicas.

En segundo lugar, la expresión de un fenómeno genético específico está determinada por variaciones genéticas del desarrollo en interacción con el ambiente que conducen a algún tipo de discapacidad, en este sentido la baja heredabilidad también puede ser explicada por las múltiples interacciones entre los genes tales como la penetrancia incompleta, la expresividad variable y la epistasia que disminuyen la expresividad fenotípica de los marcadores estudiados. En resumen, en nuestro trabajo la baja heredabilidad para el FE con caras dinámicas implica que los efectos de los factores genéticos tienen menor impacto que los factores no genéticos en la variabilidad de la expresión del biomarcador, lo que disminuye su valor como posible endofenotipo para la esquizofrenia.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kendler K, Neale M. Endophenotype: a conceptual analysis. Mol. Psychiatry 2010; 15(8): 789-97.
2. Braff D, Freedman R, Schork N, Gottesman I. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. Schizophr Bull 2007; 33(1): 21-32.
3. Gillihan S, Parens E. Should We Expect "Neural Signatures" for DSM Diagnoses? J Clin Psychiatry 2011; 2: 1-7.
4. Insel T, Cuthbert B. Endophenotypes: Bridging Genomic Complexity and Disorder Heterogeneity. Biol Psychiatry 2009; 66(11): 988-9.
5. Miranda AL, López Jaramillo C, García-Valencia J, Ospina-Duque J. El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia Revista Colombiana de Psiquiatría 2003; 33 (3): 237-48.
6. Gottesman I, Gould T. Reviews and Overviews, the Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. Am Journal of Psychiatry 2003; 160: 636-45.
7. Lenzenweger MF. Thinking clearly about the endophenotype – intermediate phenotype – biomarker distinctions in developmental psychopathology research. Development and Psychopathology 2013; 25: 1347-57.
8. Gur RE, Calkins ME, Gur RC, y cols. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. Schizophr Bull. 2007; 33: 49-68.
9. Trémeau F. A review of emotion deficits in schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci. 2006; 8: 59-70.
10. Yoshikawa S, Sato W. Enhanced perceptual, emotional, and motor processing in response to dynamic facial expressions of emotion. Japanese Psychological Research 2013; 48(3): 213-22.
11. Mendoza- Quiñones R, Cabral-Calderin Y, Domínguez M, Garcia A, Borrego M, y cols. Impairment of emotional expression recognition in schizophrenia: a Cuban familial association study. Psychiatry Res 2011; 185(1): 44-8.
12. Bediou B, Asri F, Brunelin J, Krolak-Salmon P, D'Amato T, Saoud M. Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. Br J Psychiatry 2007; 191: 126-30.
13. Díaz de Villalvilla T, Mendoza Quiñones M, Martín Reyes M y cols. Spanish version of the Family Interview for Genetic Studies (FIGS) Actas Esp Psiquiatr. 2008; 36(1): 20-4.
14. Blair RJR, Mitchell DGV, Peschardt KS, Colledge E, Leonard RA y cols. Reduced sensitivity to others' fearful expressions in psychopathic individuals. Personality and Individual Differences 2004; 37(6): 1111-22.

15. Almasy L, Blangero J. Multipoint Quantitative-Trait Linkage Analysis in General Pedigrees. *Am J Human Genetics* 1998; 62(5): 1198-211.
  15. Pinkham A, Gur R, GurR. Affect recognition deficits in schizophrenia: neural substrates and psychopharmacological implications. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2007; 7(7): 807-16.
  16. Leppänen JM, Niehaus DJH, Koen L, Du Toit E, Schoeman R, Emsley R. Deficits in facial affect recognition in unaffected siblings of Xhosa schizophrenia patients: evidence for a neurocognitive endophenotype. *Schizophr Res.* 2008; 99: 270-73.
  17. Van't Wout M, Aleman A, Kessels RP, Cahn W, de Haan EH, Kahn RS. Exploring the nature of facial affect processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry research* 2007; 150(3): 227-35.
  18. Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Initial Heritability Analyses of Endophenotypic Measures for Schizophrenia. *Arch. Gen Psychiatry* 2007; 64(11): 1242-50.
  19. Calkins ME, Tepper P, Gur RC, Ragland JD, Klei L, Wiener, et al. Project Among African-Americans to Explore Risks for Schizophrenia (PAARTNERS): Evidence for Impairment and Heritability of Neurocognitive Functioning in Families of Schizophrenia Patients. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 459-72.
  20. Sato W, Yoshikawa S. Enhanced experience of emotional arousal in response to dynamic facial expressions. *Journal of Nonverbal Behavior* 2007; 31(2): 119-35.
  21. Sato W, Kochiyama T, Yoshikawa S, Naito E, Matsumura M. Enhanced neural activity in response to dynamic facial expressions of emotion: an fMRI study. *Cognitive Brain Research* 2004; 20(1): 81-91.
- 

Recibido: 18 de marzo de 2016

Aceptado: 5 de julio de 2016

*Raúl Mendoza Quiñones.* Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [raul@cneuro.edu.cu](mailto:raul@cneuro.edu.cu); [raulmq@infomed.sld.cu](mailto:raulmq@infomed.sld.cu)