



**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**  
**Y AGROPECUARIAS**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS AMBIENTALES**  
**INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS**

**TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO**  
**NEUROCIENCIAS**

**EFFECTOS DE LA OLANZAPINA SOBRE LA PSICOPATOLOGÍA Y EL**  
**EEG EN ESQUIZOFRÉNICOS REFRACTARIOS A TRATAMIENTOS**

**PRESENTA**  
**LUIS FRANCISCO CERDÁN SÁNCHEZ**

**Directora: Dra. Julieta Ramos Loyo**

**Comité: Dr. Emilio Gumá Díaz**

**Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez**

**Dr. Jorge Juárez González**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A Luis, Montserrat, Paulina y Lucía por su comprensión, amor y estímulos en mi camino.**

**A mis Padres y hermanos por su apoyo incondicional, su cariño y aliento.**

**Esta investigación fue posible gracias al apoyo de CONACYT  
Proyecto 28590- H**

## RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue determinar la efectividad de la respuesta a la olanzapina en pacientes esquizofrénicos que no responden al tratamiento con neurolépticos típicos e identificar los cambios generados en la actividad eléctrica cerebral (EEG), así como la posible asociación entre la respuesta al medicamento y las alteraciones anatómicas en los lóbulos temporales.

Para ello, se evaluaron 14 pacientes esquizofrénicos refractarios a tratamientos antes (PRE) y después (POST) del tratamiento con olanzapina, en las siguientes funciones y parámetros: la sintomatología psiquiátrica (BPRS y PANSS); los síntomas extrapiramidales (Di Mascio) y las características electroencefalográficas durante el estado de reposo. Se registró el EEG en las derivaciones Fp1, Fp2, F3 F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, O1 y O2, referidas a orejas cortocircuitadas de acuerdo al sistema 10/20 de colocación de electrodos.

Se les aplicó además, un estudio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para la identificación de alteraciones morfológicas cerebrales. Se evaluó el área de los lóbulos temporales y del complejo amígdala-hipocámpico, realizándose una comparación con un grupo control.

Para los puntajes de las escalas se realizaron análisis no paramétricos (Prueba de Wilcoxon). Para el caso de las medidas de la RMN y el EEG, se llevaron a cabo análisis de varianza. Con el objeto de ver si la mejoría en la psicopatología estaba asociada a las características anatómicas, se realizó un análisis de correlación de Pearson entre cada uno de los reactivos de las escalas psicopatológicas (PRE-POST) y las áreas de los lóbulos temporales y del complejo amígdala-hipocámpico.

Los resultados en las escalas psicopatológicas mostraron una reducción significativa después del tratamiento con olanzapina, tanto de los síntomas positivos como de los negativos y la psicopatología general, así como una disminución de síntomas extrapiramidales.

En lo relativo a las alteraciones anatómicas, se encontró una menor área del complejo amígdala-hipocámpico posterior en los sujetos esquizofrénicos en comparación con los controles.

En el EEG, la olanzapina produjo un incremento significativo pre/post en la potencia absoluta y relativa de delta, theta1 y theta 2, alfa1 y alfa2, y un decremento en beta1 y beta2. En la correlación intrahemisférica, se observó un incremento entre Fp1 y Fp2 y derivaciones posteriores en theta1, theta2, alfa1 y alfa2 y entre prefrontales y frontales en beta1 y beta2, sobre todo en el hemisferio izquierdo.

En la correlación se encontró que una mayor reducción con OLZ, estuvo asociada a una mayor área del complejo amígdala-hipocampo posterior izquierda..

En conclusión, podemos decir que la olanzapina es un fármaco efectivo para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria. Su efecto se observa también en el EEG con un incremento de la actividad delta, theta y alfa, así como una disminución de beta. La correlación entre las áreas frontales y otras áreas posteriores y temporales parece indicar una reorganización temporal y funcional que podría estar subyaciendo a los cambios psicopatológicos. Asimismo un mayor grado de reducción de la hostilidad correlaciona con una mayor área amígdala-hipocampo posterior.

## **ABSTRACT**

The objective of this work was to determine the effectiveness of olanzapine in treatment resistant schizophrenic patients (TRS) and to identify the changes generated in the brain electric activity (EEG). as well as the possible association among the response to the medication and the anatomical alterations in temporal lobes

The sample was formed by 14 TRS who were evaluated before (PRE) and after (POST) olanzapine treatment in the following functions and parameters: the psychopathological symptomatology (BPRS and PANSS); extrapyramidal symptoms (DiMascio) and brain electrical activity (EEG). Resting EEGs were recorded at Fp1, Fp2, F3 F4, F7, F8, C3, C4, T3 T4, P3, P4, O1 and O2 derivations with linked earlobes as reference according to the international 10/20 System.

For the psychopathological scales non parametric analysis (Wilcoxon Tests) were carried out. EEG parameters were evaluated by ANOVAs.

Psychopathological scales showed a significant reduction after olanzapine treatment, greater for positive than the negative symptoms and the general psychopathology. A significant reduction of extrapyramidal symptoms was also observed.

On the EEG, olanzapine produced an significant pre/post changes: absolute and relative power of theta1, theta2, alpha1 and alpha2 increased, and a beta1 and beta2 power showed a decrement. Intrahemispheric correlation between Fp1 and Fp2 and posterior derivations in theta1, theta2, alfa1 and alfa2 showed an increment, and between prefrontal and frontals in beta1 and beta2 a decrement was observed, mainly in the left hemisphere.

In conclusion, we can say that olanzapine besides being an effective neuroleptic for TRS it has an effect in brain electrical activity. The correlation changes between the frontal and other posterior areas may indicate a temporary and functional reorganization that could be underlying to the symptoms changes.

## INDICE

• <b>Introducción</b>	<b>1</b>
• <b>Generalidades de la esquizofrenia</b>	<b>3</b>
• <b>Etiología de la esquizofrenia</b>	<b>4</b>
• <b>Hallazgos de imagenología cerebral en la esquizofrenia</b>	<b>6</b>
• <b>Patogenia de la esquizofrenia</b>	<b>14</b>
• <b>EEG y esquizofrenia</b>	<b>19</b>
• <b>Esquizofrenia refractaria a tratamientos</b>	<b>24</b>
• <b>Neurolépticos atípicos y esquizofrenia</b>	<b>29</b>
• <b>Planteamiento del problema</b>	<b>40</b>
• <b>Objetivos</b>	<b>42</b>
• <b>Hipótesis</b>	<b>42</b>
• <b>Metodología</b>	<b>43</b>
• <b>Resultados</b>	<b>48</b>
• <b>A. Características sociodemográficas</b>	<b>48</b>
• <b>B. Resultados de Psicopatología</b>	<b>49</b>
• <b>C. Resultados de RMN</b>	<b>59</b>
• <b>D. Resultados de EEG</b>	<b>61</b>
• <b>E. Relación entre variables</b>	<b>72</b>
• <b>Discusión</b>	<b>73</b>
• <b>Bibliografía</b>	<b>82</b>
<b>Anexos</b>	<b>96</b>

## INTRODUCCION

La esquizofrenia refractaria a tratamientos o neurolepto-resistente, se presenta aproximadamente en 1/3 de la población de sujetos esquizofrénicos, es decir de un 30 a un 40% (Bleuler, 1911: Hellewell 1999). Esto significa que si en México existe aproximadamente un millón de pacientes esquizofrénicos, pacientes con este subtipo evolutivo, pudieran ser de 300 a 400 mil.

Los pacientes con esquizofrenia refractaria a tratamientos son diferentes a los esquizofrénicos no refractarios, presentan mayor intensidad y persistencia de manifestaciones psicopatológicas (síntomas positivos, negativos y afectivos), así como mayor grado de alteraciones en funciones ejecutivas (evaluadas a través de la prueba de cartas de Wisconsin) (Cerdán,1999).

Por lo mencionado esta forma de esquizofrenia origina un alto grado de discapacidad, por la persistencia de síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos; aunado a la presencia de altos costos económicos, para los familiares de los pacientes y las instituciones del sector salud. Se conoce que existen dos formas básicas de desarrollo de neurolepto-resistencia, una temprana (presente desde el primer brote psicótico de la enfermedad) y otra tardía, la cual se presenta con el paso de los años de la enfermedad (subsiguiente a varias recaídas psicóticas). Lieberman, Alvir y Koreen presuponen que las formas tempranas tienen un origen fundamentalmente neurodisgénico y las formas tardías neurodegenerativo.

Del conocimiento de las bases etiopatogénica de este subtipo esquizofrénico, existen evidencias de que en estos pacientes se encuentra una disminución del volumen cerebral (Cerdán,1999; Lieberman, Alvir y Koreen 1996), con acentuamiento en regiones fronto-temporales; estos hallazgos seguramente expresan una disminución de la capacidad neuroplástica cerebral, ya que existen evidencias de que estos pacientes presentan mayor estrés oxidativo cerebral que los pacientes no refractarios (Medina , 2003).

Por otro lado, la organización funcional cerebral es diferente en estos pacientes. En el estudio de Ramos et al (2001), los pacientes refractarios a

diferencia de los no refractarios muestran en el qEEG, menor PR de alfa2, baja PR de beta1 y beta2 en regiones temporales y mayor PA y PR de beta 1 y beta 2 en regiones occipitales.

Por otra parte, el tratamiento de este subtipo de esquizofrenia fue muy desalentador, hasta que en 1987 Kane et al publican los resultados de la acción benéfica de la clozapina (un neuroléptico atípico) en este subtipo de enfermedad. Desde entonces, se han realizado varios estudios doble ciego comparando clozapina con otros neurolépticos en el tratamiento de esta forma de esquizofrenia.

Existen evidencias de que sólo de un 30 a un 60% de los pacientes refractarios a tratamientos responden a la clozapina. De los neurolépticos atípicos actuales, el más parecido a la clozapina, es la olanzapina, en virtud de sus características químicas e interacción farmacodinámica, sin tener el inconveniente de inducción de agranulocitosis; además de que, la olanzapina puede ser efectiva en la esquizofrenia refractaria (Dursun et al 1999, Ohaeri 2000, Volavka et al 2002).

El objetivo de la investigación fue determinar la efectividad de la respuesta a la olanzapina en pacientes esquizofrénicos que no responden al tratamiento con neurolépticos típicos e identificar los cambios generados en la actividad eléctrica cerebral (EEG), así como la posible asociación con las alteraciones anatómicas en los lóbulos temporales. En el marco teórico se revisan generalidades, de la esquizofrenia, así como los datos más relevantes sobre imagenología, los aspectos electroencefalográficos, los conceptos actuales sobre la etiopatogenia de la esquizofrenia, especialmente la refractaria a tratamientos, así como los diversos neurolépticos atípicos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento de la esquizofrenia.

Sin duda alguna, el avanzar en la identificación de posibles factores asociados a una buena respuesta al tratamiento con olanzapina, ayudará a comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de la esquizofrenia refractaria a tratamientos y a realizar un pronóstico de la respuesta a la misma.



## GENERALIDADES DE LA ESQUIZOFRENIA

La palabra esquizofrenia deriva del griego Σχιζω , que significa hender o dividir, y la palabra φρενος, que significa mente. Es una enfermedad crónica, frecuentemente severa y discapacitante, que cursa con episodios agudos y de remisión. Se presenta especialmente en la adolescencia tardía y la edad adulta temprana. El riesgo de por vida para la población general de padecer esquizofrenia es de 1%. La incidencia es de 10-70 casos por 100,000, y la prevalencia es de 3 a 4 casos por 1000 habitantes. En México, se calcula que existen aproximadamente, un millón de personas afectadas del trastorno esquizofrénico. La enfermedad es cosmopolita, afecta por igual a hombres y mujeres; frecuentemente se asocia a soltería y desempleo; se acompaña de una mortalidad cercana al 10% (por suicidio); origina altos índices de años saludables perdidos por enfermedad (AVISAs) y elevados costos de tratamiento. Un alto porcentaje de casos se encuentra asociado a otra patología (del espectro esquizofrénico) y disfuncionalidad familiar.

La enfermedad esquizofrénica es muy heterogénea, psicopatológicamente se puede caracterizar por 2 ejes fundamentales, uno horizontal y el otro longitudinal. El eje horizontal está constituido por 4 grandes dimensiones de signos y síntomas:

Síntomas positivos

Síntomas negativos

Síntomas cognitivos

Síntomas afectivos

Los síntomas positivos están representados por: alucinaciones auditivo-verbales, desorganización del pensamiento, vivencias delirantes, hostilidad y suspicacia. Los síntomas negativos por: aplanamiento afectivo, retirada emocional apática, pensamiento estereotipado y dificultad para el razonamiento abstracto (alogia), aislamiento emocional.

Los síntomas cognitivos específicos se refieren a las modificaciones en atención memoria, lenguaje y funciones ejecutivas.

Los síntomas afectivos se manifiestan por una marcada discapacidad para la comprensión de valencias afectivas del entorno, así como una discapacidad para la expresión de afectos.

En lo relativo a las características longitudinales de la enfermedad esquizofrénica, éstas se refieren al curso de la enfermedad o patocronía. Derivado de múltiples estudios de seguimiento de cohortes de pacientes esquizofrénicos, se ha podido determinar que es factible el siguiente patrón:

- Curso episódico con remisión de síntomas ínter-episódico
- Curso episódico con remisión parcial de síntomas ínter-episódico
- Curso continuo sin remisión
- Curso episódico con tendencia a continuo.

### **ETIOLOGIA DE LA ESQUIZOFRENIA**

La esquizofrenia no es una entidad única, Mendlewicz (1992) señala que la esquizofrenia es un conjunto heterogéneo de enfermedades, diferentes a nivel etiológico y en algunas de ellas interviene una vulnerabilidad genética.

Estudios recientes en gemelos monocigotos, hablan de una heredabilidad del orden del 79 al 87%. Estas cifras son similares a las de otros trastornos como diabetes, hipertensión y asma. En cada una de estas enfermedades, es muy probable que participe no solamente un gen, sino múltiples genes (genes susceptibles).

Con el proyecto del Genoma Humano, iniciado en todo el mundo, hace unos 10 años, se ha estado realizando sistemáticamente la búsqueda de genes contribuyentes o susceptibles en la enfermedad esquizofrénica, a través de dos técnicas de biología molecular: estudios de ligando y de asociación. A la fecha se han realizado 7 estudios (reportados en la literatura internacional) de ligando de todo el genoma, en 30 a 154 familias con 2 o más miembros afectados por esquizofrenia. Las conclusiones señalan que la máxima fuerza de ligando se encontró en el cromosoma 13q-32 (Biouin), otros cromosomas implicados son: 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 18p y el 22q (ver Maier, Schwab, Rietschel, 2000).

No se conoce aún qué genes, y de qué manera interactúan para contribuir en la expresión fenotípica de la enfermedad. Con base en las evidencias de estudios

de neuropatología cuantitativa (ver Roberts, 1991) y de Resonancia Magnética funcional (RMNf) (ver Keshavan, 1988) en cerebros de esquizofrénicos, que muestran patrones citoarquitectónicos neuronales y de neuroconectividad alterados en diversas partes del sistema nervioso central (circunvolución parahipocámpica, hipocampo, corteza prefrontal, etc.), es posible el pensar en un defecto del neuro-desarrollo (ya que las alteraciones no se encuentran asociadas a gliosis), en el que la dirección de la migración neuronal de células madre a los sitios blanco, se ve alterado. Este proceso es crítico en el segundo trimestre del embarazo. Es factible que la alta heredabilidad de este trastorno, de alguna manera se exprese por alteraciones en la migración neuronal en etapas tempranas del desarrollo. También, es posible que causas no-genéticas como: infecciones, hipoxia, traumatismos pre, peri y neonatales induzcan alteraciones en las redes de los neurocircuitos implicados en la fisiopatología esquizofrénica.

Esta hipótesis del neurodesarrollo o neurodisgenésica, no explica por qué, la enfermedad esquizofrénica se presenta en una etapa de la vida especial (adolescencia tardía y edad adulta temprana). Sin embargo, Feinberg (1983) señala que en la adolescencia, existe una etapa crítica del neurodesarrollo, ya que se ha demostrado que se realiza una reorganización sináptica, con pérdida de algunas sinapsis en esta fase de la vida, sobre todo en la corteza prefrontal. Estos cambios son muy similares a los de los pacientes esquizofrénicos en su primer brote de la enfermedad (ver Keshavan, 1998). La hipótesis de Feinberg del desarrollo tardío, enfatiza que estos cambios cerebrales en la adolescencia son cruciales en los sujetos susceptibles para la eclosión de la enfermedad.

La explicación del 20% a 30% de la varianza etiológica no atribuible a lo genético, como se ha mencionado, puede ser originada por lesiones cerebrales prenatales o neonatales de índole infecciosa, hipóxica o traumática (ver Mc Neill, 1991 y; Lewis, 1989). En síntesis las evidencias más robustas en la actualidad sobre la etiología de la esquizofrenia son: la neurogenética (8 cromosomas implicados). Las hipótesis de trastornos del neurodesarrollo (temprano y tardío) y, la presencia de factores epigenéticos prenatales: desnutrición materna, estrés psicosocial, infección materna, sangrado, toxemia, etc., que explicarían

aproximadamente una varianza del 5 al 6%; Perinatales: parto distócico, apnea, traumatismos craneales, que explicarían una varianza del 2% y; factores de riesgo post-natales, como adolescencia, emigración, uso crónico de cannabis y estrés psicosocial. (Ver Donald y Murray, 2000).

Por otra parte, en lo relativo a la fisiopatología de la enfermedad, el avance en las técnicas de neuroimagen ha aportado información muy valiosa que nos permite tener una mejor comprensión de la enfermedad. En la siguiente sección se realiza un sumario de los hallazgos de imagenología cerebral en esquizofrenia.

### **IMAGENOLOGÍA CEREBRAL EN LA ESQUIZOFRENIA**

Uno de los primeros estudios reportados en la literatura internacional de imagen cerebral en la esquizofrenia fue el de Jacoby y Winkler aproximadamente por 1933. Este estudio fue de pneumoencefalografía, en el que se indicaba que algunos pacientes esquizofrénicos presentaban dilatación de los ventrículos cerebrales.

En 1973 Hounsfield, introduce la tomografía axial computarizada (TAC) en el campo de la Radiología y, en 1976 Johnstone, Frith y Crow reportan el primer estudio con TAC de cráneo, realizado en 13 esquizofrénicos crónicos y señalan como uno de los hallazgos sobresalientes del estudio, la presencia de ventriculomegalia lateral. (Tabla 1).

Desde el trabajo de Johnstone, Frith y Crow en 1976 hasta 1990, se habían reportado en la literatura internacional cerca de 50 estudios controlados sobre TAC en esquizofrenia con resultados divergentes ( ver Lewis, 1990). De estos 50 estudios, quizás solo 21, tenían un mínimo de requisitos metodológicos (selección de pacientes, control de los voluntarios, precisión de los parámetros utilizados) para ser tomados en consideración ( Tabla 1). Como mencionábamos, esos 15 años de estudios de TAC en esquizofrenia mostraron resultados discrepantes. De dichos estudios, 12 reportaron ventriculomegalia lateral significativa, 7 ventriculomegalia del III ventrículo y sólo 5 aumento de los surcos cerebrales. En lo referente a otro tipo de alteraciones morfológico-cerebrales encontradas, Lewis (1990) señala que en un estudio sobre 228 esquizofrénicos, 13 mostraron una

patología cerebral evidente en la TAC de cráneo. Las alteraciones fueron: bajos coeficientes de atenuación en los lóbulos frontal, parietal y occipital, quistes poroencefálicos, quistes aracnoideos y calcificaciones. Tomando como referencia el estudio de Lewis (1990) se puede concluir con cierta seguridad que de un 6% a un 9% de los estudios de TAC en esquizofrenia, demuestran patología cerebral focal evidente.

Esta época de estudios neuro-imagenológicos en esquizofrenia, buscaban ratificar y correlacionar los hallazgos de ventriculomegalia con diversas variables, que en forma sumariada fueron siete:

- Mal ajuste psicosocial premórbido
- Edad tardía de aparición de la psicosis
- Duración de la enfermedad
- Síntomas positivos
- Síntomas negativos
- Mala respuesta a los tratamientos
- Mal rendimiento en pruebas neuropsicológicas

Con relación a los estudios que reportan una correlación significativa entre ventriculomegalia y mal ajuste psicosocial premórbido están los de: Weinberger et al (1980), Williams et al (1985), Pearlson et al (1985) y el de Van Kammen et al (1988) (ver Lewis, 1990). Solo 1 estudio de Andreasen et al en 1980, encontró la asociación entre la edad de inicio tardía de la enfermedad y ventriculomegalia, y en 9 estudios subsecuentes no se encontró dicha asociación. De la misma manera, solo 1 estudio, el de Kemali (1986), encontró correlación positiva entre la ventriculomegalia y la duración de la enfermedad, en cambio 17 estudios no encontraron la asociación. La asociación de síntomas positivos y dilatación ventricular se ha descrito en los estudios de Andreasen et al (1982), Luchins et al (1983) y Pearlson (1989), mientras que, 14 estudios más no encontraron asociación. Algo semejante sucede con la asociación entre síntomas negativos y dilatación ventricular, sólo 5 estudios encontraron correlación significativa. Es importante señalar que en lo referente a la variable ventriculomegalia, con mala

respuesta al tratamiento, solo 5 estudios encuentran correlación significativa (ver Lewis, 1990).

La asociación que ha mostrado mayor replicación ha sido entre la ventriculomegalia y el bajo rendimiento en pruebas neuropsicológicas (Johnstone 1976; Donnelly, 1980; Golden, 1980; Andreasen, 1982; Adams 1984; Owens, 1985, Kemali, 1986; Lawson, 1988; Johnstone, 1987; Kelp, 1988 y Williamson en 1989). Estos resultados comparados contra solo 3 estudios en donde no se encontró la asociación. Asimismo, se ha observado que los individuos con dilatación ventricular presentan a largo plazo mayor proporción de discinecia tardía (ver Lewis, 1990).

Los estudios posteriores a 1990 con utilización de TAC de cráneo, se guiaron por líneas más específicas de investigación. Una de las líneas fue la propuesta de sistemas de evaluación de las tomografías computarizadas (TAC) practicadas a sujetos con esquizofrenia, de una manera más sistematizada y confiable, así Smith et al en 1997, proponen a la comunidad científica “La escala de Tomografía Axial computarizada para Esquizofrenia (CTRSS). Smith señala que la CTRSS es poco afectada por la variabilidad de las tomas y además, constituye un instrumento acucioso. La CTRSS consiste en una serie de imágenes criterio, que van desde las normales hasta las anormales; y están basadas en múltiples estudios de TAC de cráneo en sujetos normales, esquizofrénicos y pacientes afectados de demencia. La escala CTRSS propone imágenes en cortes y niveles apropiados y específicos, para ser evaluados.

Otra línea de investigación la ha constituido, la búsqueda de las posibles bases genéticas de la ventriculomegalia, así Silverman, et al en 1998, destacan que es factible que la dilatación ventricular se encuentre ligada a factores genéticos. Kenneth et al( 1998), y Buchsbaum, Viader y Barta (1998), por su parte, han planteado la posible asociación de la dilatación ventricular con tipos clínicos de esquizofrenia, especialmente con las formas deficitarias o Kraepelinianas.

Sin embargo, con la introducción de la RMN en 1980, progresivamente se fue incrementando la utilización de estas imágenes en el estudio de la morfología cerebral de la esquizofrenia.

Tabla 1. Resultados de TAC de cráneo en esquizofrénicos (21 estudios internacionales 1976 a 1990).

AUTORES	Número de Esquizofrénicos	Número de Controles	Ventrículos laterales	III Ventriculo	Surcos cerebrales
Johnstone 1976	13	8	+	-	-
Jernigas 1982	29	33	-	-	-
Nybalci 1982	23	48	+	+	-
Revely 1984	21	18	-	-	-
Schulzinger 1984	7	13	+	-	-
Pearlson 1985	19	19	+	-	-
De Lisi 1986	25	20	+	-	-
Turner 1986	30	26	+	-	-
Losonczky 1986	28	21	+	-	-
Shima y Kamba 1985 y 1987	37	37	-	+	-
Kemali 1987	50	25	+	-	-
Smith 1988	30	30	-	+	+
Iacono 1988	31	44	-	+	-
Stahl 1988	8	8		+	+
Pfefferbaum 1988	45	57	+	+	+
Pearlson 1989	50	87	+	-	-
McCarley 1989	9	9	-	+	+
McCreadie 1988	27	27	-	-	+
Andreassen 1989	75	75	+	-	-
Williamson 1989	15	18	-	-	-
Harley 1990	37	50	+	-	-

Fuente: Lewis, S.W., 1990. Computerised Tomography in Schizophrenia 15 years. British Journal of Psychiatry 157, Supp. 9,16-24.

No. Número. EZ= Esquizofrénicos, CO= Controles. V lateral = ventrículos laterales, III V= Tercer ventriculo. Surcos = surcos cerebrales. + = diferencia significativa en el alargamiento o dilatación en los sujetos esquizofrénicos comparados con los controles. - = ausencia de diferencias significativas entre controles y esquizofrénicos.

Las ventajas de las imágenes de RMN sobre las TAC, se han fundamentado en:

- Mayor capacidad de resolución espacial.
- Mejor discriminación del tejido cerebral.
- Obtención de imágenes multi-planares
- Obtención con Software de mediciones volumétricas de sustancias gris y blanca.
- Posibilidad con técnicas especiales de realización de reconstrucciones tridimensionales de las estructuras cerebrales.

Todos estos factores han determinado que, en el campo de la investigación de las bases cerebrales de la esquizofrenia, en esta última década progresivamente se incrementa la utilización de la RMN.

En la revisión efectuada por Lawrie y Abukmeil (1998), se analizaron los estudios sobre RMN en esquizofrenia publicados desde 1986 a 1996; las fuentes fueron el Medline y 8 revistas del campo de la psiquiatría con alto impacto. En total, Lawrie encontró 40 estudios reportados de RMN y esquizofrenia, lo cual representaba 1,314 pacientes esquizofrénicos estudiados (931 del sexo masculino y 383 del sexo femenino), comparados contra 1,171 sujetos controles normales (797 masculinos y 375 femeninos). Las conclusiones de esta revisión son las siguientes:

1. *Volumen Cerebral Total:* El conjunto de los estudios muestra en general que los pacientes esquizofrénicos tienen una reducción del volumen cerebral total (VCT), en aproximadamente un 3%. La disminución del volumen parece corresponder a una pérdida de sustancia gris.
2. *Volumen del Sistema Ventricular:* Los hallazgos más replicados son los de ventriculomegalia lateral, con predominio en los pacientes esquizofrénicos varones y en menor proporción en mujeres. También los resultados muestran que la dilatación ventricular es mayor en el ventrículo lateral izquierdo, con una proporción de las anomalías en esquizofrénicos masculinos del 32% y 12% en mujeres esquizofrénicas. El tercer ventrículo también se ha reportado dilatado, con proporciones de 21% en



esquizofrénicos masculinos y 5% en mujeres esquizofrénicas. También, se ha reportado dilatación ventricular en astas anteriores, temporales y occipitales en diez estudios.

3. *Lóbulos Prefrontal y Temporal:* Independientemente de los métodos usados en los cortes de análisis de las imágenes, los resultados en los estudios son semejantes. Se ha descrito disminución del volumen de sustancia gris prefrontal del orden del 1 al 5.5. %. En lo relativo a los lóbulos temporales los estudios describen reducción del volumen de sustancia gris del orden de 1.5% en esquizofrénicos varones y 3.5% en mujeres esquizofrénicas.
4. *Estructuras Medio-temporales:* En 10 estudios se midió el complejo amígdala-hipocámpico, encontrándose una reducción del volumen del orden del 6% al 7% en esquizofrénicos varones; existen pocos estudios en mujeres esquizofrénicas, pero aparentemente existe una tendencia a que las mujeres presenten una reducción más leve. La amígdala se estudió en seis reportes, no existiendo muchos estudios comparativos entre varones y mujeres esquizofrénicos. En conclusión, en los pocos estudios al respecto se describe reducción del volumen en aproximadamente 10%. En siete estudios se efectuó medición volumétrica del hipocampo, señalándose una reducción del orden del 7.5% al 8.5% en varones esquizofrénicos. Solamente, 2 estudios reportados en mujeres esquizofrénicas muestran reducción del volumen en aproximadamente 2.5 a 3%.
5. *Giro Parahipocámpico:* Se describen en los estudios revisados reducción del volumen en el hemisferio izquierdo en aproximadamente el 14% y 9% en el hemisferio derecho.
6. *Giro Temporal Superior:* Este giro se encuentra implicado con toda probabilidad en la génesis de las alucinaciones auditivo-verbales. Se han presentado muchas dificultades técnicas en su medición, sin embargo se han descrito disminución del volumen en varios estudios (Barta ,Pearlson y Powers (1990); Shenton et al, (1992); DeLisi et al, (1994); Zipursky et al, (1994); Flaum ,Swayze y O'leary (1995); Menon , Barta y Aylward (1995), y; Kulynych ,Viadar y Jones (1995).

7. *Lóbulos occipitales y Cerebelo:* Estas estructuras han sido estudiadas fundamentalmente por el grupo de Iowa, bajo la égida de Andreasen et al (1994), Flaum, Swayze y O'leary (1995), Nopoulos, Torres y Flaum (1995). Estos investigadores han descrito una reducción del volumen de los lóbulos parieto-occipitales, con predominio en el hemisferio izquierdo y con una proporción diferencial por sexos de 6.5% en varones y 8.5% en mujeres.
8. *Simetría Cerebral:* Se describen en diversos estudios la existencia de patrones de asimetría anormales en la configuración hemisférica cerebral. El patrón asimétrico normal de lóbulo frontal derecho de mayor longitud que el izquierdo y lóbulo occipital más largo en el hemisferio derecho se pierde en los sujetos esquizofrénicos. Dos estudios encontraron mayor reducción del lóbulo frontal derecho en comparación con el lóbulo frontal izquierdo (Bilder , Wu y Bogerts(1994); Turetsky et al (1995).
9. *Tálamo y Ganglios basales:* Los investigadores del grupo de Iowa, han desarrollado una técnica novedosa de obtención de imágenes de RMN por sustracción, que ha permitido visualizar que en los pacientes esquizofrénicos, existe una reducción del 6% al 7% en ambos tálamos. Con relación a los ganglios basales cabe destacar, que es factible encontrar volúmenes grandes de núcleo caudado y putamen, correlacionado positivamente con la duración de la enfermedad y el tiempo de exposición a neurolépticos típicos.

Los estudios imagenológicos reportados en la literatura internacional de 1996 a 2001, se han orientado a evidenciar alteraciones más precisas en:

- El patrón de asimetría cerebral normal hemisférica.
- El patrón específico de girificación cortical.
- La cuantificación diferencial de pérdidas de sustancia gris o blanca cerebral.
- La delimitación de las modificaciones en: lóbulos prefrontales, temporales, complejo amígdala-hipocámpico, giros neocorticales temporales, ganglios basales, cerebelo y tálamo.

- Mejorar las técnicas de resolución con utilización de magnetos más potentes y aplicación de técnicas de programación y análisis biomatemáticos para obtener imágenes más precisas.
- Correlacionar hallazgos de alteraciones morfológicas con la sintomatología del enfermo.
- Determinar si las alteraciones morfo-cerebrales en la esquizofrenia son preexistentes al advenimiento del primer brote psicótico o son producto del deterioro.

Los estudios que han tratado de explicar si las alteraciones morfo-cerebrales en la esquizofrenia son preexistentes (lo cual apoyaría la idea de la hipótesis neurodisgénica temprana), han sido estudios de seguimiento de esquizofrénicos con inicio en la niñez y seguimiento posterior: Walter, Lewine y Neumann (1996); Jacobsen, Giedd y Castellanos (1998); Bertolino et al (1998). También, en esta línea indagatoria se inscriben los estudios de primer brote esquizofrénico, como los de Degreeef et al (1998); Hirayasu et al (1998) y Keshavan (1998). En general, los estudios mencionados apoyan la idea de que las alteraciones morfológicas cerebrales en la esquizofrenia son preexistentes al primer brote de la enfermedad.

En lo referente al patrón de asimetría hemisférica encontrado en sujetos normales, en que el lóbulo frontal derecho es de mayor longitud que el izquierdo, y el lóbulo occipital izquierdo más largo que el derecho, algunos estudios que señalan que en los esquizofrénicos este patrón se pierde (Lawrie, 1998). Los estudios de Barta et al (1997), señalan que el plano temporal izquierdo y derecho se encuentran modificados (el plano temporal es un área de la superficie posterior del giro temporal superior).

Respecto al patrón de girificación cortical, los estudios de Kulynych et al (1997), encontraron que los sujetos esquizofrénicos presentan una menor proporción de girificación en comparación a sujetos normales.

Las líneas de investigación encaminadas a precisar alteraciones morfológicas cerebrales más sutiles en la esquizofrenia, son varias como las de Suddath et al (1989) quienes reportan que el volumen de sustancia gris de los lóbulos temporales fue menor en un 20% en sujetos esquizofrénicos, en

comparación con individuos normales. En el estudio de Zypursky et al (1994), se encontró una disminución de la sustancia gris de ambos lóbulos temporales en los esquizofrénicos, así como disminución del volumen fronto-parietal y ventriculomegalia. Pearlson et al (1997) reportan que los esquizofrénicos tienen una disminución del volumen de la circunvolución temporal superior izquierda que parece ser específica de los trastornos esquizofrénicos, ya que en estudios utilizando controles y pacientes con trastornos bipolares I, no se encontró dicha alteración. Los estudios de Hirayasu et al (1998) son concordantes con los de Barta, en el sentido de que la disminución del volumen del giro temporal superior izquierdo es específica de la esquizofrenia. Otra de las estructuras estudiadas con mayor selectividad, ha sido la corteza prefrontal. En el estudio de Buchanan Viadar y Barta (1998), se describe una reducción selectiva en la corteza prefrontal inferior en sujetos esquizofrénicos. Las investigaciones en torno a las estructuras talámicas son más recientes. En esta línea encontramos los estudios de Portas, et al (1998), que describen correlaciones significativas entre los volúmenes talámicos con la ventriculomegalia lateral en sujetos esquizofrénicos.

## **PATOGENIA DE LA ESQUIZOFRENIA**

### *Hipótesis del Neurodesarrollo Temprano*

Los factores genéticos neuronales interactúan con factores epigenéticos, induciendo la producción de moléculas alteradas, y/o produciendo modificaciones en moléculas que intervienen en la regulación del desarrollo cerebral, durante el segundo trimestre del embarazo (Bunney y Bunney, 1999).

Las evidencias de que algunas modificaciones morfo-cerebrales son debidas a problemas del neurodesarrollo, emanan de los hallazgos en cerebros de pacientes esquizofrénicos de anormalidades de algunos marcadores neuronales corticales como:

- Distribución anormal de neuronas que contienen a la enzima nicotinamida-dinucleotidoforasa (NADPH-D), en corteza dorso-prefrontal y estructuras medio-temporales.

- Distribución anormal de neuronas con proteínas asociadas a microtúbulos MAP2, MAPS y neuronas con neurofilamentos no-fosforilados inmunoreactivos SM/32.

- Reducción del ácido polisálico embrionario y de moléculas de adhesión neuronal, PSA y NCAM.

- Anormalidades en la proteína asociada de crecimiento neuronal, GAP 43.

Como se comentó en secciones anteriores, durante la adolescencia, normalmente se verifica un reordenamiento sináptico cerebral, especialmente en regiones prefrontales, es factible que en los sujetos esquizofrénicos este reordenamiento, aunado a la vulnerabilidad de la organización cerebral alterada, contribuya de manera significativa a la eclosión del primer brote psicótico. Los cambios que se han identificado son (Feinberg, 1983; Keshavan et al., 1998):

- disminución de la densidad sináptica en la neuropila,

- disminución del volumen de la sustancia gris total,

- disminución del metabolismo (evaluado con tomografía por emisión de positrones, TEP) en corteza dorso-prefrontal,

- disminución de fosfomonoésteres ( evaluados por resonancia magnética funcional RMF) en corteza dorso-prefrontal,

- reducción de sueño delta

Existen evidencias de que en algunos síntomas de los trastornos esquizofrénicos la funcionalidad de algunas redes neurales, que normalmente intervienen en procesos mentales se encuentran desacoplados. El desacoplamiento funcional se refiere a la pérdida de la capacidad del trabajo cooperativo de los diferentes neurocircuitos, con hipofuncionalidad, hiperfunción compensatoria, automatismos funcionales y falta de sincronía neuronal.

### ***Factores Asociados a Síntomas Positivos***

Existen evidencias de que varios neurocircuitos se encuentran implicados en la generación de algunos de estos síntomas en el enfermo esquizofrénico. Con relación a esto, Liddle (1999) ha realizado estudios de correlación de síntomas con TEP en 30 pacientes esquizofrénicos con síntomas persistentes. Liddle ha agrupado a los síntomas positivos en 2 categorías: *distorsión de realidad* (que

incluye alucinaciones auditivo-verbales y delirios) y *desorganización* que incluye las alteraciones del curso del pensamiento, conductas bizarras y afecto inapropiado. Con relación a la categoría distorsión de realidad, ha reportado una correlación positiva entre el flujo sanguíneo cerebral y consumo de O<sub>2</sub> (rCBF) en la porción medial del lóbulo temporal izquierdo, incluyendo al giro parahipocámpico, el estriado ventral izquierdo y la corteza inferior y lateral prefrontal izquierda. En este orden de ideas, Silversweig et al (1995) reportaron un incremento en rCBF en el lóbulo temporal medial (hipocampo y giro parahipocámpico) y el estriado ventral, tálamo y corteza órbita/frontal en esquizofrénicos durante la presencia de alucinaciones auditivo-verbales. McGuire, Shan y Murray en 1993 realizaron 2 estudios en esquizofrénicos con alucinaciones auditivo-verbales y TEP, en el primero examinó a esquizofrénicos durante un episodio agudo con alucinaciones auditivo-verbales y encontró un incremento en el rCBF del lóbulo temporal izquierdo, área de Broca y el cíngulo anterior. En el otro estudio con esquizofrénicos con alucinaciones auditivo-verbales persistentes encontró menor activación del lóbulo temporal lateral. Estos hallazgos pueden interpretarse en el sentido de que el lóbulo temporal lateral se encuentra implicado en la automonitorización del lenguaje generado por el propio individuo. Con relación a la categoría de desorganización, en los estudios de Liddle (1999) se ha encontrado un patrón de correlación entre la severidad de éste y la actividad del cíngulo anterior y el tálamo y una correlación inversa con la corteza prefrontal ventrolateral y corteza parietal de asociación. Derivado de lo anterior, es factible pensar que subyacente al conjunto de síntomas positivos existan diferentes neurocircuitos implicados, enfatizando que el estriado-ventral se encuentra hiperactivo y este es un sitio preferencial de acción de los neurolépticos.

Por otra parte, existen evidencias neuroquímicas derivadas tanto de estudios psicofarmacológicos, como de estudios de psicosis experimentales (Kristal, et al., 1999) y de estudios de reto con psicoestimulantes en pacientes esquizofrénicos, que han implicado de manera incuestionable a varios neuroreguladores en la patogénesis de la esquizofrenia (serotonina, ácido glutámico, ácido gamma aminobutírico) y de manera especial, al sistema

dopaminérgico. La hipótesis dopaminérgica actual de la esquizofrenia fue desarrollada por Daniel Weinberger y Berman (1991), quienes postulan que la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas localizadas en la porción del área tegmental ventral del mesencéfalo, es responsable de los síntomas positivos; en cambio, la hipodopaminergia en las terminales en corteza prefrontal se sugiere que es responsable de los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad. En concordancia con Weinberger, O'Donnell y Grace (1999) han descrito anomalías funcionales (hiperdopaminergia) del núcleo accumbens en la génesis de síntomas positivos. Por otra parte, los subtipos receptoriales dopaminérgicos, más abundantes en las zonas que se encuentran involucradas con la patofisiología de síntomas positivos son los receptores D2, D3 y D4. A su vez, Barta, Pearlson y Powers (1990) han encontrado una correlación entre anomalías de la circunvolución temporal izquierda (disminución de volumen) y la severidad de alteraciones del pensamiento. Por su parte Yang, Seemans y Gorelova (1999) relacionaron las anomalías de desorganización del pensamiento con la hipodopaminergia en corteza dorso-prefrontal. Por otra parte, es factible que también existan otros neurotransmisores implicados en la patogénesis de estos síntomas.

### ***Factores Asociados A Síntomas Negativos***

Las alteraciones en áreas del sistema nervioso que se han correlacionado patogénicamente con la presencia de síntomas negativos son: ventriculomegalia lateral (Johnstone, (1986) y Crow, (1985), disminución del volumen de la corteza prefrontal y del complejo amígdala-hipocámpico (Lawrie,1998), hipometabolismo prefrontal evaluado al través de TEP( Buchsbaum y Haier, 1987 y; Weinberger y Berman, 1991). Liddle (1999) encontró que existía una correlación inversa entre el rCBF de la corteza dorso-lateral prefrontal y de la corteza parietal de asociación y la magnitud de los síntomas negativos.

Con relación a los aspectos neuroquímicos de los síntomas negativos existen evidencias que señalan que se encuentran varios neuroreguladores implicados (dopamina, ácido glutámico, ácido gama-aminobutírico y serotonina). Los hallazgos en torno a la participación de la dopamina (neurocircuito mesocortical)

derivan de estudios en animales de experimentación de Brozosky, Brown y Rosvold (1979), en la que la destrucción de las terminales dopaminérgicas en la corteza dorso-prefrontal altera el rendimiento en pruebas de respuesta retardada; asimismo Daniel (ver Mohaddam y Sesack, 1996 ) reportó que el bajo rendimiento en la prueba de Wisconsin en pacientes esquizofrénicos mejora con agonistas dopaminérgicos; la correlación funcional entre la hipodopaminergia de la corteza dorso-prefrontal y los síntomas negativos fue establecida por el Dr. Weinberger y Berman(1991).

### ***Factores Asociados a Síntomas Cognitivos***

Duncan y Owen (2000) realizaron una excelente revisión sobre las diversas partes de los lóbulos frontales que son activadas (evaluadas a través de tomografía por emisión de positrones, TEP), cuando son realizadas diversas funciones cognitivas, como atención selectiva, control ejecutivo, memoria de trabajo, memoria episódica, discriminación perceptiva y solución de problemas. En ella, los autores concluyen que tres amplias áreas de los lóbulos prefrontales muestran activación, independientemente del tipo de prueba utilizada, **la corteza dorsolateral medial, la corteza ventrolateral medial y la corteza dorsal anterior del cíngulo**, y que por lo tanto, una amplia red neural prefrontal es requerida para la solución de diversos problemas cognitivos. Dichas estructuras se han encontrado con alteraciones en los enfermos esquizofrénicos, tanto en evaluaciones histopatológicas (disminución de volumen o disminución de la neuropila), como a nivel funcional evaluadas a través de EEG (Takeuchi, 1992), TEP, RMF y a nivel neuroquímico (ver Bunney y Bunney, 2000). Los estudios han sido muy abundantes en la corteza prefrontal dorsolateral, donde de manera consistente, se han encontrado disminución de neuropila (Benes 2000), patrón de microconectividad alterada (Benes, 2000), o hipometabolismo en estudios de TEP cuando se realizan pruebas de Wisconsin en sujetos esquizofrénicos, (Weinberger y Berman 1991; Bunney y Bunney, 2000). También, la corteza del cíngulo ha mostrado anormalidades en los enfermos esquizofrénicos, con patrones citoaquiterctónicos y funcionales alterados (Benes, 2000). Además de los lóbulos prefrontales, otras estructuras que intervienen decisivamente en procesos



cognitivos, como el tálamo, los ganglios basales y el hipocampo, también se han encontrado con anormalidades en los pacientes esquizofrénicos.

En síntesis subyacente a las diferentes dimensiones sintomatológicas de la esquizofrenia interviene una amplia red neuronal distribuida en el SNC, con preponderancia de los circuitos prefrontales-estriado-pálido-talámico-corticales, lóbulos temporales, amígdala e hipocampo.

Una de las herramientas de investigación del funcionamiento cerebral lo constituye el EEG, el cual también ha sido aplicado en el estudio de la esquizofrenia, y a continuación expongo algunos de los hallazgos principales.

## **EEG Y ESQUIZOFRENIA**

### ***Análisis Visual del EEG***

Uno de los primeros estudios reportados en la literatura internacional sobre correlación del EEG y la esquizofrenia fue el de Pauline Davis en 1940 (para una revisión ver Tauscher et al 1995), quién describió el designado ritmo aserrado o dentado “choppy”, caracterizado por ser un ritmo rápido de baja amplitud del orden de los 25 a 50 Hz, que aparecía periódicamente en el ritmo de base del EEG. Posteriormente, Hill en 1952 en un estudio de EEG en 147 sujetos con esquizofrenia, encontró este ritmo “choppy” solamente en el 25% de los pacientes. Más adelante, en virtud de un mayor refinamiento de las técnicas de toma del EEG, se encontró que este ritmo, constituía un artefacto. En 1971, Penin al estudiar a 41 sujetos esquizofrénicos, describió lo que él llamó parenritmia, caracterizado por ser un ritmo periódico de ondas similares en su morfología y de aparición sincrónica y bilateral, que se interrumpía por algunos segundos, en la actividad básica de fondo. Ulrich y Otto en 1984, describieron en un estudio con 103 pacientes esquizofrénicos paranoides, un ritmo que describieron como Intermitente posterior derecho, este patrón estaba constituido por ondas lentas, que aparecían intermitentemente sobre todo en regiones posteriores, y que los autores creían que se trataba de un ritmo que reflejaba un defecto de la maduración cerebral. Kasper y Kick en 1987 encontraron en un estudio con 148

pacientes, que sólo en un 7% de los casos se presentaba la designada actividad “intermitente posterior derecha”. (Ver Tauscher et al 1995).

Una gran mayoría de los estudios, describieron en sujetos esquizofrénicos un EEG que designaron como hipernormal e hiperestable, señalando con esto un EEG con ritmo de base alfa con poca modulación y poco sensible a los cambios por estímulos visuales.

Resulta claro que los estudios de EEG y esquizofrenia con la utilización del análisis a través de la inspección visual aportó un avance en la investigación de las bases cerebrales de la esquizofrenia, sin embargo, las limitaciones técnicas, la subjetividad del interpretador, limitaron la confiabilidad de los hallazgos reportados en la literatura.

### **ANÁLISIS CUANTITATIVO DEL EEG Y LA ESQUIZOFRENIA**

A partir de las últimas décadas, se han reportado en la literatura internacional diferencias en el EEG de sujetos con trastornos esquizofrénicos, al compararlos con individuos normales. Sin embargo, el campo de la aplicación del EEG en la esquizofrenia, ha sido difícil en virtud de diversas variables intermitentes como:

La heterogeneidad del trastorno esquizofrénico

La medicación concomitante

La variabilidad inter-individual

Las modificaciones en las técnicas de registro y análisis.

No obstante esto, existe bastante consenso internacional de que el EEG de los sujetos esquizofrénicos puede ser diferenciado de sujetos normales con base a varias características cuantitativas (ver John et al 1994). Los cambios en el EEG de sujetos esquizofrénicos se han reportado y replicado, independientemente de la duración de la enfermedad (si se realiza el EEG en primeros brotes o en población de esquizofrénicos crónicos) y del tratamiento concomitante.

#### ***Banda Delta***

Uno de los hallazgos más reportados en la literatura internacional del EEG en la esquizofrenia, lo constituye el incremento de la potencia absoluta y relativa de delta en los sujetos esquizofrénicos en comparación con sujetos normales; algunos autores lo han encontrado de manera difusa (Elbert et al 1992; Locatelli et

al 1993; Matsuura et al 1994; John et al 1994). Otros, lo han reportado de manera localizada en regiones frontales (Gattaz et al 1992; Khan et al 1993; Morihisa, 1983; Rappelsberger, 1993, ver Tauscher et al), en la línea media (Karson et al, 1987) a nivel centro-parietal (Elbert et al 1992) y parieto-occipital derecho (Takeuchi et al, 1992). Con relación al significado que puede tener el incremento de la actividad delta en sujetos esquizofrénicos, encontramos que algunos reportes señalan que puede tratarse de un artefacto por movimientos oculares, sobre todo con relación a la presencia de ondas delta frontales (Gattaz et al, 1992); por otra parte, también pudieran ser debidas al efecto de los neurolépticos sobre el EEG (Matswra et al 1994; Koshino et al 1993); sin embargo, una gran cantidad de información científica disponible apunta a que este incremento en la ondadelta se correlaciona con el hipometabolismo frontal encontrado en sujetos esquizofrénicos a través de estudios de PET (Buchsbaum y Haier 1982; Gattaz et al 1992; Khan et al 1993; Morihisa, 1983; Sponheim et al 1994 y Takizawa et al 1994). Takeuchi (1992) por su parte, encuentra una correlación entre el grado de dilatación del tercer ventrículo y la banda delta. También se ha estudiado la relación que pudiera tener con algunos síntomas de la enfermedad, en relación a lo cual, Etevenon en 1974 reportó que es más frecuente encontrar esta asociación en la esquizofrenia desorganizada. Por otra parte, en el estudio de Rappelsberger (1994, ver Tauscher et al, 1995) se encuentra una asociación entre síntomas positivos (alucinatorio-delirantes) y predominio de la potencia absoluta y relativa de delta occipital.

### ***Banda Theta***

Al igual que lo que sucede con la onda delta, en la literatura internacional se reporta un incremento característico de ondas theta, ya sea difuso ( Sponheim et al 1994; Elbert et al 1992; Gerez y Tello; Jhon et al,1994; Koshino et al 1995; Locatelli et al 1993; y Omori et al 1995) o localizado en regiones frontales y medio frontales (Guich, 1989; Westphal, 1990, ver Tauscher et al 1995). Existen evidencias de que es posible encontrar en individuos con acentuados síntomas positivos, predominio de ondas theta1 y theta2, en regiones anteriores (Sponheim et al 1994). Por otra parte, es factible que este patrón de EEG, sea el resultado de

descargas hipocámpicas anormales periódicas (Shagass, 1991). Una de las hipótesis más plausible que correlaciona los hallazgos de abundantes ondas lentas y disminución del alfa1 y alfa2, en general en el síndrome esquizofrénico, implica una disfunción de los generadores talámicos del ritmo alfa, que como es conocido se localiza en el núcleo reticular talámico, el cual se encuentra bajo la influencia de sistemas colinérgicos que cambian su configuración de descarga. De esta forma, es factible que la disfunción colinérgica altere los generadores de alfa con oscilaciones de descarga a ondas theta (Omori et al 1995; Jin et al 1995; Wada Takizawa y Yamaguchy 1994).

### ***Banda Alfa***

De los hallazgos más replicados en la literatura internacional, lo constituye la disminución de la potencia absoluta y relativa de alfa, tanto lenta como rápida, en sujetos esquizofrénicos (Clementz et al 1994; Locatelli et al 1993; Omori et al, 1995 Koshino et al 1995; Jhon et al 1995; Saletu et al 1990) y la presencia de alfa1 en regiones frontales (Khan et al 1990; Jhon et al 1994). Como señalábamos, la causa de estas modificaciones es factible que se origine en una disfunción del filtro reticular-talámico.

Las modificaciones del ritmo alfa, posteriores a la administración de neurolépticos típicos, han sido un área de gran interés, ya que desde los primeros reportes de Bente en 1963 (ver Tauscher et al 1995) de que los sujetos esquizofrénicos sometidos a tratamiento con fenotiazinas, que presentaban en condiciones pre-tratamiento un ritmo alfa escaso, se podría augurar buena respuesta, si posterior al tratamiento el ritmo alfa porcentualmente incrementaba su amplitud a por lo menos 20  $\mu$ V (índice alfa). Schellenberg et al, en 1992, en sujetos esquizofrénicos con tratamiento de decanoato de haloperidol, reportó que después de la primera y segunda semana de tratamiento los sujetos que respondían al fármaco mostraban un incremento del ritmo alfa1 y alfa2, sobre todo en el hemisferio izquierdo. Dichos cambios en el EEG desaparecían a la tercera semana, pero mostraban buena correlación con los cambios en los puntajes del BPRS y la mejoría clínica. En concordancia con dichos reportes en la literatura nuestros hallazgos (Ramos et al, 2001) en sujetos esquizofrénicos que responden

a neurolépticos típicos en comparación con los que no responden, muestran una PA y PR mayor de alfa1 y alfa2.

#### *Banda Beta*

Se ha descrito mayor PA y PR de beta en sujetos esquizofrénicos que en sujetos controles (Morihiya et al, 1983; Karson et al 1987; Jhon et al 1994).

### **CORRELACION INTER E INTRAHEMISFÉRICA**

La correlación del EEG, puede definirse como la relación de fase de la actividad eléctrica cerebral en una frecuencia de dominio determinada, entre zonas homólogas de los hemisferios cerebrales (interhemisférica) y de diferentes zonas dentro del mismo hemisferio cerebral (intrahemisférica). El análisis de correlación o coherencia del EEG entre diferentes áreas corticales, ha sido empleado para investigar: asociación funcional, intercambio de información, coordinación temporal de la información, y el nivel de interacción entre diferentes áreas corticales (Shen Nadkarni y Zapulla 1999). Se acepta que el análisis de correlación del EEG, es un indicador de la conectividad funcional de áreas cortico-corticales (Leocani y Comi 1999). Ha sido descrito a su vez que el incremento en la correlación intra-hemisférica en ondas theta, se correlaciona con habilidades cognitivas (Anokhin Lutzenberger y Birbaumer 1999).

Algunos autores (ver Tauscher et al 1995) han descrito correlaciones intrahemisféricas más altas en bandas theta y alfa en sujetos esquizofrénicos en comparación con controles. Wada et al (1998), también encontró en pacientes esquizofrénicos vírgenes al tratamiento con neurolépticos, correlaciones más elevadas sobre todo en banda delta. Por su parte, Rappelsberger (ver Tauscher 1995) encontró correlaciones más bajas en sujetos esquizofrénicos. En su estudio, Tauscher (1998) reportó baja correlación intrahemisférica en delta, theta y alfa entre Fp1 y F7 y entre F3 y F7, en sujetos esquizofrénicos vírgenes al tratamiento con neurolépticos, lo cual interpretó como un reflejo de las alteraciones en el procesamiento informativo de la corteza dorso-prefrontal izquierda. En un estudio anterior Ramos et al (2001) encontraron mayor correlación interhemisférica en delta, alfa1 y alfa2 con ojos abiertos y; con ojos cerrados en theta2, alfa1 y alfa2

entre las derivaciones Fp1 y Fp2 en sujetos esquizofrénicos no refractarios al tratamiento en comparación con esquizofrénicos refractarios. En la correlación intrahemisférica los EZRT mostraron mayor coherencia entre Fp2 y F4 y menor entre F8 y T4.

### **ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA A TRATAMIENTO**

El concepto de esquizofrenia refractaria o resistente al tratamiento (EZRT), y por ende, de mala evolución y deteriorante, es conocido desde las primeras descripciones de la casuística de Kraepelin y Bleuler (Bleuler, 1911). Este autor afirmaba que de un 20 a un 30% de los enfermos presentan este carácter evolutivo. En este orden de ideas, en estas tres últimas décadas, cinco estudios de seguimiento del grado de recuperación y funcionamiento psicosocial de sujetos esquizofrénicos aportan información sobre la prevalencia e incidencia de este subtipo evolutivo. El estudio de Manfred Bleuler reportado en 1978 (ver Harding , Zubin y Strauss 1992) de la clínica Burghölzi en Zurich, quién estudió durante 23 años la cohorte de esquizofrénicos (208 pacientes), admitidos en la clínica Bürghölzi, durante 1942 y 1943. Los resultados señalan que sólo de un 53 a un 58% de los sujetos habían mejorado significativamente. El estudio de Huber (1979), realizado en Bonn, sobre 502 esquizofrénicos, seguidos durante 22 años, mostró mejoría significativa sólo en el 57% de los pacientes. En el estudio de Ciompi y Müller (1976) realizado en Lausanne en 289 esquizofrénicos, seguidos durante 37 años, se encontró mejoría en el 53% de la muestra Tsuang et al. (Iowa 500), estudiaron 186 pacientes esquizofrénicos durante 35 años, con resultados de mejoría significativa en el 46% de ellos. Y finalmente, el estudio de Harding et al, reportado en 1987, realizado en el hospital del estado de Vermont, con 118 pacientes esquizofrénicos seguidos durante 32 años, mostró la existencia de una recuperación entre 62 y 68% de los pacientes\_(Harding, Zubin y Strauss 1992).

Tomando en cuenta los resultados de los estudios precedentes, advertimos que cerca de un 20% a un 40% (Hewell, 1999) de los pacientes esquizofrénicos tienen una mala evolución, con presencia de refractariedad a los tratamientos y deterioro.

La precisión conceptualmente rigurosa de esquizofrenia resistente al tratamiento con neurolépticos, se debe a Kane et al (1988) quién señala los siguientes criterios fenomenológicos, psicopatológicos, cuantitativos y evolutivos:

- Esquizofrenia diagnosticada con el DSM III.
- Curso permanente de la enfermedad en los últimos 5 años.
- Sin cambio en la sintomatología durante todo este periodo.
- Al menos tres ensayos con neurolépticos diferentes con familias químicas de neurolépticos diferentes duración mínima del tratamiento de 6 semanas con una posología equivalente a 1 gramo de clorpromazina x 24 horas.
- - No reducción de los síntomas.
- Puntuación en la escala de apreciación clínica global igual o mayor de 4.
- Puntuación igual o mayor a 45 en la escala psiquiátrica breve (BPRS).
- Puntuación de 4 o más, al menos en 2 de los 4 reactivos siguientes: desorganización conceptual, desconfianza, comportamiento alucinatorio pensamiento extraño y poco habitual.

Otros criterios de neurolepto-resistencia son los de Wilson, emitidos en 1989, el cual la define señalando que: debe realizarse el diagnóstico con el DSM III, persistencia de síntomas psicóticos durante 2.5 años, con los siguientes criterios operativos:

- Puntajes en el BPRS de iguales o mayores de 45, con 3 o más de los siguientes reactivos de igual o mayor de 3: aislamiento, trastornos del pensamiento y alucinaciones, ideas delirantes, retardo psicomotor.
- Tres clases de neurolépticos usados durante los últimos años.
- De familia química diferente y a dosis equivalente a 1 gramo de clorpromazina, con duración mínima de 8 semanas (ver Brenner y Merlo, 1995).

Los criterios de Schüssler et al. 1988, la define como la ausencia de mejoría después de un tratamiento con neurolépticos durante 4 semanas. Con los

siguientes criterios operativos: puntajes de impresión clínica global de 3, reducción de la sintomatología no mayor del 5% (ver Brenner y Merlo, 1995).

Los criterios de Keefe et al (1991), la define como la ausencia de mejoría después de 6 semanas de tratamiento, a dosis de 40 mg de haloperidol diario; cambios menores al 20% en el BPRS, y en la escala de impresión clínica global un puntaje no mayor de 2 (ver Brenner y Merlo 1995).

Nuestro grupo de trabajo en concordancia con la apreciación del Dr. Brenner, ha insistido en la necesidad de realizar nuevos replanteamientos definitorios de la esquizofrenia refractaria a tratamientos, en donde se incluya una evaluación psicopatológica mas profunda, a través de la escala PANSS y la utilización de pruebas neuropsicológicas específicas para evaluar los procesos cognitivos y afectivos (Cerdán ,1999).

Brenner et al diseñaron una escala que mide la respuesta a neurolépticos, así como el grado de resistencia en los esquizofrénicos, a saber:

- *NIVEL 1: Remision Clínica:*

Se obtiene una respuesta rápida y substancial a la medicación neuroléptica, sin embargo, el paciente puede manifestar algunas tendencias anhedónicas y otros síntomas negativos. La impresión clínica global es normal, algunos de los reactivos que miden psicoticidad del BPRS, con puntuación igual ó menor que 2. El funcionamiento del sujeto es adecuado.

- *NIVEL 2: Remisión Parcial.*

Se obtiene una rápida reducción de los síntomas esquizofrénicos, con prevalencia de síntomas psicóticos residuales leves. La impresión clínica global igual a 2, ninguno de los reactivos de psicoticidad es mayor de 3. El paciente funciona con supervisión ocasional en áreas sociales y vocacionales.

- *NIVEL 3: Resistencia Leve.*

Existe una lenta reducción, e incompleta de síntomas, y persisten síntomas positivos y negativos residuales que afectan el funcionamiento social u ocupacional del enfermo y el paciente necesita ser supervisado ocasionalmente. Los puntajes en la escala de impresión clínica global son de 3. Se presenta



además, un sólo reactivo de psicoticidad del BPRS con puntuación igual o mayor a 5

- *NIVEL 4: Resistencia Moderada.*

Se presentan reducción en algunos síntomas, pero persisten varios que inciden adversamente en 4 o más áreas del funcionamiento que requieren que el individuo sea supervisado. En el BPRS se obtiene una puntuación de 45 en la versión de 18 reactivos.

- *NIVEL 5: Resistencia Severa.*

Existe una reducción de síntomas pero la prevalencia de otros síntomas afecta seis o más áreas del funcionamiento social e individual, que hacen que el paciente requiera frecuente supervisión. La impresión clínica global es igual a 5. Los puntajes en los reactivos de psicoticidad de 5 en al menos 3 de los reactivos, BPRS con puntajes totales de 50.

- *NIVEL 6: Severamente Refractario.*

No existe reducción de los síntomas, hay alta prevalencia de síntomas positivos y negativos; con trastornos de conducta, disruptivos y peligrosos. Todas las áreas de ajuste social se encuentran severamente alteradas y hacen que el sujeto requiera una supervisión constante. El CGI es igual a 7, al menos unos de los reactivos del BPRS es igual a 7; el puntaje total del BPRS es al menos de 50.

### **SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA**

Las evidencias actuales nos permiten señalar que existen dos formas evolutivas de refractariedad a los tratamientos, las formas tempranas, las cuáles se inician desde el advenimiento del primer brote de la enfermedad, y las formas tardías, las cuáles se desarrollan posteriormente a varios años de recaídas psicóticas después del primer brote de la enfermedad. Los autores. Lieberman, Alvir y Koreen (1996) aceptan, que las formas tempranas de neurolepto-resistencia, quizás tengan un componente etiopatogénico, subyacente a anomalías morfo-cerebrales severas ligadas al neurodesarrollo y las formas tardías vinculadas más a aspectos neurodegenerativos.

### **Factores Asociados y de Riesgo:**

Se han tratado de determinar posibles factores relacionados con la falta de respuesta a los tratamientos típicos, como:

- **Edad.** A medida que el inicio del primer brote psicótico es más precoz, más riesgo de neurolepto-resistencia. Jalenques (1996) señala que probablemente esto refleje que las formas precoces de advenimiento de la esquizofrenia presentan un mayor grado de patología morfo-cerebral subyacente.

- **Sexo.** Existe mayor riesgo en el sexo masculino, con relación al femenino. Este hecho probablemente se relacione con factores neuroprotectores en la mujer, derivados de la mayor concentración de estrógenos y ciertos neuroesteroides en el SNC.

- **Morfológico-Cerebrales.** Algunos estudios (Woods et al. 1990, Lieberman, Alvir y Koreen 1996; Davis et al., 1998; Garver et al. 1999), han encontrado que los esquizofrénicos con subtipo kraepeliniano o de mala respuesta a medicación, muestran incremento en los ventrículos laterales con el paso del tiempo, lo cual indicaría un proceso de neurodegeneración en este subgrupo de pacientes. En el estudio de Cerdán (1999), se encontró que los esquizofrénicos resistentes a tratamientos muestran menor área de lóbulos temporales izquierdo y derecho, cuando son comparados con esquizofrénicos no resistentes a tratamientos.

- **Genéticos.** En los estudios de Shaikh en 1996 ( ver Kerwin y Owen 1999), se encontró que los pacientes esquizofrénicos con genotipo Ser-Ser( Serina-Serina) en posición 9 de la proteína del receptor D3, que no responden a neurolépticos típicos tampoco responden a clozapina.

- **Neuroquímicos.** Se ha encontrado que los pacientes esquizofrénicos refractarios a los tratamientos, muestran niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias (Interleucina 6, receptor de interleucina 6 y bajos niveles de CC-10 proteína celular clara) (Maes et al., 2000). Pickar, Labarca y Doran (1989) han encontrado bajos niveles de ácido homovanílico (HVA) en estos pacientes.

- **Electrofisiológicos.** En un estudio previo de EEG, Ramos et al (2001), encontraron diferencias entre los esquizofrénicos resistentes y los no resistentes y los sujetos controles. Los esquizofrénicos refractarios a tratamiento, muestran una

menor potencia absoluta y relativa de ondas alfa2 y menor potencia absoluta y relativa de beta2 en las derivaciones F7, F8, C3, C4, T3 y T4. En lo relativo a la correlación interhemisférica los esquizofrénicos no resistentes muestran mayor correlación entre regiones frontales para ondas delta. En la correlación intrahemisférica, especialmente en el hemisferio derecho, un incremento de correlación entre Fp1 y F3 y entre Fp2 y F4 en los esquizofrénicos resistentes.

- **Farmacológicos.** Fallas en la respuesta a un tratamiento estándar con neuroléptico, demora en el inicio de la terapia con antipsicóticos, uso de fármacos concomitantes como anticolinérgicos, consumo de alcohol y tabaquismo, efectos extrapiramidales y no-adherencia al tratamiento.

- **Disfuncionalidad Familiar.**

- **Comorbilidad.** Trastornos esquizofrénicos en los que coexisten otras entidades psicopatológicas, como abuso de sustancias, epilepsia del lóbulo temporal, etc.

## **NEUROLEPTICOS ATIPICOS Y ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA A LOS TRATAMIENTOS**

La palabra neuroléptico fue acuñada por Delay y Denicker en Francia en 1954, etimológicamente deriva de las siguientes raíces griegas; λεπτος (delgado, atenuado) y la palabra νευρων (nervio), etimológicamente significaría un fármaco que atenúa o reduce la actividad nerviosa. Delay y Denicker, definieron al neuroléptico o antipsicótico, como aquel fármaco con propiedades antiagitantes y antiagresivas, eficaz para quitar alucinaciones y vivencias delirantes, capaz de inducir reacciones extrapiramidales tales como rigidez parkinsoniana, temblor, distonías, discinecias o acatíca, con una acción en estructuras subcorticales que permitían acciones antieméticas e hipotérmicas. Se ha podido determinar que las acciones de los neurolépticos típicos, a los cuáles alude la descripción de Delay, actúan sobre el sistema nigro-estriado, sistema mesolímbico, sistema tuberoinfundibular dopaminérgico y sus acciones son discretas sobre el sistema prefrontal dopaminérgico. Fundamentalmente, la acción de los neurolépticos típicos se realiza sobre el siguiente grupo de neurotransmisores: bloqueo

dopaminérgico de receptores D2, algunos presentan débiles efectos antihistamínicos de bloqueo de receptores H1 y bloqueo de receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  y bloqueo de receptores colinérgicos. Su acción sobre el sistema nigroestriado se establece rápidamente desde las primeras 48 horas de tratamiento y se ha podido correlacionar con estudios de marcaje de receptores y tomografía por emisión de positrones el grado de ocupación receptorial por antipsicóticos típicos en el estriado y su eficacia antipsicótica (ver List y Cleghorn, 1993). Se acepta que una ocupación superior al 75% correlaciona con la eficacia antipsicótica. La familia de los neurolépticos típicos está constituida por: las fenotiazinas (alifáticas, piperazínicas y piperidínicas), los tioxantenos, las butirofenonas y las amidas substituidas. Este grupo de fármacos continua siendo utilizado en la actualidad, sus principales desventajas se refieren al rubro de los efectos secundarios que inducen, su parcial efecto sobre los síntomas negativos y afectivos de la enfermedad esquizofrénica, su discreta actuación sobre los disturbios neurocognitivos y prácticamente su falta de eficacia en el grupo de esquizofrenias refractarias. Seeman y Ulpian (1983) y Carlsson (1988) (ver Lieberman, 1993) cuestionan los paradigmas definitorios de neuroléptico de Delay y Denicker, fundamentados en los mecanismos de acción y efectos fármaco-clínicos de la clozapina y desarrollaron los lineamientos para determinar el concepto de neuroléptico atípico, los cuáles incluyen:

- Eficacia en paradigmas estandarizados para neurolépticos: antagonismo dopaminérgico, de las estereotipias inducidas por agonistas dopaminérgicos, supresión o atenuación de respuestas condicionadas de evitación.

- No inducen catalepsia.

- No producen sobre-regulación de receptores D2 en regiones A9 y A10(tegmento mesencefálico).

- No inducen desarrollo de tolerancia por el incremento del recambio metabólico de dopamina y despolarización de neuronas A9 por el tratamiento crónico.

- Poseen eficacia antipsicótica.

- Marcada disminución de efectos extrapiramidales agudos y crónicos por su uso.
- Discreta elevación de los niveles de prolactina plasmática.
- Acción preferencial sobre sistema mesolímbico y mesocortical dopaminérgico.

### **Clozapina**

Hasta el momento, la clozapina ha resultado ser el neuroléptico atípico más estudiado para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, debido a que disminuye los síntomas positivos pero también los negativos y mejora la capacidad neurocognitiva y funcional, así como la calidad de vida de los pacientes. Además, presenta varias ventajas sobre los neurolépticos típicos, como son: un efecto terapéutico más rápido; no presenta efectos sobre el sistema extrapiramidal, por lo que los pacientes no desarrollan distonía, parkinson ni disquinesia tardía debido a su baja afinidad con receptores D1 y D2 en el estriado; se piensa que no produce el síndrome de malignidad neuroléptica (obnubilación de la conciencia, hipertermia, acinesia y rigidez severas y patología en análisis de laboratorio). El mecanismo de acción farmacológico es distinto al de los neurolépticos típicos. Tiene actividad anti-noradrenérgica y antimuscarínica, e incrementa los niveles séricos de prolactina por breves periodos. La administración aguda de clozapina no modifica la frecuencia de disparos de las fibras dopaminérgicas mesencefálicas en oposición al incremento que producen los neurolépticos típicos, por lo que no causa tolerancia.

Las interacciones más potentes de la clozapina son con los receptores (adrenérgicos) alfa-1, (serotoninérgicos) 5HT1a, b, c, 5HT2, muscarínicos 4, histamínicos H1 y con el receptor D4 a dopamina. Tienen una afinidad moderada con los receptores D1, D2, D3 y D5 (Tabla 2). Varios autores proponen que la acción sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia, obedece a las propiedades anti 5HT2 (revisiones de Ortega-Soto y Brunner, 1995) .

Se ha observado que la respuesta a clozapina es mejor entre los 3 y los 6 meses de tratamiento, y que pacientes que responden dentro de este lapso, obtuvieron una mejoría a los 12 meses (Meltzer, 1992; Lieberman et al., 1994).

Uno de los efectos de la clozapina es que causa somnolencia y esto se relaciona con una lentificación y otro tipo de anomalías en la actividad eléctrica cerebral y esto a su vez, predice una mejor respuesta al tratamiento (Treves y Neufeld, 1996; Freudenreich, Weiner y McEvoy, 1997).

Lieberman et al. (1994) encontraron que una proporción aproximada del 50% de los pacientes refractarios responde a este neuroléptico atípico y que la esquizofrenia paranoide y la presencia de síntomas extrapiramidales durante el tratamiento con neurolépticos típicos eran buenos predictores de la respuesta a la clozapina, mientras que un inicio temprano de la enfermedad y ser del sexo femenino, implicaban una pobre respuesta.

Ortega-Soto y Brunner (1995) consideran que la clozapina es una alternativa esperanzadora para el paciente resistente al tratamiento con neurolépticos convencionales y que además, está dando lugar a un replanteamiento de las hipótesis acerca del mecanismo de acción de los antipsicóticos y de la neurobiología del trastorno esquizofrénico. En los últimos años, se ha generado en la literatura internacional un gran número de evidencias científicas en las que se apoya la utilidad de la clozapina en la neurolepto-resistencia; sin embargo, presenta la desventaja de producir potencialmente agranulocitosis, lo cual requiere una fármaco-vigilancia estrecha del paciente que hace incómoda y peligrosa su prescripción.

A continuación, destacamos los aspectos farmacodinámicos recientes, es decir el perfil interactivo sobre diversos sistemas de neuro-recepción:

Tabla 2. Perfil farmacodinámico de la clozapina.

RECEPTOR	AFINIDAD	ACCIÓN
D2	BAJA	Antagonismo
D3	MODERADA	Antagonismo
D4	ALTA	Antagonismo
5HT2A	ALTA	Antagonismo
5HT2C	ALTA	Antagonismo
5HT6	ALTA	Antagonismo
5HT7	ALTA	Antagonismo
M4	ALTA	Antagonismo
$\alpha$ 1	ALTA	Antagonismo
H1	ALTA	Antagonismo

D = receptores de dopamina, 5HT = receptores de serotonina, M= receptores colinérgicos.  $\alpha$ =receptores adrenérgicos. H= receptores histaminérgicos. Los números al lado derecho indican el subtipo.

### **Quetiapina**

La quetiapina es un neuroléptico perteneciente a la familia de las dibenzozepinas. Su fórmula molecular es  $C_{22}H_{27}N_3O_4S_2$ . Su mecanismo de acción lo ejerce fundamentalmente a través del bloqueo (antagonismo) receptorial de D1, D2, 5HT1a, 5HT2 y en menor cuantía en receptores H1 y alfa1 y alfa2, sin que exista una acción sobre receptores muscarínicos y gabaérgicos. (Tabla 3). La quetiapina administrada por vía oral es bien absorbida por el tubo gastrointestinal; la absorción se establece de manera completa 1.5 horas después de su administración. La vida media es de 7 horas; su volumen de distribución es alto. Se une a las proteínas plasmáticas en un 83%. La quetiapina experimenta biotransformación a nivel hepático, experimentando los siguientes procesos: sulfoxidación, oxidación del alcohol terminal en el ácido caboxílico, hidroxilación del anillo dibenzotiazepínico, O desalquilación, etc. Dos metabolitos importantes los derivados ácido y sulfoxido del compuesto de origen son inactivos. Los metabolitos 7-hidroxi y 7-hidroxi-N-desalquilado presentan en estudios in vitro una acción superior a la quetiapina. La enzima hepática CYP3A4, es la principal enzima que interviene en la biotransformación de la quetiapina. Se

han reportado tres estudios sobre la eficacia antipsicótica de la quetiapina: el de Small et al (1997), y el de King, Link y Kowalczyk(1998). En ellos se demuestra, que la quetiapina es superior al placebo y tan eficaz como el haloperidol para la acción sobre síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Hacen falta estudios para dilucidar el papel de este fármaco sobre las alteraciones cognitivas esquizofrénicas y sobre pacientes refractarios.

Tabla 3. Perfil farmacodinámico de la quetiapina.

RECEPTOR	AFINIDAD	ACCIÓN
D2	BAJA	Antagonismo
D3	BAJA	Antagonismo
D4	BAJA	Antagonismo
5HT2A	MODERADA	Antagonismo
5HT2C	ALTA	Antagonismo
5HT6	ALTA	Antagonismo
5HT7	ALTA	Antagonismo
M4	BAJA	Antagonismo
$\alpha$ 1	MODERADA	Antagonismo
H1	ALTA	Antagonismo

D = receptores de dopamina. 5HT = receptores de serotonina, M= receptores colinérgicos.  $\alpha$ =receptores adrenérgicos. H= receptores histaminérgicos. Los números al lado derecho indican el subtipo.

### **Risperidona**

La risperidona es uno de los neurolépticos atípicos más estudiados. Su fórmula química empírica es C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, es un derivado de la familia de los benzisoxazoles, tiene un peso molecular de 410.49. La risperidona ejerce sus acciones antipsicóticas, fundamentalmente a través del bloqueo receptorial del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub> y, poderosamente antagoniza al receptor serotoninérgico 5HT<sub>2</sub>, presenta una acción débil sobre receptores histaminérgicos, gabaérgicos y noradrenérgicos (Tabla 4). Desde el punto de vista farmacocinético, se ha establecido que el medicamento se absorbe bien por el tubo gastrointestinal, obteniéndose un pico máximo de absorción plasmático a



la hora u hora y media de administrado. Su vida media biológica es de aproximadamente 24 hrs. El estado estable del medicamento se obtiene aproximadamente 1 semana después de la toma diaria del fármaco. En dosis de 1 hasta 8 mg se ha podido corroborar la eficacia antipsicótica de la risperidona, comparada contra placebo y haloperidol. Sus acciones se ejercen tanto sobre síntomas positivos como negativos y en estudios recientes se ha encontrado un efecto significativo sobre la memoria de trabajo. Existen algunos estudios que señalan que la risperidona puede ser útil en esquizofrenia resistente a los tratamientos( Wirshing et Al 1999).

Tabla 4. Perfil farmacodinámico de la risperidona.

RECEPTOR	AFINIDAD	ACCIÓN
D2	ALTA	Antagonismo
D3	ALTA	Antagonismo
D4	ALTA	Antagonismo
5HT2A	ALTA	Antagonismo
5HT2C	BAJA	Antagonismo
5HT6	BAJA	Antagonismo
5HT7	ALTA	Antagonismo
M4	BAJA	Antagonismo
$\alpha$ 1	ALTA	Antagonismo
H1	BAJA	Antagonismo

D = receptores de dopamina. 5HT = receptores de serotonina, M= receptores colinérgicos.  $\alpha$ =receptores adrenérgicos. H= receptores histaminérgicos. Los números al lado derecho indican el subtipo.

### **Olanzapina**

La olanzapina es un derivado tienobenzodiazepínico que muestra afinidad por diversos receptores de neurotransmisores. In vitro ejerce una actividad inhibitora significativa sobre los receptores D1, D2 y D4 de dopamina, 5HT2a y 5HT2c de serotonina, H1 de histamina, alfa1 adrenérgico y de bloqueo muscarínico M4 (Tabla 5). La olanzapina produce mínimos efectos secundarios extrapiramidales y mínimas elevaciones de prolactina plasmáticas. Después de una dosis de 2.5 a

12.2 mg, se puede obtener una concentración máxima de la olanzapina plasmática a las 5 horas. El volumen de distribución de la olanzapina es grande (entre 10.3 y 18 lt/ Kg). La vida media de eliminación de la olanzapina en sujetos jóvenes se ha determinado entre 27 y 38.6 horas. Las personas del sexo femenino y ancianas presentan tiempos de eliminación más prolongados. La biotransformación de la olanzapina se realiza a nivel hepático, utiliza el citocromo P450 y se han determinado cerca de 10 metabolitos producto de su biotransformación aparentemente sin actividad. Las tres principales vías de transformación son la N-glucuronización, la hidroxilación, la N-demetilación y la N-oxidación; el principal metabolito encontrado en orina y heces de sujetos voluntarios sanos es la olanzapina N-glucorónido.

Con relación a la eficacia terapéutica de la olanzapina, se ha visto que es más eficaz que el placebo y, por lo menos, tanto como el haloperidol según se ha demostrado en una serie de ensayos amplios, con asignación aleatoria y a doble ciego realizados en pacientes con esquizofrenia y psicosis afines. De hecho, se han evidenciado algunas diferencias significativas entre la olanzapina y el haloperidol en varios ensayos comparativos (Tollefson et al 1998). Las reducciones obtenidas con olanzapina en la puntuación total del BPRS tienden a ser dosis-dependientes. Las reducciones medias de las puntuaciones totales del BPRS se han reportado en un 16% a 39% en los pacientes tratados con 2.5 a 17.5 mg de olanzapina X 24 hrs; en 0.5% a 8% en los grupos placebo y aproximadamente, en 30% en los que recibieron 10 a 20 mg de haloperidol (Tollefson et al 1998). Se han observado diferencias significativas en la sintomatología, después de una o dos semanas de tratamiento entre olanzapina (7.5 mgs) y placebo, lo que indica que su efecto tiene inicio relativamente rápido. La olanzapina atenúa tanto los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia, produciendo mejores resultados en los últimos, que el haloperidol. En dos estudios comparativos, la olanzapina se asoció a reducciones significativamente mayores que el placebo en las subescalas positiva (del 23% a 33% vs 0% a 12%) y negativa (del 20% al 41% vs 3% a 6%) de la BPRS. Los datos acumulados procedentes de las fases de extensión de ensayos controlados y aleatorizados, demuestran que la

administración de 2.5 a 20 mg de olanzapina durante periodos de hasta 1 año, se ha asociado a una mayor probabilidad de mantenimiento de la respuesta (definida como la ausencia de reingreso por psicosis) que de placebo o de haloperidol (5 a 20 mg). Esto sugiere que, la olanzapina conserva su eficiencia a lo largo de estos periodos terapéuticos. Los datos preliminares también señalan que la olanzapina, puede mejorar la calidad de vida más que el haloperidol (Fulton y Goa, 1997). Existen resultados contradictorios de la utilidad de olanzapina en la esquizofrenia refractaria a tratamientos, así en el estudio de Conley et al (1998) comparando olanzapina con clorpromazina no encontró efectividad de olanzapina; por otra parte, los estudios de Ohaeri (2000) y Dursun et al (1999), Volavka et al (2002) muestran que olanzapina es eficaz en pacientes refractarios a tratamientos.

Tabla 5. Perfil farmacodinámico de la olanzapina.

<b>RECEPTOR</b>	<b>AFINIDAD</b>	<b>ACCIÓN</b>
D2	BAJA	Antagonismo
D3	MODERADA	Antagonismo
D4	ALTA	Antagonismo
5HT2A	ALTA	Antagonismo
5HT2C	ALTA	Antagonismo
5HT6	ALTA	Antagonismo
5HT7	BAJA	Antagonismo
M4	ALTA	Antagonismo
$\alpha$ 1	ALTA	Antagonismo
H1	MODERADA	Antagonismo

D = receptores de dopamina. 5HT = receptores de serotonina, M= receptores colinérgicos.  $\alpha$ =receptores adrenérgicos. H= receptores histaminérgicos. Los números al lado derecho indican el subtipo.

### ***EEG y respuesta a fármacos.***

Desde 1961 Borenstein y Dabbah y Schneider (ver Tauscher et al 1995), reportaron que la ausencia de modificaciones del EEG de sujetos esquizofrénicos, después de administrar neurolépticos, iba seguido habitualmente de una mala respuesta clínica. Bente en 1963 (ver Tauscher et al 1995) reportó que en los esquizofrénicos con manifestaciones alucinatorio-delirantes y una actividad de base de ritmo alfa escasa, que eran sometidos a tratamiento con fenotiazinas, presentaban una buena respuesta, si la amplitud del ritmo alfa se elevaba porcentualmente a por lo menos  $20 \mu\text{v}$  (índice alfa). Helmchen y Kúnkel en 1964 (ver Tauscher et al 1995) realizaron un estudio de 25 pacientes esquizofrénicos y encontraron una relación significativa. De acuerdo con Helmchen y Kúnkel la ausencia de cambios en el EEG de esquizofrénicos, sometidos a tratamiento con neurolépticos, reflejaría un cerebro rígido con baja capacidad integrativa. A partir de los años 80, con el análisis cuantitativo del EEG, Itill 1981 (ver Tauscher et al 1995) reporta que los sujetos esquizofrénicos que tenían mejoría clínica, mostraban en las primeras horas tras la administración de haloperidol, tiotixeno o flufenazina, un incremento en las bandas lentas y una disminución de ondas rápidas, a diferencia de los que no respondían, quienes mostraban una disminución de las bandas delta y theta y un incremento de las ondas alfa y beta; después de tres horas de la administración del neuroléptico. Varios estudios con un paradigma prueba-reprueba, para la evaluación de los efectos de los neurolépticos típicos sobre el EEG, han concluido que tras la administración de neurolépticos existe una reducción de ondas delta (Galderisi, 1980; Kemalia, 1984; Saito, 1978 y Saletu, 1986, citados por Kemali et al 1992). Czobor y Volavka (1993) reportan que en sujetos esquizofrénicos, el haloperidol produce un aumento de ondas theta y una disminución de ondas delta. En su estudio Schellenberg et al (1992) reporta que en sujetos esquizofrénicos, tras la administración de decanoato de haloperidol, después de la primera y segunda semanas muestran un incremento de alfa1 y alfa2, sobre todo en el hemisferio izquierdo. Dichos cambios desaparecen hacia la tercera y cuarta semanas. Sin

embargo, se muestra una buena correlación entre la disminución de los puntajes del BPRS y dichos cambios en el ritmo alfa.

Los neurolépticos atípicos han sido muy poco estudiados, sobre sus efectos en el EEG. La risperidona produce un incremento en las ondas beta en el EEG. Czobor y Volavka (1993) señalan que los esquizofrénicos que responden al fármaco muestran un incremento en el EEG de ondas beta; en cambio los que no responden no muestran dicho cambio. Han sido reportados en la literatura internacional varias modificaciones del EEG en pacientes sometidos a tratamiento con clozapina, así en el estudio de Sun-Ju-Chung et al (2002), en 55 pacientes esquizofrénicos, encontraron que clozapina induce modificaciones anormales del EEG en 62% de los pacientes, entre las más frecuentemente observadas están: Ondas lentas, complejos de espiga onda, y brotes frontales intermitentes de ondas delta; tres de la muestra de pacientes presentaron crisis convulsivas. No existen muchos reportes en la literatura sobre el efecto de olanzapina en el EEG. En el estudio de Schuld et al (2000) en el que se comparan los efectos de clozapina y la olanzapina, sobre el EEG de 9 pacientes esquizofrénicos, se reportó que ambos fármacos inducen una mayor cantidad de ondas lentas en el EEG, y que la diferencia fundamental estriba en que clozapina induce cambios epileptiformes en el EEG. En uno de los estudios más recientes el de Centorrino et al (2002), se evaluó el efecto de antipsicóticos típicos y atípicos en una amplia población de pacientes hospitalizados (sin controlar la categoría diagnóstica). Estos estudios han utilizado la inspección visual del EEG, no han evaluado la PA y PR, ni mucho menos los cambios en la correlación intra e interhemisférica. Por lo tanto, es importante el profundizar en los cambios inducidos por la olanzapina en la organización funcional cerebral, evaluada al través del EEG.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esquizofrenia refractaria a tratamientos o neurolepto-resistente, se presenta aproximadamente en un tercio de la población de sujetos esquizofrénicos (Bleuler, 1911; Lieberman, Alvir y Koreen 1996). Esta forma de esquizofrenia origina un alto grado de discapacidad, por la persistencia de síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos; aunado a la presencia de altos costos económicos, para los familiares de los pacientes y las instituciones del sector salud. Se conoce que existen dos formas básicas de desarrollo de neurolepto-resistencia, una temprana (presente desde el primer brote psicótico de la enfermedad) y otra tardía, la cual se presenta con el paso de los años de la enfermedad (subsiguiente a varias recaídas psicóticas).. Lieberman ,Alvir y Koreen (1996) presuponen que las formas tempranas tienen un origen fundamentalmente neurodisgenésico, mientras que las formas tardías, neurodegenerativo.

Existen evidencias de que en estos pacientes hay una disminución del volumen cerebral (Cerdán,1999; Lieberman, Alvir y Koreen1996), con acentuamiento en regiones fronto-temporales, hallazgos que podrían asociarse con una disminución de la capacidad neuroplástica cerebral y muestran además una organización cerebral distinta, tanto en reposo como en la actividad provocada por la estimulación visual (Ramos et al., 2001<sup>a</sup> y 2001<sup>b</sup>).

Por otra parte, el tratamiento de este subtipo de esquizofrenia fue muy desalentador, hasta que en 1987, el Dr. Kane et al publica los resultados de la acción benéfica de la clozapina (un neuroléptico atípico) en este subtipo de enfermedad. Desde entonces, se han realizado varios estudios comparando clozapina con otros neurolépticos en el tratamiento de esta forma de esquizofrenia.

Existen evidencias de que sólo de un 30 a un 60% de los pacientes refractarios responden a la clozapina. De los neurolépticos atípicos existentes, la Olanzapina presenta la mayor similitud con la clozapina, ya que desde el punto de vista estructural, ambas son derivadas del núcleo dibenzodiazepínico, pero lo más importante, es que su perfil de interacción receptorial es muy parecido a la

clozapina, sin el inconveniente de producir agranulocitosis; por este motivo en el presente estudio elegimos a olanzapina como el neuroléptico atípico para EZRT; además de que existen reportes en la literatura de que la olanzapina puede ser efectiva en la neurolepto-resistencia (Dursun et al 1999; Ohaeri, 2000, Volavka et al 2002). De esta manera las preguntas que guiaron la presente investigación fueron:

¿En realidad es efectiva la olanzapina en el tratamiento de síntomas positivos, negativos y afectivos en pacientes esquizofrénicos refractarios?

¿Qué cambios en la organización funcional del cerebro, medido a través del EEG, produce la olanzapina?

¿Existe alguna relación entre anormalidades morfológico-cerebrales y la respuesta a olanzapina?

El avanzar en la identificación de posibles factores asociados a una buena respuesta al tratamiento con olanzapina, ayudará a comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de la esquizofrenia refractaria y a realizar un pronóstico de la respuesta a la misma.

### ***Objetivo general***

El objetivo del proyecto fue determinar la efectividad de la respuesta a la olanzapina en pacientes esquizofrénicos que no responden al tratamiento con neurolepticos típicos e identificar los cambios generados en la actividad eléctrica cerebral (EEG), así como la posible asociación entre los cambios psicopatológicos y las alteraciones anatómicas en lóbulos temporales.

### ***Objetivos específicos***

1 ) Evaluar los efectos del tratamiento con un neuroleptico atípico, la olanzapina, en esquizofrénicos que no responden a los neurolepticos típicos, sobre:

Las características psicopatológicas de los enfermos.

Las características electroencefalográficas durante el estado de reposo.

2) Estudiar con mayor precisión las anormalidades morfológico/cerebrales, mediante resonancia magnética nuclear en los pacientes esquizofrénicos y explorar una posible relación con la respuesta a olanzapina.

### ***Hipótesis específicas***

La olanzapina producirá mejoría en la sintomatología positiva, negativa y afectiva igual o mayor a un 30%, en más del 30% de los sujetos.

La olanzapina producirá mayor potencia absoluta y relativa de ondas alfa1 y menor potencia absoluta y relativa de actividad delta y beta.

Los pacientes con mayor área de lóbulos temporales tendrán mejor respuesta a la olanzapina.



## METODOLOGIA

### **Sujetos**

La muestra constó de 14 pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento con neurolépticos típicos. Fueron seleccionados de una población del Centro Comunitario de Salud Mental No.1 del IMSS Jalisco. Debido a que no existen normas disponibles para la RMN (Resonancia Magnética Nuclear) se tomaron las RMN en un grupo control (14 sujetos, a los cuáles se les realizó RMN), apareados por edad y escolaridad, del sexo masculino.

Los pacientes fueron diagnosticados como esquizofrénicos sobre la base de los criterios internacionales vigentes, DSM-IV y CIE10 y la cualidad de esquizofrenia resistente de acuerdo a Keefe et al. (1991) y la escala de Brenner y Merlo (1995) que incluye los siguientes criterios:

- a) Ausencia de mejoría después de 6 semanas de tratamiento.
- b) Dosis proporcionada al paciente de hasta 40 mg, o mayor de haloperidol por 24 hrs.
- c) Cambios menores del 20% en la escala psiquiátrica breve (BPRS).
- d) Impresión clínica global mínimo de dos.

Los pacientes fueron diagnosticados por 2 psiquiatras diferentes, los mismos que aplicaron las escalas (BPRS, PANSS y DiMacio). Se realizó un índice de confiabilidad para evaluar los resultados de las escalas en ambos psiquiatras. Se obtuvieron los siguientes datos de la historia clínica de los pacientes: edad, edad de inicio del padecimiento, características heredo-familiares, antecedentes pre, peri y post-natales, antecedentes personales de patologías del Sistema Nervioso, y el nivel de estrés psicosocial familiar.

En el grupo se controlaron las variables de género (masculino), lateralidad (diestro) y escolaridad (mínimo de 9 años).

Fueron excluidos de la muestra aquéllos pacientes no adherentes al tratamiento, con familias disfuncionales y con otro tipo de padecimiento psiquiátrico o neurológico agregado.

## PROCEDIMIENTO

### ***Farmacoterapia***

Los pacientes estuvieron tomando alguno de los siguientes neurolépticos típicos, haloperidol, trifluoperazina y decanoato de flufenazina y un antiparkinsoniano biperiden, en la condición previa al tratamiento con olanzapina.

Se realizó para el caso de los pacientes que tomaban haloperidol o trifluoperazina un período de lavado de 1 semana previa a la toma de olanzapina; para el caso de los sujetos que se encontraban recibiendo flufenazina el lavado se realizó 1 mes previo al inicio de la medicación, ya que la flufenazina es un medicamento de acción prolongada.

### ***Cronograma De Tratamiento:***

- Evaluación basal: aplicación de escalas psicopatológicas, BPRS, PANSS y Di Mascio; EEG en reposo aún con tratamiento de neurolépticos típicos.
- 1 semana de lavado de neurolépticos (sin medicación).
- Al término del lavado con neurolépticos típicos, inicia tratamiento con olanzapina 10 mg , durante 4 semanas (al término de cada semana, se les aplicó BPRS, PANSS y Di mascio).
- Las siguientes 4 semanas se elevó la dosis de olanzapina a 20 mg diarios (al término de la cada semana se les aplicaron escalas psicopatológicas , y en la 8ava semana EEG en reposo y RMN de cráneo).

Se tomó como una respuesta adecuada a la olanzapina una disminución por lo menos del 30% en el puntaje total del BPRS y escala de síntomas positivos y negativos del PANSS al término de las 8 semanas de tratamiento.

## ***Resonancia Magnética Nuclear***

Se tomaron los estudios de resonancia magnética nuclear (RMN), con un aparato marca Siemens de 0.5 Teslas, se realizaron 18 cortes axiales, 18 cortes coronales y 18 cortes sagitales, de 3 mm de diámetro, del encéfalo, en T1 y T2.

Para el análisis se utilizaron cortes coronales con los siguientes límites:

Los cortes tomados en consideración para el análisis se iniciaron en los cuerpos mamilares, se tomó como referencia un corte sagital, como es descrito por Jacobsen (1998). Los cortes terminaron donde aparece el fórnix cruzando los ventrículos laterales, tal como recomiendan Hirayasu et al. (1998).

Se obtuvieron las siguientes mediciones: para el lóbulo temporal se trazó una línea imaginaria que iba desde la parte más lateral de la cisterna basal, por arriba del complejo amígdala-hipocámpico, teniendo como límite superior la Cisura de Silvio (Bryant, et al., 1999; Jacobsen, et al., 1998).

Giro temporal superior: se trazó una línea imaginaria que iba desde la parte más lateral de la cisterna basal, hasta la parte más lateral de la cisura temporal superior.

Giro temporal medial: se trazó una línea imaginaria que iba desde la parte más lateral de la cisura temporal superior, hasta la parte más lateral de la cisura temporal medial.

Giro temporal inferior: se trazó una línea imaginaria que iba desde la parte más lateral de la cisura temporal medial, hasta la parte más lateral de la cisura temporal inferior. En ocasiones, este giro se dividía en dos o tres giros, se marcaron un máximo de dos giros.

Amígdala: a partir del corte en donde aparecen los cuerpos mamilares (referencia en corte sagital) se midió la estructura redonda (2 a 3 cortes).

Hipocampo: la medición se inició en la parte más anterior del hipocampo (estructura en forma de camarón, 2 a 3 cortes) y se terminó en el último corte donde aparece el fórnix cruzando los ventrículos laterales.

Las mediciones de área se realizaron a través del programa AUTOCAD, delimitando los bordes de las estructuras de interés y se delimitaron las áreas empleando el sistema métrico decimal. Cada medición se hizo en dos ocasiones,

con la finalidad de extraer un promedio para tener mayor confiabilidad. En el caso de que hubiera más de un corte por estructura los valores de los mismos se promediaron.

Para cada estructura se consideraron dos parámetros, el valor absoluto en y el valor proporcional considerando el área de la estructura en relación con el área del hemisferio correspondiente.

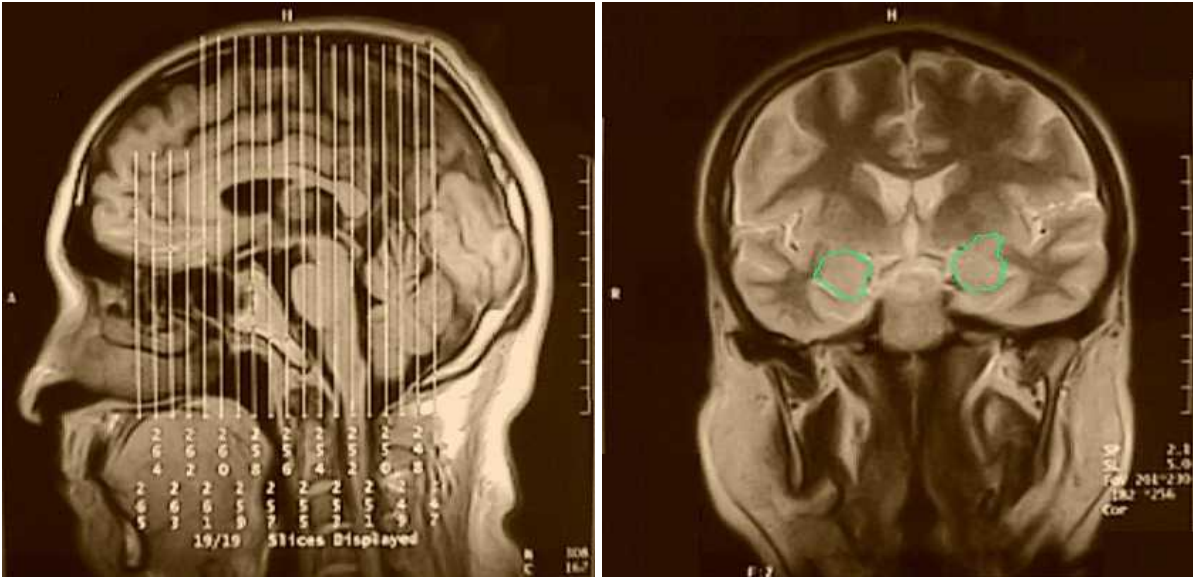


Figura 1: Muestra 2 imágenes de RMN una en corte sagital que muestra los patrones de referencia para localización de estructuras cerebrales, y la otra imagen en corte coronal donde se delimita el área amígdala-hipocampo.

### ***Registros Electroencefalográficos.***

Se registró la actividad electroencefalográfica espontánea (EEG) en las derivaciones Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, O1 y O2, referidas a orejas cortocircuitadas, de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 de colocación de electrodos. Además, se registraron los movimientos oculares para control de artefactos. Para ello, se utilizó un polígrafo Grass (8 Plus de 16 canales), con filtros de 0.3 a 35 Hz. Las señales fueron capturadas a una frecuencia de muestreo de 256 Hz, a través de un convertidor analógico/digital y analizadas en una computadora tipo PC Pentium.

Se registró a los pacientes en dos sesiones: pre y post-tratamiento con olanzapina, en reposo con ojos abiertos y cerrados (1.5 min). Se analizaron 50 segmentos libres de artefactos de 1 segundo de duración.

Se llevó a cabo un análisis de la Transformada Rápida de Fourier para obtener los valores de potencia absoluta y relativa para cada banda que conforma el EEG entre 0.5 y 35 Hz, delta (0.3 a 3.5 Hz) theta1( 4 a 5.5 Hz), theta2 (6 a 7.5 Hz), alfa1(8 a 9.5Hz), alfa2 (10 a 12.5Hz), beta1(13 a 17.5 Hz) y beta2 (18 a 25Hz). Además, se obtuvieron los índices de correlación inter (Fp1-Fp2, F3-F4, F7-F8, C3-C4, T3-T4, P3-P4 y O1-O2) e intrahemisféricos (entre las señales en el tiempo de las diferentes áreas dentro de cada uno de los hemisferios) para cada banda.

### ***Análisis Estadístico***

#### *Escalas Psicopatológicas*

Se utilizó la prueba estadística no paramétrica para grupos correlacionados de Wilcoxon con los puntajes de las escalas (BPRS, PANSS y DiMascio) para evaluar las diferencias entre las sesiones pre- y post-tratamiento.

#### *Resonancia Magnética Nuclear*

Se llevó a cabo análisis de varianza (parcelas) de 2 factores grupos x hemisferios, para cada uno de los parámetros evaluados.

#### *EEG*

Los valores de potencia absoluta, potencia relativa y correlación inter e intrahemisférica fueron normalizados para su análisis (John, 1987).

Se realizaron ANDEVAs de medidas repetidas de 3 factores (sesiones X derivaciones X hemisferio) para la potencia absoluta y la potencia relativa de cada banda; y se realizaron de 2 factores para la correlación íter (sesiones X derivaciones) e intrahemisférica (sesiones X hemisferios).

#### *Correlación entre variables*

Se llevó a cabo un análisis de correlación de Pearson entre los puntajes diferencia (pre menos post-tratamiento) de las escalas psicopatológicas y el área del lóbulo temporal inferior, medio y superior y del complejo amígdala-hipocampo anterior y posterior.

## RESULTADOS

### ***Características Sociodemográficas***

En la tabla 6 se presentan las características del grupo de catorce esquizofrénicos refractarios (EZRT). No existieron diferencias entre el grupo de buena respuesta a olanzapina (8) y el de débil respuesta (6) en los parámetros aludidos.

Tabla 6. Características de la muestra en edad, antecedentes heredo-familiares (AHF), número de años de padecer la enfermedad, de presentar resistencia y la diferencia entre los dos últimos.

<b>Sujeto</b>	<b>Edad</b>	<b>AHF</b>	<b>Tiempo de enfermedad</b>	<b>Años de resistencia</b>	<b>Diferencia</b>
<b>CVJ</b>	<b>40</b>	<b>+</b>	<b>25</b>	<b>6</b>	<b>21</b>
<b>DTS</b>	<b>26</b>	<b>-</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
<b>FCJ</b>	<b>23</b>	<b>-</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
<b>GMJ</b>	<b>36</b>	<b>+</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>5</b>
<b>GPB</b>	<b>20</b>	<b>--</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>GPJ</b>	<b>42</b>	<b>-</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>9</b>
<b>GVG</b>	<b>40</b>	<b>-</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>GAA</b>	<b>41</b>	<b>-</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>LMG</b>	<b>31</b>	<b>-</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>11</b>
<b>LBE</b>	<b>40</b>	<b>+</b>	<b>23</b>	<b>4</b>	<b>19</b>
<b>RBH</b>	<b>27</b>	<b>--</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>VF</b>	<b>33</b>	<b>+</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>13</b>
<b>VGG</b>	<b>21</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>WA</b>	<b>21</b>	<b>+</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Promedio</b>	<b>31.5</b>		<b>10.92</b>	<b>3.78</b>	<b>7.35</b>
<b>DE</b>	<b>8.39</b>		<b>7.47</b>	<b>2.86</b>	<b>6.78</b>

## RESULTADOS DE PSICOPATOLOGÍA

A continuación se describirán las diferencias encontradas en la psicopatología de los pacientes tanto en la muestra completa como realizando una división entre los que respondieron o no al tratamiento con olanzapina.

En lo relativo a la BPRS (Escala Psiquiátrica Breve), se encontraron diferencias significativas de la condición PRE a POST en los pacientes EZRT ( $p=0.008$ ), con una reducción del 49%. (Fig. 2).

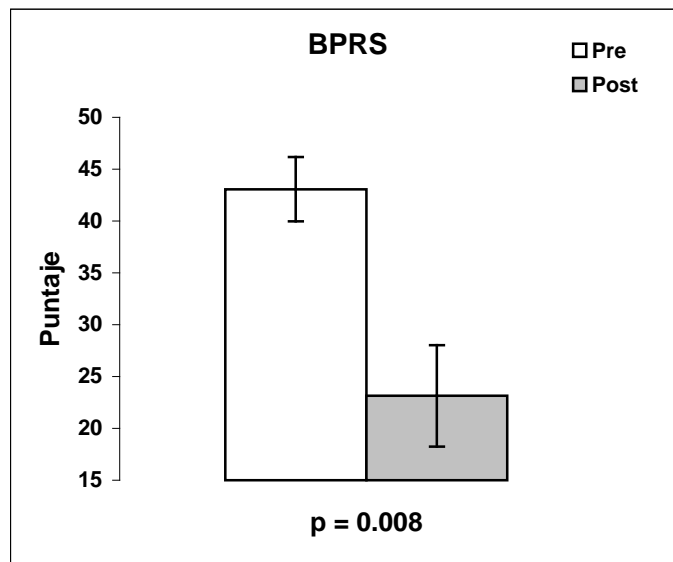


Figura 2. Media y doble error estándar de los puntajes del BPRS en las condiciones pre y post-tratamiento con olanzapina en 14 esquizofrénicos refractarios a tratamiento.

En lo relativo a los resultados obtenidos en la escala de síntomas positivos (PANSS+) se observaron diferencias significativas PRE /POST ( $p= 0.008$ ), con una reducción de los puntajes del 33% (Figura 3). El grupo de pacientes con buena respuesta ( $n= 8$ ) presentó una reducción en los puntajes de 45%, en cambio el grupo de débil respuesta ( $n= 6$ ) sólo presentó una reducción de 18.2 % (Fig. 4). El análisis por reactivo mostró que en todos los puntajes hubo diferencias significativas PRE/POST. Por otra parte, la reducción significativa en los síntomas positivos alcanzada en la octava semana de tratamiento ya fue aparente desde la sexta semana (Fig. 5).

Los síntomas que mostraron un mayor porcentaje de reducción fueron: hostilidad (46%), excitación (40%), conducta alucinatoria (35%), suspicacia y grandiosidad (32%). Las diferencias en la reducción de reactivos del PANSS + entre EZRT de buena respuesta y de débil respuesta pueden observarse en la figura 4 y 8. En las figuras 6, 7 y 8 se muestran los resultados PRE/POST en el PANSS+, de EZRT con buena respuesta y débil respuesta.

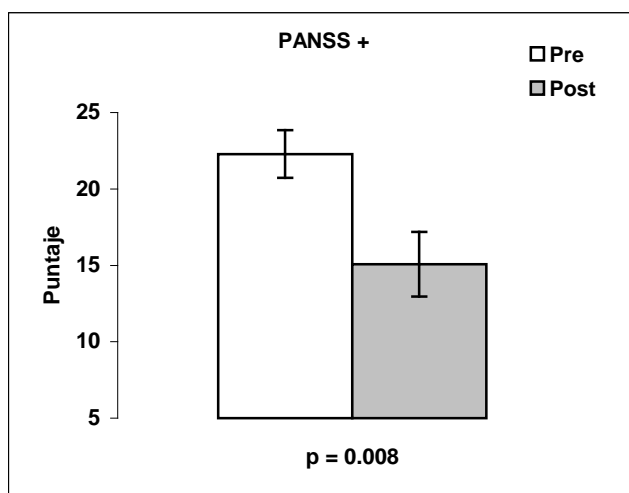


Figura 3. Media y doble error estándar de los puntajes promedio de síntomas positivos (PANSS+) en 14 esquizofrénicos refractarios al tratamiento, en las condiciones pre y post-tratamiento con olanzapina.

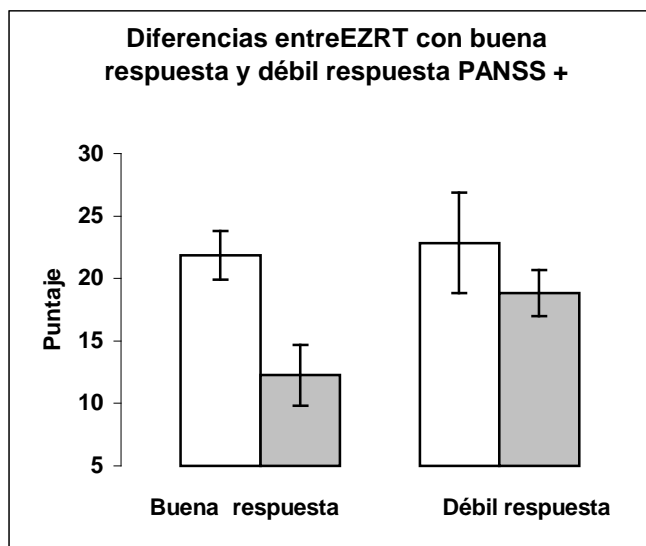


Figura 4. Media y doble error estándar de los puntajes promedio de síntomas positivos (PANSS+) en esquizofrénicos refractarios que tuvieron buena respuesta (n=8) y débil respuesta (n=6) al tratamiento con olanzapina en las condiciones pre y post/tratamiento.



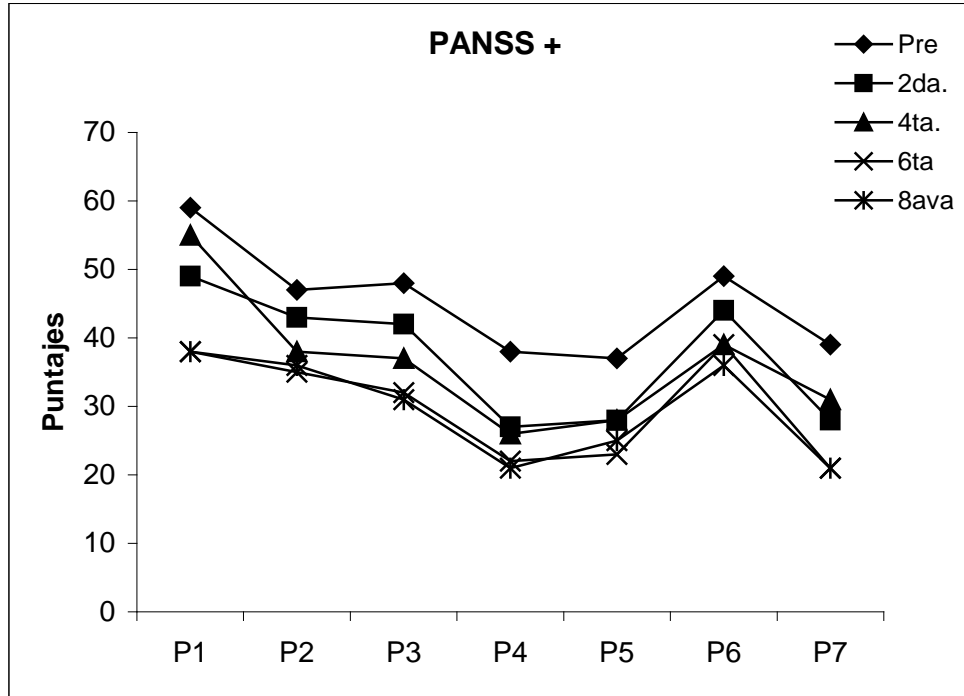


Figura 5. Cambio en el perfil de síntomas positivos del PANSS+ a lo largo del tratamiento (P1= delirios, P2= desorganización conceptual, P3= conducta alucinatoria, P4= excitación, P5= grandiosidad, P6= suspicacia y P7= hostilidad) en 14 esquizofrénicos refractarios a tratamiento.

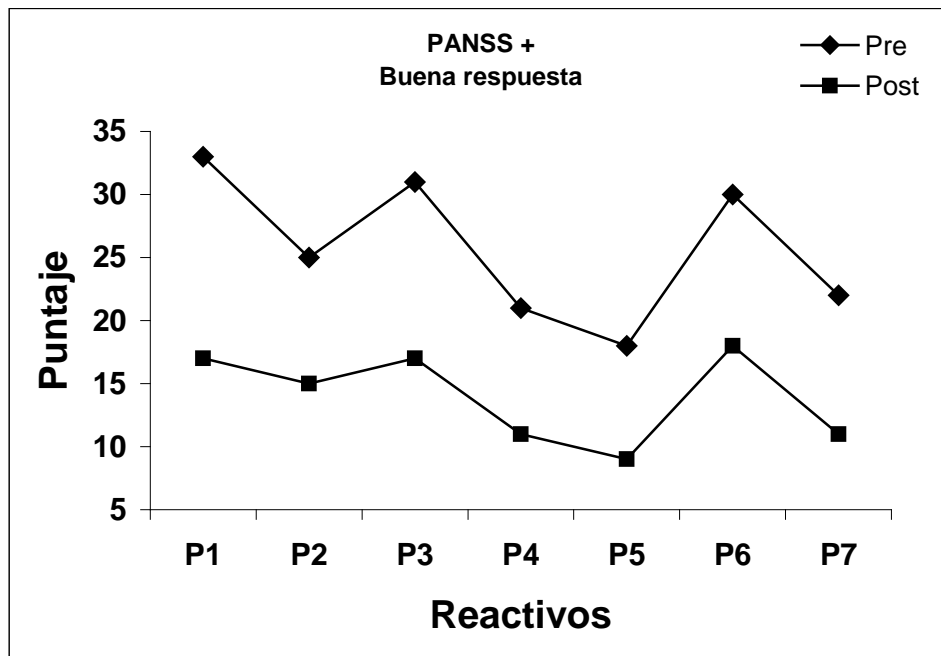


Figura 6. Puntajes por reactivo (P1= delirios, P2= desorganización conceptual, P3= conducta alucinatoria; P4= excitación, P5= grandiosidad, P6= suspicacia y P7= hostilidad) en 8 esquizofrénicos refractarios a tratamiento con buena respuesta a olanzapina en las condiciones pre y post-tratamiento.

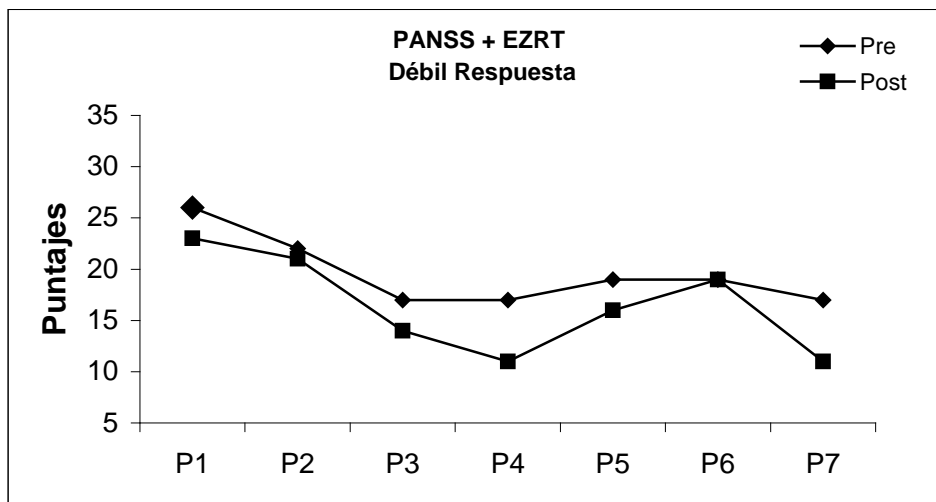


Figura 7. Puntajes por reactivo (P1= delirios, P2= desorganización conceptual, P3= conducta alucinatoria; P4= excitación, P5= grandiosidad, P6= suspicacia y P7= hostilidad) en 6 esquizofrénicos refractarios a tratamiento, con débil respuesta a olanzapina en las condiciones Pre y post-tratamiento.

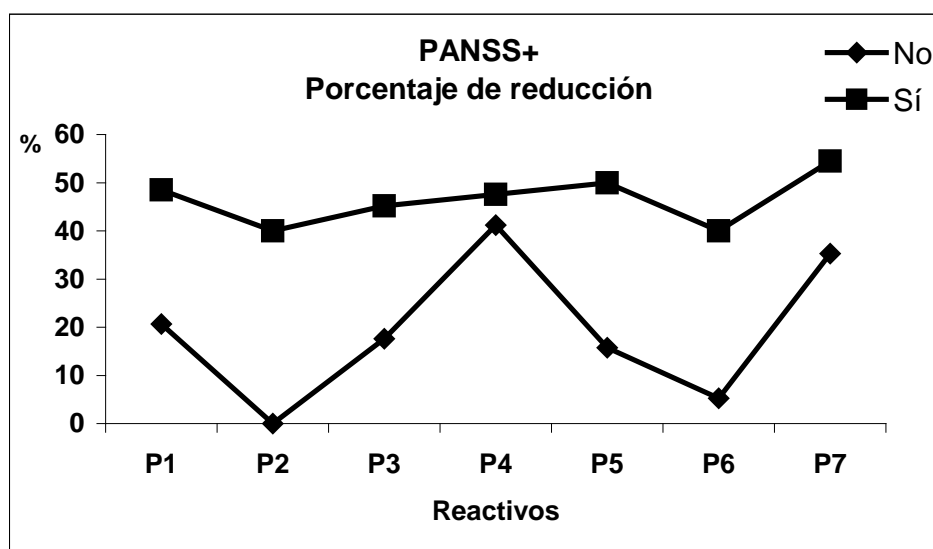


Figura 8. Porcentaje de reducción de los síntomas positivos del PANSS (P1= delirios, P2= desorganización conceptual, P3= conducta alucinatoria; P4= excitación, P5= grandiosidad, P6= suspicacia y P7= hostilidad), de EZRT, buena respuesta (n=8), débil respuesta (n=6), a la octava semana de tratamiento con olanzapina.

Con relación a la subescala de síntomas negativos del PANSS, también se obtuvieron diferencias significativas PRE/POST ( $p= 0.01$ ), con una reducción de los puntajes del orden del 26% (fig. 9). El grupo con buena respuesta ( $n= 8$ ) obtuvo una reducción de 35%, en cambio el grupo con débil respuesta ( $n= 6$ ) obtuvo una reducción de 18% (fig. 10).

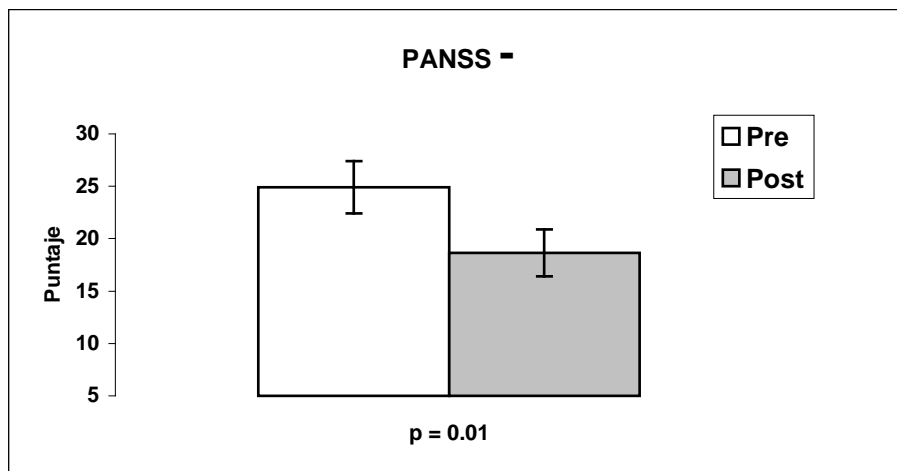


Figura 9. Media y doble error estándar de los puntajes de síntomas negativos (PANSS-), en las condiciones pre y post-tratamiento con olanzapina en 14 esquizofrénicos refractarios a tratamiento.

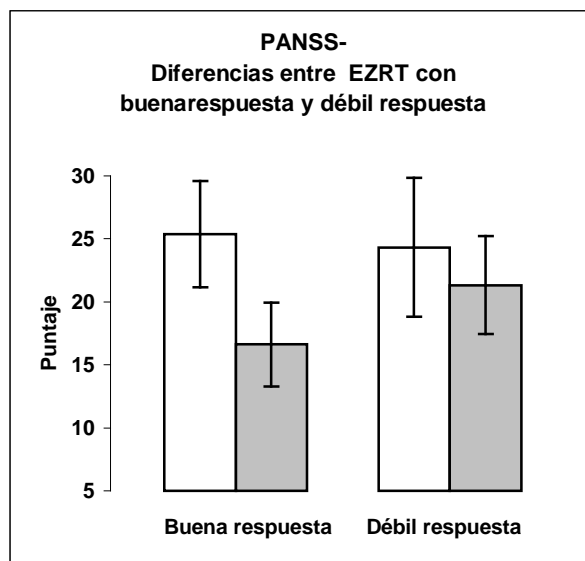


Figura 10. Media y desviación estándar de los puntajes de síntomas negativos (PANSS-) en esquizofrénicos refractarios a tratamiento con buena respuesta (n= 8) y débil respuesta (n= 6) en las condiciones pre y post/tratamiento con olanzapina.

Por otra parte, todos los reactivos mostraron diferencias significativas PRE/POST; la variación de los puntajes de los reactivos, fue más evidente entre la 4ta. 6ta. y 8ava. semanas de tratamiento (fig. 11). 14).

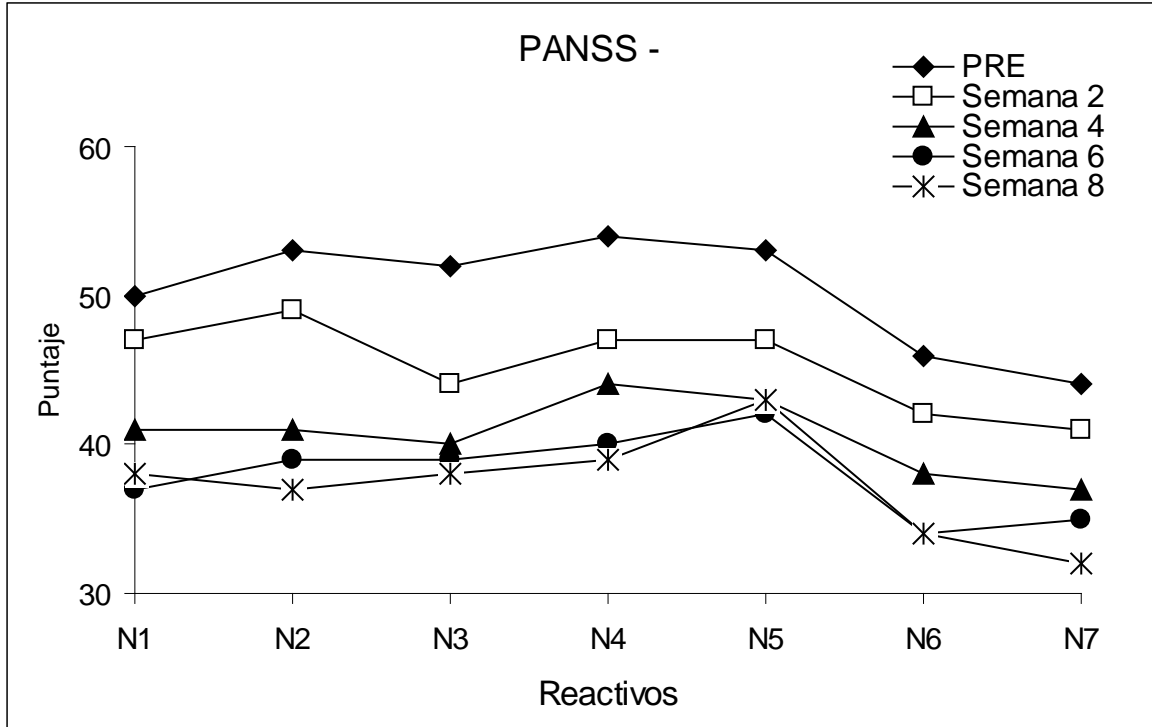


Figura 11. Perfil de síntomas negativos (PANSS-) a lo largo del tratamiento (N1= afecto adormecido N2= retirada emocional, N3= empatía limitada, N4= retirada social apático pasiva, N5= dificultades en el pensamiento abstracto, N6= dificultades para la conversación fluida y N7= pensamiento estereotipado) en 14 esquizofrénicos refractarios a tratamiento, en las condiciones pre-tratamiento y a la 2da, 4ta, 6ta y 8ava semanas de tratamiento con olanzapina.

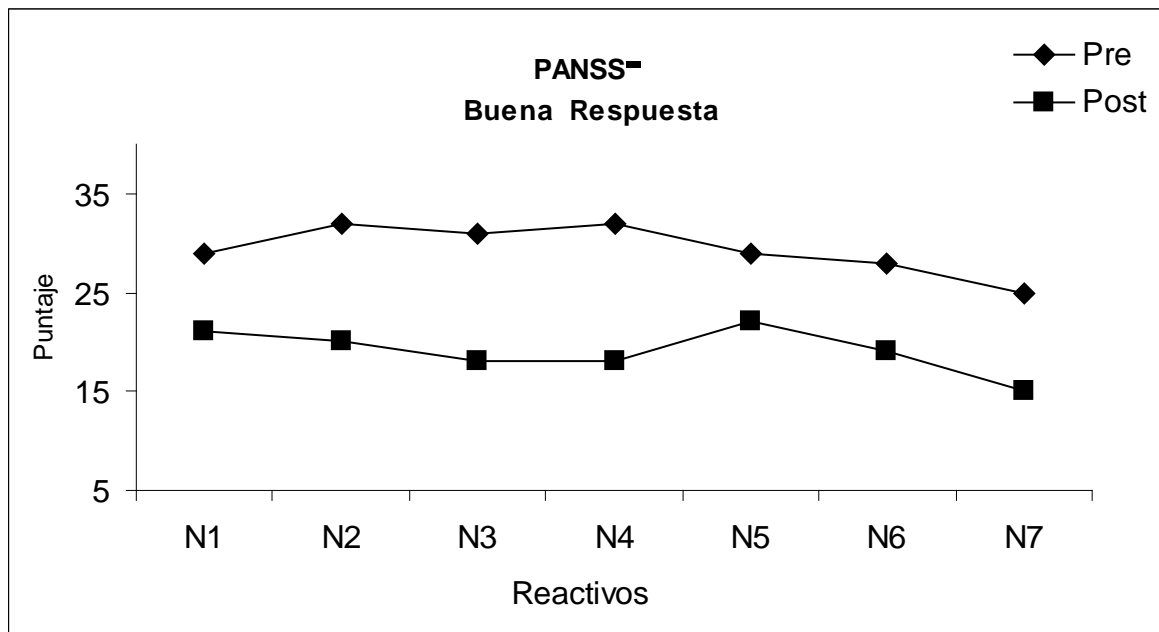


Figura 12. Puntajes por reactivo (N1= afecto adormecido N2= retirada emocional, N3= empatía limitada; N4= retirada social apático-pasiva, N5= dificultades en el pensamiento abstracto, N6= Dificultades para la conversación fluida y N7= pensamiento estereotipado) en 8 esquizofrénicos refractarios a tratamiento, con buena respuesta a olanzapina de la condición PRE a postratamiento.

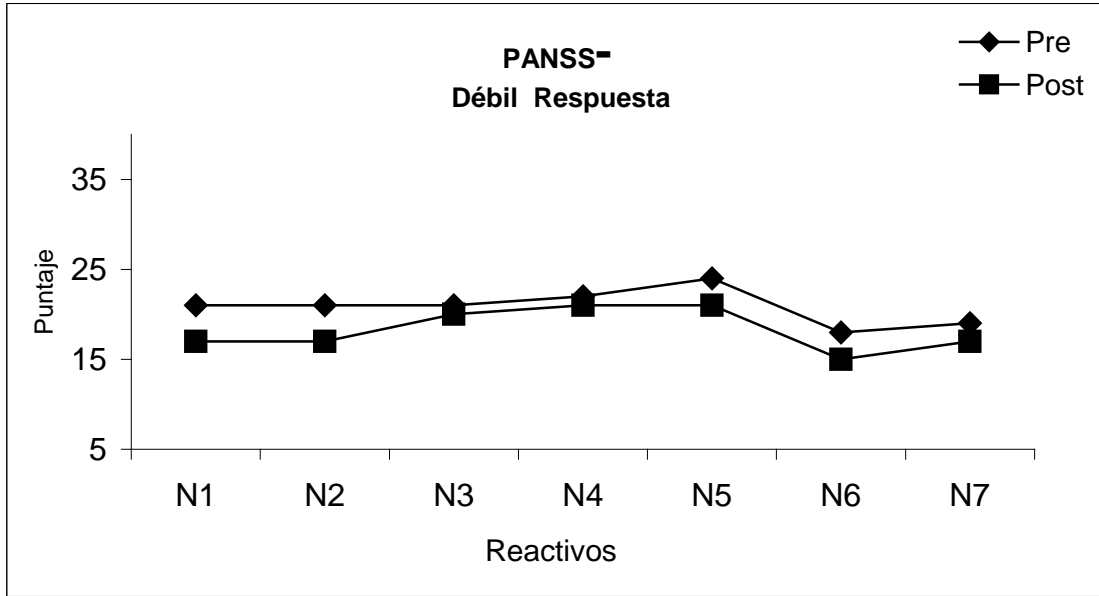


Figura 13. Puntajes por reactivo (N1= afecto adormecido, N2= retirada emocional, N3= empatía limitada, N4= retirada social apático pasiva, N5= dificultades en el pensamiento abstracto, N6= dificultades para la conversación fluida y N7= pensamiento estereotipado) en 6 esquizofrénicos refractarios a tratamiento, con débil respuesta a olanzapina en las condiciones Pre y post-tratamiento.

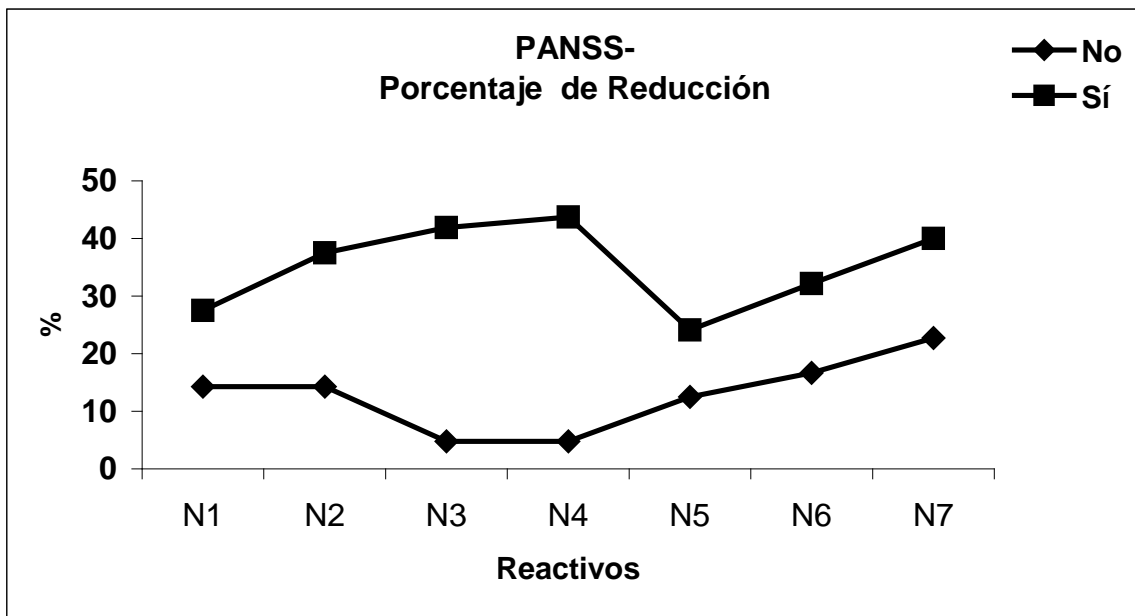


Figura 14. Porcentaje de reducción de los reactivos de síntomas negativos (PANSS-) (N1= afecto adormecido, N2= retirada emocional, N3= empatía limitada, N4= retirada social apático-pasiva, N5= dificultades en el pensamiento abstracto, N6= dificultades para la conversación fluida y N7= pensamiento estereotipado) en esquizofrénicos con buena respuesta (n=8) y débil respuesta (n=6) a la 8ava. semana de tratamiento con olanzapina.

En la subescala de psicopatología general del PANSS, igualmente se obtuvieron resultados significativos ( $p= 0.008$ )(fig.15) la olanzapina provocó una reducción de los reactivos afectivos del PANSS, preponderantemente en Pg2,Pg3 y Pg6 (Fig. 16).

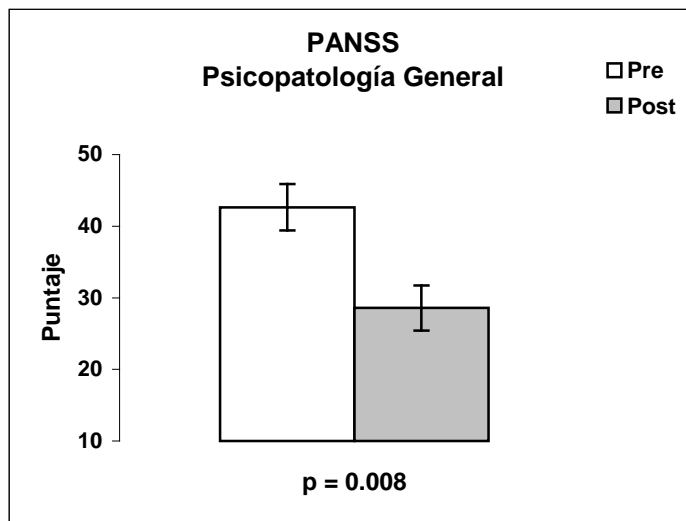


Figura 15. Media y doble error estándar de los puntajes de psicopatología general del PANSS en las condiciones pre y post-tratamiento con olanzapina en 14 esquizofrénicos refractarios.

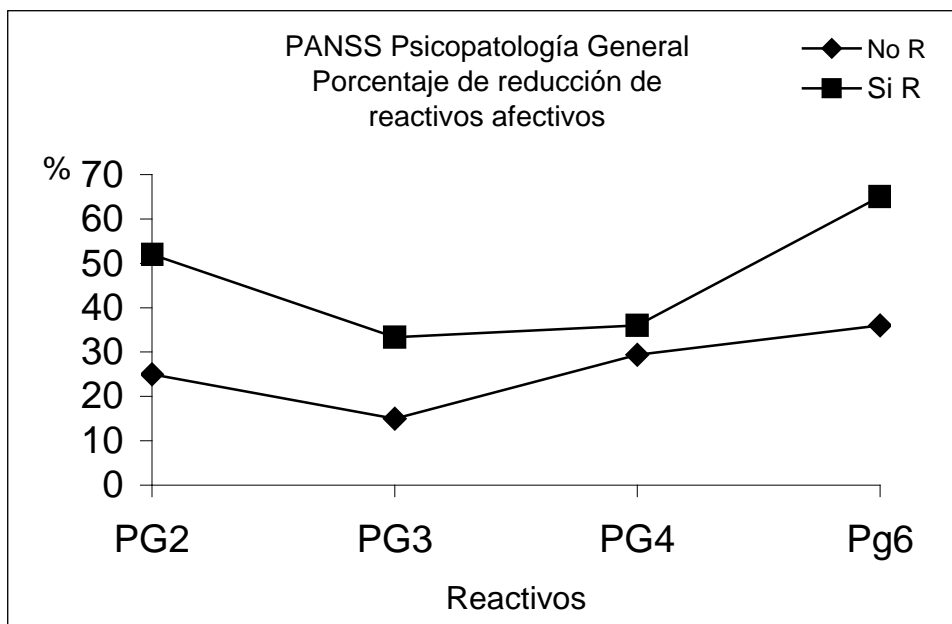


Figura 16. Porcentaje de reducción de los reactivos afectivos de psicopatología general del PANSS (PG2 = ansiedad, PG3= sentimientos de culpa, PG4= tensión y PG6 = depresión) en esquizofrénicos refractarios con buena respuesta a olanzapina (SiR, n=8) y débil respuesta (NoR, N=6) al tratamiento con olanzapina.

De la misma manera, en la escala de síntomas extrapiramidales de DiMascio, a su vez se obtuvo una reducción significativa de los puntajes de la condición PRE a POST ( $p=0.002$ ); es importante mencionar que en este parámetro no existieron diferencias entre los 14 EZRT.

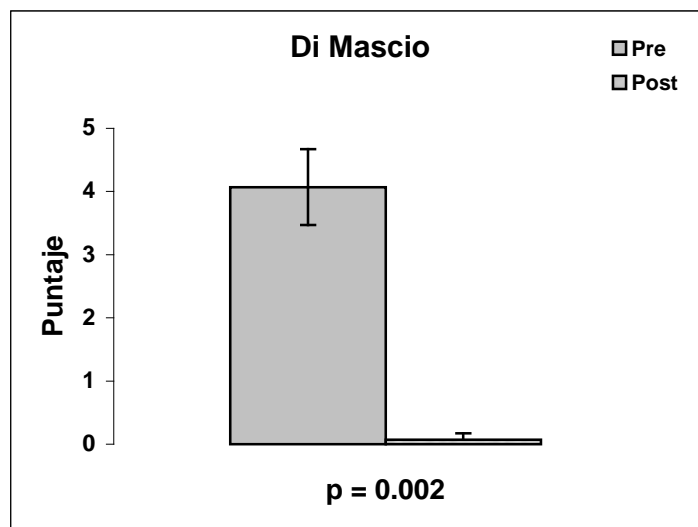


Figura 17. Media y doble error estándar de los puntajes de 14 EZRT en la escala de síntomas extrapiramidales de Di Mascio en las condiciones pre y postratamiento con olanzapina.

## Resumen De Resultados De Psicopatología

1. La olanzapina (OL) resultó ser un fármaco eficaz en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos refractarios a tratamiento. En este estudio el 57% de los pacientes presentaron una respuesta favorable.
2. Fue muy eficaz contra síntomas positivos con una reducción de la condición pre a postratamiento del 33% de los puntajes de la subescala de síntomas positivos del PANSS en los 14 ERT, los síntomas con mayor grado de reducción fueron: hostilidad y excitación (> 40%), conducta alucinatoria, grandiosidad y delirios (> al 30%).; los reactivos desorganización conceptual y suspicacia mostraron una reducción (< al 30%). Los efectos sobre hostilidad, excitación y grandiosidad fueron muy evidentes a partir de la segunda semana de tratamiento con 10 mg de OL; los efectos sobre conducta alucinatoria y delirios fueron más evidentes a partir de la sexta semana de tratamiento, ya con dosis de 20 mg x 24 hr.
3. La eficacia contra síntomas negativos fue menos evidente que la manifestada contra síntomas positivos. En el grupo completo se observó una reducción de la condición PRE a postratamiento del 26%, encontrándose que la diferencia del grupo fue dada por el subgrupo respondedor que presentó una reducción del 35%. Los síntomas negativos que mayor reducción presentaron fueron: retirada emocional, empatía limitada y retirada social apático- pasiva.
4. La OL mostró una alta eficacia contra síntomas afectivos como: hostilidad, ansiedad, tensión, sentimientos de culpa y depresión. En conjunto logró una reducción de dicha sintomatología del 43%.
5. Durante el tratamiento con OL se presentaron muy pocos efectos extrapiramidales, las diferencias de la condición pre a post-tratamiento en la escala de Di Mascio fueron muy importantes.



## RESULTADOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CRÁNEO

Se presentan los resultados de RMN de 13 pacientes esquizofrénicos refractarios a tratamiento (un paciente fue excluido por haber presentado un ictus vascular) y 14 controles sanos.

*Inspección visual de imágenes:* El grupo de esquizofrénicos presentó una serie de anomalías:

- Asimetría de los ventrículos laterales
- Disminución del tamaño de los lóbulos temporales
- Disminución del tamaño de los lóbulos frontales.

Con relación a los análisis morfométricos se encontraron los siguientes resultados:

*Área del complejo amígdalo-hipocampo anterior:* No se obtuvieron diferencias entre los esquizofrénicos y grupo control.

*Área del complejo amígdalo-hipocampo posterior:* Se observó una interacción significativa AxB (A= grupos, B= hemisferios), tanto en los valores absolutos como en los relativos considerando el área total ( $F(26,25)= 5.97, p = 0.02$ ;  $F(26,25) = 4.69; p = 0.03$ , respectivamente), con mayor área en el hemisferio derecho en los controles versus los esquizofrénicos, a su vez hubo diferencias entre grupos con mayor área amígdalo-hipocampo, izquierda y derecha en controles que en EZRT ( $F(26,25)= 4.69, p= 0.03$ ) (Fig. 18).

*Área de lóbulos temporales* No se encontraron diferencias significativas:

*Área de lóbulo temporal Medial, superior e inferior :* No se encontraron diferencias significativas

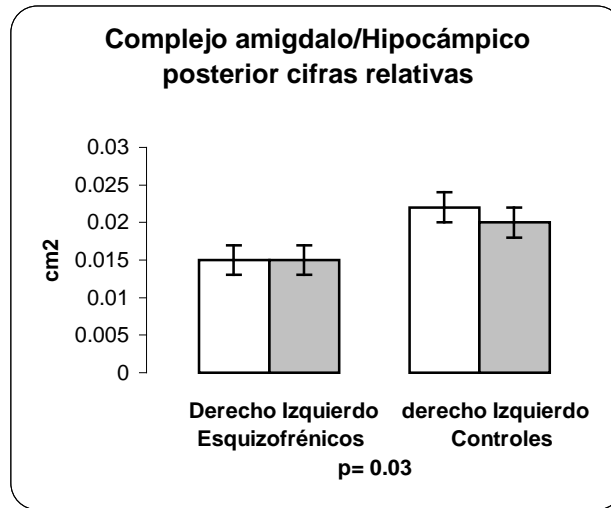


Figura 18. Media y error estándar del área del complejo amígdalo-hipocámpo posterior, ajustada proporcionalmente al área cerebral total, de esquizofrénicos refractarios a tratamiento y controles.

### Resumen De Resultados De Resonancia Magnética Nuclear.

El grupo de pacientes esquizofrénicos presentó alteraciones anatómicas en la inspección visual de las RMN de cráneo, como son la disminución del área de los lóbulos frontales y temporales y ventriculomegalia.

Los esquizofrénicos mostraron menor área del complejo amígdalo-hipocampo posterior que los controles, básicamente en el hemisferio derecho.

## RESULTADOS DEL EEG

Se presentan los resultados del grupo de 14 esquizofrénicos refractarios a tratamiento.

Las tablas de los ANDEVAs y las figuras completas de los resultados obtenidos en el EEG pueden verse en el anexo.

La potencia absoluta (PA) y relativa (PR) de las bandas delta, theta1, theta2, alfa1, alfa2, beta1 y beta2 mostraron los siguientes cambios de la condición pre a post-tratamiento con olanzapina:

**BANDA DELTA:** No encontramos diferencias en la PA ni en la PR de delta de la condición pre a post, con ojos cerrados (OC) ni en ojos abiertos (OA).

**BANDA THETA1:** Los ANDEVAs mostraron diferencias significativas entre condiciones en la PA ( $F(12,27)$ ,  $p=0.0005$ ) y en la PR con OA ( $F(12,27)$ , 25.06,  $p=0.001$ ). Se observó un incremento de la PA, sobre todo en Fp1 y de la PR con OA de la condición pre a post-tratamiento con olanzapina. (Fig. 19).

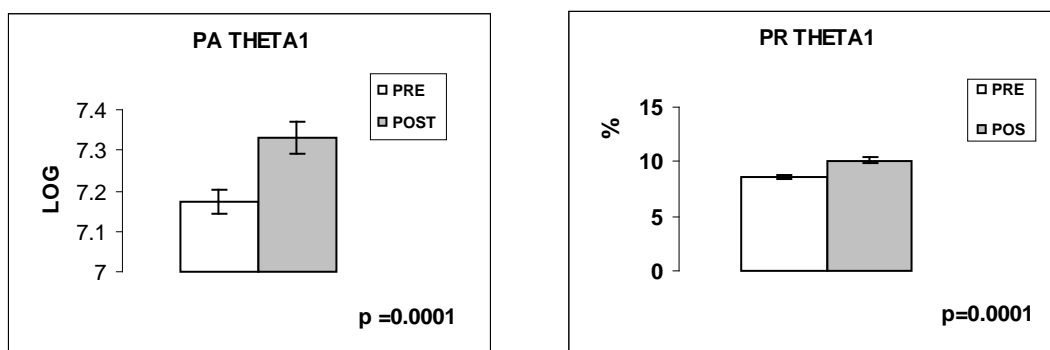


Fig. 19. Media y error estándar de la potencia absoluta (PA) y de la potencia relativa (PR) de theta1 con ojos abiertos, en los esquizofrénicos en las condiciones pre y post-tratamiento con olanzapina.

**BANDA THETA2:** Se encontró un incremento significativo de la PA ( $F(12,27)=48.10$ ,  $p=0.004$ ) y de la PR con OA ( $F(12,27)=59.43$ ,  $p=0.001$ ) de la condición pre a post-tratamiento con olanzapina, en especial en Fp1 (Fig. 20).

**BANDA ALFA1:** También encontramos diferencias significativas en la PA ( $F(12,27)=25.92$ ,  $p=0.002$ ) y en la PR con OA ( $F(12,27)=14.37$ ,  $p=0.001$ ). Se observó un incremento de la PA y PR de la condición pre a post-tratamiento con olanzapina, sobre todo en Fp1 y O1 (Fig. 21).

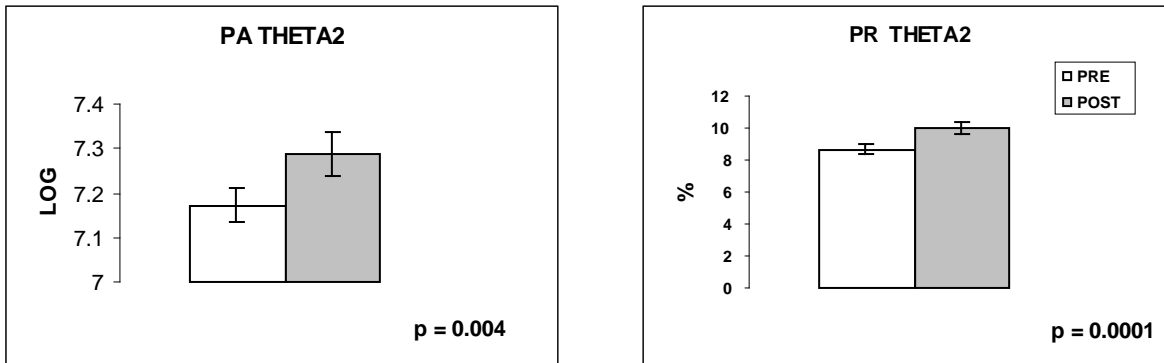


Fig. 20. Media y doble error estándar de la potencia absoluta (PA) y relativa (PR) de theta2 con ojos abiertos en los esquizofrénicos en las condiciones pre y post-tratamiento con olanzapina.

**BANDA ALFA2:** No se encontraron diferencias significativas.

**BANDA BETA1:** Se encontraron diferencias significativas en la PA ( $F(12,27) = 21.73$ ,  $p = 0.03$ ) y en la PR con OA ( $F(132,27) = 32.40$ ,  $p = 0.005$ ). Se observó una disminución de la condición pre a post-tratamiento con olanzapina, más evidente en F8.

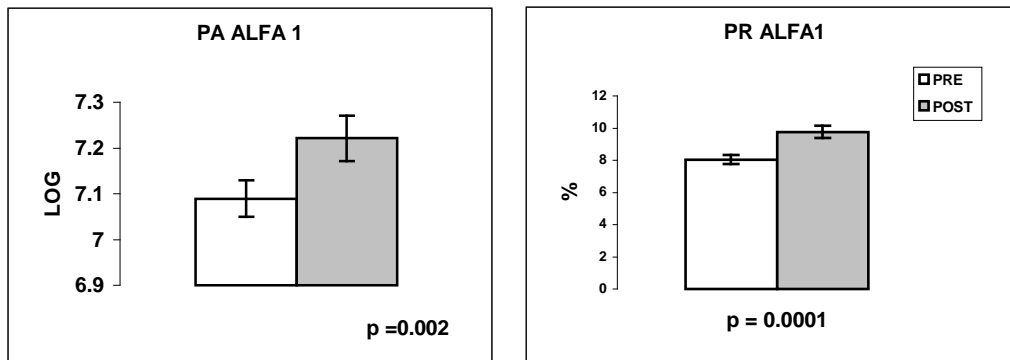


Fig. 21. Media y doble error estándar de la potencia absoluta (PA) y relativa (PR) de alfa1 con ojos abiertos en los esquizofrénicos en las condiciones pre y post-tratamiento con olanzapina.

**BANDA BETA2:** Se encontraron diferencias significativas en la PA con OA y OC ( $F(12,27) = 14.04$ ,  $p = 0.001$  y;  $F(12,27) = 29.50$ ,  $p = 0.001$ ) y en la PR con OA y OC

( $F(12, 27) = 11.35$ ,  $p = 0.001$ ;  $F(12,27) = 15.04$ ,  $p = 0.001$ ), observándose una disminución, más evidente en F7, F8, P4, O1 y O2; y con OC de la condición pre a post-tratamiento con olanzapina. (Fig. 22).

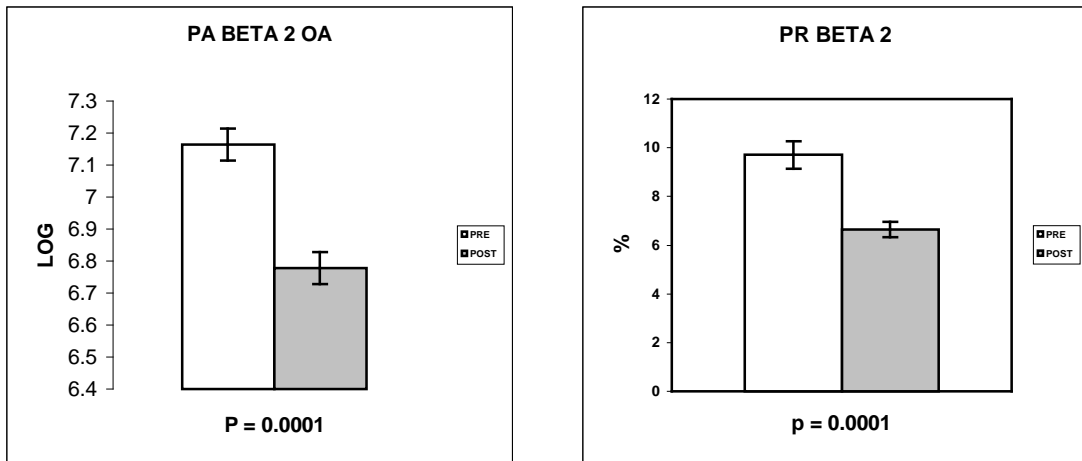


Fig. 22. Media y doble error estándar de la potencia absoluta (PA) y (PR) de beta2 con ojos abiertos en los esquizofrénicos en las condiciones pre y post-tratamiento con olanzapina.

No se encontraron diferencias significativas en la correlación interhemisférica.

### Correlación Intrahemisférica

#### BANDA DELTA

*Derivaciones prefrontales (Fp1, Fp2):* En la condición pre-post tratamiento se presentaron diferencias significativas en la interacción AxB (A= Pre-Post, B= Hemisferio) entre Fp1 y F7  $F(12,47)= 4.01$ ,  $p= 0.05$ , con ojos abiertos, la interacción fue incremento en Fp1-F7, e igualdad en FP2-Fp8. Con ojos cerrados se encontraron diferencias significativas en el factor A (pre/post) entre FP1 y C3  $F(12,36) = 12.69$ ,  $p = 0.001$ , Fp1 y P3  $F(12,36)= 8.03$   $p= 0.007$ ), Fp1 y O1  $F(12,36) 2.3 =p=0.04$ . En todas las derivaciones se observó un incremento de la correlación, mientras que. en las derivaciones homólogas no hubo diferencias (Fig. 23).

*Derivaciones Frontales Inferiores (F7,F8):* se observaron las siguientes diferencias significativas: Con ojos abiertos, una interacción AxB  $F(12,36)=3.1$   $p=0.01$ , incrementándose la correlación entre F7 y T3 y disminuyendo entre F8 y T4. Con ojos cerrados una interacción AxB  $F( 12,36) =5.30,p=0.02$ ), apreciándose un incremento de la correlación entre F7 y C3 y un decremento entre F8 y C4. También se encontraron diferencias en la interacción AxB  $F(12,36) = 7.25,p=0.01$ , con un decremento de la correlación entre F8 y T4, y un incremento entre F7 y T3. Entre F7 y O1 ( $F(12,36)=5.22$ ,  $p=0.02$ ) también se incrementó la correlación.

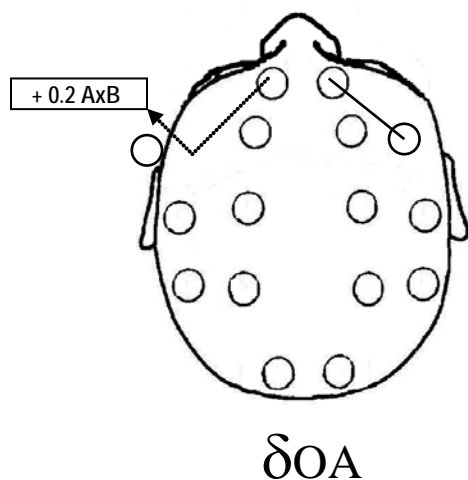


Fig. 23. Las líneas indican las derivaciones entre las cuáles se observó un incremento significativo en la correlación intrahemisférica de delta con ojos abiertos (OA) de la sesión pre a post-tratamiento con olanzapina en los pacientes esquizofrénicos.

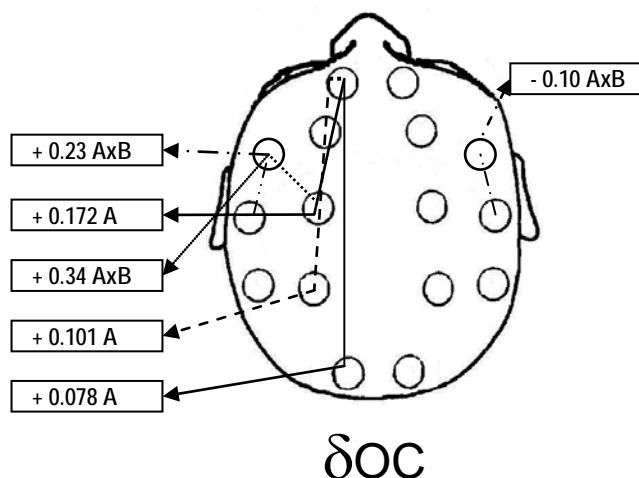


Fig. 24. Las líneas indican las derivaciones entre las cuáles se observó un incremento en la correlación intrahemisférica de delta con ojos cerrados (OC) de la sesión pre a post-tratamiento con olanzapina en los pacientes esquizofrénicos.

## BANDA THETA1

*Derivaciones Prefrontales (Fp1, Fp2):* En la condición pre-post tratamiento, se encontraron diferencias significativas con OA, entre Fp1 y C3 ( $F(12,36) = 4.22$ ,  $p = 0.04$ ), con un incremento de la correlación. También se presentaron diferencias entre Fp2 y P4 ( $F(12,36) = 6.24$ ,  $p = 0.01$ ) y Fp2 y O2 ( $F(12,36) = 7.86$ ,  $p = 0.008$ ), en ambos casos se incrementó la correlación. (Fig. 25).

*Derivaciones Frontales Superiores (F3-F4):* Se encontraron diferencias significativas con OA, entre F3 y P3 ( $F(12,36) = 6.92$ ,  $p = 0.01$ ) y F3 y O1 ( $F(12,$

36)= 7.24,  $p= 0.01$ ) en ambos casos, se incrementó la correlación.

*Derivaciones Frontales Inferiores (F7,F8):* Se encontraron diferencias significativas en la interacción AxB con OA entre F7 y T3 ( $F(12,36) = 7.06$ ,  $p= 0.01$ ) con un incremento de la correlación, mientras que en F8 y T4 permaneció igual la correlación. Con ojos cerrados se encontró una interacción AxB entre FI y TE; ( $F(12-36)= 4.51$ ,  $p= 0.03$ ) observándose un incremento en derivaciones izquierdas y decremento en las derechas.

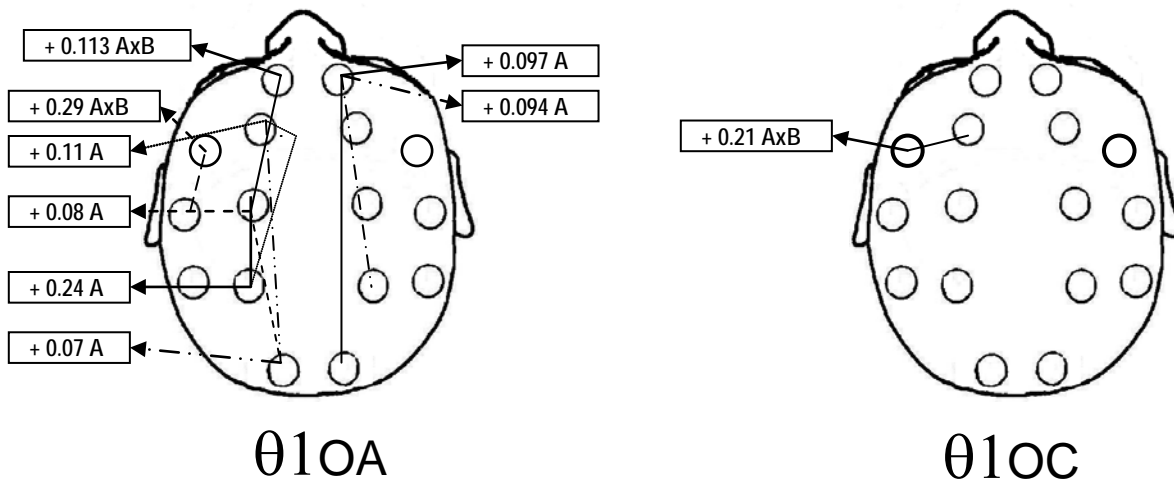


Fig. 25. Las líneas indican las derivaciones entre las cuáles se observó un incremento en la correlación intrahemisférica de theta1 con ojos abiertos (OA) y cerrados (OC) de la sesión pre a post-tratamiento con olanzapina en los pacientes esquizofrénicos.

*Derivaciones Centrales (C3, C4):* Con ojos abiertos, encontramos diferencias significativas pre/post entre C3 y P3 ( $F(12,36) = 6.95$ ,  $p= 0.01$ ) y C3 y O1 ( $F(12,36) = 7.98$ ;  $p= 0.007$ ), en ambos casos se encontró incremento de la correlación.

## **BANDA THETA2**

*Derivaciones Prefrontales:* En la condición pre-post tratamiento, con ojos abiertos se observó una diferencia significativa entre Fp1 y O1 entre condiciones, ( $F(12,36) = 6.26$ ,  $p= 0.01$ ) con un decremento de la correlación. Con ojos cerrados se encontraron las siguientes diferencias significativas: entre Fp1 y C3 ( $F(12,36)= 4.67$ ,  $p= 0.03$ ), FP1 y P3 ( $F(13,36) = 4.63$ ,  $p= 0.03$ ) y Fp1 y O1 ( $F(12,36) = 11.67$ ,

$p= 0.001$ ), en todos los casos, se observó un incremento de la correlación de la condición pre a post-tratamiento. (Fig. 26).

*Derivaciones Frontales Superiores:* Con ojos abiertos se encontraron diferencias significativas entre F4 y O2 ( $F(12,36)= 9.58$ ,  $p= 0.004$ ) con un decremento en la correlación. Con ojos cerrados se encontró incremento en la correlación de la condición Pre a Post entre F3 y O1 ( $F(12,36) = 5.65$ ,  $p= 0.02$ ).

*Derivaciones Frontales Inferiores:* Con ojos abiertos se encontraron diferencias significativas entre condiciones entre F8 y O2 ( $F(12,36)= 4.03$ ,  $p= 0.04$ ), con decremento de la correlación. Con ojos cerrados no se encontraron diferencias.

*Derivaciones Centrales:* Con ojos abiertos se encontraron diferencias significativas pre/post entre C4 y O2 ( $F(12,36) = 6.24$ ,  $p = 0.01$ ).

*Derivaciones Temporales:* Con ojos abiertos se observaron diferencias en el factor A entre T4 y O2, ( $F(12, 36) = 4.10$ ,  $p = 0.04$ ) con un decremento de la correlación.

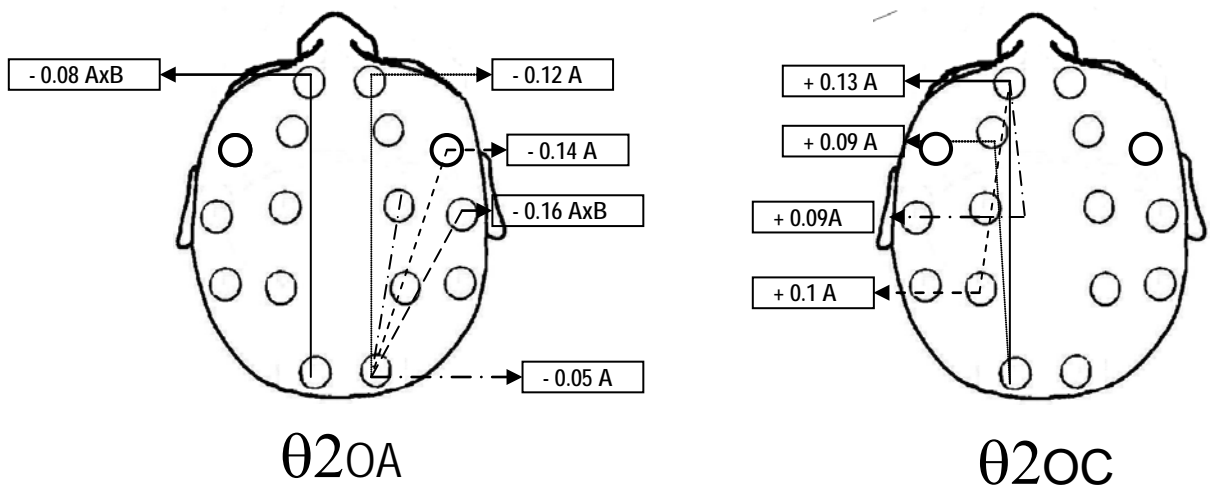


Fig. 26. Las líneas indican las derivaciones entre las cuáles se observó un cambio en la correlación intrahemisférica de theta2 con ojos abiertos (OA) y cerrados (OC) de la sesión pre a post-tratamiento con olanzapina en los pacientes esquizofrénicos.

### **BANDA ALFA1**

*Derivaciones Prefrontales:* En la condición pre-post tratamiento, con ojos abiertos se encontraron diferencias pre/post entre Fp1 y C3 ( $F(12,36) = 8.32$ ,  $p = 0.006$ ) y entre Fp1 y O1 ( $F(12,36) = 6.65$ ,  $p = 0.01$ ). Con ojos cerrados también se



encontraron diferencias entre Fp1 y C3 ( $F(12,36)= 4, p= 0.05$ ), entre Fp1 y P3 ( $F(12,36) = 12.55, p= 0.001$ ) y también entre Fp1 y O1 ( $F(12,36) =8.50, p = 0.006$ ). En todos los casos se observó un incremento de la correlación. (Fig. 27).

*Derivaciones Frontales Superiores:* Con ojos abiertos se encontraron diferencias entre F3 y F7 entre el pre y el post-tratamiento ( $F(12,36)= 4.57, p = 0.03$ ). Entre F3 y C3 ( $F(12,36)= 6.09, p = 0.01$ ) y entre F3 y O1, ( $F(12,36)= 6.93, p = 0.01$ ), en todos los casos se incrementó la correlación.

*Derivaciones Frontales Inferiores:* Con ojos abiertos se encontraron diferencias en la interacción AxB entre F7 y T3 ( $F(12,36)= 4.96, p= 0.03$ ), se incrementó la correlación, mientras que F8 y T4 permaneció igual la correlación

*Derivaciones Centrales:* Con ojos abiertos se encontraron diferencias entre C3 y O1 ( $F(12,36) = 4.52, p = 0.03$ ) incrementándose la correlación en la condición post en relación a la pre-tratamiento.

## **BANDA ALFA2**

*Derivaciones Prefrontales:* Con ojos cerrados se encontraron diferencias entre Fp1 y O1 ( $F(12,36)= 4.16, p= 0.04$ ) con incremento de la correlación en el post-tratamiento. (Fig. 28).

*Derivaciones Frontales Superiores:* Con ojos cerrados se obtuvieron diferencias significativas en la interacción AxB entre F3-P3 ( $F(12,36) = 4, p= 0.05$ ) con un incremento de la correlación del pre al post-tratamiento, mientras que en F4 y P4 no hubo cambios.

*Derivaciones Frontales Inferiores:* Con ojos cerrados se observó interacción AxB, entre F7 y T3 observándose un aumento de la correlación ( $F(12,36) =6.96, p = 0.01$ ), mientras que en F8 y T4 no hubo cambios.

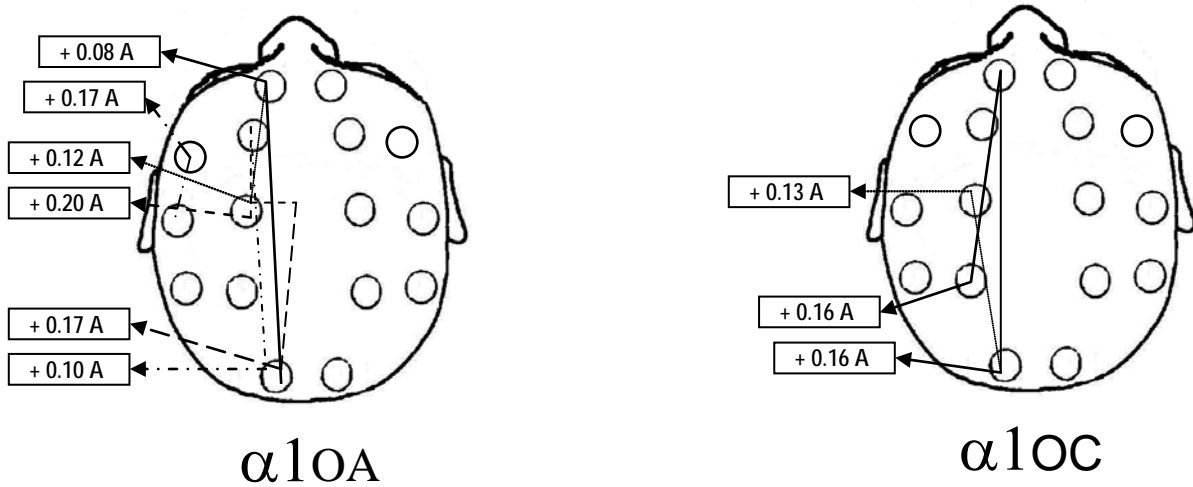


Fig. 27. Las líneas indican las derivaciones entre las cuáles se observó un incremento en la correlación intrahemisférica de alfa1 con ojos abiertos (OA) y cerrados (OC) de la sesión pre a post-tratamiento con olanzapina en los pacientes esquizofrénicos.

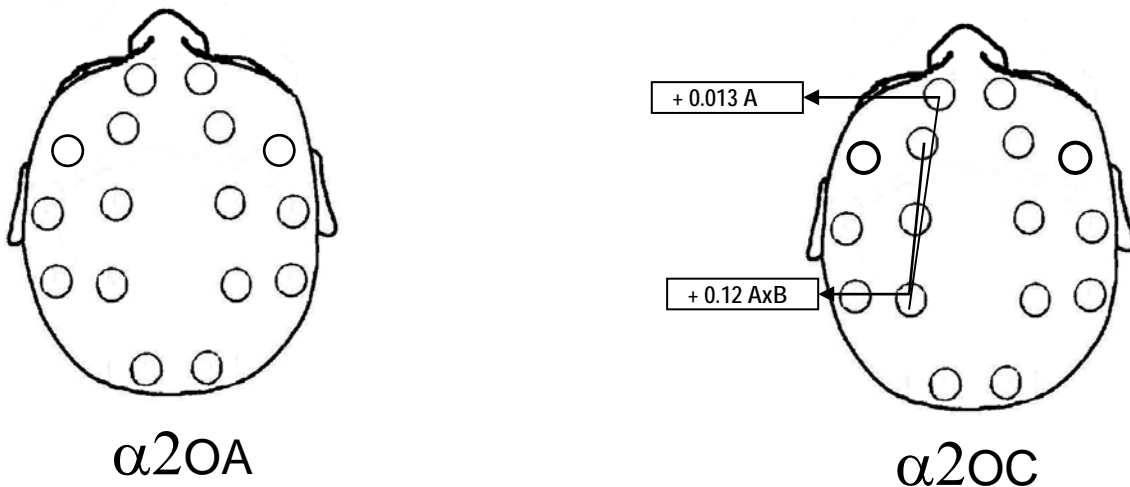


Fig. 28. Las líneas indican las derivaciones entre las cuáles se observó un incremento en la correlación intrahemisférica de alfa2 con ojos abiertos (OA) y cerrados (OC) de la sesión pre a post-tratamiento con olanzapina en los pacientes esquizofrénicos.

### BANDA BETA1

*Derivaciones Prefrontales:* Con ojos abiertos se encontraron diferencias significativas entre Fp1 y F7 ( $F(12,36)= 4.92, p = 0.03$ ). Con ojos cerrados se presentaron diferencias significativas en el mismo sentido entre Fp2 y F4 ( $F(12,36) = 4.05, p = 0.04$ ), Fp1 y F7 ( $F(12,36)= 3.96, p = 0.05$ ), Fp2 y C4 ( $F(12,36)= 6.89,$

$p = 0.01$ ) y Fp1 y P3 ( $F(12,36) = 8.73$ ,  $p = 0.005$ ). (Fig. 29). La rTRA se incrementó en todos los casos.

*Derivaciones Frontales Superiores:* Con ojos abiertos se encontraron diferencias entre F3 y F7 ( $F(12,36) = 7.31$ ,  $p = 0.01$ ) y con ojos cerrados entre F3 y F7 ( $F(12,36) = 4.07$ ,  $p = 0.04$ ) subiendo la correlación en el post en comparación al pre-tratamiento.

*Derivaciones Frontales Inferiores:* Con ojos cerrados se presentaron diferencias entre F7 y T3 ( $F(12,36) = 5.02$ ,  $p = 0.02$ ), subiendo la correlación en el post-tratamiento.

*Derivaciones Centrales:* Con ojos abiertos se presentó una interacción significativa AxB, entre C4 y T4 ( $F(12,36) = 3.69$ ,  $p = 0.05$ ) con disminución de la correlación de la condición pre a post-tratamiento, mientras que en C3 y T3 no hubo cambios.

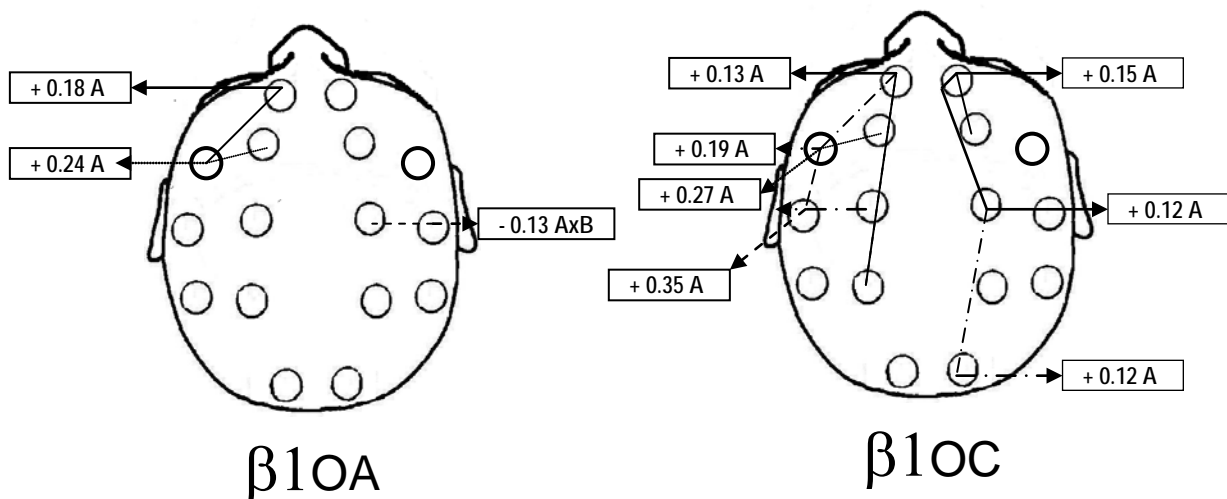


Fig. 29. Las líneas indican las derivaciones entre las cuáles se observó un cambio en la correlación intrahemisférica de beta1 con ojos abiertos (OA) y cerrados (OC) de la sesión pre a post-tratamiento con olanzapina en los pacientes esquizofrénicos.

## BANDA BETA2

*Derivaciones Prefrontales:* Con ojos abiertos se encontró incremento de la correlación entre Fp1 y F3 ( $F(12,36) = 3.85$ ,  $p = 0.05$ ), Fp1 y F7 ( $F(12,36) = 9.36$ ,  $p = 0.004$ ) y entre Fp1 y T3 ( $F(12,36) = 4.43$ ,  $p = 0.03$ ) incrementando la correlación del pre al post. Con ojos cerrados, también se encontró este mismo incremento de la correlación entre Fp2 y F4 ( $F(12,36) = 4.53$ ,  $p = 0.03$ ), Fp2 y F8 ( $F(12,36) =$

5.27,  $p = 0.02$ ), entre Fp1 y C3, ( $F(12,36) = 5.20$ ,  $p = 0.02$ ), Fp1 y T3 ( $F(12,36) = 4.05$ ,  $p = 0.04$ ) y entre Fp2 y P4 ( $F(12,36) = 4.15$ ,  $p = 0.04$ ). (Fig. 30).

*Derivaciones Frontales Superiores:* Con ojos abiertos se encontraron diferencias significativas entre F3 y F7 ( $F(12,36) = 8.67$ ,  $p = 0.005$ ) y entre F3 y T3 ( $F(12,36) = 4.31$ ,  $p = 0.04$ ), en ambos casos se incrementó la correlación en el post. Con ojos cerrados se encontraron diferencias significativas entre F3 y F7 ( $F(12,36) = 4.87$ ,  $p = 0.03$ ) y entre F3 y T3 ( $F(12,36) = 6.98$ ,  $p = 0.01$ ) en ambos casos se incrementó la correlación.

*Derivaciones Frontales Inferiores:* Con ojos abiertos, se presentaron diferencias significativas entre F7 y T3 ( $F(12,36) = 7.47$ ,  $p = 0.007$ ) y una interacción AxB entre ( $F(12,36) = 6.13$ ,  $p = 0.01$ ), se encontró un incremento de la correlación. Con ojos cerrados se encontraron diferencias entre F7 y T3 ( $F(12,36) = 7.25$ ,  $p = 0.01$ ) en el mismo sentido.

*Derivaciones Centrales:* Con ojos abiertos se encontró interacción AxB entre C4 y P4 ( $F(12 \text{ y } 36) = 4.44$ ,  $p = 0.03$ ). Con ojos cerrados se encontraron diferencias entre C3 y T3 ( $F(12,36) = 3.72$ ,  $p = 0.05$ ) se encontró interacción AxB entre C3 y P3 ( $F(12,36) = 3.90$ ,  $p = 0.05$ ) incrementándose la correlación en el post-tratamiento, mientras que en C4 y P4 permaneció igual.

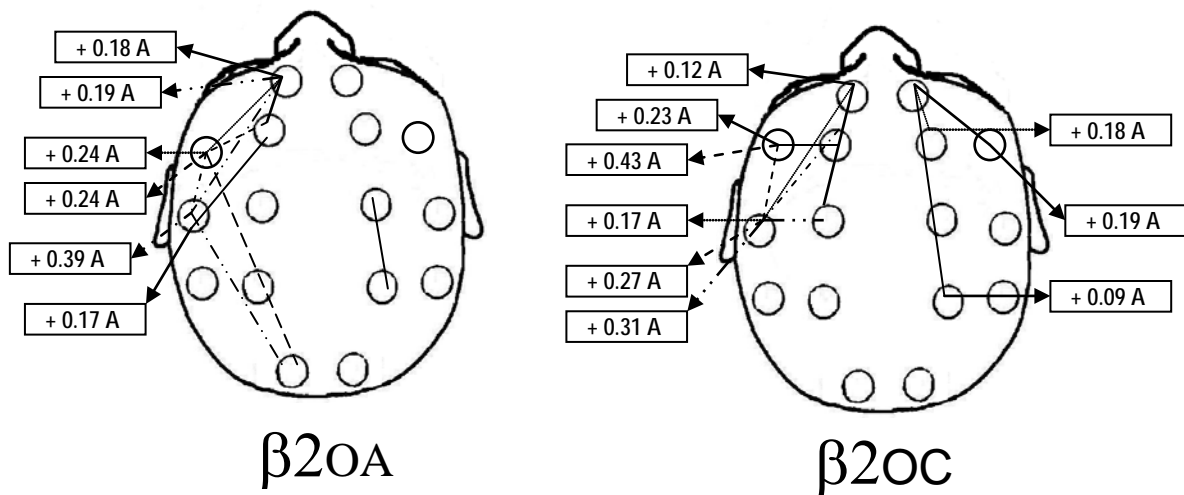


Fig. 30. Las líneas indican las derivaciones entre las cuáles se observó un incremento en la correlación intrahemisférica de beta2 con ojos abiertos (OA) y cerrados (OC) de la sesión pre a post-tratamiento con olanzapina en los pacientes esquizofrénicos.

## RESUMEN DE RESULTADOS DE EEG.

1.- Olanzapina produjo un incremento en la PA y PR en las bandas theta1, theta2, alfa1 y alfa2 sobre todo en la condición de ojos abiertos y una disminución de la PA y PR de beta1 y beta2 de la condición pre a la post-tratamiento.

2.- No se presentaron diferencias en la correlación interhemisférica.

3.- En la correlación intrahemisférica se observó una marcada tendencia al incremento de la condición pre a post-tratamiento, de predominio en el hemisferio izquierdo. El patrón general que se observó fue un incremento de la correlación de la condición pre a post-tratamiento en delta, theta1, theta2, alfa1 y alfa2 entre las áreas prefrontales y las centrales, parietales y occipitales del hemisferio izquierdo, principalmente. En las bandas beta1 y beta2 este incremento se da principalmente entre las propias áreas frontales (Fp1, F3, F7) y con las temporales.

La disminución de la rTRA se da básicamente en la banda theta2 con ojos abiertos y en el hemisferio derecho, entre las áreas occipitales y central, prefrontal, frontal y temporal.

## CORRELACIÓN ENTRE PSICOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA DE LOS LÓBULOS TEMPORALES

Con los puntajes de las escalas psicopatológicas (Pre-Post) y los resultados de los valores de las áreas medio/temporales y de lóbulos temporales se encontró que el reactivo hostilidad (P7) mostró un valor de 0.648 correlacionado con el área amígdala-hipocampo posterior izquierda, valor  $-0.589$ .

Estos Resultados indican que a mayor reducción de la hostilidad, mayor es el área amígdalo-hipocampo posterior.

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados apoyan la idea de que la olanzapina (OLZ) es eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria a tratamiento (EZRT) y causa cambios en la organización funcional del cerebro de los pacientes, evaluada a través del EEG.

La olanzapina causó una reducción del 47% en la escala psiquiátrica breve (BPRS) y del 31% en la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS).

Otros autores también han reportado la mejoría clínica general de los EZRT bajo el tratamiento con olanzapina. Ohaeri (2000) describe que la respuesta se presentó en 48.1% de los EZRT y Dursun et al (1999) en el 50%, al contrario de Conley et al (1998) quien no encontró diferencias entre olanzapina y clorpromazina. A diferencia de los estudios precedentes, en esta investigación, realizamos una evaluación del efecto de olanzapina sobre cada uno de los reactivos de las escalas del PANSS, con el objeto de ponderar la efectividad del fármaco sobre diversos grupos de síntomas.

Desde el punto de vista psicopatológico la olanzapina resultó muy efectiva contra síntomas positivos en este grupo de pacientes refractarios, especialmente contra los síntomas de hostilidad, excitación, grandiosidad, delirios y conducta alucinatoria. Existen evidencias de que varios neurocircuitos se encuentran implicados en la generación de algunos de estos síntomas en el enfermo esquizofrénico. Con relación a esto Liddle (1999) ha realizado estudios de correlación de síntomas con TEP en 30 pacientes esquizofrénicos con síntomas persistentes y ha agrupado a los síntomas positivos en 2 categorías: distorsión de realidad (que incluye alucinaciones auditivo-verbales y delirios) y, desorganización que incluye las alteraciones del curso del pensamiento, conductas bizarras y afecto inapropiado. Con relación a la categoría distorsión de la realidad este autor ha reportado una correlación positiva con el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de O<sub>2</sub> (rCBF), en la porción medial del lóbulo temporal izquierdo, incluyendo al giro parahipocámpico, el estriado ventral izquierdo, y la corteza inferior y lateral prefrontal izquierda. En este orden de ideas, McGuire, Shan y Murray (1993)

realizaron 2 estudios en esquizofrénicos con alucinaciones auditivo-verbales y TEP, en el primero examinó a esquizofrénicos durante un episodio agudo con alucinaciones auditivo-verbales y encontró un incremento en el rCBF del lóbulo temporal izquierdo, área de Broca y el cíngulo anterior. En el otro estudio con esquizofrénicos con alucinaciones auditivo-verbales persistentes, encontró significativamente menor activación del lóbulo temporal lateral. Estos hallazgos pueden interpretarse en el sentido de que el lóbulo temporal lateral se encuentra implicado en la automonitorización del lenguaje generado por el propio individuo. Con relación a la categoría de desorganización, en los estudios de Liddle (1999), se ha encontrado un patrón de correlación entre la severidad de éste y la actividad del cíngulo anterior y el tálamo, y una correlación inversa con la corteza prefrontal ventrolateral y corteza parietal de asociación. Derivado de lo anterior, es factible pensar que, subyacente al conjunto de síntomas positivos existan diferentes neurocircuitos implicados, enfatizando que el estriado-ventral se encuentra hiperactivo y este es un sitio preferencial de acción de los neurolépticos.

Por otra parte, existen evidencias neuroquímicas derivadas tanto de estudios psicofarmacológicos, como de estudios de psicosis experimentales (Kristal, 2000), y de estudios de reto con psicoestimulantes en pacientes esquizofrénicos, que han implicado de manera incuestionable a varios neuro-reguladores en la patogénesis de la esquizofrenia (serotonina, ácido glutámico, ácido gama aminobutírico) y de manera especial, al sistema dopaminérgico. La hipótesis dopaminérgica actual de la esquizofrenia fue desarrollada por Daniel Weinberger, quién postula que la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas localizadas en la porción del área tegmental ventral del mesencéfalo, es responsable de los síntomas positivos; en cambio, la hipodopaminergia en las terminales de la corteza prefrontal, se sugiere que es responsable de los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad. En concordancia con Weinberger, O'Donnell y Grace (1999) describen anomalías funcionales (hiperdopaminergia) del núcleo accumbens en la génesis de los síntomas positivos. Por otra parte, los subtipos receptoriales dopaminérgicos más abundantes en las zonas que se encuentran involucradas con la patofisiología de síntomas positivos son los receptores D3 y



D4, por lo que, el efecto benéfico de la olanzapina sobre este grupo de síntomas podría atribuirse a su acción antagónica sobre receptores D3, la cual es moderada y sobre D4 que es alta (Roth, Buckley y Schulz, 1999).

La acción menos potente sobre desorganización conceptual y suspicacia, quizás se deba a que los mecanismos fisiopatológicos de estos síntomas son diferentes, ya que como señala el Dr. Liddle, no sólo involucran al sistema mesolímbico. En este orden de ideas, Barta et al. (1990) han encontrado una correlación entre anomalías de la circunvolución temporal izquierda (disminución de volumen) y la severidad de alteraciones del pensamiento, y por su parte Yang, Seamans y Gorelova (1999) relacionaron las anomalías de desorganización del pensamiento con la hipodopaminergia en la corteza dorso-prefrontal. En relación con la suspicacia, es posible que el hipocampo tenga un papel importante. Por otra parte, es factible que también existan otros neurotransmisores implicados en la patogénesis de estos síntomas.

Por otra parte, la olanzapina es eficaz también contra síntomas negativos, sin embargo, con menor potencia que contra síntomas positivos. Las áreas del sistema nervioso que se han correlacionado patogénicamente con la presencia de síntomas negativos son: ventriculomegalia lateral (Johnstone, 1986 y; Crow 1993), disminución del volumen de la corteza prefrontal y del complejo amígdala-hipocampo (Lawrie y Abukmeil 1998), e hipometabolismo prefrontal evaluado a través de TEP (Buchsbaum y Haier 1987; Weinberger y Berman 1991). Liddle (1999) encontró que existía una correlación inversa entre el rCBF de la corteza dorso-lateral prefrontal y parietal de asociación y la magnitud de los síntomas negativos.

Con relación a los aspectos neuroquímicos de los síntomas negativos las evidencias señalan que se encuentran varios neuro-reguladores implicados, la dopamina, el ácido glutámico, el ácido gamaaminobutírico y la serotonina. Los hallazgos en torno a la participación de la dopamina (neurocircuito mesocortical) derivan de estudios en animales de experimentación (Brozosky, 1979), en la que la destrucción de las terminales dopaminérgicas en la corteza dorso-prefrontal altera el rendimiento en pruebas de respuesta retardada; asimismo Daniel (Ver

Moghaddam y Sesack 1996) reportó que los bajos rendimientos en la prueba de Wisconsin en pacientes esquizofrénicos mejoran con agonistas dopaminérgicos; la correlación funcional de la corteza dorso-prefrontal hipodopaminérgica con síntomas negativos fue establecida por Weinberger (Berman y Weinberger, 1991).

El efecto de la OLZ, contra síntomas negativos puede ser debido a su propiedad de bloqueo de los receptores 5HT2a y 5HT2c, sobre todo a nivel mesocortical, así como su acción estimuladora sobre neuronas de la corteza dorso-prefrontal, quizás a través de la liberación de noradrenalina y dopamina (ver Kazuyo et al 2000; Gessa, et al., 2000). Sin embargo, la discreción de la acción del fármaco, sobre los síntomas de dificultad para el pensamiento abstracto y la retirada emocional, probablemente sea debida a la ausencia de acción del fármaco sobre receptores D1, que como ha señalado la Dra. Patricia Goldman Rakic (2000) se encuentran en mayor abundancia en las neuronas dopaminérgicas de las capas III y V de la corteza dorso-prefrontal, y participan decisivamente en múltiples neurocircuitos implicados en varias funciones cognitivas.

Con relación a la excelente acción de la OLZ, sobre síntomas afectivos es posible que por su acción antidopaminérgica y antiserotoninérgica, ejercida sobre el núcleo accumbens, la corteza órbito-frontal y la amígdala, produzca un estado de mayor control inhibitorio órbito-frontal-accumbens-amígdala que, como señalan O'Donnell y Grace (1999), se encuentra alterado en la esquizofrenia. Esto podría explicar su acción antiagresiva y ansiolítica, pero no explica su acción contra síntomas depresivos, lo cual es factible que sea debido al bloqueo del receptor 5HT2a y 5HT2c y la mayor liberación de dopamina y noradrenalina cortical inducida por el fármaco (Tollefson, et al., 1998).

Además, de que el área del complejo amígdala-hipocampo posterior (AHP) fue menor en los pacientes que en los controles, estos hallazgos son concordantes con los reportados en la literatura internacional, Lawrie y Abukmeil (1998). Por otra parte fue posible observar una correlación negativa entre el área amígdala hipocampo y los cambios en la hostilidad, es decir, que a mayor área AHP, mayor fue la reducción con OLZ. Es importante señalar que la hostilidad fue el síntoma

que mostró mayor reducción desde la primera semana del tratamiento con OLZ. El papel de la amígdala, especialmente la pars medial, en la génesis de las conductas hostiles, ha sido profusamente reportada (Panksepp, 1998) .

Por otra parte, a nivel descriptivo fue posible observar que los pacientes que mostraron una débil respuesta a olanzapina presentaron una tendencia a tener mayor desorganización conceptual y vivencias delirantes cuya temática fundamental era la grandiosidad mesiánica y cósmica y menor cantidad de síntomas positivos (a excepción de grandiosidad). Con relación a los síntomas negativos, el grupo de buena respuesta presentó reducciones superiores al 30% únicamente en los reactivos retraimiento emocional (N2), empatía limitada (N3), retraimiento social apático-pasiva (N4) y pensamiento estereotipado (N7). Este perfil fue diferente en el grupo de débil respuesta que justamente en los reactivos N2, N3 y N4 mostró la peor respuesta (imagen en espejo). Esto quizás tenga relación con el hecho de que los síntomas positivos, delirios (P1), desorganización conceptual (P2) y comportamiento alucinatorio (P3), presentaron una correlación positiva con los síntomas negativos N2, N3 y N4, ésto es, este grupo de síntomas negativos covaría con los positivos, y en el grupo con débil respuesta la exigua reducción de los síntomas P1, P2 y P3, se reflejó en un menor decremento de los síntomas negativos mencionados.

Con relación a los síntomas afectivos, el grupo de buena respuesta tendió a tener mayor sintomatología afectiva que el grupo de débil respuesta desde un inicio. Por otra parte, ambos grupos mostraron reducciones del 30% o mayores en los reactivos de tensión y depresión.

En otro orden de ideas, la olanzapina produjo cambios en la organización funcional cerebral, observándose un aumento de la PA y PR de theta1, theta2, alfa1, alfa2 y un decremento en beta1 y beta2, así como un incremento de la correlación intrahemisférica entre varias derivaciones. Se han encontrado una serie de hallazgos consistentes en la literatura internacional sobre las alteraciones en el EEG de pacientes esquizofrénicos (sin medicación, con medicación, agudos o crónicos). Entre ellos se encuentra la disminución de la PA y PR de alfa, tanto lenta, pero sobre todo de la rápida, así como el aumento de la PA y PR de delta,

theta1, theta2, beta1 y beta 2 (Clemente et al 1994; Locatelli et al 1993; Omori et al, 1995; John et al, 1995; Saletu et al 1990). Estos hallazgos han sido interpretados de diversas maneras; en relación al incremento en la banda delta, algunos investigadores señalan que puede tratarse de un artefacto por movimientos oculares, sobre todo en las áreas frontales (Gasser, 1992, en Tauscher et al 1995); por otra parte, también pudieran este incremento podría deberse al efecto de los neurolépticos típicos sobre el EEG (Matswra, 1994, Koshino, 1993); sin embargo, una gran cantidad de información científica disponible apunta a que este incremento en delta se correlaciona con el hipometabolismo frontal encontrado en sujetos esquizofrénicos a través de estudios de TEP (Buchsbaum y Haier, 1982; Gattaz et al, 1992; Khan et al, 1993; Morihisa, Duffy y Wyatt, 1983; Sponheim et al, 1994 y Takizawa et al, 1994). Takeuchi (1992) encontró una correlación entre el grado de dilatación del tercer ventrículo y la potencia de delta. En lo relativo a la banda theta, una de las hipótesis más plausible es la que correlaciona los hallazgos de abundantes ondas theta y la disminución del alfa1 y alfa2, en general en el síndrome esquizofrénico, como el resultado de una disfunción al menos en parte, del generador talámico del ritmo alfa, que como es conocido se localiza en el núcleo reticular talámico, el cual se encuentra bajo la influencia de sistemas colinérgicos, gabaérgicos, serotoninérgicos e indirectamente dopaminérgicos que modulan su configuración de descarga; es factible que la disfunción colinérgica, altere los generadores de alfa con oscilaciones de descarga dentro de la frecuencia de theta (Omori et al, 1995; Yin et al, 1995; Wada, Takizawa y Yamaguchi, 1994). Con relación a la disminución de alfa1 y alfa2, así como el incremento de beta1 y beta2 presentes en la esquizofrenia, se ha interpretado como que el paciente esquizofrénico estuviera en un estado de activación permanente. En el estudio de Ramos et al. (2001), efectuado en esquizofrénicos no refractarios y refractarios se encontró que los esquizofrénicos que responden a neurolépticos típicos en comparación con los que no responden, muestran una PA y PR mayor de alfa1 y alfa2 y una incremento de de beta occipital pero menor en temporal. En este sentido, la OLZ

parece inducir cambios en el funcionamiento cerebral parecidos a los que generan los neurolépticos típicos en los pacientes con buena respuesta.

Por otra parte, el efecto de la medicación neuroléptica, particularmente sobre el ritmo alfa, ha sido considerada de gran importancia, como factor de predicción de una buena respuesta. En este orden de ideas, ya desde 1963 Bente (ver Tauscher, 1995) reportó que en sujetos esquizofrénicos sometidos a tratamiento con fenotiazinas, que presentaban en condiciones pre-tratamiento un ritmo alfa escaso, se podría augurar buena respuesta, si posterior al tratamiento el ritmo alfa incrementaba porcentualmente su amplitud, a por lo menos 20  $\mu$ V (índice alfa). Schellenberg et al, en 1992, en sujetos esquizofrénicos con tratamiento de decanoato de haloperidol, reportaron que después de la primera y segunda semana de tratamiento, los sujetos que respondían al fármaco mostraban un incremento del ritmo alfa1 y alfa2, sobre todo en el hemisferio izquierdo.

Son muy pocos los estudios que se han llevado a cabo evaluando los efectos de neurolépticos atípicos sobre el EEG, en la mayor parte de ellos se hace una evaluación visual como lo es el caso del estudio de Schuld et al (2000). En este estudio se comparan los efectos de clozapina y olanzapina sobre el EEG en pacientes esquizofrénicos, encontrando un mayor incremento de bandas lentas después del tratamiento con clozapina en comparación con el de olanzapina y la diferencia fundamental entre ambos fármacos estriba en que la clozapina induce cambios epileptiformes en el EEG.

En uno de los estudios más recientes (Centorrino et al., 2002), se evaluó el efecto de antipsicóticos típicos y atípicos en una amplia población de pacientes hospitalizados (sin controlar la categoría diagnóstica). En el estudio de Sun-Ju-Chung et al, (2002), en pacientes esquizofrénicos, encontraron que la clozapina induce modificaciones anormales del EEG en 62% de los pacientes, entre las más frecuentemente observadas están: ondas lentas, complejos de espiga-onda y brotes frontales intermitentes de ondas delta; tres de la muestra de pacientes presentaron crisis convulsivas.

La risperidona, otro de los medicamentos atípicos, produce un incremento en la PA de beta (Czobor, et al., 1993). Los autores señalan que los esquizofrénicos

que responden al fármaco muestran un incremento en el EEG de la banda beta; en cambio, los que no responden no muestran dicho cambio.

No existen muchos reportes en la literatura sobre el efecto de olanzapina en el EEG y hasta donde sabemos, en ninguno de ellos se ha realizado un análisis cuantitativo en el que se evalúe la PA y PR, ni mucho menos los cambios en la correlación intra e interhemisférica.

La correlación del EEG, puede definirse como la relación de fase de la actividad eléctrica cerebral en una frecuencia de dominio determinada, entre zonas homólogas de los hemisferios cerebrales (interhemisférica) y de diferentes zonas dentro del mismo hemisferio cerebral (intrahemisférica). El análisis de correlación o coherencia del EEG entre diferentes áreas corticales, ha sido empleado para investigar: asociación funcional, intercambio de información, coordinación temporal de la información, y el nivel de interacción entre diferentes áreas corticales (Shen et al., 1999). Se acepta que el análisis de correlación del EEG, es un indicador de la conectividad funcional de áreas cortico-corticales (Leocani, 1999). Por lo tanto, el análisis de la coherencia constituye una herramienta de incuestionable utilidad en la valoración del funcionamiento cerebral en los trastornos esquizofrénicos, ya que como es ampliamente aceptado por la comunidad científica internacional, los síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia surgen como la resultante del desacoplamiento funcional, de las diversas redes neurales que intervienen normalmente en los diversos procesos cognitivo-afectivos y conductuales. Este desacoplamiento funcional se expresa por hipofunción, hiperfunción, actividad automática y falta de cooperación funcional de diversas redes neurales. Subyacente a los síntomas positivos los análisis con TEP han encontrado una correlación positiva entre síntomas positivos y el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de O<sub>2</sub> (rCBF), en la porción medial del lóbulo temporal, el estriado ventral, y la corteza infero-lateral prefrontal izquierda, y una correlación inversa entre estos síntomas y el metabolismo de la corteza parietal inferior izquierda y el cíngulo posterior (Liddle, 1999). Estos hechos señalan los estados de hipofunción e hiperfunción coexistentes.

Por otra parte, las alucinaciones auditivo-verbales en los pacientes esquizofrénicos, se correlacionan con el incremento metabólico de lóbulo temporal izquierdo y las áreas frontales izquierdas, es decir, las estructuras que normalmente son activadas durante la conversación de un individuo, lo que se asociaría con un automatismo funcional. Patrones parecidos de hipofunción e hiperfunción cortico-subcortical correlacionan con los síntomas negativos, cognitivos y afectivos. Los estudios de coherencia en los trastornos esquizofrénicos han arrojado aparentes resultados contradictorios, en algunos casos incremento en la coherencia intrahemisférica frontal derecha (Ramos et al., 2001) y en otros bajas correlaciones intrahemisféricas, sobre todo entre regiones frontales (Fp1 y F7 y, F7 y F3). En ambos casos, estaríamos en presencia de lo que los hallazgos a nivel de TEP, nos indican, que existen áreas del cerebro con hiperfunción y otras con hipofunción, y lo que traducen finalmente una disfunción del procesamiento informativo de la corteza cerebral dorsoprefrontal (Tauscher et al 1998).

En este estudio, la olanzapina produjo múltiples cambios en la correlación intrahemisférica cerebral, fundamentalmente, un incremento de correlación casi para todas las bandas entre Fp1 y las derivaciones posteriores, y un incremento de correlación entre Fp1 y derivaciones frontales y temporales en beta1 y beta2. Estos hechos apoyan la idea, de que al incrementar la correlación intrahemisférica, el acoplamiento funcional cerebral entre regiones prefrontales, frontales y posteriores izquierdas mejora con la olanzapina. Existen evidencias que el incremento de coherencia intrahemisférica para banda theta, entre regiones corticales fronto-parieto-occipitales en individuos normales se encuentra asociada a la presencia de habilidades cognitivas (Anokhin et al., 1999). Por otra parte, la coherencia de la banda beta, también ha sido considerada un índice de capacidades cognitivas, que justamente desciende en enfermedades demenciales (Leocani, 1999). No se había descrito en la literatura este efecto de OLZ sobre el EEG de EZRT, y es factible que el efecto del incremento del acoplamiento funcional cerebral entre regiones frontales, centrales y occipitales y temporales sobre todo en el hemisferio izquierdo inducido por OLZ, en este grupo de

pacientes se asocia a la mejoría en los síntomas positivos negativos y afectivos de los enfermos.

Por otra parte los resultados de la RMN, mostraron de manera cualitativa (inspección visual) que los EZRT a diferencia de los controles, presentaron anomalías morfo-cerebrales como ventriculomegalia lateral y menor área de lóbulos temporales y frontales. En el análisis morfométrico efectivamente se encontraron tendencias a que el área temporal total era mayor en los controles. Aunque se observó una tendencia a ser menor el área de los lóbulos temporales en los pacientes, no alcanzaron a ser significativas las diferencias. Esto podría deberse a que el grupo fue reducido, como a su vez que las anomalías que se han reportado en la literatura internacional son pequeñas, del orden del 1.3 % a.3.5%, Lawrie y Abukmeil (1998).

La única diferencia significativa la encontramos en el área amígdala-hipocampo posterior, en que los EZRT tuvieron menor área que los controles.

En conclusión, podemos decir que la olanzapina es un fármaco efectivo para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, ya que logró reducir la sintomatología positiva, negativa y en particular afectiva de los pacientes. Igualmente, tiene un efecto importante sobre la organización funcional del cerebro, evidenciado a través de la actividad cerebral con un incremento de la potencia theta y alfa, así como una disminución de beta. Asimismo, genera un incremento en la asociación funcional entre estructuras corticales, sobre todo entre las áreas frontales y, entre estas áreas y zonas posteriores izquierdas. Estos cambios en la correlación expresan una reorganización temporal y funcional que podría estar subyaciendo a los cambios psicopatológicos. Por otra parte, es posible que la reducción de la hostilidad producto del tratamiento con OLZ dependa, en parte, de la conservación del área amígdala-hipocampo posterior.



## BIBLIOGRAFIA

- Alper, K., Wüñther, W., Prichep, L.S., John, E.R., Brodie, J. 1998. Correlation of qEEG with PET in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 38: 50-60
- Altamura, C.A.: 2000. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *European Neuropsychopharmacology*, 10: 119-124.
- Andreasen, N.C., Olsen, S.A., Dennert, J.A. Smith, M.R. 1985. Ventricular enlargement in schizophrenia; relationship to positive and negative symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 139: 297-345.
- Andreasen, N.C., Flashman, I., Flaum, M. 1994. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *JAMA*, 272: 1763-1769.
- Andreasen, N.C. 1997. The role of the thalamus in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42: 27-33.
- Angrist, B.O. Schulz, Ch. 1990. *The neuroleptic nonresponsive patient: characterization and treatment*. Edit. American Psychiatric Press. Washington D.C. Pp. 163.
- Anokhin, P.A., Lutzenberger, W. Birbaumer, N.: 1999. Spatiotemporal organization of brain dynamics and intelligence: an EEG study in adolescents. *International Journal of Psychophysiology*, 33: 259-273.
- Barta, E.P.; Peralson, G.D.; Powers, R.E. 1990. Auditory Hallucinations and smaller superior temporal gyrus volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 147: 1457-1462.
- Barta, E.P.; Peralson, G.D.; Brill, L.B.; Royall, R.; McGilchrist, I.K. 1997. Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *American Journal of Psychiatry*, 154:661-667.
- Bench, C.J., Dolan, K.J. Frackoniak, S.J. 1990. Positron emission tomography in the study of brain metabolism in psychiatric and neuropsychiatric disorders. *British Journal of Psychiatry*, 157: 82-95.
- Benes, M.F. 2000. Emerging Principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 35: 251-269.
- Benes, M.E. 2000. Cortical Pathology: A New Generation of quantitative Microscopic Studies. En *The neuropathology of Schizophrenia*. Pags. 81. 104. Edit Paul, J. Harrison Garteth W. Roberts. Oxford Medical Publications.
- Bertolino, A., Kumra, S., Callicot, J.H., Mattay, V.S., Lestz, R.M., Jacobsen, L., Barnett, I.S., Duyn, J.H., Frank, J.A., Rapoport, J.L., Weinberger, D.R. 1998. Common pattern of cortical pathology in childhood onset and adult onset schizophrenia as identified by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *American Journal of Psychiatry*, 155: 1376-1383.
- Bilder, R.M., Wu, H. Bogerts, B. 1994. Absence of regional hemispheric volume

- asymmetries in first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151: 1437-1447.
- Bleuler, E. 1911. *Demencia precoz*. El grupo de las esquizofrenias. Ediciones Hormé. Argentina.
- Brenner, H.D., Merlo, M.C.G. 1995. Definition of therapy resistant schizophrenia, and its assesment. *European Psychiatry*, 10:11-18.
- Brozoski, T., Brown, R.M., Rosvold, H.E.. 1979. Cognitive deficit caused by depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 205:929-931.
- Buchanan, R.W., Vladar, Barta, P.E., 1998. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155:1049-1055.
- Buchsbaum, M.S., Haier, R.J. 1987. Functional and anatomical brain imaging impact on schizophrenia research. *Schizophrenia Bulletin*, 13: 115-131.
- Bunney W., Bunney B 1999. *Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia*. *Neurobiology of Mental illness*. Oxford U.P. 225-235.
- Campbell, M. ;Young, P.I.;Bateman, D.N.;Smith, J.M.;Thomas, S.H.L.. 1999. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *British Journal of clinical pharmacology*, 47:13-22.
- Casanova, M.F., Stevens, I.R. & Kleinman, J.E. 1992. The neuropathology of schizophrenia. Old and new findings. En Eds. Lindenmayer, J.P. Kay, S.R. 1992. *New biological vistas on schizophrenia*. Edit. Brunner Mazel. Nueva York. Pp. 82-109.
- Centorino, F., Price, B.H., Tuttle, M., Bahk, W.M., Hennen, J., Albert, M., Baldessarini, R.J. 2002. Anomalías en el EEG durante el tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos. *American Journal of Psychiatry*, 159:109-115.
- Cerdán, L.F.(1999):Características morfológicas y funcionales cerebrales de pacientes esquizofrénicos resistentes a neurolépticos. Tesis de Maestría. Instituto de Neurociencias Universidad de Guadalajara.
- .Clementz, B.A., Sponheim, S.R., Iacono, W.G. Beiser, M. 1994. Resting EEG in the first episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first degree relatives. *Psychophysiology*, 31: 486-494.
- Conley, R.R., Tamminga C.A., Bartko, J.J., Richardson, C., Peszke, M., Lingle, J., Love, R. Gounaris, C. Zaremba, S. 1998. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment resistant schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155:7914-20
- Crow, T.J. 1985. *Schizophrenia: Disorders of neurohumoral transmission*. Edit. Academic Press. Londres. Pp. 82.
- Czobor, P. y Volavka, J. 1993. Quantitative electroencephalogram examinations of effects of risperidone in schizophrenia patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13: 332-342.
- Davis, K.L., Buchsbaum, M.S., Shihabuddin, L., Cohen, J.S., Metzger, M., Krecska, E.,

- Keefe, S. Powchik, P. 1998. Ventricular Enlargement in Poor-Outcome Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 43:783-793.
- Degreef, G., Ashtari, M., Bogerts, B., Bilder, R.M., Jody, D.N., Alvir J.M., Lieberman, J.A. 1992. Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first episode schizophrenic patients. *Archives General psychiatry*, 49: 531-537.
- DeLisi, L.E; Hoff, A.L; Neale, C. 1994. Asymmetries in the superior temporal lobe in male y female first episode schizophrenic patients measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophrenia Research*, 1:19-28.
- Donald, C. M; Murray R.M. (2000). Early and late enviromental risk factors for schizophrenia. *Brain Research Review*, 31:130-137.
- Duggan, I.; Fenton, M. Dardennes, R.M.; El-Dosoky, A.; Indran, S. 2000. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database*.
- Duncan, G.E, Sheitman, B.B. Lieberman, J.A. 1999. An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Research Review*, 29:250-264.
- Duncan, J., Owen, M.A. 2000. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neuroscience*, 23: 475-483.
- Dursun, S.M., Gardner, D.M., Bird, D.C. Flinn, J. 1999. Olanzapine for patientes with treatment resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *Canadian Journal Psychiatry*, 44:701-714.
- Elbert, T., Lurzenberger, B., Rockstroh, W., Berg, P., Cohen, R. 1992. Physical aspects of de EEG in schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 32: 595-606.
- Flaum, M., Swayze, LL, O'Leary, D.S. 1995. Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152:704-714.
- Feinberg, I. 1983. Schizophrenia : caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?. *Journal Psychiatric Research*, 17: 319-334.
- Fulton, B., Goa, K.L. 1997. Olanzapina Revisión de sus propiedades farmacológicas y de su eficacia terapéutica en el control de la esquizofrenia y psicosis afines. *Drugs*, 53:281-298
- Freudenreich, O. Weiner, RD, McEvoy, JP. 1997. Clozapine induced electroencephalographic changes as a function of clozapine serum levels. *Biological Psychiatry*, 15 42: 132-137.
- Garver, D.L., Nair, T.R., Chistenesen, J.D. Holocomb, J., Ramberg, J., Kingsbury, S. 1999. Atrophic and static( Neurodevelopmental) Schizophrenic Psychoses: Premorbid functioning, symptoms and neuroleptic response. *Neuropsychopharmacology*, 27: 82-92.
- Gattaz, W.F., Mayer, S., Ziegler, P., Platz, M. Gasser, T. 1992. Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia. Correlations with neuropsychological and

- psychopathological parameters. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 241: 328-332.
- Gessa, G.L., Devoto, P., Diana, M., Flore, G., Melis, M., Pistis, M. 2000 Dissociation of haloperidol, clozapine, and olanzapine effects on electrical activity of mesocortical dopamine release in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 22:62-66.
- Gerez, M., Tello, A. 1995. Selected quantitative EEG and Event related potential (ERP) variables as discriminators for positive and negative schizophrenia. *Society of Biological Psychiatry*, 38:34-49.
- Goldman Rakic, P.S. 1991. Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. The relevance of working memory. En Eds. Carrol, B.J. y Barrett, J.E. 1991. *Psychopathology and the brain*. Edit. Raven Press. Nueva York. Pp. 1-24.
- Goldman Rakic, P.S., Mully, E.C., Williams, G.V. 2000. D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Research Reviews*, 31: 295-301.
- Harding, C.M., Zubin, J., & Strauss, S. 1992. Chronicity in schizophrenia revisist . *British Journal of Psychiatry*, 161: 13-17.
- Harvey, C.A., Curson, D.A., Pantelis, C., Taylor, J., Barnes, T.R. 1996. Four behavioral syndromes of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 168:562-570.
- Hellewell, J.S. 1999. Treatment resistant schizophrenia: reviewing the options and identifying the way forward. *Journal Clinical Psychiatry*, 60 suppl. 23:14-19.
- Hirayasu, Y., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Dickey CH.C., Fischer, I.A., Mazzoni, P., Kislner, T., Arakaki, H., Kwon, J.S., Anderson, J.E., Todd, D.Y., Tohen, M., Mc Carley R.W. 1998. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first episode schizophrenia compared with psychotic patients with first episode affective disorder and normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, 155: 1384-1391.
- Hirsch, S.R., Mendlewicz. 1992: Genética y Esquizofrenia (datos recientes). En Mendlewicz *Avances en Psiquiatría Biológica*. Edit. Masson Barcelona p 79-86.
- Jacobsen, L.K., Giedd, J.N., Castellanos, F.X. 1998. Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155: 678-685.
- Jalenques, I. 1996. Drug-resistant Schizophrenia. Treatment options. *CNS Drugs, Clinical review*. 5: 8-23.
- Jin, Y., Sandman, C.A., Wu, J.C., Bernat, J., Potkin, S.G. 1995. Topographic analysis of EEG photic driving in normal and schizophrenic subjects. *Clinical Electroencephalography*, 28: 102-107.
- John, R., Prichep, L.S., Kenneth, R., Francis, G., Cancro, R., Easton, P. & Esverdlof, I. 1994. Quantitative electrophysiological characteristics and subtyping of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 36: 801-826.

- Johnstone, E.C., Fritih, C.D., Crow, T.J. 1976. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2: 924-926.
- Jones, S.H., Thornicroft, G., Coffey, M. Dunn, G. 1995. A Brief Mental Health Outcome Scale. *British Journal of Psychiatry*, 166: 554-659.
- Joober,R.,Rouleau,G.A.,Lal,S.,Dixon, M.,O`Driscoll, G., Palmour, R.,Annable,L.,Bloom, D., Lalonde, P., Labelle,A.,Benkelfat,CH. 2002. Neuropsychological impairment in neuroleptic-responder vs –nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophrenia Research*,53:229-238.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. Meltzer, H.Y. 1988. Clozapine for the treatment-resistan schizophrenic: A-double blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45:789-796.
- Kahn, E.,Weiner,D.,Coppola, R.,Kudler, S.,Schultz, K. 1993.Spectral and topographic analysis of EEG in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 33: 284-290.
- Karson,C.,Coppola,R.,Morihsa,M. Weinberger, D. 1987. Computed Electroencephalographic activity in schizophrenia. *Archive general Psychiatry*, 4: 514-517.
- Kavanagh, D. 1992. Recents developments in expressed emotions and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 601: 160-86.
- Kazuyo, O.,Takashi, H.,Youmei, L.Fujiwara,Y.Susuki,H.,Kuroda,S. 2000. Clozapine and Olanzapine induced Fos expression in the rat medial prefrontal cortex is mediated by  $\beta$  adrenoceptors. *Neuropsychopharmacology*,23: 75-82
- Kay, S.R., Opler, L.A. y Fiszbein, A. 1992. The positive and negative syndrome scale (PANSS). Manual. Toronto. Multi-Health systems, Inc.
- Kemali, D., Galderisi, S., Maj, M., Mucci, A., Di Gegorio, M. & Bucci, P. 1992. Computerized EEG topography findings in schizophrenic patients before and after haloperidol treatment. *International Journal of Psychophysiology*, 13: 283-290.
- Kenneth, L. D. Buchsbaum, M.S..Shihabuddin, L. Cohen, J. S. Metzger, M. Frecska, E. Keefe, R.S. Powchik, P. 1998. Ventricular enlargement in poor-Outcome schizophrenia. *Biological psychiatry*, 43:783-793.
- Kerwin,R.,Owen,M. 1999. Genetics of novel therapeutic targets in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 174: 1-4.
- Keshavan, M.S.;Scholler, N.R.;Sweeney, J.A.;Hass,G.L. y Pettegrew, W.(1998) Research and treatment strategies in fist episode psychoses. *British Journal of Psychiatry*, Supp. 172:40-45.
- King,DJ.,Link, CG.,Kowalcyk,B. 1998.A comparison of bd and tid regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment o schizophrenia. *Psychopharmacology*, 137: 139-146.

- .Kirkpatrick,B.,Litman, D.,Kim,J.W.,Vladar,K.,Breier,A.,Buchanan, R.W. 1997. Failure of fusion of the septum pellucidum and the heterogeneity of schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental disease*. 185:639-641.
- Kolakowska, T., Williams, A.O. y Jambor, K. 1985. Schizophrenia with good and poor outcome III. Neurological soft signs, cognitive impairment and their clinical significance. *British Journal of Psychiatry*., 146: 348-355.
- Kolakowska, T., Williams, A.O. y Arden, M. 1985. Schizophrenia with good and poor outcome. Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *British Journal of Psychiatry*, 146:229-246.
- Koshino, Y., Murata, J., Murata, T., Omori, M., Hamada, T., Miyagoshi, M. Isaki, K. 1993. Frontal intermittent delta activity in schizophrenic patients receiving antipsychotic drugs. *Clinical Electroencephalography*, 24: 13-18.
- Kulynch,J.J.,Vladar,K., Jones, D.W., 1995. Superior temporal gyrus volume in schizophrenia a study using MRI morphometry assisted by surface rendering. *American Journal of Psychiatry*, 153: 50-56.
- Kulynich,J.J.;Luevano,L.F.;Jones,D.W.;WinbergerD.R. 1997. Cortical abnormality in schizophrenia: An in vivo application of the gyrification index. *Biological Psychiatry*, 41:995-999.
- Lawrie, S.M., Abukmeil, S.S. 1998. Brain abnormality in schizophrenia a systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance: Imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 172:110-120.
- Leocani, L., Comi, G. 1999. EEG Coherence in Pathological Conditions. *Journal of clinical Neurophysiology*, 16: 548-555.
- Lewis, S. 1990. Computarized tomography in schizophrenia 15 years on. *British Journal of Psychiatry*, 157: 16–24.
- Lewis, S.W., Owen, M.J. Murray, R.M. 1989. Obstetric complications and schizophrenia: Methodology and mechanisms. En Eds. Schulz, C. y Tamminga, C. 1989. *Schizophrenia: Scientific progress*. Edit. Oxford University Press. Nueva York. Pp. 56-68.
- Liddle, P.F.1999. The multidimensional Phenotype of schizophrenia. En *schizophrenia in a molecular age*. Review of Psychiatry.18:1-28. American Psychiatric Press.
- Lieberman,J.A.,Safferman,A.Z.,Pollack,S.,Szymarriski,S.,Jhons,C.,Howard,A.Kroning, M.,Bookstein,M., Kane, JM: (1994). Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia response to treatment and predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry*, 151:1744-1752.
- Lieberman,J.A.,Alvir,J.A.,Koreen A. 1996. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 14: 13S-21S.
- Lieberman,J.A. 1993. Understanding the Mechanism of action of Atypical Antipsychotic Drugs. *British Journal of Psychiatry*, (suppl) 22:7-18.
- Lin, A Kenis G; Bignotti, S; Tura, GJ; De Jong, R.;Bosman,

- E.;Pioli,R.;Altamura,C.;Scharpé, S. Maes, M. 1998. The inflammatory response system in treatment resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophrenia Research*, 32:19-15.
- List, S.J., Cleghorn,J.M. 1993. Implications of Positron Emission Tomography Research for the investigation of the actions of Antipsychotic Drugs. *British Journal of Psychiatry*, (suppl).22: 25-30.
- Locatelli, M., Angeli, A., Leone, E., Grassi, B. Scarone, S. 1993. Factor analysis and computerized EEG: Preliminary data on schizophrenia patients. *International Journal of Neuroscience*, 72: 265-270.
- Maes,M.,Chiavetto,L.B.,Binotti,S.Tura,J.B.,Pioli,R.,Boin,F.,Kenis,G.,Bosmans,E.,Jongh,R.,Lin,A.,Racagni,G.,Altamura,A.C. 2000. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *European Neuropsychopharmacology*, 10:119-124.
- Mc Carley,R.W., Wible, C:G., Frumin,M. ,Hirayasu, Y. , Levitt, J.J. Fischer, I.A., Shenton M.E. 1999. MRI Anatomy of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*,45:1099-1119.
- Maier, W. Schwab, S. Rietschel M.(2000).The genetics of Schizophrenia. *Current Opinion Psychiatry*, 13: 3-9.
- Masson, S.A. 1995. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (cuarta edición ) DSM IV*. Asociación Psiquiátrica Americana, Barcelona. Pp. 56.
- Matsuura, M., Yoshino, M., Otha, K., Onda, H., Nakajima, K. Kojima, T. 1994. Clinical significance of diffuse delta EEG activity in chronic schizophrenia. *Clinical Electroencefalography*, 25: 115-121.
- Mc Guire, P.K., Shah, G.M.S. y Murray, R.M. 1993. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 342: 703-706.
- McNeill, T.F. 1991. Obstetric complications in schizophrenic parents. *Schizophrenia Research*, 5: 89-101.
- Medina,V. 2003. Análisis de daño neuronal en el cerebro de pacientes esquizofrénicos neurolepto-refractarios y no refractarios y su relación con el tamaño de los lóbulos temporales. Tesis de Maestría. Instituto de Neurociencias. Universidad de Guadalajara.
- Meltzer, H.Y., Rabinowitz, J.W., Lee, M.A., Cola, P.A. Ranjan, R., Finfling, R.L. Thompson, P.A. 1997. Age at onset and gender of schizophrenia patients in relation to neuroleptic resistance. *American Journal of Psychiatry*, 154: 475-481.
- Meltzer, H.Y. 1992. The role of dopamine in schizophrenia. En Eds. Lindenmayer, J.P. Kay, S.R. 1992. *New biological vistas on schizophrenia*. Edit. Brunner Mazel. Nueva York. Pp. 131-157.
- Mendlewicz, J. 1992. *Avances en psiquiatria biológica*. Edit. Masson. Barcelona. Pp. 63-69.

- Menon, R.R.; Barta, P.E. Aylward, E.H. 1995. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia grey matter changes and clinical correlates. *Schizophrenia Research*, 16:127-135.
- Merrin, E.L. Floyd, T.C. 1992. Negative symptoms and EEG alpha activity in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 8:11-20.
- Moghaddam, B. Sessack, S. 1996. Cellular interactions in the prefrontal cortex: A mayor focus of schizophrenia research. *Review of Psychiatry*, 15: 351-372.
- Morihisa, J.M., Duffy, F.H., Wyatt, R.J. 1983: Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. *Archives, General Psychiatry*, 40:719-722.
- Murray, R.M., Revely, A.M. Lewis, S.W. 1988. Family history, obstetric complications and cerebral abnormality in schizophrenia. En Eds. Nasrallah, H.A., Tsuang, M.T. & Simpson. 1988. *Handbook of schizophrenia. Epidemiology and genetics of schizophrenia*. Edit. Elsevier. Amsterdam. Pp. 563, 1988.
- Nagase, Y., Okubo, Y., Matsuura, M., Kojima, T. Toru, M. 1992. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. Topographical study of predominantly never medicated cases. *Biological Psychiatry*, 32: 1028-1034.
- Nopoulos, P.C., Giedd, J.N., Andreasen, N.C., Rapoport, J.L. 1998. Frecuency and severity of enlarged cavum septum pellucidum in chilhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155:1074-1079.
- Nopoulos, P., Torres, L., Flaum M. 1995. Brain morphology in first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152: 1721-1723.
- O'Donnell, P., Grace, A.A. 1999: Disruption of information flow within cortical limbic circuits and de Pathophysiology of schizophrenia. En schizophrenia in a molecular age. *Review of Psychiatry*. 18: 109-140. American Psychiatric Press.
- Ohaeri, J.U. 2000. Naturalistic study of olanzapine in treatment resistant schizophrenia and acute mania, depression and obsessional disorder. *East African Medical Journal*, 7:286-292
- Omori, M., Koshino, Y., Murata, T., Murata, I., Nishio, M. Sakamoto, K. Horie, T. Isaki, K. 1995. Quantitative in never treated schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 38: 305-309.
- Organización Mundial de la Salud. CIE 10.1992 Edit. Meditor. Madrid. Pp. 15. *Trastornos mentales y del comportamiento*.
- Ortega, H.A., Brunner, E. 1993. Clozapina estado actual del conocimiento. *Revista de Salud Mental*, 16: 1-12.
- Overall, J.E. 1962. *Brief Psychiatric Rating Scale*. *Psychological Reports*. 10: 799.
- Panksepp, J. 1998. *Affective Neuroscience*. Oxford University Press
- Pearlson, D. Barta, P.E. Powers, R.E. Menon, R.R. Richards, S.S. Aylward, E.H. Federman, B. Chase, G.A. Petty, R.G. Tien, A.Y. 1997. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder.



- Biological Psychiatry, 41:1-14.
- Pickar, D., Labarca, R. Linnoila, M. 1984. Neuroleptic induce decrease in plasma homovanilic acid and antipsychotic activity in schizophrenic patients. *Science*. 225:954-957.
- Pickar, D., Labarca, R. Doran, A.R. 1989. Longitudinal measurement of plasma homovanilic acid levels in schizophrenia patients. *Archives of General Psychiatry*, 43:669-676.
- Portas, C.H.M. Goldstein, J.M. Shenton, M.E. Hokama, H.H. Wible, C.G. Fischer, I. Kikinis, R.; Donnino, R. Jolesz, F.A. McCarley, R.W. 1998. Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 43:649-659.
- Potkin, S.G., Jin, Y. Sandman, C. 1995. ¿Clozapine increase EEG photic driving in clinical responders. *Schizophrenia Bulletin*, 21: 263-268.
- Prudo, R., Munroe Blum, H. 1987. Five years outcome and prognosis in schizophrenia. A report from the London field research center of the international pilot study of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 15: 345-54.
- Ramos, J. Cerdán, L.F. Guevara, M.A. Amezcua, C. Sanz, A. 2001 Abnormal EEG Patterns in treatment resistant schizophrenic patients. *International Journal of Neuroscience*, 109: 47-59.
- Roberts, G.W. 1991. Schizophrenia: A neuropathological perspective. *British Journal of Psychiatry*, 158: 8-17.
- Saletu, B., Küfferle, B., Andere, P., Grünberger, J., Steinberger, K. 1990. EEG-brain mapping in schizophrenics with predominantly positive and negative symptoms. *European Psychopharmacology*, 1:27-36.
- Shagass, C.H. 1991 EEG of Schizophrenia. En *Handbook of schizophrenia* 5. Steinhauer, Gruzelier y Zubin editores. Elsevier Science Publishers.
- Shen, M., Nadkarni, M., Zappulla. 1999. Spectral modulation of cortical connections measured by EEG coherence in humans. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 110 : 115-125.
- Schellenberg, R., Schwarz, A., Knorr. Haufe, C. 1992. EEG brain mapping. A method to optimize therapy in schizophrenia using absolute power and center frequency values. *Schizophrenia Research*, 8: 21-29.
- Schuld, A., Kuhn, M., Krous, T., Hinze Selch, D., Lechner, C. Polimacher, T. 2000. A comparison of effects of Clozapine and Olanzapine on the EEG in patients with Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 33: 109-111.
- Seeman, P., Guan, H.C. Van Tol. 1993. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature*, 365: 441-445.
- Shagass, C.H. 1991 EEG studies of schizophrenia. En Eds. Steinhauer, S.R., Gruzelier, J.H. Zubin, J. 1991. *Handbook of Schizophrenia*. Edit. Elsevier. E.U.A. Capítulo 2 Pp. 39-71.

- Small, J.G., Hirsch, S.R., Arvantis, L.A., Miller, B.G., Link, C.G. 1997. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high and low dose double blind comparison with placebo. Seroquel study Group. *Archives General Psychiatry*, 546: 549-557.
- Smith, G.N., Flynn, S.W., Kopala, L.C., Bassett, A.S., Lapointe, J.S., Falkar, P., Honer, W.G. 1997. A comprehensive method of assessing routine CT scans in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96:395-401.
- Shenton, M.E., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Pollak, S.D., LeMay, M., Wibie, C.G., Hokama, H., Coleman, M. 1992. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *New England Journal of Medicine*, 327:604-612.
- Shenton, R.C., Weinberger, D.R. 1986. X ray computerized tomography studies in schizophrenia: A review and synthesis. In Eds. Nasrallah, H.A. and Weinberger, D.R. 1986. *Handbook of Schizophrenia. The neurology of schizophrenia*. Elsevier Science Publisher. Nueva York. Pp. 202-250.
- Silverman, M.J., Smith, J.C., Ling, G.S., Mohs, C.R., Siever, Y.L., Davis. 1998. Lateral Ventricular enlargement in schizophrenic probands and their siblings with schizophrenia related disorders. *Biological Psychiatry*, 25: 30-37
- Sponheim, S.R., Clementz, B.A., Iacono, W.G., Beiser, M. 1994. Resting EEG in first episode and chronic schizophrenia. *Psychophysiology*, 31: 37-43.
- Stephenson, C.M., Pilowsky, L.S. 1999. Psychopharmacology of olanzapine. A review. *British Journal of Psychiatry suppl.* 38: 52-58.
- Suddath, R.L., Casanova, M.F., Goldberg, T.E., Daniel, D.G., Kelsoe, J.R., Weinberger, D.R. 1989. Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 146:464-472.
- Sunahara, R.K., Seeman, P.H., Huber, H.M., Van Tol, Niznik, H.B. 1993. Dopamine receptors and antipsychotic drug response. *British Journal of Psychiatry*, 38:163-31.
- Sun-Ju-Chung., Seong-Hoon, Jeong., Yong-Min, Ahn., Ung-Gu, Kang., Young-Jin, Koo., Jee-Hyun, Ha., Sang-Gun, Lee., Yong-Sik, Kim. 2002 A retrospective study of clozapine and electroencephalographic abnormalities in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 26.139-144.
- Takeuchi, K., Takigawa, M., Fukuzako, H.Y., Hokazono, Y., Hirakawa, K., Fukuzako, T., Ueyama, K., Fujimoto, T., Matsumoto, K. 1994. Correlation of third ventricular enlargement and EEG slow wave activity in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 55: 1-11.
- Takeuchi, K. 1992. Studies of the correlations between morphological brain changes on MRI and computerized EEG changes in schizophrenic. *Japanese Psychological Neurology*, 94: 584-604.
- Takisawa, A., Wada, Y., Horta, M., Kitazawa, S., Futamat, H. 1994. Quantitative analysis of EEG, background activity in drug naive schizophrenic patients. *Journal of Clinical Pathology*, 42: 759-63.

- Tauscher, J., Schindler, S., Rappelsberger, P. Kasper, S. 1995. EEG-Vergänderungen bei schizophrenen erkrankungen eine kritische übersicht. Fortsch. Neurol. Psychiat., 63:162-169.
- Tauscher, J., Fischer, P., Neumeister, A., Rappelsberger, P. Kasper, S. 1998. Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients. Biological Psychiatry, 44: 438-47.
- Tollefson, G.D.; Sanger, T.M.; Beasley CH., M.; Tran., P.V. 1998. A double-blind controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. Biological Psychiatry, 43: 803-810.
- Treves, I.A., Neufeld, M.Y. 1996. EEG abnormalities in clozapine treated patients. European Neuropsychopharmacology., 8: 93-94.
- Tsuang, N.T., Lizons, M.J. y Faraone, S.V. 1990. Heterogeneity of schizophrenia conceptual models and analytic strategies. British Journal of Psychiatry, 156: 17-26.
- Turetsky, B.; Cowell, P.; Gur, R.C.; Grossman, R.I.; Shtasel, D.L.; Gur, R.E. 1995 Frontal and temporal brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype. Archives General Psychiatry, 52: 1061-1070.
- Vanelle, J.M. y Amalric-I. 1994. Schizophrénies résistantes. Encyclopedie Médico Chirurgicale. Paris. Pp. 37-295.
- Volavka, J., Czobor, P., Sheltman, B., Lindenmayer, J.P., Citrome, L., McEvoy, J., Cooper, T.B., Chakos, M. & Lieberman, J. 2002. Clozapine, olanzapine, Risperidone and Haloperidol in Treatment-Resistant patients with Schizophrenia and schizoaffective disorder. American Journal of Psychiatry, 159:255-262.
- Walter, E.F; Lewine, R.R; Neumann, C. 1996. Childhood behavioral characteristics and adult brain morphology in schizophrenia. Schizophrenia Research, 15: 22:93-101.
- Wada, Y., Takizawa, Y. Yamaguchi, N. 1995. Abnormal photic driving response in never medicated schizophrenic patients. Schizophrenia Bulletin, 21: 111-115.
- Wei Zhang, Kenneth, W.; Perry, D.T.; Brian, D. Potts, Jingga Bao D. Tollefson; Bymaster F.P: 2000. Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. Neuropsychopharmacology, 22: 250-262.
- Weinberger, R.D. y Berman, K.F. 1991. Functional localization in the brain in schizophrenia. Review of Psychiatry. APP. Washington, 10: 24.
- Weinberger, D.R. 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 44: 660-669.
- Wible, C.G.; Shenton, M.E.; Kikinis, R.; Jolesz, F.A.; Metcalf, D. McCarley, R.W. 1995. Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. Archives General Psychiatry, 52:279-288.
- Wirshing, D.A., Marshall Jr., B.D., Green, M.F., Mintz, J., Marder, S.R. Wirshing,

- W.C.1999. Risperidone in treatment-Refractory Schizophrenia. American Journal of Psychiatry, 156: 1374-1379.
- Wolkin, A. 1990. Positron emission tomography in the study of neuroleptic response. En Eds. Angrist, B.O. Schulz, Ch. 1990. The neuroleptic nonresponsive patient: characterization and treatment. Edit. American Psychiatric Press. Washington D.C. Pp. 37-49.
- Woods,B.T., Yurgelun-Todd,D.,Benes,F.M.,Frankenburg,F.R.,Pope,H.G.,McSparren,J. 1990. Progressive ventricular enlargement in schizophrenia: Comparison to bipolar affective disorder and correlation with clinical course. Biological Psychiatry, 27: 341-352.
- Yang,R.CH., Seamans, J.K., Gorelova, N. 1999. Developing a Neuronal model for the pathophysiology of Schizophrenia. Based on the nature of Electrophysiologic al actions of dopamine in the Prefrontal Cortex . Neuropsychopharmacology, 21: 161-194.
- Zypursky,.B.;Marsh,L.;Lim,K.O.;DeMent,S.;Shear,P.K.;Sullivan,E.V.;Murphy,G.M.;Csernansky,J.G.;Pfefferbaum,A. 1994 Volumetric MRI assesment of temporal lobe structures in schizophrenia. Biological Psychiatry, 35: 501-516.

# ANEXOS

## ESCALAS DE PSICOPATOLOGÍA

### PANSS SÍNTOMAS POSITIVOS

*DELIRIOS (P1) Wilcoxon 0.010*

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	5	4	4	4	4
2	4	4	4	3	3
3	3	3	2	3	3
4	4	4	4	3	4
5	4	3	2	1	1
6	5	4	2	2	2
7	4	3	2	2	1
8	4	4	3	3	3
9	4	4	3	2	2
10	4	4	4	4	4
11	5	4	3	3	3
12	4	4	4	4	4
13	4	2	2	2	2
14	5	4	4	4	4

### DESORGANIZACIÓN CONCEPTUAL

*(P2) Wilcoxon 0.024*

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	5	5	5	5	5
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	2	3
4	3	4	4	3	4
5	3	3	2	2	2
6	4	2	1	1	1
7	3	2	1	1	1
8	3	3	3	2	2
9	3	3	2	2	2
10	4	4	4	4	4
11	4	4	3	3	2
12	2	2	2	2	2
13	2	1	1	2	2
14	6	5	5	4	4

## CONDUCTA ALUCINATORIA

(P3) Wilcoxon = 0.008

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	5	3	3	3	3
2	4	4	4	4	4
3	4	5	5	4	4
4	1	2	2	1	1
5	4	4	4	4	3
6	4	4	2	2	2
7	4	3	2	1	1
8	2	1	1	1	1
9	4	3	3	2	2
10	2	2	2	1	1
11	5	4	3	2	2
12	4	4	4	4	4
13	4	2	2	2	2
14	1	1	1	1	1

## EXCITACIÓN

(P4) Wilcoxon = 0.010

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	3	2	1	1	1
2	1	2	1	1	1
3	3	1	1	1	1
4	3	2	2	1	1
5	2	1	1	1	1
6	4	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	2	2
9	2	1	1	1	1
10	4	4	4	3	3
11	4	3	2	2	2
12	3	1	3	2	2
13	2	2	2	2	2
14	3	2	3	3	2

## GRANDIOSIDAD

(P5)

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	4	3	3	3	3
2	3	3	2	2	2
3	4	1	1	1	1
4	4	4	4	3	4
5	2	1	1	1	1
6	4	3	2	1	1
7	1	1	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	1	1	1	1
10	4	4	4	4	4
11	1	1	1	1	1
12	3	2	3	1	2
13	2	1	1	2	2
14	1	1	1	1	1

## SUSPICACIA Y PERSECUCIÓN

(P6) Wilcolxon 0.028

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	4	3	3	3	3
2	3	3	3	3	3
3	3	2	2	3	2
4	3	4	3	3	3
5	4	3	3	3	2
6	3	3	2	2	2
7	4	3	2	2	2
8	4	3	3	3	3
9	4	3	3	2	2
10	4	5	4	4	3
11	4	4	3	3	3
12	3	4	4	4	4
13	4	2	2	2	2
14	2	2	2	2	2

## HOSTILIDAD

(P7) Wilcolxon =0.010

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	3	2	2	1	1
2	1	1	1	1	1
3	3	2	2	1	1
4	2	2	2	1	1
5	2	1	2	1	1
6	3	1	1	1	1
7	4	3	2	2	1
8	3	2	2	1	1
9	2	1	1	1	1
10	4	4	5	2	2
11	3	2	2	2	2
12	3	1	3	2	2
13	2	2	3	2	2
14	4	4	4	4	4

## PANSS SÍNTOMAS NEGATIVOS

APECTO ADORMECIDO(N1) Wilcolxon =0.008

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	4	3	3	3	3
2	3	3	3	3	3
3	3	3	3	2	3
4	3	3	3	3	3
5	4	3	3	2	2
6	3	4	2	2	2
7	3	3	2	2	2
8	4	3	3	3	3
9	4	4	3	3	3
10	4	4	4	3	3
11	5	4	3	3	3
12	4	4	3	2	2
13	3	3	3	3	3
14	3	3	3	3	3



## RETIRADA EMOCIONAL(N2)

*Wilcolxon = 0.010*

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	4	3	3	3	3
2	3	3	3	3	3
3	3	3	3	3	3
4	3	4	3	3	3
5	4	3	3	3	2
6	4	4	2	2	2
7	4	3	2	2	2
8	4	4	3	4	3
9	4	4	3	3	3
10	3	3	3	3	3
11	5	4	3	3	3
12	4	4	3	2	2
13	4	3	3	2	2
14	4	4	4	3	3

## EMPATIA LIMITADA(N3)

*Wilcoxon = 0.008*

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	5	4	4	4	4
2	3	3	3	3	3
3	4	3	3	3	3
4	3	3	3	3	3
5	4	3	2	2	2
6	4	3	2	2	2
7	4	3	2	2	1
8	4	4	3	3	3
9	4	3	3	3	3
10	4	4	4	4	4
11	4	3	3	2	2
12	3	3	3	3	3
13	3	2	2	2	2
14	3	3	3	3	3

## RETIRADA SOCIAL

*APÁTICA PASIVA(N4) Wilcoxon = 0.010*

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	5	4	4	4	4
2	3	3	3	3	3
3	3	3	3	2	2
4	3	3	3	3	3
5	4	3	2	2	2
6	4	4	1	1	1
7	4	3	3	2	2
8	4	4	4	4	3
9	4	3	3	3	3
10	2	3	3	3	3
11	5	4	4	3	3
12	3	3	4	3	3
13	4	2	2	2	2
14	6	5	5	5	5

Dificultades para pensar en abstracto(N5)

*Wilcoxon = 0.010*

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	5	4	4	4	4
2	2	2	2	2	2
3	4	4	3	3	3
4	3	3	3	3	3
5	5	4	3	3	4
6	3	2	2	2	2
7	3	3	2	2	2
8	4	4	4	4	4
9	4	4	3	3	3
10	5	5	5	5	5
11	4	4	3	3	3
12	3	2	3	2	2
13	2	1	1	1	1
14	6	5	5	5	5

Dificultades para la conversación fluida (N6)

*Wilcoxon =0.010*

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	4	4	3	3	3
2	2	2	2	2	2
3	4	3	3	3	3
4	2	2	2	2	2
5	5	4	4	4	4
6	3	3	2	2	2
7	3	3	2	2	2
8	3	3	3	2	2
9	4	4	3	3	3
10	4	4	4	3	3
11	4	3	3	3	2
12	2	2	2	2	2
13	2	1	1	1	1
14	4	4	4	3	3

*Pensamiento estereotipado( N7)*

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	5	4	4	4	4
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	2
4	3	3	3	3	3
5	4	3	3	3	2
6	3	3	2	2	2
7	3	3	2	2	2
8	3	3	2	2	2
9	4	4	3	2	1
10	4	4	4	3	3
11	3	3	3	3	3
12	2	2	2	2	2
13	2	1	1	1	1
14	3	3	3	3	3

Psicopatología General  
Ps 1 Preocupación somática

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	2	2	2	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	3	2	3	2
4	2	2	2	1	1
5	2	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	4	3	2	2	1
8	3	1	1	1	1
9	3	2	2	1	1
10	3	2	1	2	2
11	1	1	1	1	1
12	2	2	2	2	2
13	2	2	1	1	1
14	1	1	1	1	1

(PG)PG2 ANSIEDAD

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	3	2	1	1	1
2	3	2	2	2	2
3	3	3	3	2	1
4	2	3	2	1	2
5	3	3	1	1	2
6	3	2	2	2	2
7	4	3	2	2	1
8	4	2	2	2	2
9	3	2	2	2	2
10	4	4	2	2	2
11	4	3	2	2	2
12	2	2	3	3	2
13	3	2	1	1	1
14	2	3	3	3	3

(PG3) SENTIMIENTOS DE CULPABILIDAD

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1
4	2	1	1	1	1
5	2	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1
7	2	1	1	1	1
8	2	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1
13	2	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1

PG4 (Tensión)

Sujeto	Basal	2da.semmana	4ta.semmana	6ta,semmana	8ava semana
1	3	2	2	1	1
2	3	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3
4	2	3	2	2	2
5	3	3	2	2	1
6	2	2	1	1	2
7	4	3	2	2	1
8	3	2	2	2	2
9	3	2	2	2	2
10	4	4	2	2	2
11	4	3	2	2	2
12	3	2	3	3	2
13	3	2	1	2	2
14	2	3	3	3	3

Pg5(manerieismo y actitud postural)

Sujeto	Basal	2da.semmana	4ta.semmana	6ta,semmana	8ava semana
1	3	3	3	2	2
2	1	1	1	1	1
3	3	2	1	1	1
4	2	3	3	2	2
5	2	1	1	1	1
6	2	2	1	1	1
7	1	1	1	1	1
8	2	2	2	2	1
9	3	2	1	1	1
10	2	2	2	2	2
11	1	1	1	1	1
12	2	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1

PG6 ( Depresión)

Sujeto	Basal	2da.semmana	4ta.semmana	6ta,semmana	8ava semana
1	1	1	1	1	1
2	3	1	1	1	1
3	2	1	1	2	1
4	1	2	2	1	1
5	2	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	5	2	2	1	1
8	3	1	1	1	1
9	2	1	1	1	1
10	2	1	1	1	1
11	5	4	3	2	1
12	1	1	2	1	1
13	2	1	1	1	1
14	3	2	2	2	2

PG7 ( Retraso Motor

Sujeto	Basal	2da.semana	4ta.semana	6ta,semana	8ava semana
1	2	1	1	1	1
2	1	2	2	1	1
3	2	2	1	1	1
4	2	2	2	2	1
5	3	1	1	1	1
6	1	1	2	1	1
7	1	1	1	1	1
8	2	2	1	2	2
9	2	1	1	1	1
10	2	2	2	2	2
11	3	2	1	1	1
12	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1
14	5	4	3	1	1

PG8 (Falta de cooperación

Sujeto	Basal	2da.semana	4ta.semana	6ta,semana	8ava semana
1	2	1	1	1	1
2	2	2	1	1	2
3	2	1	1	1	1
4	1	3	3	1	2
5	2	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1
7	2	1	1	1	1
8	2	2	1	1	1
9	2	1	1	1	1
10	2	3	3	2	2
11	2	2	1	1	1
12	2	1	2	2	2
13	1	1	2	1	1
14	2	2	2	2	2

PG9 (Contenido de Pensamientos inusuales

Sujeto	Basal	2da.semana	4ta.semana	6ta,semana	8ava semana
1	4	4	3	3	3
2	4	4	3	3	3
3	4	3	2	4	3
4	4	5	5	3	4
5	4	4	3	2	2
6	4	5	2	2	2
7	4	3	2	2	1
8	4	4	2	3	3
9	5	4	3	2	2
10	4	4	4	4	4
11	5	4	3	2	2
12	4	4	4	4	4
13	4	2	2	3	3
14	5	5	4	4	4

PG10(Desorientación)

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	2	2	2	1	1
2	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1
4	1	2	2	1	2
5	1	1	1	2	1
6	2	2	1	1	2
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	2	2
9	2	2	2	2	2
10	2	2	3	2	2
11	2	2	1	1	1
12	2	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1

P11 (atención deficiente)

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	3	2	2	2	2
2	1	1	1	1	1
3	3	2	2	2	3
4	2	3	3	2	2
5	2	2	2	2	1
6	2	2	2	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	3	2	2
9	3	3	2	2	2
10	2	2	3	3	3
11	2	2	2	2	2
12	2	2	3	2	2
13	1	1	2	2	2
14	1	1	1	1	1

P12(Falta de juicio o discernimiento)

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	5	4	4	4	4
2	3	3	3	3	3
3	4	3	3	3	3
4	3	5	5	3	4
5	3	3	3	3	3
6	4	5	2	2	2
7	4	3	2	2	2
8	4	4	2	3	3
9	5	4	3	2	2
10	4	4	4	4	4
11	5	4	3	3	3
12	4	4	4	4	4
13	4	2	2	3	3
14	4	4	4	4	4

P13( alteración de la voluntad

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	5	4	4	4	3
2	2	2	2	1	1
3	3	3	3	3	2
4	2	3	3	2	2
5	3	2	3	2	2
6	3	1	1	1	1
7	4	3	2	1	1
8	4	4	3	3	3
9	3	3	2	2	2
10	4	4	4	3	3
11	4	3	3	3	3
12	3	2	3	2	2
13	1	2	2	2	1
14	5	5	5	4	4

PG14(deficiente control de impulsos

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	3	3	3	2	2
2	2	2	2	2	2
3	3	2	2	2	2
4	2	2	2	2	2
5	3	2	3	2	1
6	3	1	1	1	1
7	4	3	1	1	1
8	2	3	1	2	2
9	3	3	2	2	2
10	4	4	4	3	3
11	4	3	2	2	2
12	3	2	3	3	2
13	2	2	2	2	2
14	5	4	4	4	4

PG 15 (preocupación

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	2	2	2	1	1
2	3	3	2	2	2
3	3	2	1	2	2
4	2	2	2	2	2
5	3	3	4	2	2
6	2	2	1	1	1
7	4	3	1	1	1
8	3	2	1	1	1
9	3	3	2	1	1
10	3	3	3	2	2
11	3	3	2	2	2
12	2	2	3	2	2
13	2	2	1	1	1
14	3	3	3	3	3

PG16 (evitación social activa)

Sujeto	Basal	2da.semmana	4ta.semmana	6ta,semmana	8ava semana
1	5	4	4	4	3
2	4	4	3	3	3
3	3	2	3	3	2
4	4	4	4	3	4
5	5	3	3	3	2
6	4	4	2	2	2
7	4	3	2	2	2
8	4	4	3	4	3
9	5	4	3	3	3
10	4	4	4	3	3
11	4	4	3	3	3
12	3	4	3	3	3
13	4	3	3	3	3
14	5	5	4	4	4

BPRS QUEJAS SOMÁTICAS (1)

Sujeto	Basal	2da.semmana	4ta.semmana	6ta,semmana	8ava semana
1	2	1	1	0	0
2	1	1	2	1	1
3	3	1	2	2	1
4	2	1	1	1	1
5	2	1	0	0	0
6	2	1	1	2	1
7	3	2	1	1	1
8	2	0	0	0	0
9	2	2	1	0	0
10	2	1	0	2	2
11	1	0	0	0	0
12	2	1	1	1	1
13	2	1	1	0	0
14	1	0	0	0	0

BPRS ANSIEDAD (2)

Sujeto	Basal	2da.semmana	4ta.semmana	6ta,semmana	8ava semana
1	2	1	1	1	1
2	3	3	1	1	2
3	3	2	2	1	2
4	3	2	1	1	2
5	2	2	3	1	0
6	3	1	1	1	1
7	3	2	1	1	0
8	3	1	1	1	1
9	2	2	1	0	0
10	3	3	1	1	2
11	4	3	2	2	2
12	3	2	2	2	2
13	2	1	1	1	1
14	4	4	4	4	4



### BPRS AISLAMIENTO EMOCIONAL (3)

Sujeto	Basal	2da.semana	4ta.semana	6ta,semana	8ava semana
1	3	3	3	3	3
2	3	3	3	3	2
3	3	2	2	1	2
4	3	3	3	3	3
5	4	3	2	2	2
6	3	4	2	2	2
7	3	2	2	2	1
8	4	3	3	3	3
9	4	4	3	3	3
10	3	3	3	3	3
11	4	4	3	2	3
12	4	3	3	3	3
13	4	3	3	2	2
14	4	4	4	4	4

### BPRS Desorganización Conceptual (4)

Sujeto	Basal	2da.semana	4ta.semana	6ta,semana	8ava semana
1	4	4	4	4	4
2	2	1	1	2	1
3	3	3	2	1	2
4	2	4	4	3	3
5	3	3	2	2	1
6	3	1	1	1	2
7	2	1	0	0	0
8	3	3	2	2	2
9	3	3	2	2	2
10	3	3	3	4	4
11	4	3	3	2	2
12	2	2	2	2	2
13	2	1	1	1	1
14	5	4	4	4	4

### BPRS SENTIMIENTOS DE CULPA (5)

Sujeto	Basal	2da.semana	4ta.semana	6ta,semana	8ava semana
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	1	0	0	0
5	1	0	0	0	0
6	1	0	0	0	0
7	3	1	1	0	0
8	1	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	0	0	1	0	0
13	2	1	0	0	0
14	0	0	0	0	0

### BPRS TENSIÓN (6)

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta.semána	8ava semana
1	2	1	1	1	1
2	3	2	1	1	2
3	3	2	2	1	2
4	3	2	1	1	2
5	2	2	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	3	2	1	1	0
8	3	0	1	1	1
9	2	2	1	0	0
10	3	3	3	1	2
11	4	3	2	2	2
12	2	2	3	2	2
13	2	1	1	1	1
14	4	4	4	4	4

### BPRS POSTURA Y MANERISMO (7)

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta.semána	8ava semana
1	2	2	2	2	2
2	0	0	0	1	0
3	3	2	0	1	0
4	2	2	2	1	1
5	1	0	1	0	0
6	2	1	0	0	0
7	1	0	0	0	0
8	1	1	1	1	0
9	1	0	0	0	0
10	2	1	1	2	1
11	0	0	0	0	0
12	2	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0

### BPRS GRANDIOSIDAD (8)

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta.semána	8ava semana
1	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2
3	0	0	0	0	1
4	4	4	4	3	3
5	1	1	0	0	0
6	4	4	2	1	1
7	0	0	0	0	0
8	2	1	1	0	0
9	2	2	1	0	0
10	4	3	5	4	4
11	0	0	0	0	0
12	3	3	0	3	3
13	1	0	0	2	2
14	0	0	0	0	0

### BPRS HUMOR DEPRESIVO (9)

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	0	0	0	0	0
2	3	0	0	0	0
3	2	0	1	1	1
4	0	1	0	0	0
5	2	1	0	0	1
6	0	0	0	0	0
7	4	2	1	0	0
8	2	0	0	0	0
9	1	0	0	0	0
10	1	0	0	0	0
11	4	3	2	0	0
12	1	0	1	0	0
13	2	1	0	0	0
14	4	3	2	2	2

### BPRS HOSTILIDAD (10)

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	2	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1
3	3	1	0	0	0
4	2	1	1	1	1
5	1	0	2	1	0
6	4	1	0	0	0
7	3	2	1	0	0
8	3	1	1	1	1
9	2	0	0	1	0
10	2	4	4	1	2
11	4	3	2	1	1
12	3	1	2	2	2
13	1	2	3	2	2
14	5	4	4	3	3

### BPRS SUSPICACIA (11)

Sujeto	Basal	2da.semána	4ta.semána	6ta,semána	8ava semana
1	3	2	2	2	2
2	3	3	3	3	2
3	3	1	1	2	1
4	2	3	3	2	3
5	3	2	2	2	1
6	3	3	2	2	2
7	4	2	1	1	1
8	3	2	2	2	2
9	3	2	2	2	2
10	3	4	4	3	3
11	4	4	3	3	2
12	3	3	4	3	4
13	4	2	2	2	2
14	3	3	3	3	3

**BPRS CONDUCTA ALUCINATORIA (12)**

<b>Sujeto</b>	<b>Basal</b>	<b>2da.sem</b>	<b>4ta.sem</b>	<b>6ta.sem</b>	<b>8ava sem</b>
1	4	3	3	3	3
2	4	4	4	4	3
3	5	5	3	3	3
4	2	1	1	1	1
5	3	3	3	3	3
6	4	4	2	2	2
7	4	2	1	0	0
8	1	0	0	0	0
9	4	3	3	2	2
10	1	1	1	0	0
11	5	4	2	1	0
12	4	3	4	4	4
13	4	2	2	1	1
14	0	0	0	0	0

**BPRS RETARDO MOTOR (13)**

<b>Sujeto</b>	<b>Basal</b>	<b>2da.sem</b>	<b>4ta.sem</b>	<b>6ta.sem</b>	<b>8ava sem</b>
1	1	0	0	0	0
2	1	1	0	1	0
3	2	1	0	0	0
4	2	1	1	1	1
5	2	1	0	0	0
6	0	1	1	1	1
7	1	0	0	0	0
8	2	1	1	1	1
9	3	1	0	0	0
10	2	1	1	1	1
11	5	4	3	1	0
12	2	1	0	0	0
13	1	1	0	0	0
14	5	4	3	1	0

**BPRS FALTA DE COOPERACIÓN (14)**

<b>Sujeto</b>	<b>Basal</b>	<b>2da.sem</b>	<b>4ta.sem</b>	<b>6ta.sem</b>	<b>8ava sem</b>
1	1	0	0	0	0
2	1	1	0	0	1
3	2	0	0	0	0
4	2	2	2	0	1
5	1	1	0	0	0
6	2	1	0	0	1
7	3	2	1	0	0
8	3	1	0	0	0
9	2	1	0	0	0
10	1	2	2	1	1
11	3	2	1	1	0
12	2	1	1	1	1
13	0	0	0	1	1
14	3	3	3	2	2

**BPRS CONTENIDO INUSUAL DEL PENSAMIENTO (15)**

<b>Sujeto</b>	<b>Basal</b>	<b>2da.sem</b>	<b>4ta.sem</b>	<b>6ta.sem</b>	<b>8ava sem</b>
1	4	3	3	3	3
2	4	4	3	3	3
3	3	2	1	3	2
4	4	4	4	4	3
5	3	3	2	2	2
6	4	4	2	2	1
7	5	4	3	1	0
8	4	3	2	2	2
9	4	3	3	2	2
10	4	4	5	4	4
11	4	3	2	2	2
12	4	3	4	4	4
13	4	2	2	2	2
14	4	4	4	4	4

**BPRS APLANAMIENTO AFECTIVO (16)**

<b>Sujeto</b>	<b>Basal</b>	<b>2da.sem</b>	<b>4ta.sem</b>	<b>6ta.sem</b>	<b>8ava sem</b>
1	4	3	3	3	3
2	3	3	3	3	3
3	3	2	2	2	2
4	4	4	3	3	3
5	4	3	2	2	2
6	3	3	2	2	2
7	4	4	3	2	1
8	4	3	3	3	3
9	4	4	3	3	3
10	3	3	3	3	3
11	4	4	3	2	2
12	3	3	3	3	3
13	4	3	3	3	3
14	4	4	3	3	3

**BPRS EXCITACIÓN (17)**

<b>Sujeto</b>	<b>Basal</b>	<b>2da.sem</b>	<b>4ta.sem</b>	<b>6ta.sem</b>	<b>8ava sem</b>
1	1	0	0	0	0
2	2	1	1	1	1
3	3	1	0	0	0
4	3	3	1	1	1
5	1	1	1	1	0
6	3	1	0	0	0
7	3	2	1	0	0
8	2	1	1	1	1
9	2	1	0	0	0
10	3	3	3	2	3
11	4	3	2	1	1
12	3	1	2	1	1
13	2	2	2	1	1
14	4	3	2	2	2

### BPRS DESORIENTACIÓN (18)

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	1	0	0	0	0
2	2	1	1	1	1
3	3	1	0	0	0
4	3	3	1	1	1
5	1	1	1	1	0
6	3	1	0	0	0
7	2	1	0	0	0
8	2	1	1	1	1
9	2	1	0	0	0
10	3	3	3	2	3
11	2	1	1	1	1
12	3	1	2	1	1
13	2	2	2	1	1
14	2	1	1	1	1

### Escala de Síntomas Extrapiramidales De Di Mascio

Sujeto	Basal	2da.sem	4ta.sem	6ta.sem	8ava sem
1	5	1	1	0	0
2	2	1	0	0	0
3	6	2	0	0	0
4	5	4	3	2	2
5	4	1	0	0	0
6	4	2	1	1	0
7	4	2	1	0	0
8	5	2	1	1	1
9	5	2	0	0	0
10	4	3	2	1	1
11	4	3	2	1	0
12	4	2	0	0	0
13	2	1	0	0	0
14	3	2	1	0	0

**ANALISIS DE VARIANZA  
EEG**

**POTENCIA ABSOLUTA OJOS ABIERTOS**

	A		B		C		A X B		A X C		B X C		A X B X C	
	F	P	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
Delta	1.28	0.25		0.00		0.523		0.13		0.999		0.77		0.97
Theta 1	14.04	0.005		0.00		0.51		0.83		0.59		0.95		0.96
Theta 2	8.30	0.004		0.00		0.87		0.83		0.54		0.95		0.96
Alfa 1	9.47	0.002		0.000		0.83		0.74		0.09		0.90		0.96
Alfa 2	1.32	0.25		0.000		0.96		0.56		0.54		0.81		0.99
Beta 1	4.59	0.03		0.000		0.91		0.75		0.63		0.98		0.95
Beta 2	32.88	0.00		0.000		0.91		0.53		0.71		0.98		0.87

**POTENCIA ABSOLUTA OJOS CERRADOS**

	A		B		C		A X B		A X C		B X C		A X B X C	
	F	P	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
Delta	0.22	0.64		0.00		0.31		0.55		0.21		0.52		0.99
Theta 1	0.32	0.57		0.00		0.60		0.66		0.16		0.93		0.98
Theta 2	0.49	0.50		0.00		0.56		0.94		0.28		0.95		0.98
Alfa 1	0.17	0.68		0.00		0.85		0.53		0.65		0.79		0.99
Alfa 2	0.07	0.79		0.00		0.58		0.81		0.17		0.94		0.96
Beta 1	0.04	0.83		0.00		0.55		0.73		0.86		0.95		0.99
Beta 2	27.43	0.00		0.00		0.74		0.66		0.79		0.85		0.99

**POTENCIA RELATIVA OJOS ABIERTOS**

	A		B		C		A X B		A X C		B X C		A X B X C	
	F	P	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
Delta	0.64	0.57	29.68	0.00	0.08	0.76	1.78	0.10	1.10	0.29	1.01	0.41	0.42	0.86
Theta 1	36.55	0.00	15.89	0.00	0.29	0.59	0.91	0.51	1.19	0.27	0.69	0.66	0.92	0.52
Theta 2	27.86	0.00	17.87	0.00	0.77	0.61	0.76	0.60	0.34	0.56	0.58	0.74	0.56	0.76
Alfa 1	27.05	0.00	45.70	0.00	0.16	0.69	0.24	0.96	1.86	0.16	0.40	0.87	0.44	0.85
Alfa 2	0.02	0.86	23.77	0.00	0.00	0.97	0.73	0.62	0.16	0.69	0.31	0.93	0.15	0.98
Beta 1	7.75	0.00	21.62	0.00	0.13	0.71	0.66	0.68	0.00	0.94	0.59	0.73	0.13	0.99
Beta 2	31.06	0.00	7.39	0.00	0.23	0.63	2.51	0.02	0.00	0.96	0.35	0.90	0.47	0.82

### POTENCIA RELATIVA OJOS CERRADOS

	A		B		C		A X B		A X C		B X C		A X B X C	
	F	P	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
Delta	0.87	0.64	64.85	0.00	0.09	0.75	1.46	0.19	0.04	0.83	2.18	0.04	0.27	0.92
Theta 1	3.68	0.05	11.70	0.00	0.00	0.94	0.65	0.69	0.36	0.55	0.42	0.86	0.37	0.90
Theta 2	3.53	0.05	12.33	0.00	0.08	0.77	0.36	0.90	0.00	0.98	0.64	0.70	0.33	0.92
Alfa 1	0.33	0.57	59.65	0.00	0.38	0.54	0.28	0.94	0.06	0.80	1.35	0.23	0.37	0.90
Alfa 2	0.53	0.52	50.33	0.00	0.18	0.67	0.85	0.53	0.15	0.69	0.96	0.54	0.41	0.87
Beta 1	0.95	0.66	38.28	0.00	5.91	0.01	1.31	0.25	2.86	0.08	1.82	0.09	0.10	0.99
Beta 2	40.61	0.00	10.18	0.00	1.20	0.27	1.45	0.19	0.30	0.59	1.00	0.57	0.05	0.99

### CORRELACION INTERHEMISFÉRICA OJOS ABIERTOS

	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	1.61	0.20	76.30	< 0.00	0.46	0.83
Theta 1	0.24	0.62	102.49	< 0.00	0.56	0.76
Theta 2	9.96	0.00	85.64	< 0.00	0.42	0.86
Alfa 1	0.25	0.62	117.58	< 0.00	0.89	0.50
Alfa 2	3.29	0.06	114.25	<0.00	0.54	0.78
Beta 1	0.98	0.67	101.27	0.00	0.66	0.68
Beta 2	0.03	0.85	66.80	0.00	1.06	0.39

### CORRELACIÓN INTERHEMISFERICA OJOS CERRADOS

	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	66.40	<0.00	16.10	0.00	45.48	<0.00
Theta 1	123.95	<0.00	17.57	0.00	23.92	0.00
Theta 2	103.13	<0.00	8.81	0.00	23.15	0.00
Alfa 1	108.78	<0.00	0.13	0.72	17.18	0.00
Alfa 2	81.89	<0.00	2.04	0.15	4.79	0.03
Beta 1	92.54	<0.00	6.02	0.01	23.08	0.00
Beta 2	61.71	<0.00	14.81	0.00	17.35	0.00

### CORRELACIÓN INTRAHEMISFÉRICA OJOS ABIERTOS



PF-FS	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	3.58	0.06	0.34	0.57	1.11	0.30
Theta 1	3.02	0.08	1.31	0.25	1.25	0.27
Theta 2	0.00	0.96	0.05	0.82	0.60	0.55
Alfa 1	0.78	0.61	0.49	0.50	0.02	0.88
Alfa 2	0.77	0.60	1.38	0.24	0.00	0.96
Beta 1	2.04	0.15	1.51	0.22	0.11	0.74
Beta 2	3.85	0.05	0.72	0.59	0.30	0.59

PF-FI	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	1.47	0.23	4.01	0.05	0.02	0.88
Theta 1	2.56	0.11	2.79	0.09	0.20	0.66
Theta 2	0.20	0.66	3.06	0.08	0.01	0.91
Alfa 1	1.37	0.24	3.11	0.08	0.52	0.51
Alfa 2	0.79	0.61	1.55	0.21	0.02	0.89
Beta 1	4.92	0.03	1.89	0.17	0.11	0.74
Beta 2	9.36	0.04	0.98	0.66	0.36	0.55

PF-CE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	1.61	0.20	0.62	0.55	0.53	0.52
Theta 1	4.22	0.04	0.13	0.72	0.12	0.73
Theta 2	0.26	0.61	1.06	0.31	0.16	0.69
Alfa 1	8.32	0.006	0.11	0.74	0.08	0.78
Alfa 2	0.29	0.60	0.26	0.61	0.07	0.78
Beta 1	1.40	0.24	0.00	0.98	1.11	0.29
Beta 2	1.55	0.21	0.15	0.70	1.43	0.23

PF-TE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.07	0.78	1.74	0.19	0.88	0.64
Theta 1	0.02	0.87	0.03	0.85	0.82	0.62
Theta 2	1.66	0.20	0.44	0.51	0.30	0.59
Alfa 1	0.02	0.87	1.04	0.31	0.31	0.58
Alfa 2	0.26	0.61	0.89	0.64	0.33	0.57
Beta 1	0.33	0.57	0.21	0.65	1.94	0.18
Beta 2	4.43	0.03	0.12	0.73	3.17	0.07
PF-PA	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p

Delta	0.01	0.93	1.61	0.21	1.08	0.30
Theta 1	6.24	0.01	0.29	0.59	0.02	0.89
Theta 2	2.78	0.10	0.00	0.98	0.07	0.78
Alfa 1	3.22	0.07	0.01	0.90	0.17	0.68
Alfa 2	0.06	0.79	0.03	0.85	0.03	0.86
Beta 1	1.43	0.23	1.00	0.67	0.16	0.69
Beta 2	0.03	0.86	0.25	0.62	0.11	0.73

PF-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	1.98	0.16	0.36	0.55	0.11	0.73
Theta 1	7.86	0.08	2.65	0.10	0.08	0.77
Theta 2	6.26	0.01	1.61	0.21	0.03	0.86
Alfa 1	6.65	0.01	0.38	0.55	0.07	0.79
Alfa 2	3.45	0.06	1.02	0.32	0.14	0.71
Beta 1	0.87	0.64	1.55	0.21	0.10	0.75
Beta 2	0.01	0.90	0.03	0.85	0.19	0.67

FS-FI	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	3.12	0.08	0.45	0.51	1.50	0.27
Theta 1	3.18	0.07	1.01	0.32	0.60	0.54
Theta 2	0.92	0.65	0.28	0.60	0.16	0.68
Alfa 1	4.57	0.03	0.01	0.93	0.22	0.64
Alfa 2	2.93	0.09	1.56	0.21	0.00	0.96
Beta 1	7.31	0.10	1.65	0.20	0.26	0.61
Beta 2	8.67	0.005	1.79	0.86	0.12	0.73

FS-CE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.04	0.84	0.28	0.60	0.59	0.54
Theta 1	1.52	0.22	0.33	0.57	3.36	0.07
Theta 2	1.36	0.25	0.10	0.75	0.71	0.58
Alfa 1	6.09	0.01	0.04	0.84	0.67	0.57
Alfa 2	0.38	0.55	0.01	0.91	0.23	0.64
Beta 1	0.11	0.74	0.12	0.72	1.40	0.24
Beta 2	0.19	0.67	0.39	0.54	0.18	0.68

FS-TE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.41	0.53	1.50	0.22	3.14	0.08
Theta 1	0.23	0.63	1.73	0.19	0.62	0.55
Theta 2	0.59	0.54	1.04	0.31	0.08	0.78
Alfa 1	0.22	0.64	0.07	0.78	0.25	0.62
Alfa 2	0.23	0.64	0.10	0.74	0.06	0.80
Beta 1	2	0.16	0.15	0.7	0.7	0.58
Beta 2	4.31	0.04	0.05	0.81	0.32	0.57

FS-PA	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.39	0.54	1.56	0.21	0.33	0.57
Theta 1	6.92	0.01	0.24	0.63	0.60	0.54
Theta 2	3.55	0.06	0.02	0.89	1.28	0.26
Alfa 1	1.98	0.16	0.11	0.74	0.78	0.61
Alfa 2	0.00	0.94	0.01	0.90	0.19	0.66
Beta 1	0.31	0.59	0.13	0.72	1.16	0.28
Beta 2	0.99	0.67	0.05	0.81	0.19	0.67

FS-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.24	0.63	0.03	0.84	0.44	0.51
Theta 1	7.24	0.01	2.42	0.12	0.01	0.90
Theta 2	9.58	0.004	3.72	0.05	0.62	0.55
Alfa 1	6.93	0.01	1.05	0.31	0.45	0.51
Alfa 2	3.45	0.06	1.49	0.22	0.18	0.68
Beta 1	0.07	0.78	1.82	0.18	0.82	0.622.69
Beta 2	2.69	0.10	2.91	0.09	0.46	0.50

FI-CE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.15	0.70	1	0.67	2.63	0.10
Theta 1	0.29	0.60	0.67	0.57	1.94	0.16
Theta 2	0.24	0.63	0.41	0.53	2.87	0.09
Alfa 1	0.65	0.56	0.23	0.64	1.18	0.28
Alfa 2	0.08	0.77	0.64	0.56	1.34	0.25
Beta 1	1.10	0.30	0.62	0.55	3.48	0.06
Beta 2	2.06	0.15	0.49	0.50	1.24	0.27

FI-TE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.00	0.95	0.24	0.63	6.28	0.01
Theta 1	1.29	0.26	0.50	0.51	7.06	0.01
Theta 2	0.38	0.54	0.21	0.65	3.56	0.06
Alfa 1	1.23	0.27	0.00	0.96	4.96	0.03
Alfa 2	0.65	0.56	0.00	0.99	3.26	0.07
Beta 1	3.03	0.08	0.01	0.92	3.10	0.08
Beta 2	7.47	0.009	0.02	0.88	6.13	0.01

FI-PA	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	1.17	0.28	2.87	0.09	0.68	0.58
Theta 1	0.26	0.61	4.21	0.04	0.43	0.52
Theta 2	1.91	0.17	2.74	0.10	2.17	0.14
Alfa 1	0.11	0.74	2.63	0.10	0.65	0.57
Alfa 2	0.69	0.58	3.03	0.08	0.60	0.54
Beta 1	0.28	0.60	5.33	0.02	1.72	0.19
Beta 2	0.56	0.53	5.37	0.02	0.93	0.65

FI-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.32	0.58	4.92	0.03	0.14	0.71
Theta 1	0.68	0.57	10.79	0.002	0.04	0.83
Theta 2	4.03	0.04	7.17	0.01	0.80	0.61
Alfa 1	0.37	0.55	6.87	0.01	0.27	0.61
Alfa 2	0.00	0.95	7.08	0.01	0.33	0.57
Beta 1	0.24	0.63	9.06	0.004	0.15	0.70
Beta 2	0.05	0.81	10.53	0.002	0.75	0.60

PA-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.37	0.55	1.39	0.24	0.13	0.72
Theta 1	2	0.16	1.55	0.21	0.33	0.57
Theta 2	0.77	0.60	1.53	0.22	1.45	0.23
Alfa 1	2.30	0.13	0.67	0.57	0.43	0.52
Alfa 2	1.69	0.199	2.93	0.09	1.25	0.26
Beta 1	0.00	0.96	1.41	0.24	0.86	0.63
Beta 2	0.00	0.97	1.03	0.31	0.96	0.66

CE-TE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	1.45	0.23	8	0.007	2.37	0.12
Theta 1	0.61	0.55	2.05	0.15	0.06	0.80
Theta 2	2.35	0.13	2.65	0.10	1.30	0.26
Alfa 1	2.47	0.12	0.47	0.50	2.04	0.15
Alfa 2	1.54	0.22	0.63	0.56	1.79	0.18
Beta 1	0.02	0.88	1.10	0.30	3.69	0.05
Beta 2	1.34	0.25	0.07	0.78	2.54	0.11

CE-PA	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.00	0.93	0.21	0.65	2.75	0.10
Theta 1	6.95	0.01	0.43	0.52	1.60	0.21
Theta 2	0.42	0.52	0.00	0.99	3.63	0.06
Alfa 1	0.21	0.65	0.08	0.77	2.13	0.14
Alfa 2	0.01	0.90	0.10	0.75	2.22	0.14
Beta 1	0.05	0.81	0.23	0.63	2.69	0.10
Beta 2	0.03	0.86	0.73	0.59	4.44	0.03

CE-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.07	0.78	3.35	0.07	0.15	0.70
Theta 1	7.98	0.07	7.84	0.008	0.00	0.96
Theta 2	6.24	0.01	10.56	0.002	0.71	0.58
Alfa 1	4.54	0.03	3.29	0.07	0.04	0.83
Alfa 2	1.55	0.21	4.42	0.04	0.27	0.60
Beta 1	0.52	0.51	5.12	0.02	0.08	0.77
Beta 2	2.08	0.15	2.64	0.10	1.45	0.23

TE-PA	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	1.63	0.20	6.29	0.01	1.57	0.21
Theta 1	0.40	0.53	2.61	0.11	0.06	0.80
Theta 2	2.07	0.15	3.48	0.06	1.70	0.19
Alfa 1	1.39	0.24	1.56	0.21	1.49	0.22
Alfa 2	0.09	0.76	1.40	0.24	2.44	0.12
Beta 1	0.82	0.62	3.89	0.05	4.06	0.04
Beta 2	2.86	0.09	0.77	0.60	2.22	0.14

TE-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.35	0.56	13.63	0.001	0.48	0.50
Theta 1	0.06	0.80	14.84	0.0007	0.09	0.76
Theta 2	4.10	0.04	10.76	0.002	1.60	0.21
Alfa 1	0.74	0.60	9.77	0.003	1.32	0.25
Alfa 2	0.10	0.75	13.72	0.001	1.28	0.26
Beta 1	0.00	0.94	13.65	0.001	1.17	0.28
Beta 2	1	0.67	7.13	0.01	1.74	0.19

### CORRELACIÓN INTRAHEMISFERICA OJOS CERRADOS

PF-FS	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	3.15	0.08	0.23	0.63	0.07	0.78
Theta 1	1.91	0.17	0.53	0.52	0.26	0.61
Theta 2	2.93	0.09	0.03	0.86	0.39	0.54
Alfa 1	1.27	0.26	0.01	0.92	1.91	0.17
Alfa 2	1.58	0.21	0.04	0.84	0.08	0.77
Beta 1	4.05	0.04	0.06	0.79	0.34	0.56
Beta 2	4.53	0.03	0.01	0.93	0.77	0.60

PF-FI	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.09	0.76	2.58	0.11	0.09	0.75
Theta 1	0.00	0.96	5.04	0.02	1.15	0.28
Theta 2	2.76	0.10	5.90	0.01	0.02	0.89
Alfa 1	1.34	0.25	2.97	0.08	0.01	0.92
Alfa 2	1.49	0.22	1.58	0.21	0.43	0.52
Beta 1	3.96	0.05	1.16	0.28	0.03	0.86
Beta 2	5.27	0.02	2.43	0.12	0.00	0.97

PF-CE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	12.69	0.001	0.61	0.55	0.93	0.65
Theta 1	0.85	0.63	0.01	0.91	0.18	0.68
Theta 2	4.67	0.03	0.17	0.68	0.07	0.78
Alfa 1	4	0.05	0.02	0.87	0.19	0.67
Alfa 2	0.52	0.51	0.06	0.80	0.54	0.52
Beta 1	6.89	0.01	1.19	0.28	0.00	0.95
Beta 2	5.20	0.02	0.11	0.73	0.09	0.76

PF-TE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.10	0.75	0.49	0.50	0.54	0.52
Theta 1	0.17	0.68	4.60	0.03	1.42	0.23
Theta 2	0.41	0.53	3.19	0.07	0.00	0.98
Alfa 1	0.09	0.76	1.31	0.25	0.08	0.77
Alfa 2	0.04	0.83	1.92	0.17	2.27	0.13
Beta 1	3.29	0.07	1.83	0.18	0.25	0.62
Beta 2	4.05	0.04	1.17	0.28	0.37	0.55

PF-PA	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	8.03	0.007	1.42	0.23	0.61	0.55
Theta 1	0.09	0.76	0.05	0.81	0.39	0.54
Theta 2	4.63	0.03	0.21	0.65	0.06	0.80
Alfa 1	12.55	0.001	1.02	0.32	0.93	0.65
Alfa 2	4.13	0.04	0.18	0.67	1.16	0.28
Beta 1	8.73	0.005	0.09	0.75	0.00	0.97
Beta 2	4.15	0.04	1.07	0.30	0.28	0.60

PF-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	4.21	0.04	0.47	0.50	0.73	0.59
Theta 1	0.79	0.61	0.07	0.78	0.01	0.92
Theta 2	11.67	0.001	1.76	0.19	0.03	0.85
Alfa 1	8.50	0.006	1.73	0.19	0.41	0.53
Alfa 2	4.16	0.04	0.89	0.64	0.66	0.57
Beta 1	5.52	0.02	1.28	0.26	0.04	0.83
Beta 2	3.35	0.07	1.35	0.25	0.05	0.81

FS-FI	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	2.18	0.14	0.27	0.61	1.35	0.25
Theta 1	2.86	0.09	0.11	0.74	1.40	0.24
Theta 2	2.99	0.08	0.24	0.63	0.00	0.95
Alfa 1	3.56	0.06	0.02	0.87	0.25	0.62
Alfa 2	2.74	0.10	0.09	0.76	0.85	0.63
Beta 1	4.07	0.04	1.04	0.31	0.29	0.59
Beta 2	4.87	0.03	1.41	0.24	0.01	0.90

FS-CE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	1.03	0.31	0.22	0.64	2.33	0.13
Theta 1	0.25	0.62	0.19	0.67	0.84	0.63
Theta 2	1.74	0.19	0.21	0.65	0.13	0.72
Alfa 1	1.78	0.18	0.40	0.54	2.74	0.10
Alfa 2	0.00	0.96	0.02	0.87	2.68	0.10
Beta 1	2.40	0.12	0.53	0.52	1.68	0.20
Beta 2	0.53	0.52	0.09	0.76	1.46	0.23

FS-TE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.20	0.65	0.69	0.58	1.66	0.20
Theta 1	0.80	0.61	0.22	0.64	2.24	0.13
Theta 2	0.73	0.59	0.73	0.59	0.98	0.67
Alfa 1	0.79	0.61	0.08	0.77	0.00	0.97
Alfa 2	0.27	0.61	0.38	0.55	1.13	0.29
Beta 1	3.63	0.06	0.34	0.57	0.06	0.80
Beta 2	6.98	0.01	0.06	0.79	0.40	0.53

FS-PA	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.03	0.86	2.58	0.11	2.73	0.10
Theta 1	0.00	0.94	0.04	0.83	0.10	0.75
Theta 2	2.19	0.14	0.23	0.63	0.22	0.65
Alfa 1	3.52	0.06	1.27	0.26	3.52	0.06
Alfa 2	0.58	0.54	0.27	0.61	4	0.05
Beta 1	2.59	0.11	0.21	0.65	0.52	0.51
Beta 2	0.00	0.94	2.40	0.12	0.01	0.93

FS-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.27	0.61	1.42	0.24	1.95	0.16
Theta 1	1.18	0.28	1.70	0.19	0.27	0.60
Theta 2	5.65	0.02	1.34	0.25	0.56	0.53
Alfa 1	1.72	0.19	2.24	0.13	1.05	0.31
Alfa 2	0.46	0.50	1.94	0.16	1.82	0.18
Beta 1	1.45	0.23	3.72	0.05	0.54	0.52
Beta 2	0.00	0.96	2.38	0.12	0.01	0.92



FI-CE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	1.55	0.21	0.55	0.53	5.30	0.02
Theta 1	0.36	0.56	1.37	0.24	1.28	0.26
Theta 2	0.30	0.59	0.76	0.60	1.74	0.19
Alfa 1	0.43	0.52	1.13	0.29	2.73	0.10
Alfa 2	0.51	0.51	1.06	0.31	2.22	0.14
Beta 1	1.47	0.23	0.71	0.58	1.62-	0.20
Beta 2	2.19	0.14	1.24	0.27	0.84	0.63

FI-TE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.00	0.97	0.00	0.94	7.25	0.01
Theta 1	0.09	0.76	0.00	0.97	4.51	0.03
Theta 2	0.08	0.77	0.13	0.72	1.82	0.18
Alfa 1	0.24	0.62	0.41	0.53	2.38	0.12
Alfa 2	0.94	0.66	0.37	0.55	6.96	0.01
Beta 1	5.02	0.02	0.38	0.54	3.08	0.08
Beta 2	7.25	0.01	0.20	0.65	2.14	0.14

FI-PA	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.15	0.70	2.23	0.14	2.08	0.15
Theta 1	0.00	0.94	5.86	0.01	0.00	0.97
Theta 2	0.93	0.65	4.33	0.04	1.83	0.18
Alfa 1	0.16	0.69	7.79	0.008	1.53	0.22
Alfa 2	0.72	0.59	8.67	0.05	1.83	0.18
Beta 1	0.35	0.56	9.07	0.004	0.15	0.69
Beta 2	1.07	0.30	7.05	0.01	0.02	0.88

FI-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.01	0.92	5.22	0.02	0.78	0.61
Theta 1	0.82	0.62	8.14	0.007	0.03	0.85
Theta 2	2.30	0.13	10.63	0.002	0.02	0.88
Alfa 1	0.00	0.98	7.74	0.008	0.01	0.90
Alfa 2	0.17	0.68	9.92	0.003	0.22	0.64
Beta 1	0.08	0.77	11.49	0.002	0.00	0.98
Beta 2	0.59	0.54	8.08	0.007	0.05	0.81

PA-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	1.05	0.31	0.30	0.59	1.11	0.29
Theta 1	0.07	0.79	0.07	0.78	0.60	0.54
Theta 2	1.92	0.17	0.07	0.79	0.59	0.54
Alfa 1	0.49	0.50	0.00	0.96	0.36	0.55
Alfa 2	0.11	0.74	0.11	0.74	1.13	0.29
Beta 1	0.01	0.90	0.65	0.56	0.26	0.61
Beta 2	0.06	0.79	0.08	0.77	0.75	0.60

CE-TE	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.03	0.84	2.59	0.11	2.95	0.09
Theta 1	0.03	0.84	0.65	0.56	3.14	0.08
Theta 2	2.60	0.11	0.01	0.91	0.38	0.54
Alfa 1	2.58	0.11	0.69	0.58	0.76	0.60
Alfa 2	0.88	0.64	0.61	0.55	3.21	0.07
Beta 1	0.73	0.59	0.29	0.59	0.90	0.64
Beta 2	3.72	0.05	0.05	0.81	1.35	0.25

CE-PA	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.24	0.63	0.72	0.59	1.57	0.21
Theta 1	0.86	0.63	0.32	0.58	0.17	0.68
Theta 2	1.16	0.28	0.70	0.58	0.45	0.51
Alfa 1	0.11	0.74	0.37	0.55	0.21	0.65
Alfa 2	1.05	0.31	0.30	0.59	1.54	0.22
Beta 1	0.45	0.51	0.00	0.96	1.93	0.16
Beta 2	0.25	0.62	0.10	0.74	3.90	0.05

CE-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.34	0.57	3.90	0.05	0.77	0.61
Theta 1	0.35	0.56	6.98	0.01	0.01	0.91
Theta 2	2.30	0.13	6.23	0.01	0.12	0.73
Alfa 1	0.66	0.57	2.02	0.16	0.03	0.85
Alfa 2	0.37	0.55	2.90	0.09	0.05	0.81
Beta 1	0.23	0.64	3.84	0.05	0.00	0.95
Beta 2	0.30	0.59	0.99	0.67	0.63	0.56

TE-PA	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.37	0.55	4.26	0.04	2.16	0.14
Theta 1	0.20	0.66	3.74	0.05	0.11	0.74
Theta 2	1.38	0.24	1.83	0.18	0.13	0.72
Alfa 1	1.21	0.27	3.93	0.05	0.72	0.59
Alfa 2	0.00	0.94	6.81	0.01	2.90	0.09
Beta 1	0.33	0.57	2.44	0.12	0.21	0.65
Beta 2	3.04	0.08	0.77	0.61	0.67	0.57

TE-OC	A		B		A X B	
	F	p	F	p	F	p
Delta	0.04	0.84	10.90	0.002	0.87	0.63
Theta 1	0.97	0.66	10.85	0.002	0.03	0.86
Theta 2	0.53	0.52	10.96	0.002	0.36	0.55
Alfa 1	1.56	0.21	12.33	0.001	0.30	0.59
Alfa 2	1.18	0.28	17.80	0.0003	0.86	0.63
Beta 1	0.04	0.83	12.97	0.001	0.29	0.59
Beta 2	2.62	0.11	4.06	0.04	0.14	0.70