



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias

División de Ciencias Biológicas

Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

## Características cognitivas de los pacientes esquizofrénicos evaluados en fase aguda y en fase de remisión

Tesis

que para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO  
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)**

presenta

**Aída Esther Silva Ruelas**

Comité tutorial

**Mtro. Sergio Meneses Ortega (Director)**

Dr. Emilio Gumá Díaz

Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez

## AGRADECIMIENTOS

A Brenda; por iluminar mi vida y ser el motor que me impulsa a seguir adelante.

A mi madre, Padre y hermanos por su cariño y dedicación.

A Sergio Meneses; por su apoyo, paciencia, sabiduría, tiempo y valiosa amistad

A Diana; por su amistad y apoyo incondicional

A mis maestros; Emilio, Esmeralda, Daniel, Víctor, Marisela, Jorge y Julieta, por sus enseñanzas y apoyo.

A Luis Cerdán; por brindarme sus amplios conocimientos acerca del fenómeno de la esquizofrenia, su apoyo y la confianza que me brindó.

A todos mis compañeros de Generación: Marisela, Carmen, Azucena, José Luis, Víctor, Leopoldo y Jaime; por esos momentos tan gratos que pasamos y por su amistad.

A Julio González Reyna, por brindarme sus conocimientos sobre la psicopatología, por su amistad y apoyo para la detección de los pacientes.

A José Nájera por su apoyo en el reclutamiento de los pacientes

\*\* 8 78 p63s10n8 18s 51p103t8nt6 6n 6st6 p310y64t10, p103 d8316 8  
B36nd8 y, 6n s2 11016nt10, s2 81103

Este proyecto se realizó en el Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara  
y en el Centro Comunitario de Salud Mental No. 1, IMSS  
Fue apoyado parcialmente por CONACYT No. de proyecto 1492T-H

## RESUMEN

Los pacientes esquizofrénicos pueden presentar un curso variable en los síntomas de la enfermedad. En ocasiones se presentan periodos de incremento (fase aguda) o atenuación (fase de remisión) de los síntomas. Además de los síntomas característicos (ideas delirantes, alucinaciones, aplanamiento afectivo, anhedonia, etc.), los pacientes presentan trastornos cognoscitivos.

En este trabajo nos interesó determinar qué funciones cognoscitivas se encuentran afectadas en cada una de las fases de la enfermedad, así como también el grado de alteración que se presenta.

Evaluamos a 20 pacientes esquizofrénicos del tipo paranoide y, como control, a 10 personas que no presentaban alteraciones psiquiátricas. Todos los sujetos fueron del sexo masculino y fueron evaluados por dos psiquiatras, con base en los criterios diagnósticos del DSM-IV y del CIE-10. La edad de los sujetos fluctuó entre los 15 y los 40 años, con un nivel de escolaridad promedio de 11 años.

Para evaluar las funciones cognoscitivas utilizamos los siguientes instrumentos: a) prueba de ejecución continua (CPT), con las variantes CPT<sub>X</sub> y CPT<sub>AX</sub>; B) prueba de atención visuoespacial; C) prueba Stroop; d) prueba de memoria espacial; e) prueba de reconocimiento de Sternberg; y f) prueba de categorización de Wisconsin.

Diez de los pacientes fueron evaluados inicialmente en la fase aguda y, posteriormente, cuando se encontraban en la fase de remisión; los otros diez pacientes fueron evaluados en dos ocasiones durante la fase de remisión. Los sujetos control también fueron evaluados en dos ocasiones. En todos los casos, el tiempo transcurrido entre cada evaluación fue de 4 semanas.

Los resultados mostraron que, en general, los pacientes esquizofrénicos presentan alteraciones de la atención, de la memoria y de las funciones ejecutivas. Además durante la fase aguda se observó que en las tareas que evalúan procesos de atención se presentó un retardo en la velocidad de la respuesta, por otra parte, en las pruebas que evalúan procesos de memoria y funciones ejecutivas no mostraron diferencias entre las dos fases de la enfermedad.

Los sistemas neuronales que participan en las distintas funciones cognoscitivas se ven afectados de manera diferencial dependiendo la fase de la enfermedad.

## SUMMARY

Individuals diagnosed as schizophrenics could present a variable course in the symptoms of the illness. Some patients can present periods in which the symptoms are increased and phases in those that the symptoms diminishes. Besides the characteristic symptoms (deliriums, hallucinations, affective flattening, anhedonia, etc.), patients also present cognitive dysfunctions.

In this work we tried to investigate the cognitive functions that could be affected in each one of the phases of the illness, as well as the alteration level that is presented.

We evaluated 20 paranoid schizophrenic patients and 10 control subjects. All of them were male. Schizophrenic patients were evaluated by two psychiatrists, according with criteria based on the DSM-IV and the CIE-10. The age of the subjects fluctuated between the 15 and the 40 years, and an average of 11 year of education.

We evaluated a variety of cognitive domains, such as attention, memory, and executive functions, with a battery of neuropsychological tests: (a) the continuous performance test (CPT), (b) a visuospatial attention test; (c) the Stroop test; (d) a spatial memory test; (e) a recognition Sternberg test; and (f) the Wisconsin Card Sorting test.

Ten of the patients were evaluated initially in the acute phase and, later on, when they were in the remission phase; the other ten patients were evaluated in two occasions during the remission phase. Subject of the control group was also evaluated in two occasions. In all the cases, the time lapsed among each evaluation was of 4 weeks.

Schizophrenic patient showed deficits in attentive processes, short term memory and also in executive functions. During the acute phase it was observed that attentional processes showed an extra deficit, while short term memory and executive functions didn't show differences among the two phases of the illness.

Neuronal systems related to cognitive functions are differentially affected during the different stages of the illness.

# INDICE

## Capítulo I. Fenomenología de la esquizofrenia

1.	Introducción	1
2.	Definición	2
3.	Aspectos epidemiológicos	
	3.1 Prevalencia	3
	3.2 Incidencia	3
	3.3 Diferencias sexuales	4
	3.4 Distribución social	4
	3.5 Factores de riesgo	5
	3.6 Pronóstico	5
4.	Sintomatología	
	4.1 Síntomas positivos	6
	4.2 Síntomas negativos	7
5.	Evolución de la enfermedad	7
6.	Clasificación	
	6.1 De acuerdo a la sintomatología	9
	6.2 De acuerdo a la respuesta a neurolépticos	11
7.	Etiología	
	5.1 Hipótesis genética	14
	5.2 Hipótesis acerca de factores ambientales	18
8.	Fisiopatología	
	5.1 Alteraciones neuroanatómicas	21
	5.2 Alteraciones neuroquímicas	23
	5.3 Alteraciones metabólicas	29
	5.4 Alteraciones neurofisiológicas	31
9.	Diagnóstico	33
10.	Tratamiento	
	10.1 Tratamiento farmacológico	34
	10.2 Tratamiento electroconvulsivo	36
	10.3 Tratamiento psicoterapéutico	38
11.	Alteraciones neurocognitivas	
	11.1 Alteraciones de la atención	39
	11.2 Alteraciones de la memoria	43

## **CAPÍTULO I**

### **FENOMENOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA**

#### **1. INTRODUCCIÓN**

Las psicosis son trastornos psiquiátricos que se caracterizan porque los pacientes presentan un grave deterioro en la evaluación de la realidad (DSM-IV 1995). Las dos psicosis más importantes, que son la esquizofrenia y los desórdenes afectivos mayores, pueden perturbar la conducta de manera tan severa que las personas que las padecen no podrían sobrevivir sin el cuidado de los demás.

El campo de los trastornos mentales es uno de los retos más excitantes para la aproximación biológica a la conducta humana. El problema de estos

trastornos tiene grandes dimensiones ya que algunos tienden a aparecer en edades relativamente tempranas, como es el caso de la esquizofrenia.

En una época, la mitad de las camas de los hospitales psiquiátricos de los Estados Unidos estaban ocupadas por pacientes diagnosticados con esquizofrenia. Muchas de estas personas pasaban toda su vida incapacitadas, con alucinaciones, delirios y anomalías generalizadas en sentimientos y pensamientos. Los avances en las diferentes ramas de las neurociencias han aportado mayores conocimientos acerca de la enfermedad.

La esquizofrenia no es una alteración que se presente en alguna sociedad en particular, es un trastorno que se da en todo el mundo, de ahí la importancia de hacer investigaciones y estudios con el objetivo de conocer mejor esta enfermedad y poder darle un mejor tratamiento al paciente, tanto de tipo farmacológico, como psicoterapéutico.

## **2. DEFINICIÓN**

Kraepelin (citado en Belloch, 1995) distinguió un conjunto de trastornos, caracterizados por la presencia de delirios y vacío afectivo, que aparecían a una edad relativamente temprana y que, en la mayoría de los casos, tenían un curso crónico y deteriorante, a los que denominó "demencia precoz". Con este término diferenció la esquizofrenia de las psicosis orgánicas, en las cuales se presentan alteraciones neuropatológicas evidentes. A la demencia precoz la incluyó dentro de las psicosis funcionales, y dentro de esta denominación distinguió a la esquizofrenia de la psicosis maniáco-depresiva (hoy llamada trastorno bipolar) porque ésta última es de curso intermitente y presenta síntomas afectivos claros.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, en su cuarta edición (DSM-IV), la esquizofrenia es una alteración que se manifiesta

por una serie de signos y síntomas que están asociados a una marcada disfunción social o laboral. Los síntomas característicos implican una variedad de disfunciones cognoscitivas y emocionales que incluyen alteraciones en la percepción, el pensamiento inferencial, el lenguaje y la comunicación; disfunciones en la organización comportamental, la afectividad, la fluidez y productividad del pensamiento, la capacidad hedónica, la voluntad, la motivación y la atención.

### **3. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS**

#### **3.1 Prevalencia**

Tanto la prevalencia como el riesgo de enfermarse de esquizofrenia se ha establecido en 1%. El porcentaje es similar en todo el mundo, aunque en un análisis de 40 estudios hechos en diversos países entre 1931 y 1983, se encontró un rango de variación del 0.6 al 9.5%. Esta disparidad es atribuible a la concepción distinta de la enfermedad y al empleo de diferentes criterios diagnósticos y metodológicos (Chinchilla, 1996). Apoyando a esto último, Jablensky y colaboradores (1992), hicieron un estudio donde se mostró que los criterios diagnósticos diferentes entre E.U. y el Reino Unido causaron que se diagnosticara esquizofrenia en Nueva York con el doble de frecuencia que en Londres.

#### **3.2 Incidencia**

Para calcular el porcentaje de incidencia, generalmente se utiliza como referencia el primer contacto que el paciente establece con especialistas en salud mental. Jablensky (1992), en una revisión de 26 estudios realizados en Europa, obtuvo una variación de 0.2. a 0.6% al año.



El DSM-IV nos dice que la tasa de incidencia aproximadamente es de 1 en 10,000 casos al año.

### 3.3 *Diferencias sexuales*

El riesgo de padecer esquizofrenia es igual para ambos sexos. Se ha encontrado que en los varones la enfermedad se manifiesta más tempranamente, presentándose un pico entre los 15 y 25 años de edad, mientras que en las mujeres el pico está entre los 25 y 35 años (Kaplan 1994). La explicación a esta diferencia no está clara sin embargo se habla de factores hormonales o socioculturales que pueden predisponer al hombre a una aparición más temprana de la enfermedad (Norquist y Narrow 2000).

También se ha reportado que en el caso de los varones es mayor el número de incidencias y la enfermedad puede resultar más discapacitante para los varones que para las mujeres (Jablensky 1992).

### 3.4 *Distribución social*

En un estudio realizado en Chicago por Faris y Dunhan (citados en Chinchilla 1996), se encontró que el mayor porcentaje de primeros ingresos por esquizofrenia fue en áreas urbanas, especialmente en zonas donde el nivel social era más bajo; esto fue corroborado posteriormente en otros estudios, lo que llevó a formular una teoría acerca de la posible sociogénesis de la esquizofrenia. Esta teoría propone que la desventaja social conlleva a una serie de factores precipitantes, como por ejemplo, un mayor nivel de estrés, peor atención obstétrica, familias desestructuradas, etc. Sin embargo, esta teoría ha sido

criticada y se ha propuesto como alternativa que la condición social baja fuera ocasionada por la propia enfermedad ya que ésta lleva a una menor movilidad social y hace que los enfermos tiendan a quedar atrapados en una situación desfavorecida.

### 3.5 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo son categorizados en diferentes áreas:

factores demográficos y concomitantes (edad, sexo, raza y clase social)

factores precipitantes, que operan inmediatamente antes del inicio de la enfermedad (eventos de la vida, migración)

factores predispositores, que actúan durante un periodo largo de tiempo o durante una parte temprana de la vida (genes, complicaciones perinatales, infecciones)

factores sociodemográficos o de influencias familiares, que puede dividirse en cambiables (clase social, estado civil, inmigración) y no cambiables (grupo étnico, sexo, lugar de nacimiento).

Los factores sociodemográficos cambiables pueden ser el resultado y no una causa de la enfermedad (Norquist and Narrow 2000).

### 3.6 Pronóstico

En algunos estudios se han señalado factores asociados con un mejor pronóstico, éstos son: edad avanzada al inicio de la enfermedad, sexo femenino, duración breve de los síntomas durante la fase activa, buen funcionamiento entre los episodios, síntomas residuales mínimos, función neurológica normal, ausencia de anomalías cerebrales estructurales, no tener historia familiar de esquizofrenia, entre otras (DSM-IV 1995).

El pronóstico es bueno si el inicio de la enfermedad es súbito, también es favorable si se puede identificar con claridad el factor estresante que precipitó la enfermedad y si el funcionamiento social del individuo es aceptable antes de que se desarrolle la misma.

Los sujetos con inicio más temprano de la enfermedad, que son en su mayoría varones, se les pronostica un deterioro fisiopatológico mayor y peor evolución.

#### **4. SINTOMATOLOGIA**

Los pacientes esquizofrénicos presentan una gran variedad de síntomas, los cuales pueden dividirse en dos categorías, los llamados síntomas positivos y los síntomas negativos.

*Para distinguirlos, se han empleado distintos instrumentos de evaluación y cuantificación. Dentro de las escalas más utilizadas están las creadas por Andreasen, llamadas Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) y Escala de Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS) (Belloch, 1995).*

*En 1987, Kay y cols., (citados en Apiquién, 2000), desarrollaron la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS). Esta consta de 30 ítems, que pueden ser calificados en una escala del 1 al 7, según la gravedad. De estos 30 ítems, 16 miden el índice de psicopatología general, 7 corresponden a la escala de síntomas positivos y los otros 7 a la escala de síntomas negativos (Anexo #1).*

##### **4.1 Síntomas positivos**

Estos incluyen distorsiones o exageraciones del pensamiento inferencial, alteraciones en la percepción, el lenguaje, la comunicación y la organización

comportamental. Esto se manifiesta como ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento gravemente desorganizado o catatónico.

Los síntomas positivos incluyen 2 dimensiones distintas: la dimensión psicótica, donde están las ideas delirantes y las alucinaciones, y la dimensión de desorganización, que incluye el comportamiento y el lenguaje desorganizado.

#### 4.2 Síntomas negativos

*Estos comprenden restricciones en la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), dificultades en la fluidez y productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia), dificultades para establecer conductas dirigidas hacia la consecución de un objetivo (abulia) (DSM-IV 1995). También incluye la dificultad para sentir placer (anhedonia), la asociabilidad y el trastorno de la atención.*

### 5. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La mayoría de los pacientes muestran una fase prodrómica, donde hay un lento y gradual desarrollo de los diversos signos y síntomas, como por ejemplo, aislamiento social, pérdida de interés en diversas actividades y deterioro del aseo personal, entre otras.

Al inicio de la enfermedad predominan los síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abulia, etc.). Además, se ha sugerido que en algunos pacientes los síntomas negativos pueden volverse progresivamente más severos con el transcurso de la enfermedad.

Posteriormente, el curso de la enfermedad puede ser variable; en algunos casos se presentan exacerbaciones (episodios psicóticos o fases agudas), que se

caracterizan por la presencia de síntomas positivos, seguidas por fases de remisión, mientras que otros pacientes permanecen crónicamente enfermos.

Los síntomas positivos suelen disminuir como consecuencia del tratamiento farmacológico, aunque la remisión completa de los síntomas no es habitual. En muchos casos, los síntomas negativos persisten entre los episodios agudos.

Estas variaciones en el curso de la enfermedad han llevado a una clasificación de los síndromes esquizofrénicos en las siguientes categorías:

*Episódico con síntomas residuales interepisódicos:* Se aplica cuando en el curso de la enfermedad hay episodios psicóticos o fases agudas, y que se haya presentado un desarrollo lento y progresivo (por lo menos durante un año) de los siguientes síntomas: a) un cambio claro en las características de la personalidad previas; b) aparición de síntomas negativos; y c) disminución marcada en el rendimiento social, académico o laboral; además de que se presenten síntomas residuales clínicamente significativos entre los episodios.

*Episódico sin síntomas residuales interepisódicos:* El criterio es igual al anterior sólo que sin síntomas residuales.

*Continuo:* Se aplica cuando los síntomas descritos en la primera categoría se cumplen a lo largo (o casi todo) el curso. Se puede añadir "*con síntomas negativos acusados*", en caso de que éstos estén presentes.

*Episódico único en remisión parcial:* Se aplica cuando ha habido un episodio único en el que se cumplen los criterios mencionados y han persistido síntomas residuales clínicos significativos. Se puede añadir "*con síntomas negativos acusados*", si los síntomas residuales los incluyen.

*Episódico único en remisión total:* Se aplica cuando ha habido un episodio único, con los criterios descritos, sin que queden síntomas residuales clínicamente significativos.

*Otro patrón no especificado:* Se utiliza cuando hay otro patrón de curso.

Esta clasificación sólo se aplica si ha transcurrido al menos un año desde el comienzo de los síntomas de la fase activa.

La edad promedio de inicio del primer episodio psicótico es entre la segunda y tercera década; se ha reportado que en las mujeres esto ocurre en edades más tardías.

En cuanto a la gravedad de los síntomas se refiere, algunos pacientes que siguen presentando la enfermedad, parecen seguir un curso relativamente estable, mientras que otros pueden ir empeorando progresivamente hasta alcanzar un estado de incapacidad.

## **6. CLASIFICACION**

La esquizofrenia es una alteración heterogénea, cuyas características varían en distintos aspectos. Existen diversos criterios para clasificar los síndromes esquizofrénicos. En el apartado anterior presentamos una clasificación basada en la evolución de la enfermedad, otras clasificaciones se enfocan en el tipo de síntomas que presentan los pacientes o en su respuesta al tratamiento con neurolépticos

### **6.1 De acuerdo a la sintomatología:**

De acuerdo a la sintomatología que presenta el individuo al momento de la evaluación existen, tanto en el DSM-IV como en el CIE-10, varios subtipos de la enfermedad.

*Desorganizado (o hebefrénico):* Las características principales de este subtipo son: lenguaje y comportamiento desorganizado y afectividad aplanada o inapropiada.

*Catatónico:* Este subtipo se encuentra caracterizado por una marcada alteración psicomotora que puede incluir inmovilidad, activación motora excesiva, negativismo extremo, mutismo, peculiaridades del movimiento voluntario, ecofonia o ecopraxia.

*Paranoide:* Su característica principal consiste en la presencia de ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes, sin la presencia de lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada.

*Indiferenciado:* En este tipo se presenta un desarrollo lento y progresivo (por lo menos durante un año) de los siguientes síntomas: a) un cambio claro en las características de la personalidad previas; b) aparición de síntomas negativos; y c) disminución marcada en el rendimiento social, académico o laboral, pero no cumplen los criterios para el tipo desorganizado, catatónico o paranoide.

*Residual:* Esta categoría se utiliza cuando ha habido por lo menos un episodio agudo pero que, en el cuadro clínico actual, no es patente la existencia de síntomas positivos. Hay manifestaciones continuas de la alteración, como lo indica la presencia de síntomas negativos, o dos o más síntomas positivos atenuados.

*Simple*: En la clasificación que propone el CIE-10, se agrega el tipo *simple* en el cual se observa ausencia de las experiencias subjetivas anormales descritas en los demás subtipos, así como de alucinaciones o ideas delirantes estructuradas de cualquier tipo (es decir, no se han satisfecho los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia ni tampoco para otro trastorno psicótico) y además, no hay evidencia de demencia u otro trastorno mental orgánico.

## 6.2 De acuerdo a la respuesta a neurolépticos:

De acuerdo a este criterio, se puede dividir a los pacientes esquizofrénicos entre aquellos que presentan una adecuada respuesta al tratamiento con neurolépticos, de los pacientes que no la presentan, llamados también esquizofrénicos neurolepto-resistentes.

Kane (1988) estableció los siguientes criterios para clasificar a un paciente como neurolepto-resistente: a) deben ser pacientes diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo con los criterios del DSM-III-R; b) haber recibido por lo menos 3 períodos de tratamiento con antipsicóticos en los 5 años precedentes y, c) presentar refracción al tratamiento.

Brenner et al (1990), diseñaron una escala que mide el nivel de respuesta a los neurolépticos y que se basa en los siguientes criterios:

La duración de la ausencia de respuesta al tratamiento (2 años).

Un criterio farmacológico de resistencia. En el cual se evalúa la respuesta a por lo menos 3 antipsicóticos diferentes, administrados en dosis adecuadas (dosis diaria de clorpromazina 1,000 mg. o su equivalente), durante un periodo mínimo de 6 semanas cada uno, sin mejoría significativa de los síntomas, y sin ningún periodo de buen funcionamiento dentro de los 5 años precedentes.



La resistencia debe evaluarse mediante la aplicación de la Escala Psiquiátrica Breve (BPRS), la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS), la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) y la Escala de Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS), además de la evaluación de la inhabilidad funcional en el dominio social, ocupacional, cuidado de sí mismo y desviaciones comportamentales; evaluadas por la escala de Inspección de Habilidades de la Vida Independiente" (ILSS).

Dicha escala contiene 7 niveles a saber:

Nivel 1: Remisión 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 y el funcionamiento del sujeto es adecuado; se obtienen puntuaciones iguales o menores a 2 en los reactivos que miden psicoticidad del BPRS.

Nivel 2: Remisión Parcial: Se obtiene una rápida reducción de los síntomas esquizofrénicos, con prevalencia de síntomas psicóticos residuales leves. La impresión clínica global es igual a 2 y el paciente funciona con supervisión ocasional en áreas sociales y vocativas; se obtienen puntuaciones no mayores a 3 en reactivos de psicoticidad.

Nivel 3: Resistencia Leve: Existe una lenta e incompleta reducción de síntomas positivos y necesitan supervisión ocasional. La impresión clínica igual a 3, con efectos adversos en dos o mas áreas del ajuste individual y social, requiriendo supervisión ocasional. Solo 2 de los reactivos de psicoticidad negativos y no mas de uno de ellos con puntaje igual o mayor de 4.

Nivel 4: Resistencia Moderada: Se presenta reducción de algunos síntomas, pero persisten varios que inciden adversamente en cuatro o más áreas

del funcionamiento. Se requiere que el individuo sea supervisado. Obtiene puntuaciones de 45 en el BPRS 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 y el puntaje en los reactivos de psicoticidad de 5 en al menos 3 de los reactivos. El BPRS con puntaje total de 50

Nivel 6: Moderadamente Refractario: Leve o ausencia de reducción de síntomas y persistencia de síntomas positivos y negativos que marcadamente alteran el funcionamiento de todas las áreas de ajuste personal y social. En la escala de impresión clínica global con calificación de 6, al menos un reactivo de psicoticidad del BPRS con calificación de 6 o dos reactivos iguales a 5. Puntuación global del BPRS mínimo de 50.

Nivel 7: Severamente Refractario: No existe reducción de los síntomas, con trastornos de conducta disruptivos y peligrosos. Todas las áreas de ajuste social se encuentran severamente alteradas, y hacen que el sujeto requiera de una supervisión constante. La escala de impresión clínica global es igual a 7 y al menos uno de los reactivos del BPRS también es 7, mientras que el puntaje total de éste es de mínimo 50.

Es importante aclarar que el concepto de resistencia no es sinónimo de severidad o cronicidad de la enfermedad, además actualmente existen dificultades en estimar la cantidad de pacientes que no responden al tratamiento ya que algunos autores estiman que es entre el 10% y el 20% de los esquizofrénicos, mientras otros dicen que la respuesta parcial ocurre en la mayoría de los pacientes (Jalenques, 1996).

A los pacientes que no responden al tratamiento con neurolépticos típicos, se les puede dar un fármaco alternativo. Muchos estudios han demostrado que la clozapina es quizás el mejor tratamiento alternativo para los pacientes resistentes a los antipsicóticos tradicionales (Kane, 1994; Jalenques, 1996; Salín, 1997), sin embargo, en ocasiones los pacientes tampoco responden a los antipsicóticos atípicos y, en estos casos, se administra una combinación de algún antipsicótico con uno de los siguientes fármacos: litio, carbamazepina, benzodiazepinas, antagonistas del receptor beta adrenérgico, agentes dopaminérgicos, como la levodopa o la reserpina, y algunos medicamentos antidepresivos (Jalenques, 1996).

## **7. ETIOLOGIA**

Es difícil definir un factor causal único para la esquizofrenia. En la actualidad se menciona que la etiología o factor causal principal es de naturaleza genética. Por otro lado se ha propuesto que los genes no son el único factor, sino que son sólo predisponentes, y que las causas se encuentran en los hechos y circunstancias que rodean la vida del paciente.

### **7.1 Hipótesis Genética**

El análisis de los determinantes genéticos de la esquizofrenia se basa en estudios de consanguinidad y adopción. La gran mayoría de las investigaciones en este rubro han concluido que existe una mayor incidencia de esquizofrenia en individuos que tienen un pariente consanguíneo esquizofrénico (Mortensen, 1999).

En un estudio hecho en Dinamarca se encontró que el riesgo de que un individuo cuya madre es esquizofrénica padezca la enfermedad es de 9.31%, cuando el padre es esquizofrénico fue de 7.20% y con un hermano esquizofrénico de 6.99% (Mortensen, 1999). Cuando ambos padres padecen la enfermedad, la

probabilidad aumenta hasta alcanzar el 46% (Groves, 1992) ó 35% (Norquist y Narrow, 2000).

En otras investigaciones en este mismo rubro, se ha encontrado que el riesgo de padecer esquizofrenia se incrementa al aumentar el grado de relación genética entre la persona que la padece y sus familiares. La concordancia para los gemelos monocigóticos fue del 52 al 69%, mientras que en los dicigóticos fue del 1° al 15%. Entre hermanos no gemelos es del 9%, y se reduce al 4% en el caso de los sobrinos (Cowan y cols., 2002).

Para aislar las variables genéticas de las ambientales se han realizado estudios con gemelos, hijos de madres esquizofrénicas, que se criaron en ambientes diferentes al ser dados en adopción, confirmando que aun bajo esas circunstancias, la probabilidad de que desarrollaran la enfermedad era muy superior a la que se presenta en el resto de la población, sugiriendo que el riesgo está asociado a factores genéticos más que a factores ambientales (Kendler y Gruenberg, 1984).

Actualmente, la genética molecular utiliza varias estrategias metodológicas en la búsqueda e identificación de un *locus* de susceptibilidad en la esquizofrenia. Se basa en el principio de que si una enfermedad es causada por una anomalía genética, el *locus* genético puede ser identificado y mapeado al analizar la cotransmisión de la enfermedad en múltiples familias afectadas con un marcador genético. Para esto se utiliza el *análisis de eslabonamiento*, que consiste en tratar de relacionar los patrones de segregación de un marcador genético polimórfico con la enfermedad. Si la enfermedad y una variante concreta del marcador genético tienden a transmitirse con una frecuencia superior al 50%, el *locus* del gen responsable de la enfermedad debería estar junto al del marcador genético, a una distancia máxima determinada por la frecuencia de la recombinación. Es decir, enfermedad y marcador genético estarían ligados y, por

consiguiente, presentes en una región concreta del mismo cromosoma [Suárez y Cox, citados en Crowe, 1994].

Se han hecho estudios de eslabonamiento en el cromosoma 11 debido a varias razones: una de ellas es porque se ha encontrado en varias familias una aparente cosegregación de la enfermedad con traslocaciones de este cromosoma (Smith y cols., y St. Clair y cols., (citados en Chinchilla, 1996). El sitio en donde se han observado las translocaciones se encuentra en las regiones 11q-21/q-22, en la región 11q-25 (Holland y Gosden, citados en Chinchilla, 1996) y en las regiones q42.1 y q14-3 (Cowan et al., 2002). Dentro de los genes que se encuentran en estas regiones se encuentran algunos que codifican a proteínas similares a las que participan en el crecimiento y transporte axonal

Un hallazgo de eslabonamiento positivo lo obtuvo Sherrington y cols, (citados en Crowe, 1994; Yoneda, 1991); ellos estudiaron una región del cromosoma 5 porque estaba implicada en una anomalía citogenética padecida por un varón y su sobrino que presentaban esquizofrenia, dimorfismo facial y otras anomalías; el análisis citogenético reveló una duplicación invertida del cromosoma 5q-11/q-13 insertada dentro del cromosoma 1, es decir que había un segmento cromosomal extra en el brazo largo del cromosoma 1 translocado del cromosoma 5 región q-11/q-13.

También estudiaron el brazo largo del cromosoma 5 ya que se reportó un caso que sugería la cosegregación de la trisomía parcial de la región q11-q13 de este cromosoma (Basset y cols., 1988; Crowe, 1994). Así Sherrington y cols., (citados en Crowe, 1994), investigando estas regiones cromosómicas en pacientes con síntomas esquizofrénicos, realizaron un estudio en 2 familias británicas y 5 irlandesas obteniendo como resultado un marcador con puntaje máximo de 6.49.

Sin embargo, estudios posteriores realizados en familias suecas, en donde el análisis se enfocó en las mismas regiones del cromosoma 5, reportaron resultados negativos (Crowe, 1994; Yoneda, 1991).

Se han hecho estudios en otros cromosomas en los cuales se encontraron casos aislados de trisomías o traslocaciones en personas esquizofrénicas. Los cromosomas estudiados han sido: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 13, 15, 17, 20, 21, y 22; pero en ninguno se han corroborado los resultados al hacerse estudios posteriores (Gottesman, 1997; Levinson, 1998; Mowry, 1997; Cowan et al., 2002).

Hallazgos más recientes incluyen las siguientes regiones: 6p24-22, 8p22.-21, 22q11-12, 13q14.1-q32, 5q21-q31, 18p22-21 y 10p15-p11 (revisión de Owen 1999). Así como también en los cromosomas 2p, 2q, 4p, 4q21-26, 5p, 6q, 7q, 8p23-21, 9q, 10p13-14, 10q11-23, 13q32, 14q, 15p, 16q13-22, 18q, 20q, 22q11-12, sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado alguna región que sea determinante para el desarrollo de la enfermedad (DeLisi, 1999).

Dentro de la genética molecular también se hace el *análisis de genes candidatos*; estos son genes que están potencialmente implicados en los mecanismos fisiopatológicos de la esquizofrenia. Por ejemplo, de acuerdo con la hipótesis acerca de las alteraciones dopaminérgicas en la esquizofrenia, los "genes candidatos" podrían ser aquellos que codifican para los receptores dopaminérgicos D1, D2, D3, y D4 (Chinchilla 1996). La región que codifica para el receptor D2 de la dopamina, se ha mapeado en la región 11q-21/q23, (Deakin, citado en Chinchilla, 1996); para el caso del receptor D3, se encuentra en la región 3q13.3; para el receptor D4, la región 11p15; para el receptor D1, la región 5q35.1; además para el receptor D5, se ha mapeado la región 4p16 y para el gen transportador dopaminérgico, la región 5p15.3; aunque estos estudios no han mostrado mucha consistencia (Kendler, Kennet, 2000).

Craig y cols., y Moss y cols., (citados en Chinchilla, 1996), encontraron que el gen que codifica para la tirosina hidroxilasa (enzima limitante en la síntesis de dopamina y otras catecolaminas) se encuentra en la región 11p-15.5, aunque en posteriores estudios, hechos por Macciardi y cols., (1994), los resultados fueron negativos.

Otros genes candidatos para la esquizofrenia son los que codifican para el factor de crecimiento nervioso, el antígeno leucocítico humano (HLA), la fenilalanina hidroxilasa, la inmunoglobulina Gm, el receptor al factor de crecimiento nervioso, y la enzima monoamino oxidasa (MAO), entre otros.

Marcadores en los cromosomas X y en la región pseudo autosomal también han sido estudiados (Yoneda, 1991).

Los estudios de eslabonamiento y asociación han dado la mayoría de las veces resultados negativos o contradictorios, sin embargo, las evidencias más recientes sugieren que la susceptibilidad genética para la psicosis esquizofrénica es poligénica y que sus efectos son dependientes de la interacción con factores de desarrollo físico y psicosocial (Portin, 1997).

Existen otros estudios donde se intenta relacionar los factores genéticos con factores biológicos-familiares, como el realizado por Torrey (1999), quien afirma que la esquizofrenia involucra a agentes biológicos e infecciosos que son influenciados por los genes que controlan el proceso infeccioso y la expresión clínica de la enfermedad.

## 7.2 Hipótesis acerca de factores ambientales

Diversos factores ambientales han sido propuestos como causa de esta enfermedad, pero sólo tienen repercusión sobre el desarrollo de la enfermedad si el sujeto es genéticamente susceptible. Al estudiar estos factores se considera el

desarrollo del individuo, aspectos relacionados con el estrés, las interacciones familiares y el estado psicosocial de la persona en el momento de la enfermedad.

Africa y Schwartz (1992) estudiaron mellizos monocigóticos en casos en que uno de ellos no desarrolló la enfermedad; observando que el que sí la desarrolló tuvo menos peso al nacer. Este resultado se presentó en 10 de los 12 casos analizados.

En otros estudios se reporta un exceso de complicaciones durante el embarazo y el nacimiento en pacientes esquizofrénicos, tales como hipoxia al nacer, ruptura prematura de las membranas, labor de parto prolongada, entre otras (McNeil 1999).

Otro factor ambiental que se ha estudiado se relaciona con la época del año en que ocurre el nacimiento. Se ha reportado que hay mayor incidencia de la enfermedad en personas que nacieron en temporada de invierno y a principios de la primavera. Esto se ha encontrado en Europa, los Estados Unidos y en países del hemisferio sur (Mortensen 1999; Norquist y Narrow, 2000).

También se ha considerado la densidad de la población, ya que los estudios muestran que hay un número mayor casos de esquizofrenia en poblaciones que tienen más de un millón de habitantes, mientras que en las ciudades más pequeñas la incidencia es menor.

Otro factor que se menciona como precipitante de la enfermedad se relaciona con altos niveles de estrés previos a la presentación del primer episodio agudo (Norquist y Narrow, 2000).

En cuanto a los estudios que analizan el efecto de las relaciones familiares en el desarrollo de la esquizofrenia, se basan en la idea que los síntomas que manifiesta el paciente son el reflejo de las interacciones alteradas entre los



miembros de la familia, algunos de los cuales pueden tener padecimientos psiquiátricos (Africa 1992).

En algunas familias de pacientes esquizofrénicos se ha reportado que el contenido de la comunicación está distorsionado. En las reglas familiares se obliga a los integrantes, de manera indirecta, sobre que pensamientos y sentimientos deben expresarse; por ejemplo una familia puede tener como regla implícita el que no se debe llorar o mostrar sentimientos de "debilidad" y de una manera no directa, ya sea con comentarios o actitudes, se le obliga al individuo a no mostrar estos sentimientos (Goldman, 1996).

Otro ejemplo de de comunicación distorsionada se representa en lo que se llama el "doble vínculo", donde lo que se dice verbalmente no concuerda con las acciones no verbales. La "emoción expresada" es otro tipo de comunicación donde el familiar, al dirigirse al paciente, lo hace con comentarios mordaces, hostiles y abiertamente críticos. Un estudio al respecto indicó que, situaciones familiares en donde ocurre un alto nivel de desviación en la comunicación y de emoción expresada, son predictores de esquizofrenia en personas que se encuentran en riesgo, como lo son los hijos de pacientes esquizofrénicos (Africa 1992).

Otros estudios han tratado de relacionar otros factores, como por ejemplo, la ciudad donde nació el paciente, el estado de migración, el abuso de sustancias, la presencia de eventos adversos, entre otros, en los que no se ha podido establecer una clara la relación (McDonald 1999).

Aunque aun no está claro cuáles pueden ser las causas de la esquizofrenia, la información disponible permite suponer que la causa primaria reside en una alteración genética que incrementa la vulnerabilidad de los pacientes a diversos factores físicos, sociales o emocionales, que desencadenan los síntomas de la enfermedad.

## 8. FISIOPATOLOGIA

Diversas ramas de las Neurociencias se han enfocado en estudiar las alteraciones cerebrales que presentan los pacientes esquizofrénicos. Las investigaciones se han centrado en la búsqueda de alteraciones neuroanatómicas, neuroquímicas, neurofisiológicas y metabólicas.

### 8.1 Alteraciones neuroanatómicas

Aunque no existen lesiones específicas comunes en todos los pacientes esquizofrénicos, por medio de la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear, se ha demostrado que algunos pacientes esquizofrénicos presentan diversas anomalías anatómicas, entre las que sobresalen:

- a) Agrandamiento de los ventrículos laterales.
- b) Agrandamiento del tercer ventrículo.
- c) Ensanchamiento de surcos, especialmente en el lóbulo frontal.

Estos cambios neuroanatómicos son un reflejo de la atrofia neuronal que puede presentarse en diversas regiones del sistema nervioso central.

Pacientes con agrandamiento ventricular a menudo tienen una historia clínica caracterizada por un periodo prodrómico prolongado, con pobre funcionamiento social antes de comenzar los síntomas psicóticos, sugiriendo que la enfermedad tuvo un comienzo temprano.

Las técnicas de imagen cerebral, además de mostrarnos agrandamiento de ventrículos, han dado evidencia clara de que muchos pacientes con esquizofrenia tienen atrofia cerebral, particularmente de la región prefrontal (Kandel, 1991). También han mostrado que los lóbulos frontales y temporales son más pequeños.

También se ha observado un menor volumen del complejo amígdala – hipocampo y de giro parahipocámpico en pacientes esquizofrénicos. En un estudio se constató una reducción específica de estas áreas en el hemisferio izquierdo aunque otros estudios lo han encontrado bilateralmente, (fig.1). Esta reducción se ha correlacionado con el grado de psicopatología u otras medidas de gravedad del trastorno (Kaplan 1994).



Fig.1.- Sección coronal del lóbulo temporal de un control (A) y de un paciente esquizofrénico (B). En el sujeto normal se muestran perfilados el lóbulo temporal derecho, el giro temporal superior izquierdo, el complejo amígdala hipocampo y el giro hipocámpico.

En el paciente esquizofrénico se observa la pérdida de tejido del lóbulo temporal izquierdo, señalándose con una flecha la pérdida de tejido del giro parahipocámpico y el complejo amígdala – hipocampo.

Además se puede observar el agrandamiento de los ventrículos cerebrales.

En una revisión hecha por Belloch (1995), menciona que en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos frecuentemente se observa atrofia cerebelar, una asimetría hemisférica invertida y una disminución de tejido en diversas zonas, entre las que se encuentran los ganglios basales, el lóbulo frontal y el tálamo. Otros estudios han constatado, en pacientes de larga evolución, una notable reducción de la vermis cerebelosa, no relacionada al uso prolongado de fármacos (Snider, 1982).

En esquizofrénicos crónicos, cuya alteración se manifestó desde una edad temprana, se ha reportado engrosamiento del cuerpo caloso (Bigelow citado en, Rosenzweig, 1992).

En un estudio hecho por Kovelman y Scheibel (1984), se reportaron cambios anatómicos en el hipocampo de pacientes esquizofrénicos crónicos

(comparados con pacientes de la misma edad sin patología encefálica). Constataron que las células piramidales de los pacientes esquizofrénicos crónicos carecían de la orientación columnar que caracteriza a esta estructura. Concluyeron que presumiblemente la falta de polaridad celular se relaciona a uniones sinápticas anormales, incluyendo tanto las aferencias como las eferencias de esas células (fig 2).

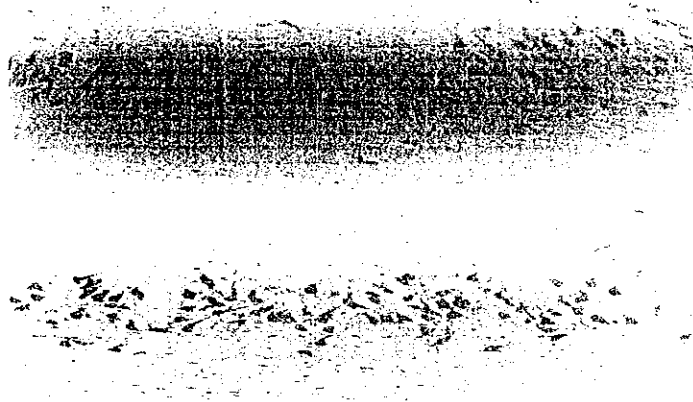


Fig. 2.- Comparación entre el patrón de orientación de las células piramidales del hipocampo entre sujetos control no esquizofrénicos (arriba) y sujetos esquizofrénicos

Se ha propuesto que una alteración en la disminución programada de sinapsis durante la adolescencia, da lugar a una reorganización anormal de las estructuras encefálicas que provoca esquizofrenia (Feinberg, 1982).

Por otra parte, Akbarian (citado en Rosenzweig, 1992) describió una distribución anormal de neuronas en corteza prefrontal, sugiriendo un defecto en la migración neuronal durante el desarrollo.

## 8.2 Alteraciones neuroquímicas

Sobre los aspectos neuroquímicos asociados con los síntomas que presentan los pacientes esquizofrénicos, se han reportado alteraciones en diversos sistemas de neurotransmisión, entre los que destacan los sistemas catecolaminérgicos, el sistema serotoninérgico y, en menor medida, los sistemas gabaérgico y glutamatérgico. Además, se ha reportado la posible relación con diversos péptidos como la colecistocinina y la somatostatina.

Posiblemente, el sistema que ha recibido la mayor atención es el dopaminérgico, debido a la hipótesis más mencionada respecto a las alteraciones que subyacen a los trastornos esquizofrénicos, que es la hipótesis dopaminérgica.

Esta hipótesis postula, que las alteraciones que subyacen a los síntomas psicóticos se relacionan con un incremento en los niveles de dopamina (DA), así como un aumento en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos o una disminución en los sistemas de degradación de este neurotransmisor.

La cantidad excesiva de DA se propuso al analizar el mecanismo de acción de los neurolépticos, ya que muchos de éstos actúan bloqueando a los receptores dopaminérgicos. También por la existencia de algunas sustancias que producen síndromes psicóticos similares a la esquizofrenia o que exacerbaban los síntomas esquizofrénicos tales como la L-Dopa (precursor de la DA), el metilfenidato (facilita la liberación de DA), el disulfiram (inhibidor del catabolismo), la bromocriptina y las anfetaminas (que estimulan la liberación presináptica de DA y reducen su recaptura) (Gray, 1991).

Sin embargo, la evidencia acerca de la sobreactivación del sistema dopaminérgico no es completa, por ejemplo, no se ha encontrado un incremento en el recambio de dopamina, el cual pudiera verse reflejado en niveles elevados del ácido homovanílico (uno de los metabolitos de la DA) en el líquido cefalorraquídeo o en plasma.

Los antipsicóticos (neurolépticos) ejercen sus efectos al bloquear a receptores relacionados con tres vías dopaminérgicas (fig.3):

a) Vía mesoestriatal dorsal.- Sus fibras se originan en la sustancia negra y terminan en el putamen y el núcleo caudado.

b) Vía mesoestriatal ventral.- Se origina en el área tegmental ventral A10 y en la parte medial de la sustancia negra, y termina en el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio y el núcleo intersticial de la estria terminal.

c) Sistema mesolímbico cortical.- Con origen en A10 y proyecta hacia los núcleos límbicos, la allocorteza y la neocorteza (Belloch, 1995).

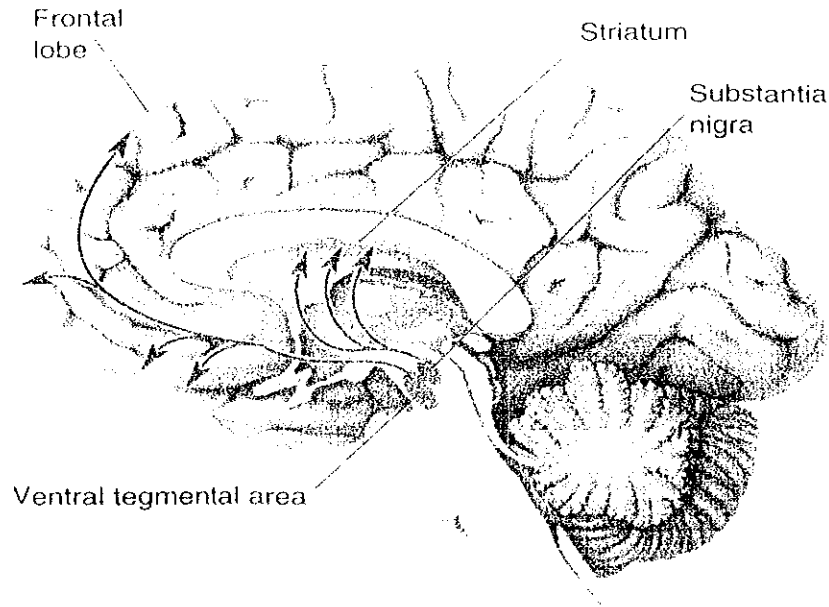


Fig. 3. Vías dopaminérgicas donde ejercen sus efectos los neurolépticos

Se piensa que el incremento en la transmisión dopaminérgica en la vía mesolímbica origina los síntomas positivos o psicóticos de la esquizofrenia, tales como los delirios y las alucinaciones; mientras que la reducción de la actividad en la vía mesocortical, que se proyecta a la corteza frontal, produce una actividad hipodopaminérgica en esas regiones, y es causante de los síntomas negativos (apatía, anhedonia, aislamiento social y pobreza del pensamiento) y del deterioro cognitivo observado en estos pacientes (Lieberman 2004).

En la actualidad se conocen 5 subtipos de receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4, D5). Los receptores D1 y D5 están acoplados a proteínas G que promueven la activación de la adenilciclase y se les agrupa en "la familia D1", mientras que los receptores D2, D3, y D4 se agrupan en "la familia D2", están acoplados a una proteína G inhibidora (Gi), y son más abundantes en el núcleo caudado y en el sistema límbico (Salin 1997).

Los receptores D1 y D5 tienen poca afinidad por los neurolepticos, mientras que los receptores de la familia D2, en particular el subtipo D2a tiene funciones de autoreceptor y gran afinidad por los neurolepticos. Esta familia de receptores D2 se relaciona con la presencia de síntomas positivos, los cuales tienden a disminuir bajo tratamiento con neurolepticos.

En algunos estudios post-mortem, se ha encontrado un incremento en el número de receptores D2 en el estriado de pacientes esquizofrénicos, aunque este efecto pudiera estar asociado con el tratamiento farmacológico, ya que no siempre se observa en pacientes que no han sido tratados con neurolepticos. Sin embargo, en estudios en que se ha utilizado la técnica de tomografía por emisión de positrones, se reporta un ligero incremento de receptores D2 en el estriado de pacientes esquizofrénicos, el cual es independiente del tratamiento con neurolepticos.

Los receptores D3 y D4 se encuentran en la corteza cerebral y en el sistema límbico (Salín, 1997). Weinberger (1991), propone que la presencia de síntomas positivos, se relaciona con un exceso en el tono dopaminérgico en las zonas subcorticales; mientras que los síntomas negativos se relacionan con la disminución en la función dopaminérgica en la corteza prefrontal.

Otro neurotransmisor implicado en la esquizofrenia es la noradrenalina (NA). La idea está basada en que la NA puede regular la sensibilidad del sistema dopaminérgico y que, por lo tanto, la esquizofrenia es debida a un trastorno

provocado por la relación dopamina/noradrenalina (Salin 1997). Algunas evidencias que apoyan esta hipótesis son:

a) Se han encontrado niveles altos de NA y de su principal metabolito, el ácido 3-metoxi-4hidroxi-feniletilenglicol (MHPG) en diferentes áreas del cerebro y en el líquido cefaloraquídeo de pacientes esquizofrénicos.

b) Parece que los niveles altos de NA dependen del estado del paciente; se elevan cuando éste duerme mal y disminuyen cuando el sueño mejora, que es uno de los índices precoces de mejoría clínica.

c) Los niveles altos de NA en pacientes esquizofrénicos, se relacionan con los síntomas paranoides.

d) La clonidina, un agonista presináptico alfa2 (cuyo efecto principal es el descenso en la liberación de NA), tiene efectos antipsicóticos parecidos a los neurolépticos (Salin, 1997).

Otro neurotransmisor implicado en esta enfermedad es la serotonina (5-HT). Las evidencias que apoyan esta idea son:

a) En varios estudios se ha encontrado un nivel elevado de 5-HT o de su principal catabolito, el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), en el LCR de pacientes esquizofrénicos. Los niveles de esta sustancia tienen una relación inversa con el grado de agitación de los enfermos y con el grado de atrofia cerebral (crecimiento de los ventrículos laterales). El 5-HIAA en el líquido cefaloraquídeo se ha estudiado como marcador neuroquímico de esquizofrenia; niveles elevados del metabolito, que refleja la presencia de una actividad 5-HT aumentada, se asocian con la presencia de síntomas negativos, cronicidad, alteraciones psicomotrices e historia familiar de esquizofrenia; mientras que niveles bajos del metabolito están asociados a la agitación, síntomas positivos,



impulsividad, riesgo de suicidio, nivel elevado de actividad motora, atrofia cortical, o, paradójicamente, enfermedad aguda y de buen pronóstico (Chinchilla 1996).

b) La fenfluramina, fármaco que aumenta la liberación de serotonina y que se utiliza para la reducción de peso, disminuye los síntomas negativos (Goodman, 1982).

c) Todos los neurolépticos estudiados hasta la fecha actúan también sobre los receptores serotoninérgicos, por ejemplo, la risperidona y su principal catabolito, la 9-OH-risperidona, son antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub>; la clozapina también bloquea al receptor 5-HT<sub>2</sub> (Belloch, 1995), mientras que la olanzapina a los receptores 5-HT<sub>2</sub>, 3 y 6 (Bymaster y col., 1996).

d) Existen referencias que muestran aumento de serotonina en sangre y plaquetas de pacientes esquizofrénicos crónicos (Salín, 1997).

e) El LSD, que es un agonista de receptor 5-HT<sub>2a</sub>, pueden producir alucinaciones y síntomas similares a los que presentan pacientes esquizofrénicos.

En cuanto al ácido gamma-aminobutírico (GABA), en pacientes esquizofrénicos jóvenes se hallaron niveles bajos de este neurotransmisor en el líquido cefaloraquídeo, mientras que en pacientes crónicos se presenta un aumento.

Los aminoácidos excitadores también han sido implicados en la esquizofrenia. Existe un equilibrio entre el glutamato y la dopamina que permite el funcionamiento normal del sistema límbico y los ganglios basales; se dice que las deficiencias o el bloqueo del sistema glutamatérgico origina un cuadro funcional similar a la sobreestimulación dopaminérgica, de acuerdo a esto, la hipofunción del sistema glutamatérgico puede llevar a una hiperfunción dopaminérgica a nivel límbico (Salín, 1997).

Finalmente, también se ha propuesto la participación de péptidos en la fisiopatología de la esquizofrenia. Wiegand (citado en Clardy, 1994), mostró que la concentración hipotalámica de endorfinas alfa y gamma es significativamente mayor en el cerebro de esquizofrénicos, sugiriendo un metabolismo anormal de las endorfinas. La naloxona, que es un antagonista de las endorfinas, reduce e incluso elimina las alucinaciones en enfermos esquizofrénicos (Salín, 1997).

Por otra parte, se ha propuesto que los niveles de colecistocinina (CCK) se encuentran alterados en la esquizofrenia, ya que éste péptido coexiste con la dopamina en diferentes regiones cerebrales.

Ferrier (citado en Clardy, 1994), reportó que los niveles de colecistocinina y somatostatina estaban disminuidos en la amígdala y en el hipocampo en pacientes esquizofrénicos con preponderancia de síntomas negativos.

### 8.3 Alteraciones metabólicas

La tomografía por emisión de positrones (PET), es una técnica que permite el análisis de la distribución de moléculas marcadas dentro del cerebro humano vivo [Sedvall, 1994].

Los estudios con PET en pacientes esquizofrénicos durante la ejecución de diversas tareas han aportado resultados interesantes.

En la ejecución de la prueba de categorización de cartas de Wisconsin, se ha encontrado en pacientes esquizofrénicos una reducción en el grado de activación de la corteza frontal, asociado a un deterioro en el nivel de ejecución de la tarea (Volz et al (1997).

Utilizando la prueba de atención Stroop, que evalúa también la integridad funcional de la corteza prefrontal, se ha encontrado que los pacientes esquizofrénicos tienen una activación anormal en regiones de la corteza frontal, el hipocampo y en la corteza del cíngulo (Carter et al., 1997).

En sujetos normales se ha encontrado que, al realizar una tarea de memoria de trabajo visual, se incrementa el nivel de activación en la corteza frontal derecha, mientras que en pacientes con esquizofrenia no se presenta este efecto (Holcomb, 1999).

En resumen, con esta técnica se han reportado los siguientes resultados:

Reducción general del metabolismo.

Reducción del metabolismo en la corteza frontal y prefrontal.

Hipermetabolismo en el hemisferio izquierdo.

Hipermetabolismo en el lóbulo temporal izquierdo.

Anormalidad en el globo pálido izquierdo.

Holcomb et al., (1999), trataron de relacionar los principales síntomas de la esquizofrenia con el grado de activación de distintas regiones cerebrales, encontrando lo siguiente:

La presencia de distorsiones de la realidad se relaciona con un incremento en el flujo sanguíneo en regiones parahipocampales y en los ganglios basales ventrales.

La pobreza psicomotora también se asocia con un aumento en el flujo sanguíneo en los ganglios basales y un decremento en el nivel de activación de la corteza parietal y frontal.

La desorganización se asocia con un incremento en el nivel de activación de la corteza cingulada anterior y del núcleo dorsomedial del tálamo. Además, se

encontró un decremento en el flujo sanguíneo en la región del giro angular y del lóbulo frontal ventrolateral.

#### 8.4 Alteraciones neurofisiológicas

Estudios electrofisiológicos realizados en pacientes esquizofrénicos y sujetos controles normales, muestran diferencias significativas en distintos parámetros.

El electroencefalograma de los pacientes esquizofrénicos presenta un alfa desorganizado y desplazamiento del pico de frecuencia de la banda alfa hacia frecuencias más bajas (9 Hz en esquizofrenia vs 11Hz en sujetos normales); tienen un incremento en la proporción de ritmos lentos (delta y theta) y también un mayor porcentaje de actividad beta rápida [ver revisión en, Belloch, 1995].

Así mismo, se ha observado un mayor número de alteraciones en el EEG de pacientes esquizofrénicos en el hemisferio izquierdo, particularmente en el área temporal y frontal (Abrams, et al., citados en: Belloch, 1995). Estas alteraciones consisten en una variabilidad anormal de la actividad del EEG a lo largo del tiempo, relacionada a estados psicofisiológicos, o a condiciones de activación sensorial o mental.

Dentro de las técnicas electrofisiológicas existen las llamadas técnicas de cartografía cerebral, las cuales permiten valorar la actividad bioeléctrica del cerebro mediante la cuantificación y representación en imágenes de los datos suministrados por el EEG. Las alteraciones electrofisiológicas más significativas constatadas a través de estas técnicas se resumen en lo siguiente (ver revisión en Belloch, 1995):

Predominio de actividad lenta (delta y theta) en regiones frontales.

Predominio de actividad alfa de baja frecuencia.

Incremento de actividad beta rápida.

Hiporreactividad del hemisferio izquierdo.

Además, estas técnicas han sido aplicadas a subgrupos de pacientes con esquizofrenia, y se han encontrado diferencias entre los que presentan mayoritariamente síntomas positivos y los que presentan síntomas negativos. En el subgrupo con predominio de síntomas negativos hay mayor potencia de la banda theta (4 - 7.5 Hz) en regiones frontales y actividad alfa hiperestable de baja frecuencia (8 - 9.5 Hz); mientras que en el subgrupo con predominio de síntomas positivos, el pico dominante en la frecuencia alfa es de 10.5 Hz (ver revisión en, Belloch, 1995).

Otra técnica electrofisiológica que ha sido empleada en pacientes esquizofrénicos son los potenciales relacionados a eventos. Estos son ondas de baja amplitud que se presentan en el registro después de que se le presenta al sujeto un estímulo. Para registrarlos se presenta el estímulo repetidas veces y se promedian las respuestas individuales. Todos los sucesos aleatorios que ocurren en el electroencefalograma y que no guardan relación con el estímulo, tienden a cancelarse, pero los diminutos cambios que dependen del estímulo, permanecen porque ocurren repetidamente con cada presentación de aquél (Brown, 1989).

Los potenciales relacionados a eventos permiten una resolución temporal fina de la actividad cerebral. Existen diferentes tipos de componentes de acuerdo a la latencia de aparición.

Una medida electrofisiológica actual examinada en este contexto, es el componente P1 (50-60 mseg. de latencia) del potencial evocado auditivo. Estudios electrofisiológicos indican que el ciclo de recuperación de este componente del potencial evocado es anormal en pacientes esquizofrénicos. Adler (citado en Erwin, 1991), examinó pacientes con esquizofrenia a quienes aplicó un estímulo auditivo condicionante, seguido por un estímulo prueba. Los sujetos normales

presentaron una disminución en la amplitud del componente P1 ante el estímulo prueba, en cambio en los pacientes este efecto fue menor.

La onda P300 es una de las más estudiadas en pacientes esquizofrénicos. En general, se ha reportado que los pacientes esquizofrénicos presentan una reducción en la amplitud del componente P300. Además, en un estudio hecho en Alemania por Frodl-Bauch (1999), se registró a un grupo de pacientes esquizofrénicos con predominio de síntomas positivos y se compararon sus respuestas con las de pacientes con predominio de síntomas negativos y controles sanos; los resultados mostraron que los pacientes con predominio de síntomas positivos presentan una mayor reducción en la amplitud de la onda, concluyendo que el componente P300 está afectado de una manera diferente por los síntomas positivos que los síntomas negativos.

La correlación positiva entre la severidad de la psicopatología y la amplitud de la P300, parecen ser un efecto dependiente de estado, que tiene que ser separado de la reducción de la amplitud de la P300 como un marcador de rasgo en pacientes esquizofrénicos.

## **9. DIAGNÓSTICO**

En la actualidad los principales criterios de diagnóstico que son utilizados son los incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales cuarta edición (DSM-IV), de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV, 1995) (anexo #2); y los de la Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales en su décima edición (CIE-10), revisión de la Organización Mundial de la Salud, (anexo #3).

El DSM-IV es una condensación de información de tipo estadístico que ha ido modificándose mediante la revisión de literatura, el reanálisis de datos y

estudios de campo. El manual es una clasificación categorial que divide los trastornos mentales en diversos tipos basándose en series de criterios con rasgos definitorios y organizandolos por categorías.

El CIE-10 consiste en un sistema oficial de códigos y una serie de documentos e instrumentos relacionados con la clínica y la investigación. Los códigos del DSM-IV son compatibles a los del CIE-10.

De igual manera, para un mejor diagnóstico del paciente, se utilizan algunas otras escalas como la PANSS, mencionada anteriormente, la escala de depresión de Beck, la escala psiquiátrica breve (BPRS), el perfil del estado de ánimo (POMS) y la escala de calidad de vida. (Anexos # 4, #5, #6 y #7 respectivamente).

## **10. TRATAMIENTO**

Históricamente, el tratamiento de pacientes esquizofrénicos ha cursado por varias etapas que incluyen la aplicación de choques insulínicos y electroconvulsivos, la lobotomía prefrontal, el tratamiento psicoanalítico y el farmacológico.

Actualmente el tratamiento principal que se les da a los pacientes esquizofrénicos es el farmacológico, sin embargo es necesario un complemento terapéutico psicosocial para la recuperación óptima del enfermo.

### **Tratamiento farmacológico.**

Este tratamiento se inició en 1952 con el descubrimiento de los efectos antipsicóticos de la reserpina y la clorpromacina, que cambió el pronóstico, la calidad de vida del paciente y abrió amplias vías de investigación.

Los fármacos antipsicóticos se conocen como neurolépticos, los cuales pueden producir efectos colaterales extrapiramidales, debido a la presencia de estos síntomas se sugirió que el mecanismo de acción era a través del bloqueo de los receptores dopaminérgicos en varias regiones del sistema nervioso central. El efecto antipsicótico se obtiene con la interrupción de la vía nigro estriada y esto es lo que produce los efectos extrapiramidales a corto plazo, aunque a largo plazo produce hiperactivación que se manifiesta como discinesia tardía (un efecto extrapiramidal); también la vía tuberoinfundibular se afecta (Salín, 1997).

Se sabe que los neurolépticos también actúan en la sustancia reticular activadora, reduciendo la capacidad de reacción y la actividad espontánea; sobre el hipotálamo, modificando las respuestas autónomas y sobre el neostriado, produciendo parkinsonismo (Lehemann citado en Uriarte 1978)

Los neurolépticos también provocan otros efectos centrales, como la hipotensión postural; esto porque también actúan a nivel del sistema nervioso autónomo, bloqueando receptores alfa adrenérgicos.

También algunos neurolepticos bloquean a los receptores colinérgicos muscarínicos que, desde el punto de vista farmacológico, los hace similares a los antidepresivos tricíclicos, como ejemplo está la tioridacina.

Otros receptores afectados por los neurolépticos son los serotoninérgicos y los histaminérgicos, lo cual produce efectos sedantes y aumento del apetito. Además los receptores serotoninérgicos están relacionados con los síntomas "primarios" de la esquizofrenia.

Dentro de los neurolépticos existe una división de los fármacos, en típicos y atípicos.



Neurolépticos típicos: Algunos de éstos fármacos son: clorpromacina, haloperidol, tiotixeno, perfenacina, tioridaxina, entre otros. Producen trastornos en el movimiento conocidos como síntomas extrapiramidales, acatisia (síntoma definido como la compulsión por mantenerse en movimiento), síndrome de Parkinson, discinesia y distonía tardías; suprimen los síntomas positivos y elevan los niveles de prolactina sérica (Goldman 1996).

Neurolépticos atípicos: Algunos de estos son: risperidona, clozapina, olanzapina, seroquel, melperona, zotepina, sertindole, entre otros. Estos antipsicóticos tienen la característica de que tiene poca o nula capacidad para inducir síntomas extrapiramidales. Son menos potentes que los típicos para inhibir estructuras dopaminérgicas nigroestriatales, pero tienen potencia similar para bloquear los sistemas mesocorticales y mesolímbicos. Además interactúan con los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2a</sub> (Salín, 1997).

Los neurolépticos típicos parecen tener mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, mientras que los fármacos atípicos tienen mayor afinidad por los D<sub>4</sub> y los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, entre otros [Roth, 1999].

La mayoría de los neurolépticos típicos reducen los síntomas positivos, pero no son efectivos para tratar los síntomas negativos. En cambio algunos neurolépticos atípicos tienen efectos sobre los síntomas positivos y reducen también los síntomas negativos además de no ocasionar trastornos en el movimiento (Goldman 1996).

#### Tratamiento Electroconvulsivo:

La terapia electroconvulsiva (TEC), antes que la medicación farmacológica, llegó a ser reconocida mundialmente como un tratamiento para la esquizofrenia y en ciertos pacientes esta terapia se ha utilizado incluso después de la introducción

de los medicamentos con neurolépticos dando buenos resultados [Kalinowsky, 1984].

La TEC es una técnica de intervención no farmacológica que es efectiva para el tratamiento de los pacientes que sufren ciertos desórdenes neuropsiquiátricos severos, entre ellos la esquizofrenia. Actualmente es utilizada en aquellos pacientes que no responden al tratamiento farmacológico (neurolepto-resistentes), que sufren de efectos adversos severos que hacen que el medicamento sea intolerable o en aquellos que muestran síntomas severos que requieran una intervención urgente para una respuesta rápida (Isenberg and Zorumski 2000).

La TEC puede ser definida como una inducción eléctrica, para producir remisión de ciertos desórdenes psiquiátricos. Siguiendo una evaluación médica completa y un informe consistente, la TEC contemporánea es llevada a cabo bajo condiciones de anestesia general, relajación muscular y oxigenación, excepto en países en que tales modificaciones no son fácilmente disponibles en la escena psiquiátrica [Weiner, 1984].

La primera vez que la TEC fue utilizada para el tratamiento de los desórdenes psiquiátricos data de 1934 por Ladislaus von Meduna (Isenberg and Zorumski 2000).

El uso de esta terapia en combinación con antipsicóticos, parece ser más efectiva que el uso del TEC o el antipsicótico sólo [Taylor 1980].

Un aspecto muy importante que se discute en esta terapia son sus efectos colaterales. Se dice que la TEC es responsable de daños cognitivos y daño cerebral. Entre los daños cognitivos se cuenta a la memoria, pero en estudios realizados por Freeman y Kandell, (citados en Kalinowsky, 1984); se demostró que la memoria es restaurada en un tiempo.

### 10.3 Tratamiento Psicoterapéutico:

Los factores psicológicos y sociales contribuyen en gran medida en la respuesta farmacológica del paciente con esquizofrenia. Por lo tanto para un beneficio más consistente, se utiliza una combinación de métodos sociales, psicológicos y farmacológicos.

La experiencia clínica y la investigación hacen énfasis en la importancia de combinar el tratamiento farmacológico y el psicoterapéutico en la intervención del paciente esquizofrénico (Goldman 1996).

Existen estrategias generales de intervención psicoterapéutica; éstas incluyen la terapia conductual, social, grupal, y familiar. Todas ellas son importantes pero la terapia familiar es la que mejores efectos ha tenido.

En esta estrategia psicoterapéutica, la familia no es vista como causante de la esquizofrenia pero se ha visto el efecto profundo que tiene en su desarrollo y curso, especialmente en una dirección positiva si se tiene la colaboración de un profesional. Las metas de este tratamiento son: a) mejorar el curso de la enfermedad, no la cura; b) disminuir la recaída producida por la medicación profiláctica, y c) aumentar el funcionamiento psicosocial para la integración a la comunidad (Mc Glashan, 1994).

Otros autores proponen un tratamiento psicosocial en el que se incluyen, y con la misma importancia, la psicoterapia individual, grupal y familiar, enfocadas a la rehabilitación psiquiátrica donde toma relevancia el entrenamiento en habilidades sociales básicas, resolución de problemas, rehabilitación vocacional, entre otras (Bustillo 2000).

## 11. ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS

En apartados anteriores se describieron algunas alteraciones que sufren los enfermos de esquizofrenia, alteraciones de tipo neuroanatómico, neuroquímico metabólico y neurofisiológico; cabría esperar que esto tuviera repercusiones a nivel neurocognitivo.

Un gran número de experimentos ha revelado alteraciones en el procesamiento de información en esquizofrénicos. Este déficit incluye a la atención selectiva, la memoria, el lenguaje y resolución de problemas. Muchas de éstas funciones presentan una degradación en la habilidad para construir y mantener una representación interna del contexto (Cohen y Servan-Schreiber 1992).

Los trastornos cognitivos son evaluados mediante baterías neuropsicológicas, que consisten en una serie de pruebas que pueden evaluar distintas áreas cognitivas.

Las funciones cognitivas de los esquizofrénicos que han recibido mayor atención por parte de los investigadores son: alteraciones de la atención, memoria y funciones de ejecución (Kennedy, 1992).

### 11.1 Alteraciones de la atención

Kraepelin, (citado en Cohen 1993); define la *atención* como la dirección voluntaria de la mente hacia un objeto, con la intención de aprender todo de él.

Existen al menos tres componentes fundamentales en el proceso de la atención:

- a) selección, donde la conducta es dirigida a una meta;
- b) vigilancia, donde la meta es mantenida por cierto tiempo, y

c) control, que es asociado con funciones ejecutivas centrales que coordinan y manejan todas las actividades del procesamiento de información en el cerebro (Parasuraman 1998).

Estos tres componentes también son conocidos con los siguientes términos: selección, alertamiento y capacidad, propuestos por Posner (Parasuraman, 1998).

Dentro del estudio de la atención en esquizofrénicos encontramos a la atención selectiva, que se refiere al mecanismo que regula la recepción y utilización de un estímulo, con esto parte de la información es registrada y analizada mientras que otra es excluida del procesamiento (Parasuramar, citado en Spring, 1991).

Hay dos variantes dentro de la atención selectiva, y estas son la atención enfocada y la atención dividida.

En la primera los sujetos atienden selectivamente a un canal de estímulo, información que es designada como relevante, mientras que excluye otra información que es irrelevante o distractora. Las tareas de aprendizaje selectivo, evalúan dos aspectos de la atención enfocada: 1) la habilidad de establecer preferentemente un foco en una fuente de entrada; y 2) la habilidad de ignorar distractores en un tiempo tan largo como sea necesario (Davies, 1984).

En contraste, la atención dividida se refiere a atender a más de un canal de información procesando las dos entradas en paralelo. Las pruebas de atención dividida miden el alcance en el cual los sujetos pueden destinar la atención hacia múltiples fuentes de información sin sufrir decrementos en la ejecución.

Posner (1990); hacen distinción entre los estadios tempranos y los estadios tardíos (o de selección tardía) de la atención, en los primeros el procesamiento

ocurre con una capacidad ilimitada y en los tardíos la atención como conciencia dirigida hacia el análisis de un conjunto de estímulos tiene una capacidad limitada.

En este sentido, en el estudio de la atención se distinguen tres características fundamentales:

La capacidad atencional, que hace referencia al número de señales que llegan y que se pueden mantener en el foco de atención, de tal forma que las que se mantienen adquieren un papel de dominancia sobre otras.

La estabilidad atencional, que se refiere a la permanencia o duración de determinados procesos atencionales.

Las oscilaciones atencionales, que hacen referencia a los cambios de foco atencional.

Las categorías potenciales del estímulo que competen a la atención, incluye eventos originados del desarrollo externo y eventos espontáneos de experiencia interna, incluyendo pensamientos, imágenes, y sentimientos.

Algunas de las pruebas utilizadas para evaluar la atención en los esquizofrénicos son:

Prueba de ejecución continua (CPT).- En esta prueba, el sujeto debe responder a un estímulo prueba durante un tiempo prolongado. Esta prueba evalúa la atención sostenida (vigilancia), ya que implica el mantenerse alerta a lo largo del tiempo, evitando la influencia nociva de distractores. Se evalúan diversas medidas de sensibilidad, basadas en la teoría de detección de señal.

Muchas investigaciones han encontrado que los pacientes esquizofrénicos presentan alteraciones en la ejecución de esta tarea cuando son comparados con otro tipo de pacientes o con sujetos normales (Cornblatt 1994).

Por otra parte, también se ha reportado un deterioro en la ejecución de esta tarea en personas no afectadas que tienen el riesgo o genotipo de la enfermedad; esto se observa sólo cuando se utilizan las versiones más difíciles de la prueba, como es el caso de la prueba CPTxx (Cornblatt 1994).

Prueba de Stroop.- Esta prueba ha sido considerada como una medida de atención selectiva, tanto en el área clínica como en psicología experimental. Esta prueba consiste de subpruebas que requieren que el sujeto atienda a distintas dimensiones del estímulo (el color o la palabra. En una de estas versiones, los sujetos deben nombrar el color de la tinta con la cual están escritas las palabras, mientras que en otra versión el sujeto debe leer la palabra en voz alta ignorando el color de la tinta.

En la prueba hay tres tipos de estímulos usados:1) El estímulo incongruente, en el cual la palabra y el color de la tinta con la que está escrita son diferentes; 2) El estímulo congruente, en donde la palabra coincide con el color de la tinta y; 3) El estímulo control que puede ser de dos tipos; a) donde se debe leer la palabra y el color de ésta es negro y b) donde se debe nombrar el color y se usan letras X o figuras pintadas de un color particular.

La prueba Stroop ha sido aplicada y estudiada repetidas veces en pacientes con esquizofrenia para investigar alteraciones en la atención selectiva. Los resultados que se han obtenido en las diversas investigaciones, son que en los esquizofrénicos se observa mayor lentitud en el tiempo de reacción en las tres condiciones e incremento en la tasa de errores en la condición de conflicto (incongruente).

Perlstein, (1998) encontró que los pacientes con esquizofrenia exhibieron mayor número de errores en condiciones incongruente (interferencia) y neutral más que aumentar el tiempo de ejecución de la prueba, comparados con sujetos normales.

Hepp et al (1996), aplicó la prueba a grupos de sujetos con esquizofrenia agudos, crónicos y esquizoafectivos comparados con sujetos normales, encontró que todos los grupos de esquizofrenia mostraron aumento de interferencia que los sujetos normales.

McGrath et al (1997), evalúa con esta prueba, entre otras, a pacientes esquizofrénicos en su fase aguda y su fase de remisión (dejando pasar 4 semanas entre la primera y la segunda), en sus resultados encuentra que los esquizofrénicos mostraron aumento de errores en condición de interferencia en comparación con sujetos normales. Y al comparar las dos fases en los pacientes esquizofrénicos (en la misma condición), encontró menor número de errores en fase de remisión que en fase aguda; atribuyendo esta mejora al grado de dificultad de la prueba, es decir, que la prueba puede ser menos demandante en habilidades cognitivas generales (no ejecutivas).

En otros estudios, donde se ha evaluado la atención en general como el de Kraepelin y Bleuer, (citados en Cohen, 1993), indicaron que había disturbios en la atención con los pacientes esquizofrénicos incluyendo perseveración en pensamiento y acción, tangencialidad, inhabilidad para iniciar acciones o sostener la atención, fatiga rápida y orientación hacia estímulos irrelevantes.

## 11.2 Alteraciones de la memoria

La memoria evalúa dos grandes dimensiones que son la capacidad y el tiempo; y tiene dos procesos funcionales básicos, la entrada y recuperación de información.

La memoria puede ser dividida en memoria a corto y a largo plazo. La primera también es llamada primaria, activa o de trabajo. A la segunda se le conoce como memoria secundaria o memoria inactiva.



Las funciones principales de la memoria a corto plazo son adquirir y retener información para subsecuentemente transferirla a memoria de largo plazo. La memoria de corto plazo tiene una capacidad limitada y persiste por un periodo entre 15 y 30 segundos (Morris, 1988). Por su capacidad limitada, la información es retenida antes de empezar a ser desplazada rápidamente por información subsecuente. Por lo tanto la información puede perderse permanentemente.

Se pueden distinguir dos tipos de memoria a corto plazo; la memoria de reconocimiento y la memoria de recuerdo libre. Para evaluar la primera, se le pide al sujeto que identifique correctamente un estímulo visual que ha sido expuesto previamente en una lista de diferentes estímulos. Y en la de recuerdo libre se requiere que el individuo recuerde estímulos en cualquier orden, que los repita sin darle ningún tipo de pista [Kennedy, 1992].

La memoria de corto plazo asume que el intervalo entre el estímulo y la respuesta puede ser descrito como una secuencia de estados independientes o eventos tales como: codificación de estímulos, comparación consecutiva, decisión binaria y organización de respuesta. Cada estado recibe una entrada del estado previo, transforma ese aporte y lo pasa al siguiente estado. El tiempo de respuesta es una suma de los cuatro estados individuales (Kietzman, 1991).

Dentro de la memoria de largo plazo se puede estudiar a la memoria semántica y la memoria episódica. La memoria episódica contiene detalles de un episodio que ha sido una experiencia personal, y contiene elementos de recuerdo y de reconocimiento. En la memoria semántica se requiere que el sujeto recuerde información de un aprendizaje previo (remoto) [Kennedy, 1992].

Los procesos de memoria incluyen: Las operaciones de codificación, consolidación, recuperación y olvido (Carrion, 1995). Uno de los esquemas que se han desarrollado al respecto se presenta en la figura 4.

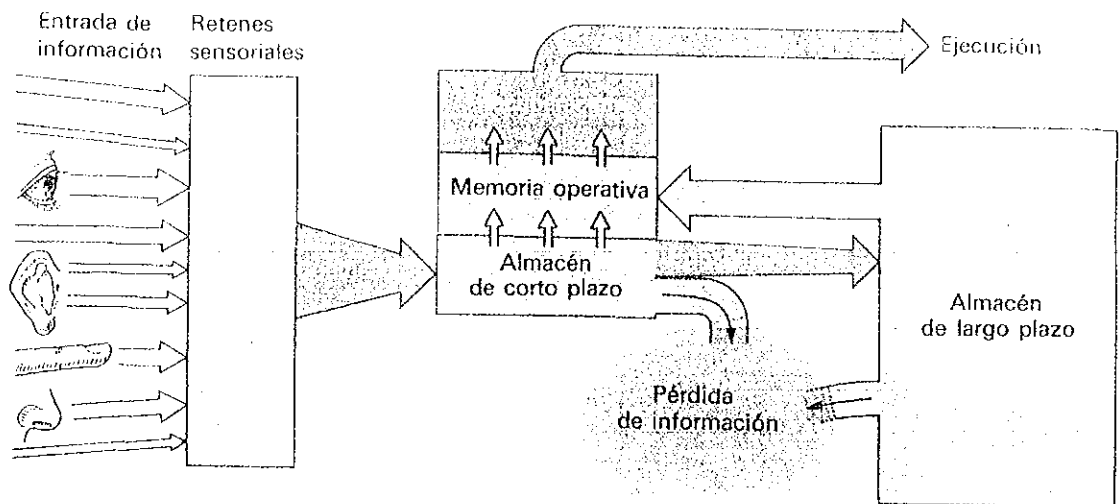


Figura 4.- El esquema nos muestra la secuencia de eventos que ocurren en los procesos de la memoria (Rosenzweig, 1992).

Algunas pruebas que han sido empleadas para evaluar la memoria en pacientes esquizofrénicos son:

La prueba de retención de dígitos de la Escala de Inteligencia de Wechler (WAIS-R), la cual consiste en una serie de ensayos en donde se le nombran a los sujetos una serie de números y enseguida se le pide que repitan los números en el orden en que se le dijeron. A lo largo de los ensayos se va incrementando el número de dígitos que se le presentan. Una variante de la prueba consiste en decir los números en orden inverso.

Pacientes con esquizofrenia pueden demostrar diferencias con los sujetos controles normales cuando el número de dígitos es incrementado, porque de ese modo se produce un incremento en la carga del procesamiento, sin embargo las conclusiones de los datos en esta prueba son limitadas (Weiss et al 1988).

La memoria semántica también ha sido evaluada con el WAIS, utilizando el subtest de información. En esta subprueba se requiere que el sujeto recuerde

información que anteriormente le ha sido presentada. En muchos estudios con pacientes esquizofrénicos se ha encontrado que los requerimientos de los procesadores aumentan, haciendo que el desempeño sobre la tarea semántica de memoria se deteriore en los pacientes comparados con sujetos controles normales (Kenny y Meltzer, 1991).

La prueba de memoria de reconocimiento a corto plazo de Sternberg también ha sido utilizada para evaluar la memoria semántica. En esta se presentan una serie de palabras, posteriormente se presenta un estímulo auditivo que le indica al sujeto que la secuencia ha finalizado y, finalmente, se le presenta un estímulo prueba. La tarea del sujeto consiste en señalar si el estímulo prueba se encontraba o no dentro de la secuencia de estímulos que previamente se le presentó. A lo largo de los ensayos se varía el número de estímulos que tienen que ser memorizados; y se calcula el tiempo de reacción.

Muchos estudios en pacientes esquizofrénicos indican que este tipo de memoria no está alterada en este desorden (Owen et.al, 1990).

La prueba de memoria de Brown-Peterson permite evaluar la memoria espacial de corto plazo. Estudios realizados con pacientes esquizofrénicos han encontrado resultados contradictorios. En algunos no se ha visto diferencia entre sujetos controles normales y pacientes esquizofrénicos crónicos no paranoides, pero los esquizofrénicos crónicos paranoides presentaron un desempeño más pobre (Broga y Neufeld, 1981) Sin embargo, en otro estudio se encontró que los dos grupos de pacientes tuvieron un desempeño más pobre que los controles (Weinberger y Cermak, 1973).

Penadés et, al (1999), menciona que la pobreza de la memoria se debe a un defecto de la atención.

### 11.3 Alteraciones en las funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas han sido definidas como un conjunto de conductas que ayudan a lograr una meta futura y pueden incluir planeación, organización de tiempo y espacio, búsqueda, utilización de estrategias, control e inhibición del impulso y flexibilidad cognitiva (Luria, Lezak, Welsh, Pennington y Grossier citados en Coolidge, 1995).

Una de las pruebas que evalúan las funciones ejecutivas es la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test; WCST). Esta prueba evalúa la capacidad del sujeto para reajustar y mantener una estrategia. Se codifican dos tipos de errores, a) las respuestas perseverativas que se dan cuando el sujeto, a pesar de que la retroalimentación le indica que está en un error, continua dando el mismo tipo de respuesta; y b) la dificultad que tiene el sujeto para mantener la respuesta cuando ésta es acertada.

Esta prueba ha sido ampliamente utilizada para el estudio de las funciones del lóbulo frontal, evaluando la formación de conceptos, la capacidad de abstracción y la flexibilidad cognitiva (Lysaker, et al. 1998; Penadés 1999).

En varios estudios se ha encontrado una pobre ejecución de la prueba Wisconsin en pacientes esquizofrénicos en comparación con controles sanos (Henrichs, 1998).

La mayoría de los estudios realizados en pacientes esquizofrénicos han mostrado que éstos presentan un número significativamente mayor de respuestas de tipo perseverativo, lo cual parece relacionarse con defectos de abstracción y comprensión del problema (Salvador, et. al 2000)

## CAPITULO II

### TRABAJO EXPERIMENTAL

#### 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esquizofrenia es una enfermedad psicótica crónica que presenta una gran variedad de déficits comportamentales, originando un alto grado de discapacidad afectiva, cognitiva y social a los individuos que la padecen.

Dentro de la sintomatología, se consideran los llamados síntomas positivos y síntomas negativos. En los primeros se incluyen las alucinaciones, delirios, lenguaje y conducta desorganizada, mientras que los síntomas negativos comprenden: apatía, aplanamiento afectivo, aislamiento emocional, anhedonia, abulia, y empobrecimiento del lenguaje y del pensamiento.

El curso de la enfermedad puede ser variable, en algunos casos pueden presentarse exacerbaciones, cuando los síntomas positivos se agudizan (episodio agudo), y remisiones, cuando desaparecen los síntomas positivos pudiendo quedar algunos síntomas negativos (fase de remisión); mientras que otros pacientes permanecen crónicamente enfermos.

Uno de los cambios fisiológicos que subyace a los episodios agudos, es el aumento en la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico cortical,

mientras que los cambios observados en pacientes que muestran predominancia de síntomas negativos (fase de remisión) son un decremento en funciones frontales (hipofrontalidad), sobre todo en la corteza prefrontal dorsolateral.

Los pacientes esquizofrénicos, además de presentar los síntomas característicos (positivos y negativos), también tienen disturbios en diversas funciones cognoscitivas. En varios estudios se ha reportado que los pacientes esquizofrénicos tienen ejecuciones más pobres, en tareas que evalúan procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas, al compararlos con sujetos normales o con pacientes que presentan otros trastornos psiquiátricos (Kennedy, 1992; Heinrichs, 1998; Lieh-Mak, 1997), sin embargo, no conocemos si el tipo de alteraciones cognoscitivas que presentan los pacientes o el grado de severidad con que éstas se manifiestan, varían de acuerdo con la fase de la enfermedad en que se encuentren (aguda-remisión), por lo que en este estudio trataremos de encontrar evidencias que nos indiquen si existe un cambio en los procesos cognoscitivos entre una fase y otra. Por otra parte, en caso de que dicho cambio se presente, identificar cuáles son los procesos cognoscitivos que se modifican.

## **2. OBJETIVOS E HIPOTESIS**

### **2.1 Objetivo General**

Identificar si los pacientes esquizofrénicos presentan cambios en la severidad de las alteraciones cognoscitivas entre la fase aguda y la fase de remisión.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Evaluar las diferencias que se presentan entre la fase aguda y la fase de remisión, en la ejecución de tareas que evalúan procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas.

Comparar la ejecución de los pacientes esquizofrénicos, en fase aguda y en fase de remisión, con la realizada por sujetos sin alteraciones psiquiátricas.

### 2.3 Hipótesis

Los procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas estarán más afectados en la fase aguda que en la fase de remisión.

Los pacientes esquizofrénicos presentarán, en ambas etapas, una peor ejecución respecto a la registrada en los sujetos del grupo control.

Se presentará una correlación negativa entre los puntajes obtenidos en las escalas clínicas y los obtenidos en la ejecución de las tareas.

## 3. METODO

### 3.1 Sujetos

La muestra constó de 18 pacientes esquizofrénicos del tipo paranoide y 9 sujetos controles normales. El rango de edad estuvo comprendido entre 15 y 40 años, siendo todos del sexo masculino.

Los pacientes fueron seleccionados de una población del Centro Comunitario de Salud Mental Num. 1 del IMSS. Los pacientes fueron diagnosticados por dos psiquiatras con base en los criterios propuestos en el DSM-IV y el CIE-10.

En todos los sujetos se registraron los siguientes datos: edad, escolaridad, antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica, consumo de drogas y enfermedad neurológica. Además, registramos el tiempo de evolución de la enfermedad desde el primer brote.

Los criterios de inclusión de los pacientes esquizofrénicos fueron los siguientes:

- Pacientes con esquizofrenia del tipo paranoide, diagnosticados a partir de los criterios establecidos en el DSM-IV y el CIE-10.
- Los pacientes en fase aguda debían presentar sintomatología psicótica o prevalencia de síntomas positivos; evaluados con las escalas PANSS y BPRS.
- Los pacientes en fase de remisión debían presentar las características de la remisión clínica o remisión parcial descrita anteriormente en la escala diseñada por Brenner et al (1990); esto evaluado con las escalas PANSS y BPRS.
- Que estuviesen bajo tratamiento farmacológico con neurolépticos típicos.
- Con buena adherencia al tratamiento farmacológico.
- Escolaridad mínima de 9 años (secundaria terminada)
- Sin antecedentes de terapia electro-convulsiva seis meses antes de la evaluación conductual.
- Sin otra patología psiquiátrica o neurológica agregada.

Los sujetos normales no tuvieron antecedentes familiares de enfermedad mental, ni presentaron alteraciones neurológicas o adicciones.

Los grupos estuvieron pareados por edad, sexo y nivel de escolaridad.



Con el fin de realizar una estimación del Cociente Intelectual (CI), se aplicó a todos los sujetos la subprueba de Vocabulario de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler, la cual comprende una serie de palabras que el sujeto debe definir, (cama, nave, etc.). Con esta prueba se mide la comprensión verbal, el desarrollo del lenguaje, la capacidad de aprendizaje, la consolidación de la información, la riqueza de ideas, la memoria, la formación de conceptos, el conocimiento adquirido, la habilidad verbal general, el pensamiento abstracto y la expresión verbal. La prueba de Vocabulario es el subtest más estable de la Escala Verbal del WAIS (Kaufman, 1979).

### 3.2 Evaluación Conductual

Para evaluar los procesos de atención, memoria y las funciones ejecutivas, aplicamos las siguientes pruebas:

- a) La prueba de ejecución continua (CPT) de Rosvold y Mirsky (1956), con dos de sus variantes: CPT<sub>X</sub> y CPT<sub>AX</sub>.
- b) La prueba de atención visoespacial de Posner (1980), presentando dos tipos de pista: periférica y central.
- c) La prueba Stroop, con las siguientes variantes: denominar el color de barras, de símbolos y de palabras no congruentes; así como también denominar palabras escritas en blanco y negro; denominar palabras no congruentes y palabras congruentes.
- d) La prueba de memoria visual (espacial), variando el número de elementos a memorizar y el tiempo de almacenamiento.
- e) La prueba de memoria de reconocimiento de Sternberg, variando también el número de elementos a memorizar.
- f) La prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST), que evalúa las funciones ejecutivas.

Este conjunto de pruebas son parte de las tareas incluidas en el paquete NeuroScan, que fue el que se utilizó en este proyecto. A continuación presentaré una breve descripción de cada una de estas pruebas.

Prueba de ejecución continua (CPT).- Esta prueba se basa en la teoría de detección de señales y tiene como objetivo evaluar cambios en el nivel de alerta que pudieran presentarse a través del tiempo.

En la variante CPT<sub>x</sub>, se le presentaron a los sujetos letras en la parte central de un monitor de computadora y se les instruyó para que presionaran un botón cuando apareciera la letra "X". La duración de cada estímulo fue de 100 msec., con un intervalo interestímulo de 1,500 msec. El estímulo prueba se presentó con una proporción del 19%. La duración de la prueba fue de 15 minutos.

En la segunda variante (CPT<sub>AX</sub>), también presentamos letras en el centro de la pantalla y se instruyó a los sujetos a que presionar el botón cuando apareciera la letra "X", siempre y cuando hubiese sido precedida por la letra "A". Por consiguiente la letra A sirvió como una señal de aviso, que en algunas ocasiones fue seguida por el estímulo blanco y otras no. La probabilidad de que se presentara el estímulo blanco fue del 10%. La duración de la prueba fue de 15 minutos.

En estas pruebas evaluamos el porcentaje de aciertos y el tiempo de reacción ante la presentación del estímulo prueba.

Prueba de atención visuoespacial.- Esta prueba tiene el objetivo de evaluar la detección de estímulos que se presentan en distintas regiones del campo visual.

En la tarea con pista central, a los sujetos les presentamos en el centro de la pantalla una flecha, que les indicaba el lugar en donde posiblemente aparecería

un estímulo prueba (consistente en un asterisco), posteriormente se presentó el estímulo prueba, a la derecha o a la izquierda de la flecha, y se le pidió a los sujetos que presionaran el botón izquierdo del ratón cuando el estímulo aparecía a la izquierda de la flecha o el botón derecho si el estímulo se presentaba en el lado derecho.

En la tarea con pista periférica se presentaron en la pantalla dos cuadros pequeños a cada lado del punto de fijación, uno de ellos tenía el borde de color amarillo y el otro en color blanco; el cuadro del color amarillo le señalaba al sujeto el lugar donde posiblemente aparecería el estímulo prueba, la respuesta fue similar a la versión anterior.

En ambas tareas se registraron tres tipos de ensayos, que se presentaron de manera aleatoria durante la prueba:

- i) Ensayos con pista válida; cuando el estímulo prueba se presentó en el lugar donde la pista señaló (el color del cuadro o la dirección de la flecha).
- ii) Ensayos con pista no válida; cuando el estímulo prueba se presentó al lado contrario del que indicó la pista.
- iii) Ensayos sin pista, cuando el estímulo prueba se presentaba sin que previamente hubiese sido presentada una pista.

Los ensayos con pista válida se presentaron en una proporción del 80%, mientras que los ensayos con pista no válida o sin pista se presentaron en el 10% de los ensayos.

La duración de esta tarea fue de 10 minutos y para cada una de las versiones evaluamos el tiempo de reacción y el porcentaje de aciertos.

Prueba Stroop.- Esta prueba evalúa procesos de atención selectiva. Requiere que los sujetos atiendan a una dimensión del estímulo (la palabra o el color), ignorando simultáneamente otras dimensiones que pueden ser no relevantes.

La prueba consta de 6 tarjetas con un tamaño de 17.5 x 28 cm. En cada una de ellas se presentan 100 estímulos. Las tarjetas incluyen los siguientes estímulos:

Tarjeta 1.- Contiene rectángulos de diferente longitud, dibujados en distintos colores. La tarea del sujeto consiste en nombrar en voz alta el color de cada estímulo.

Tarjeta 2.- Contiene estímulos compuestos por una secuencia de caracteres que no tienen ningún significado lingüístico. Cada estímulo se encuentra escrito en distintos colores. La tarea del sujeto consiste en nombrar el color con que están escritos.

Tarjeta 3.- La tercera tarjeta tiene palabras que denominan colores, las cuales están escritas en un color que no coincide con la palabra (estímulos no congruentes), por ejemplo, la palabra "Rojo" escrita con tinta azul. En este caso el sujeto debe nombrar el color con el que están escritas las palabras.

Tarjeta 4.- En esta tarjeta se le presentan los mismos estímulos que en la tarjeta anterior, sólo que ahora el sujeto debe nombrar las palabras.

Tarjeta 5.- En ésta se presentan las mismas palabras que en las dos condiciones anteriores, solamente que ahora todos los estímulos están escritos con tinta negra. La tarea del sujeto consiste en nombrar en voz alta las palabras.

Tarjeta 6.- En la última tarjeta se le presentan palabras escritas con tinta de distintos colores. En algunos casos, el color con el que está escrita la palabra coincide con la palabra que denomina (estímulos congruentes), por ejemplo, la palabra "Rojo" escrita con tinta roja. En este caso el sujeto debe nombrar en voz

alta sólo aquellas palabras que coincidan con el color. El número de estímulos congruentes que aparecen en esta tarjeta son 20.

Los colores o palabras que se presentan en estas tarjetas son 5: negro, azul, rojo, verde y morado. Estos estímulos se presentan el mismo número de veces (20), acomodados de tal forma que cada color se presenta dos veces en cada renglón.

El orden de aplicación de las tarjetas fue aleatorio, manteniendo el mismo orden entre la primera y la segunda evaluación.

En estas pruebas evaluamos el tiempo que tardaron en leer los 100 estímulos de cada tarjeta.

Prueba de memoria visual (espacial).- Esta prueba evalúa la memoria visual-espacial a corto plazo. La tarea consiste en lo siguiente: se presentan varios cubos de manera simultánea en distintos lugares de la pantalla. El sujeto debe memorizar el lugar donde se encuentran; enseguida la pantalla se borra y después aparece la pantalla de respuesta que tiene forma cuadrículada. El sujeto deberá marcar con el ratón los lugares donde se encontraban los cubos.

La prueba consta de 10 ensayos; en los primeros dos ensayos se presentan 3 estímulos; en los siguientes dos se presentan 4 estímulos y el número de estímulos se irá incrementando hasta llegar a 7. El tiempo que permanecen los estímulos en la pantalla fue variable; cuando se presentaron 3 o 4 estímulos, la duración de la pantalla fue de 5 segundos, mientras que cuando el número de estímulos fue de 5, 6 o 7, la duración fue de 10 segundos.

Con el fin de evaluar la tasa de decaimiento del trazo de memoria, esta prueba se aplicó en dos ocasiones, variando el tiempo entre la desaparición de los estímulos prueba y la emisión de la respuesta; en la primera aplicación el retardo fue de 1 seg y, en la segunda, fue de 5 seg.

La duración de esta tarea es de aproximada de 5 a 7 minutos, en sujetos sanos.

Prueba de Memoria de Reconocimiento de Sternberg.- Esta prueba evalúa la memoria de reconocimiento a corto plazo. En ésta se presentan una serie de figuras, en forma individual y en el centro de la pantalla. La duración de cada estímulo fue de 100 mseg. En cada uno de los ensayos se pueden presentar 4, 7 o 10 estímulos.

Después de la presentación de dichas figuras se escucha un tono que indica el final de la serie y, posteriormente, se presenta una figura de prueba. Si esta figura de prueba estaba presente en la serie de estímulos que se presentó inicialmente, el sujeto oprimía el botón derecho del ratón, en caso contrario tenía que dar la respuesta con el botón izquierdo.

La duración total de la tarea es de alrededor de 6 minutos.

Las variables que evaluamos fueron: el tiempo de reacción y el porcentaje de aciertos.

Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST).- Esta prueba evalúa la capacidad del sujeto para planear, ajustar y mantener una estrategia. La prueba consta de 64 cartas que se presentan en forma individual en el monitor de una computadora. Cada una está impresa con una combinación única que puede variar en tres dimensiones (número, forma y color).

Además, en la parte superior de la pantalla se le presentaron a los sujetos cuatro cartas de manera simultánea, las cuales contienen una combinación de las tres dimensiones. Una de ellas, tiene un triángulo rojo, en la segunda hay dos

estrellas verdes, en la tercera tres cruces amarillas y en la cuarta cuatro círculos azules.

Posteriormente, en la parte inferior de la pantalla se presentan de manera individual cada una de las 64 cartas, y la tarea del sujeto consistió en acomodarlas de acuerdo con una de las dimensiones (número, forma o color). La instrucción que se dio a los sujetos fue que acomodaran las cartas en donde mejor les pareciera.

Cuando la selección coincidía con el criterio de clasificación, el sujeto recibía como retroalimentación un estímulo auditivo (tono) y uno visual (palomitas), que le indicaron que su respuesta había sido correcta; de igual forma, cuando cometió un error, se le indicó con otro tono y con cruces.

Desde el inicio de la prueba se estableció que los criterios de clasificación serían: Color, Forma y Número. Cada uno de estos criterios cambiaba en forma automática cuando el sujeto lograba completar 10 aciertos en la dimensión apropiada. En ninguno de los casos se informó a los sujetos sobre el criterio que debía seguir para hacer la clasificación.

Cada uno de los criterios de clasificación se repitió en dos ocasiones. La prueba finalizó cuando el sujeto completó las 6 categorías o cuando realizó 120 ensayos.

Las variables que evaluamos en esta tarea fueron las siguientes:

- Respuestas perseverativas.- Se presentan cuando el sujeto, a pesar de que la computadora le indica que cometió un error, continua dando el mismo tipo de respuesta;

- Mantenimiento del criterio.- Se refiere a la dificultad que tiene el sujeto para mantener la respuesta a una de las dimensiones, cuando ésta es acertada.
- Número de categorías completadas.-
- Número de ensayos para completar la tarea.-
- Número de respuestas correctas.-
- Número de errores.-
- Número de errores perseverativos.-
- Número de errores no perseverativos.-
- Respuestas a nivel conceptual.-

### 3.3 Procedimiento

Diez de los pacientes esquizofrénicos fueron evaluados tanto en la fase aguda como en la fase de remisión (Grupo 1), mientras que 8 pacientes fueron evaluados en dos ocasiones durante la fase de remisión (Grupo 2). Los 9 sujetos del grupo control (Grupo 3) también fueron evaluados en dos ocasiones.

En el Grupo 1, la primera evaluación se realizó en fase aguda y la segunda en fase de remisión. El tiempo transcurrido entre cada evaluación fue de 4 semanas, una vez que el sujeto presentó remisión de los síntomas agudos; en los otros grupos se dejó transcurrir el mismo tiempo (4 semanas) entre la primera y la segunda evaluación.

La batería de pruebas se aplicó a cada sujeto en dos sesiones de 60 minutos. En cada una de ellas se aplicaron cinco pruebas, dejando un tiempo de descanso de 5 minutos entre cada prueba. El orden de presentación de las tareas fue contrabalanceado.



A excepción de la Prueba Wisconsin, en las otras tareas se les aplicó una secuencia de ensayos de prueba, con el fin de verificar que los sujetos hubieran comprendido las instrucciones.

#### **4. ANALISIS ESTADISTICO**

Con el fin de determinar las pruebas estadísticas a utilizar, analizamos el tipo de distribución de cada una de las variables. Para ello empleamos la prueba de Lilliefors.

Para las variables que tuvieron una distribución normal utilizamos pruebas paramétricas (análisis de varianza) y los efectos específicos los evaluamos mediante la prueba de Tukey. En las variables que no presentaron distribución normal, aplicamos pruebas no paramétricas; en este caso, para comparar la ejecución del mismo grupo entre la primera y la segunda evaluación, aplicamos la prueba de rangos de Wilcoxon, mientras que las comparaciones entre grupos las hicimos utilizando la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la U de Mann Whitney, en los casos en los que la primera mostraba diferencias estadísticamente significativas.

En todos los casos el nivel de significación estadística se estableció con una  $p \leq 0.05$ .

#### **5. RESULTADOS**

##### **5.1 Características de la muestra**

Como mencionamos en el método, evaluamos en total a 10 pacientes del Grupo 1 (fase aguda-fase remisión), 8 pacientes del Grupo 2 (remisión-remisión) y a 9 sujetos sanos pertenecientes al Grupo 3 (control 1 – control 2).

El promedio de edad y escolaridad de los sujetos se muestra en la Tabla 1. El análisis estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de estas variables. En la misma tabla se muestra el promedio del número de hospitalizaciones y la dosis de medicamento que tomaban durante las fechas de las evaluaciones.

Grupos	Edad (años)	Escolaridad (años)	No. De hospitalizaciones	Dosis medicinas	
				Agudo	Remisión
Grupo 1 (Agudo Remisión)	30 (± 1.9)	10.5 (± 5)	3.2	600-800 mg	200-400 mg
Grupo 2 (Remisión Remisión)	34 (± 1.3)	10.0 (± 7)	5	200-400 mg	200-400 mg
Grupo 3 (Control 1 Control 2)	29 (± 2.5)	10.9 (± 5)	---	---	---

Tabla 1.- Se presenta el promedio de edad ( $\pm$  ES), de escolaridad y el número de hospitalizaciones en cada uno de los grupos evaluados. No se presentaron diferencias entre los grupos.

Nota: La dosis de medicamento están expresados en equivalentes a la dosis de clorpromazina (5 mg. de haloperidol equivale a 100 mg. de clorpromazina y 2 mg. de flufenazina equivale a 100 mg. de clorpromazina).

En la escala de evaluación psiquiátrica BPRS, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el factor Grupos ( $F_{(1,16)}=23.1$ ;  $p<0.0004$ ), en el factor Evaluaciones ( $F_{(1,16)}=41.6$ ;  $p=0.00005$ ) y en la interacción ( $F_{(1,16)}=40.4$ ;  $p=0.00005$ ). El análisis *a posteriori* reveló que los pacientes evaluados en la fase aguda (Grupo 1, 1a evaluación) presentaron un puntaje mayor en la escala de síntomas del BPRS, en comparación con el puntaje obtenido por el mismo grupo evaluado en la fase de remisión, y también con respecto a las dos evaluaciones realizadas en el Grupo 2 ( $p<0.01$ , en todos los casos) (Figura 1).

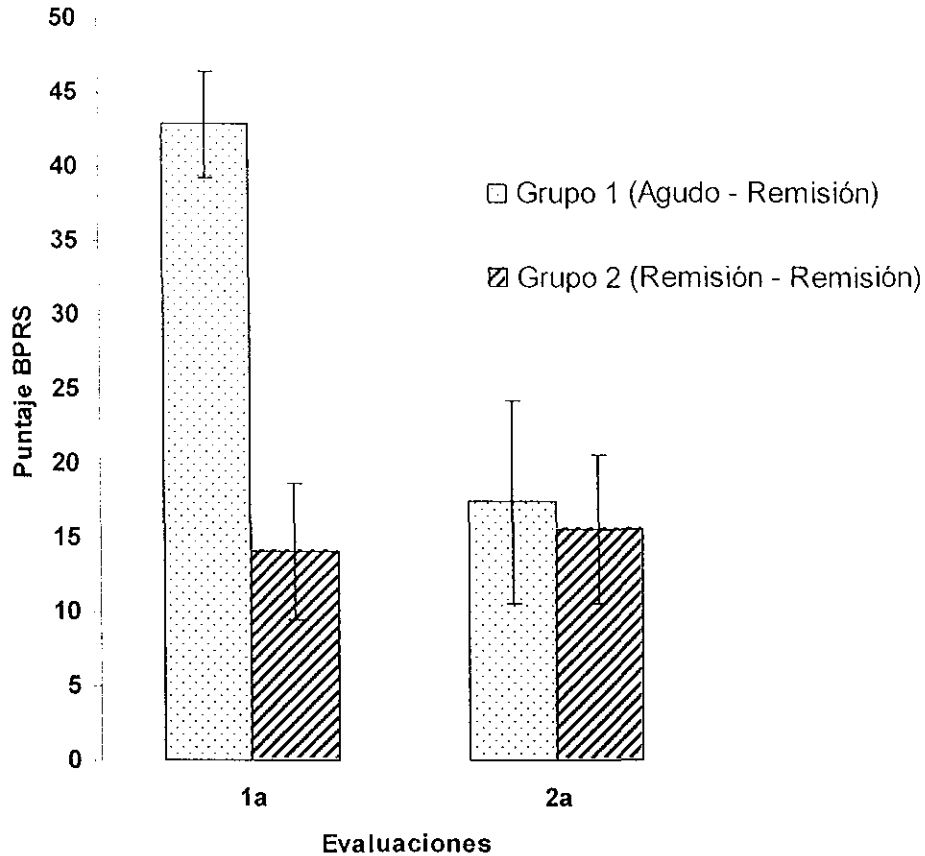


Fig 1.- Se muestra el promedio ( $\pm 2$  E.S.) de la puntuación obtenida en la escala clínica BPRS en ambos grupos de pacientes. La primera evaluación del Grupo 1 se realizó en fase aguda y la segunda en fase de remisión. En el Grupo 2 ambas evaluaciones fueron en fase de remisión. Los pacientes evaluados en la fase aguda presentaron un puntaje significativamente mayor en la escala BPRS.

En la escala clínica PANSS también encontramos diferencias estadísticamente significativas entre Grupos ( $F_{(1,16)}=107$ ;  $p<0.00001$ ), entre Evaluaciones ( $F_{(1,16)}=39.7$ ,  $p<0.0001$ ), así como en la interacción Grupos-Evaluaciones ( $F_{(1,16)}=55.4$ ,  $p<0.00001$ ).

Los análisis *a posteriori* revelaron que los pacientes esquizofrénicos evaluados en la fase aguda (Grupo 1, 1a evaluación) presentaron un mayor puntaje en las tres escalas de la prueba (síntomas positivos, negativos y patología

general) respecto al puntaje obtenido por el mismo grupo cuando fue evaluado en la fase de remisión, así como también con respecto a las dos evaluaciones realizadas en el Grupo 2 ( $p < 0.01$ , en todos los casos) (Figura 2).

Además, también se presentaron diferencias significativas entre los síntomas ( $F(1,16)=42$ ;  $p < 0.00001$ ). En ambos grupos se presentó un mayor puntaje en la escala de Patología General.

Por otra parte, al evaluar la prueba de Vocabulario del WAIS no encontramos diferencias significativas entre los grupos (Figura 3).

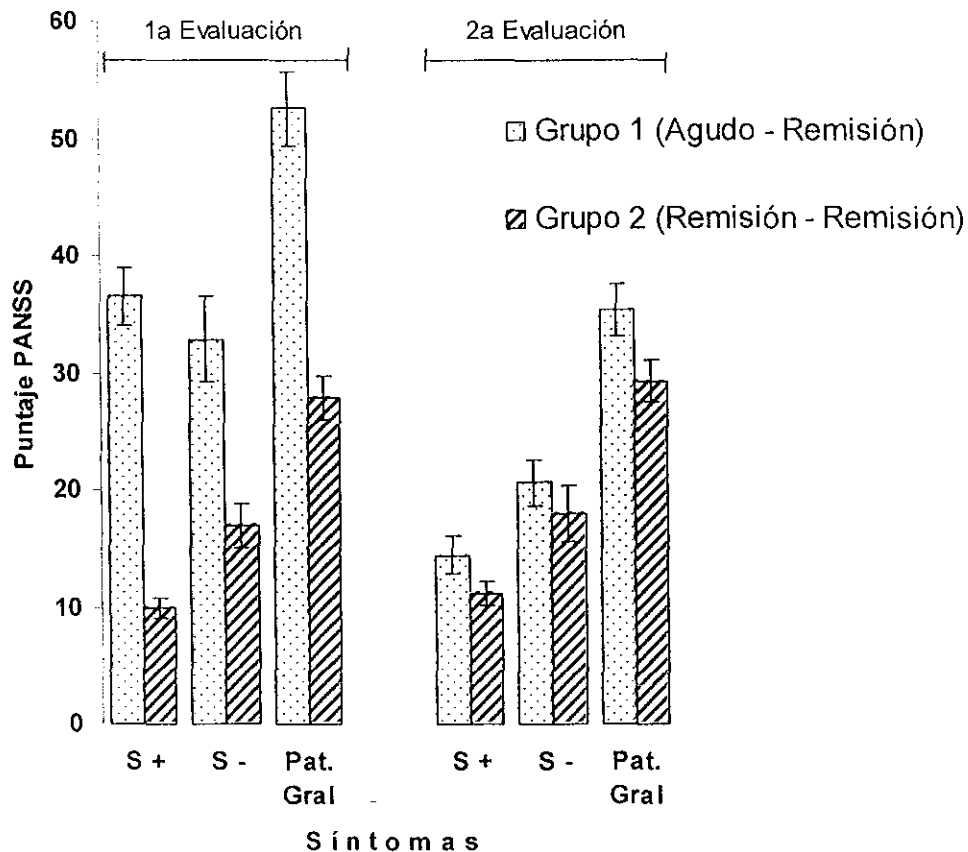


Fig 2.- La gráfica muestra el promedio ( $\pm 2$  E.S.) de los puntajes obtenidos en las Escalas de Síntomas Positivos (S+), Síntomas Negativos (S-) y Psicopatología General (Pat. Gral) de la PANSS, en los grupos de pacientes esquizofrénicos. En la fase aguda (Grupo 1, 1a evaluación) se presentó un puntaje significativamente mayor en las tres escalas.

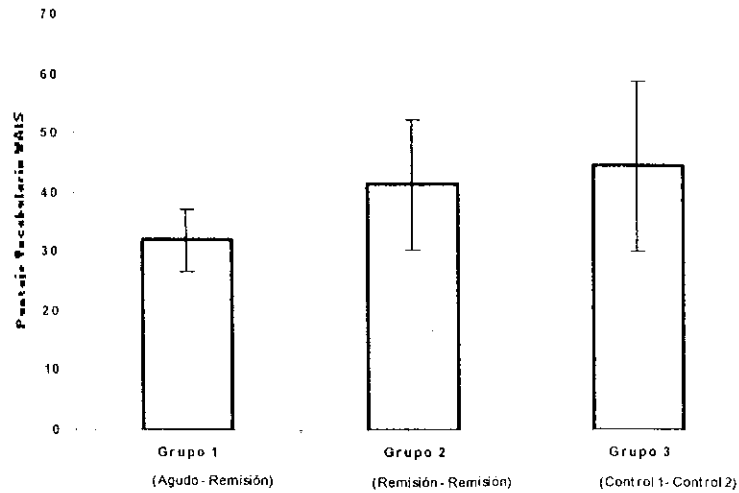


Fig. 3.- Se muestra el puntaje obtenido en la prueba de Vocabulario del WAIS. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

## 5.2 Evaluación de las funciones cognitivas

A continuación presentaremos los resultados obtenidos en las tareas que evalúan los diversos procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas.

Pruebas de ejecución continua (CPT).- En la prueba de ejecución continua  $CPT_x$ , aunque el Grupo 1 mostró un menor porcentaje de aciertos respecto a los otros grupos, no se alcanzó el nivel de significación estadística ( $F(2,24)=3.03$ ;  $p=0.07$ ).

Tampoco se presentaron diferencias significativas entre la primera y la segunda evaluación en ninguno de los grupos ( $F(1,24)=0.07$ ;  $p=0.79$ ), ni entre los 6 bloques en los que fue dividida la prueba ( $F(5,120)=1.41$ ;  $p=0.23$ ), lo que revela que no se presentó decaimiento en la ejecución a lo largo de la tarea en ninguno de los grupos (Figura 4).

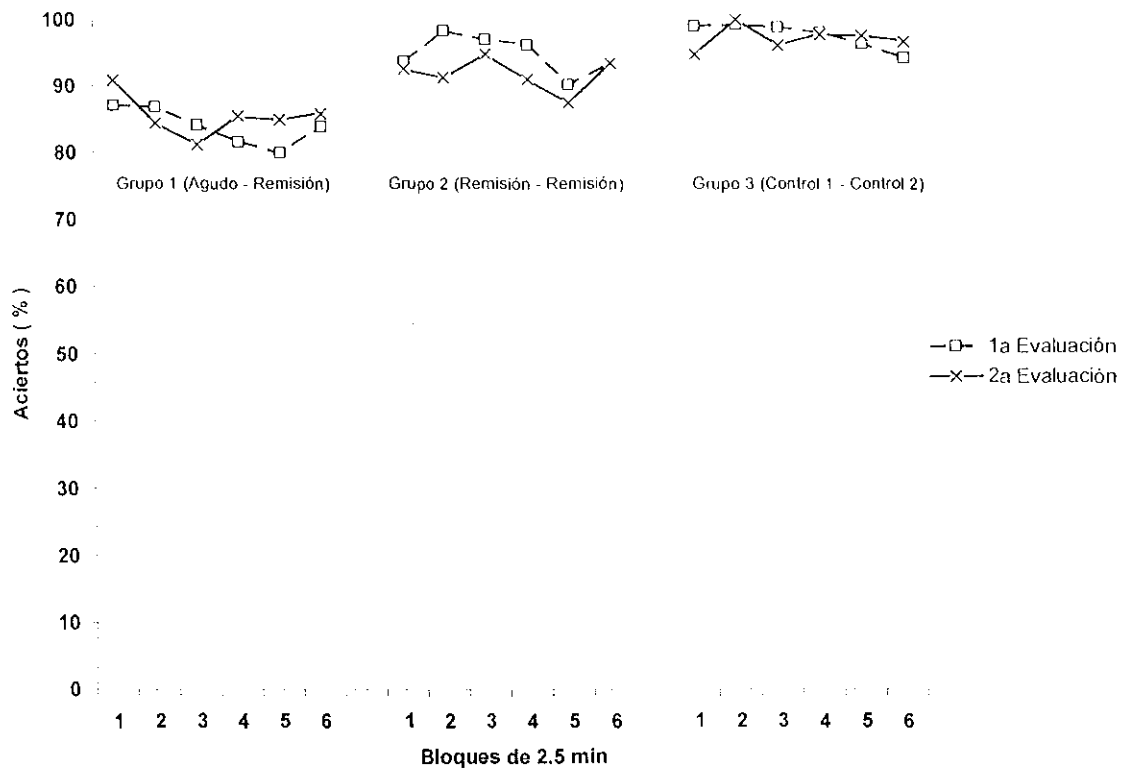


Fig. 4 Porcentaje de aciertos en la prueba  $CPT_x$  en cada uno de los grupos. No se presentaron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados (Grupos, Evaluaciones o Bloques de la tarea).

En lo que respecta al tiempo de reacción registrado en la tarea  $CPT_x$  encontramos que ambos grupos de pacientes esquizofrénicos presentaron un tiempo de reacción mayor respecto al que registramos en los sujetos del grupo control ( $F(2,24)=11.52$ ;  $p=0.0005$ ).

En ninguno de los grupos se presentaron diferencias entre la primera y la segunda evaluación ( $F(1,24)=1.18$ ;  $p=0.29$ ), por otra parte; solamente en el Grupo 1 se presentó un incremento en el tiempo de reacción entre los bloques que constituyen a la tarea ( $F(10,120)=2.12$ ;  $p=0.03$ ); en este caso los bloques 3, 4 y 6 mostraron un mayor tiempo de reacción respecto al primer bloque (Figura 5).

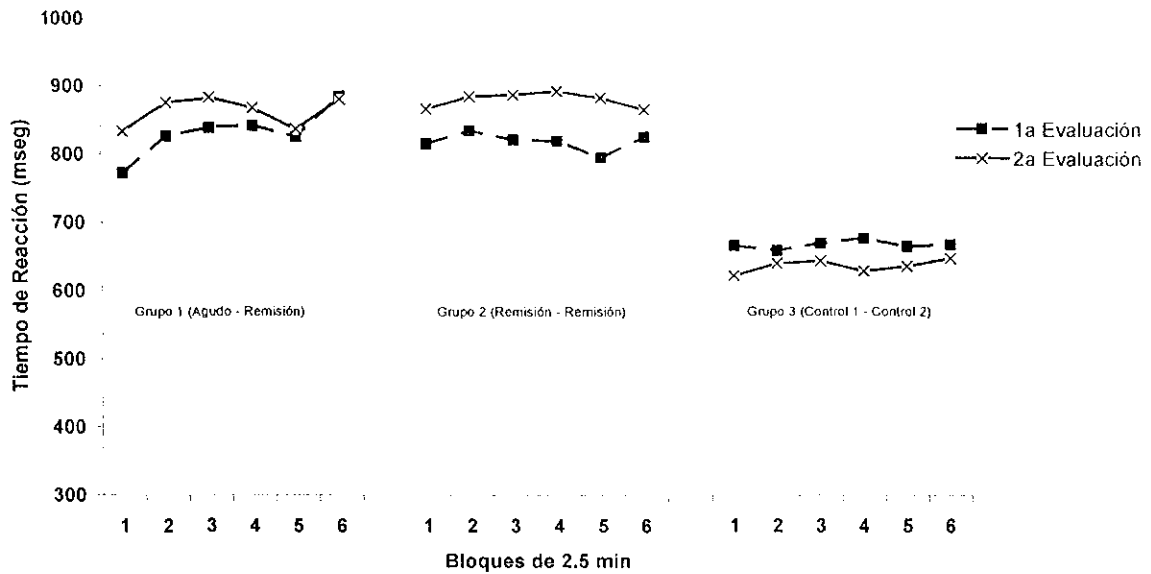


Fig. 5. Tiempo de reacción en la prueba CPTX. Los pacientes esquizofrénicos presentaron un tiempo de reacción mayor que el que obtuvieron los sujetos del grupo control. En ningún caso se presentaron diferencias entre la primera y la segunda evaluación.

En la versión AX de la tarea de ejecución continua se presentó una interacción significativa entre los factores Grupos y Evaluaciones ( $F(2,24)=7.41$ ;  $p=0.003$ ). El análisis *a posteriori* reveló que solamente los pacientes esquizofrénicos en su fase aguda presentaron un marcado deterioro en la ejecución a lo largo de la tarea, el cual se revirtió cuando los pacientes fueron evaluados durante la fase de remisión (Figura 6).

Aunque los pacientes esquizofrénicos del Grupo 1 presentaron una mejoría notoria durante la fase de remisión, aún así continuaron mostrando una ejecución por debajo de la observada en el grupo control ( $F(2,24)=5.13$ ;  $p = 0.01$ ).

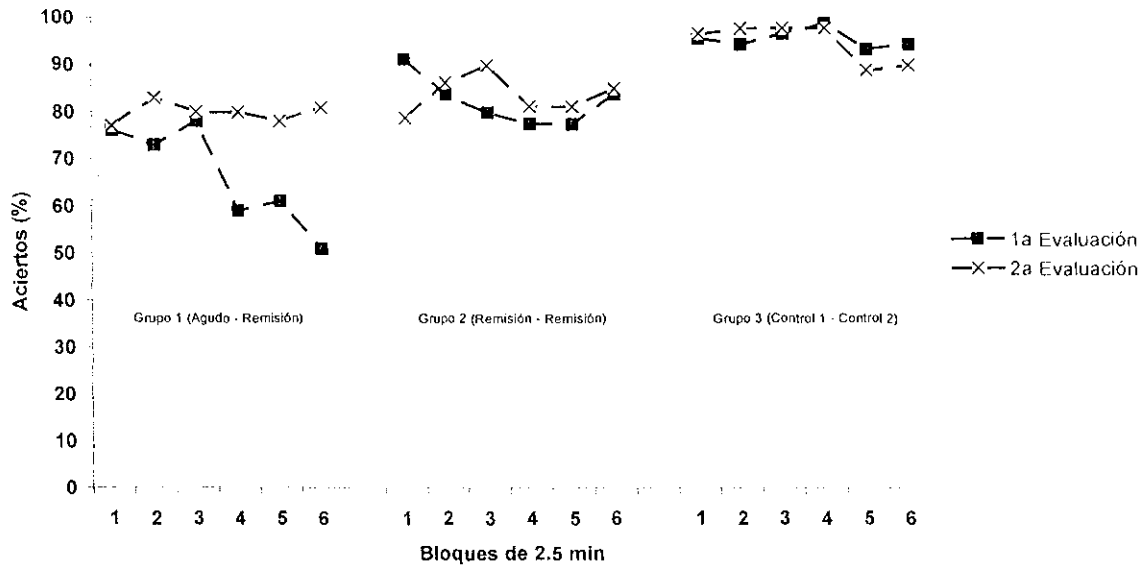


Fig. 6 Porcentaje de aciertos en la prueba  $CPT_{AX}$ . Los pacientes esquizofrénicos en fase aguda muestran un decaimiento notorio en el nivel de ejecución a lo largo de la tarea. En ambas evaluaciones el Grupo Control continuó presentando un nivel de ejecución mayor que el observado en el Grupo 1 de pacientes esquizofrénicos.

En cuanto al tiempo de reacción registrado durante la ejecución de la tarea  $CPT_{AX}$ , solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el factor Grupos ( $F(2,24)=12.38$ ;  $p=0.0003$ ). El análisis *a posteriori* mostró que los sujetos del Grupo Control presentaron un menor tiempo de reacción respecto al observado en los grupos de pacientes esquizofrénicos. Este efecto se presentó en ambas evaluaciones (Figura 7).

Aunque los pacientes esquizofrénicos del Grupo 1 mostraron variaciones notorias en el tiempo de reacción a lo largo de la tarea, durante la fase aguda de la enfermedad, el análisis estadístico no reveló diferencias respecto al tiempo de reacción que se registró en la fase de remisión.



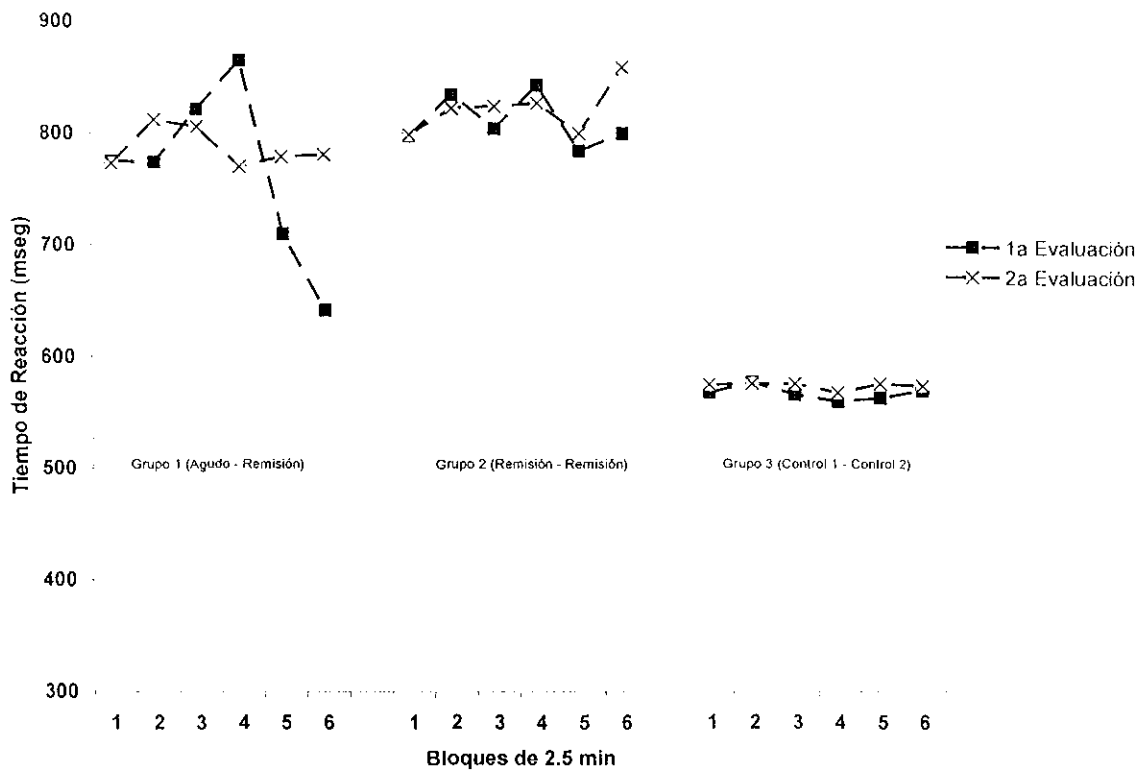


Fig. 7. Los pacientes esquizofrénicos presentaron un tiempo de reacción mayor durante la ejecución de la prueba  $CPT_{AX}$ , tanto en la fase aguda como en fase de remisión.

En resumen, en las tareas de ejecución continua encontramos que los pacientes esquizofrénicos presentan una peor ejecución que los sujetos controles, sin embargo, en la fase aguda de la enfermedad (1ª evaluación del Grupo 1) se presenta una dificultad en el mantenimiento de la atención, la cual se manifiesta en forma más acentuada en la tarea que tiene el mayor grado de dificultad ( $CPT_{AX}$ ).

Atención visoespacial.- En las pruebas de atención visoespacial el grupo control presentó un menor tiempo de reacción respecto a los dos grupos de pacientes esquizofrénicos ( $F(2,24)=4.65$ ,  $p = 0.02$  en el caso de la prueba con

pista central, y  $F(2,24)=8.14$ ,  $p = 0.002$ ) en el caso de la prueba con pista periférica) (Figura 8).

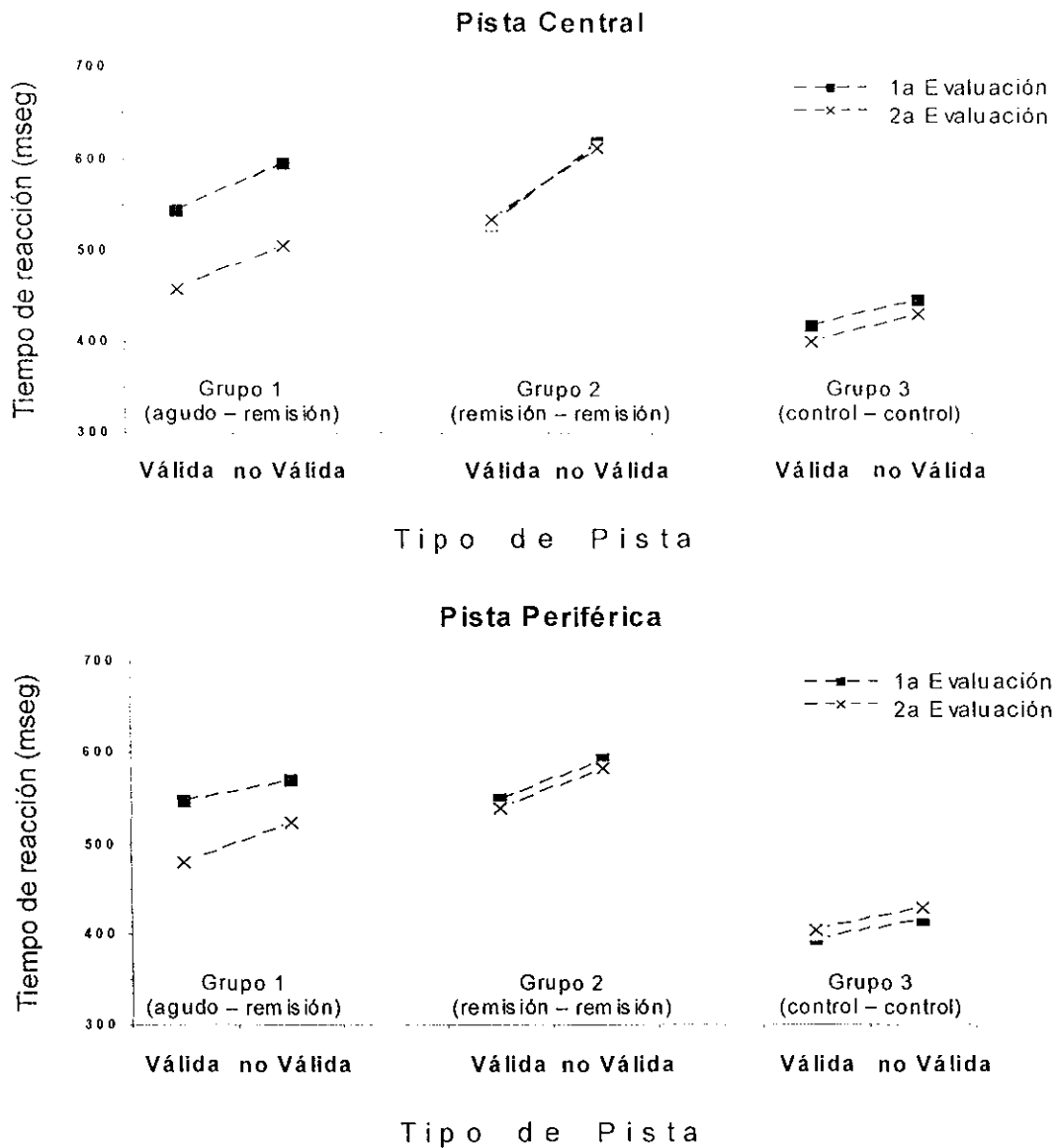


Fig. 8. Los pacientes esquizofrénicos presentaron un tiempo de reacción mayor durante la ejecución de las prueba de atención visuoespacial. El grupo 1 presentó un incremento mayor en el tiempo de reacción durante la fase aguda.

Solamente el grupo 1 presentó diferencias significativas entre la primera y la segunda evaluación ( $F(2,24)=6.25$ ;  $p < 0.01$ ); durante la fase aguda se incrementó significativamente el tiempo de reacción.

En todos los grupos se presentaron diferencias significativas entre los tipos de pista, observándose que ante la pista válida menores se produjo un incremento en la velocidad de la respuesta ( $F(2,48)=10.06$ ,  $p<0.001$ , para la pista central, y  $F(2,48)=6.98$ ,  $p<0.005$ , para la pista periférica).

Stroop.- Al comparar las diferentes tareas que constituyen a la prueba Stroop encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el factor "Tipo de tarea" ( $F(5,120)=39.29$ ;  $p=0.00001$ ), presentándose el patrón de ejecución característico, esto es:

- a) La denominación del significado es más rápida que la denominación del color;
- b) En la denominación del significado no se presenta interferencia asociada al color con el que están escritas las palabras;
- c) Al denominar el color se presenta una interferencia gradual en función del grado de interferencia, esto es, denominar el color de barras es más rápido que denominar símbolos sin significado y, la denominación de estos últimos, es más rápida que la denominación de palabras no congruentes.
- d) En la condición de atención dividida, que es la denominación de palabras congruentes, se tiene un nivel de ejecución intermedio.

Sin embargo, el grado de interferencia que se observa en las tareas de denominación del color fue mayor en el grupo de pacientes evaluados durante la fase aguda, encontrándose diferencias significativas entre este grupo y el grupo control, solamente en las condiciones en donde se presenta interferencia, esto es, en la denominación del color de símbolos sin significado y de palabras no congruentes. Esto pudo ser revelado en la interacción Grupos x Tareas ( $F(10,120)=1.89$ ;  $p=0.05$ ).

Finalmente, solamente pudo observarse una mejoría en la ejecución entre la primera y la segunda evaluación cuando comparamos la ejecución de los pacientes del grupo 1 entre la fase aguda y la fase de remisión, presentándose una mejoría en las condiciones de denominación del color, así como también en la denominación de palabras congruentes. En el caso de los otros grupos no se presentaron diferencias entre la primera y la segunda evaluación (Figura 9).

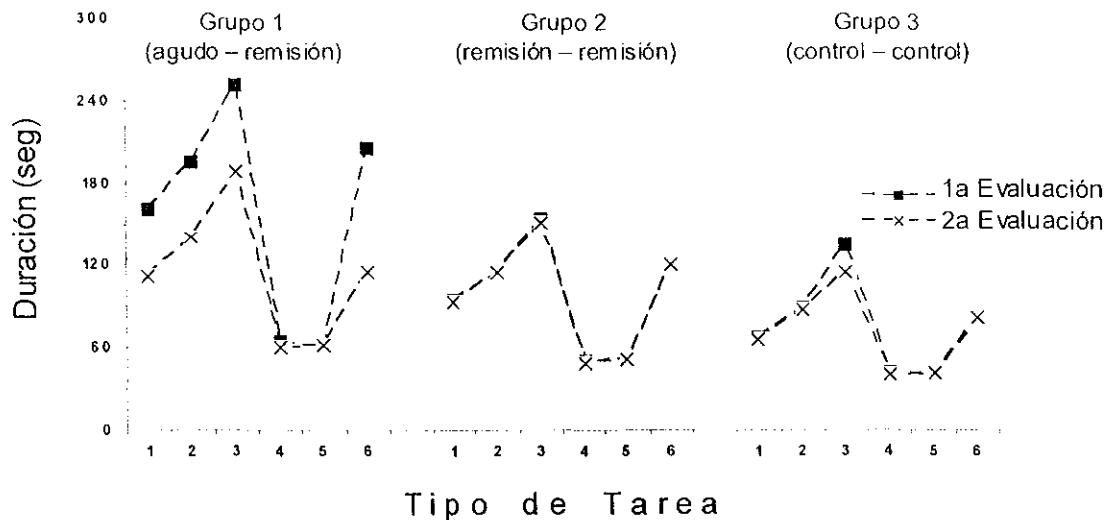


Fig. 9. Durante la fase aguda los pacientes esquizofrénicos presentaron un mayor grado de interferencia en las tareas de denominación del color, así como también en la tarea de denominación de palabras congruentes (atención dividida). Este efecto se redujo en la fase de remisión. Las tareas que se aplicaron fueron las siguientes:

1. Denominar el color de barras
2. Denominar el color de símbolos
3. Denominar el color de palabras no congruentes
4. Leer palabras escritas en blanco y negro
5. Leer palabras no congruentes
6. Leer palabras congruentes

Memoria espacial.- En esta tarea manipulamos tanto la carga en memoria como la tasa de decaimiento, para ello, presentamos distinto número de estímulos a evocar y evaluamos la retención un segundo o cinco segundos después de presentados los estímulos.

No encontramos diferencias significativas entre las condiciones de 1 o 5 segundos de retardo en ninguno de los grupos. Sin embargo, en ambas condiciones encontramos diferencias relacionadas con el número de estímulos a evocar, encontrando que el porcentaje de aciertos disminuye conforme aumentamos la carga en memoria ( $F(4,96)=47.93$ ,  $p<0.00001$ , con retardo de un segundo, y  $F(4,96)=50.35$ ,  $p<0.00001$ , con retardo de 5 segundos) (Figura 10).

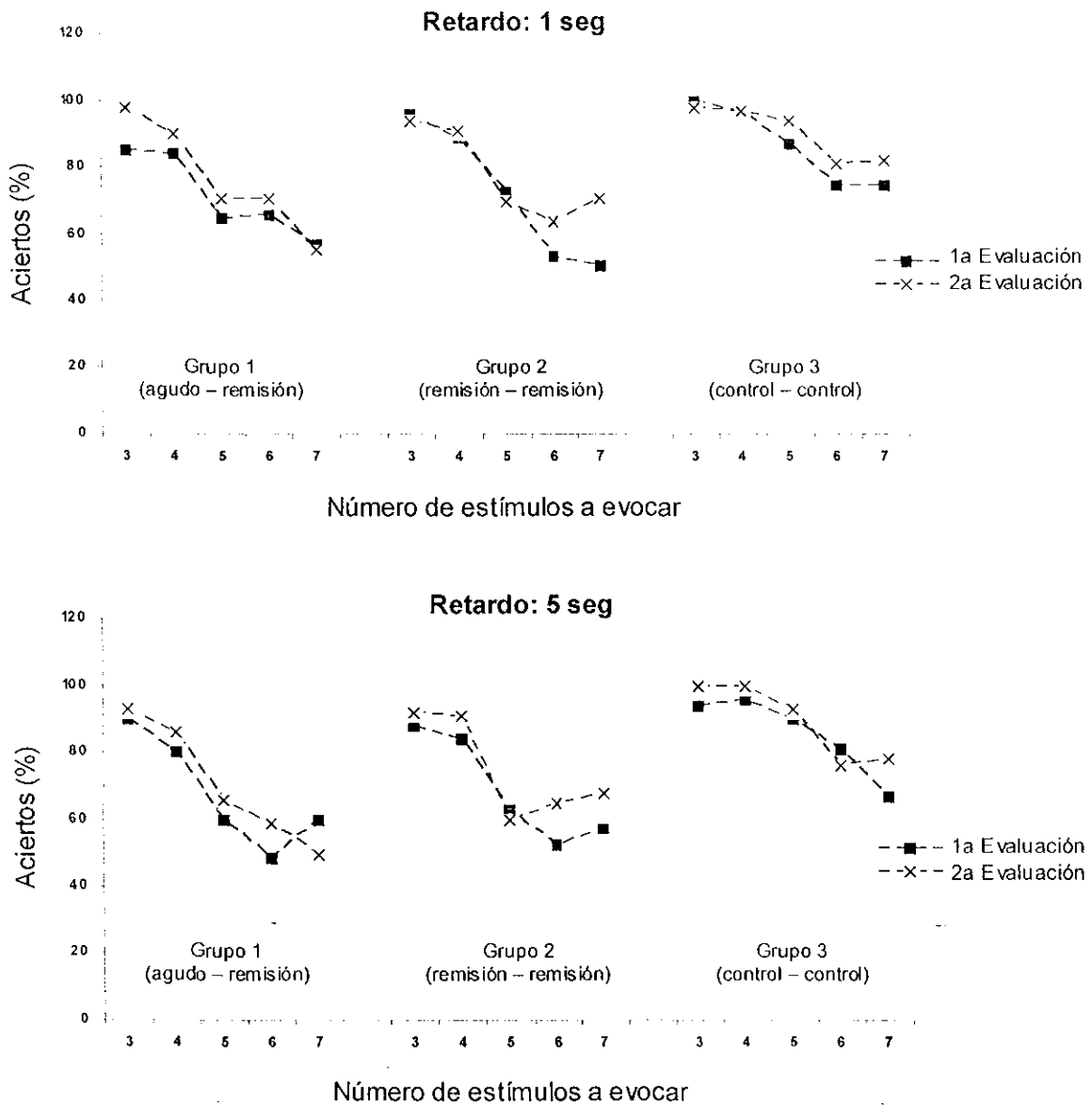


Fig. 10. Los pacientes presentaron una tasa de evocación menor cuando la carga en memoria fue de 5 o más elementos.

La interacción Grupos x Número de estímulos resultó estadísticamente significativa ( $F(8,96)=2.10$ ,  $p<0.05$ , con retardo de 1 segundo, y  $F(8,96)=2.66$ ,  $p=0.01$ , con retardo de 5 segundos). El análisis *a posteriori* reveló que no existen diferencias entre los pacientes esquizofrénicos y el grupo control cuando la carga en memoria es baja (3 o 4 estímulos), sin embargo, a partir de 5 estímulos se presentaron diferencias significativas entre los grupos.

Finalmente, en el grupo 1 no encontramos diferencias entre la evaluación realizada en la fase aguda y la correspondiente a la fase de remisión.

Memoria de reconocimiento.- El análisis estadístico mostró diferencias entre grupos, tanto en el número de aciertos, como en el tiempo de reacción (Figura 11).

El análisis reveló que los grupos de pacientes esquizofrénicos mostraron un menor número de aciertos respecto al que presentaron los sujetos del grupo control; esta diferencia se presentó cuando se aplicaron las secuencias con 4 y 7 estímulos, mientras que ante la secuencia de 10 estímulos el grupo control presentó una marcada atenuación, igualando el nivel de ejecución del que presentaron los pacientes esquizofrénicos ( $F(4,48)=3.27$ ;  $p<0.05$ ).

Aunque en la 2a evaluación se puede ver un ligero aumento en el número de aciertos en los pacientes esquizofrénicos, éste no fue estadísticamente significativo.

Finalmente, encontramos que el número de aciertos fue similar cuando se presentaron 4 o 7 estímulos, sin embargo, cuando se presentaron 10 estímulos disminuyó el número de aciertos ( $F(2,48)=35.82$ ;  $p<0.00001$ ).

En cambio, en el tiempo de reacción no se observaron diferencias asociadas con el número de estímulos, aunque se encontró que el grupo control presentó un tiempo de reacción menor respecto al que manifestaron los pacientes esquizofrénicos ( $F(2,24)=13.1$ ;  $p<0.0005$ ).

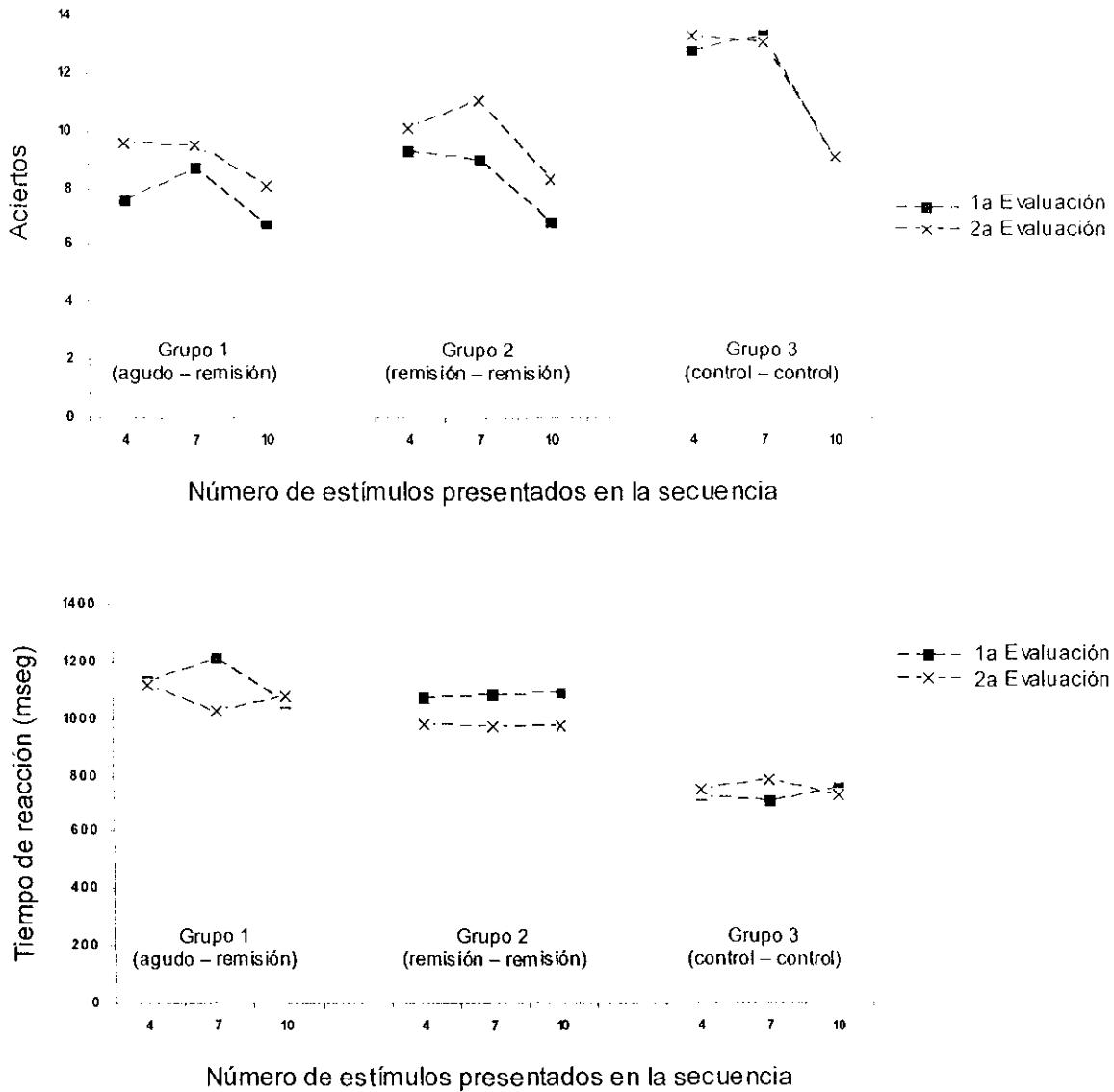


Fig. 11. Los pacientes esquizofrénicos presentaron un menor número de acierfos y un mayor tiempo de reacción respecto al grupo control. En ninguno de los grupos se presentaron diferencias entre la primera y la segunda evaluación.

Prueba de categorización de cartas (Wisconsin).- En esta tarea encontramos que, en la primera evaluación, se presentaron diferencias

estadísticamente significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas ( $F(2,24)=5.42; p=0.01$ ).

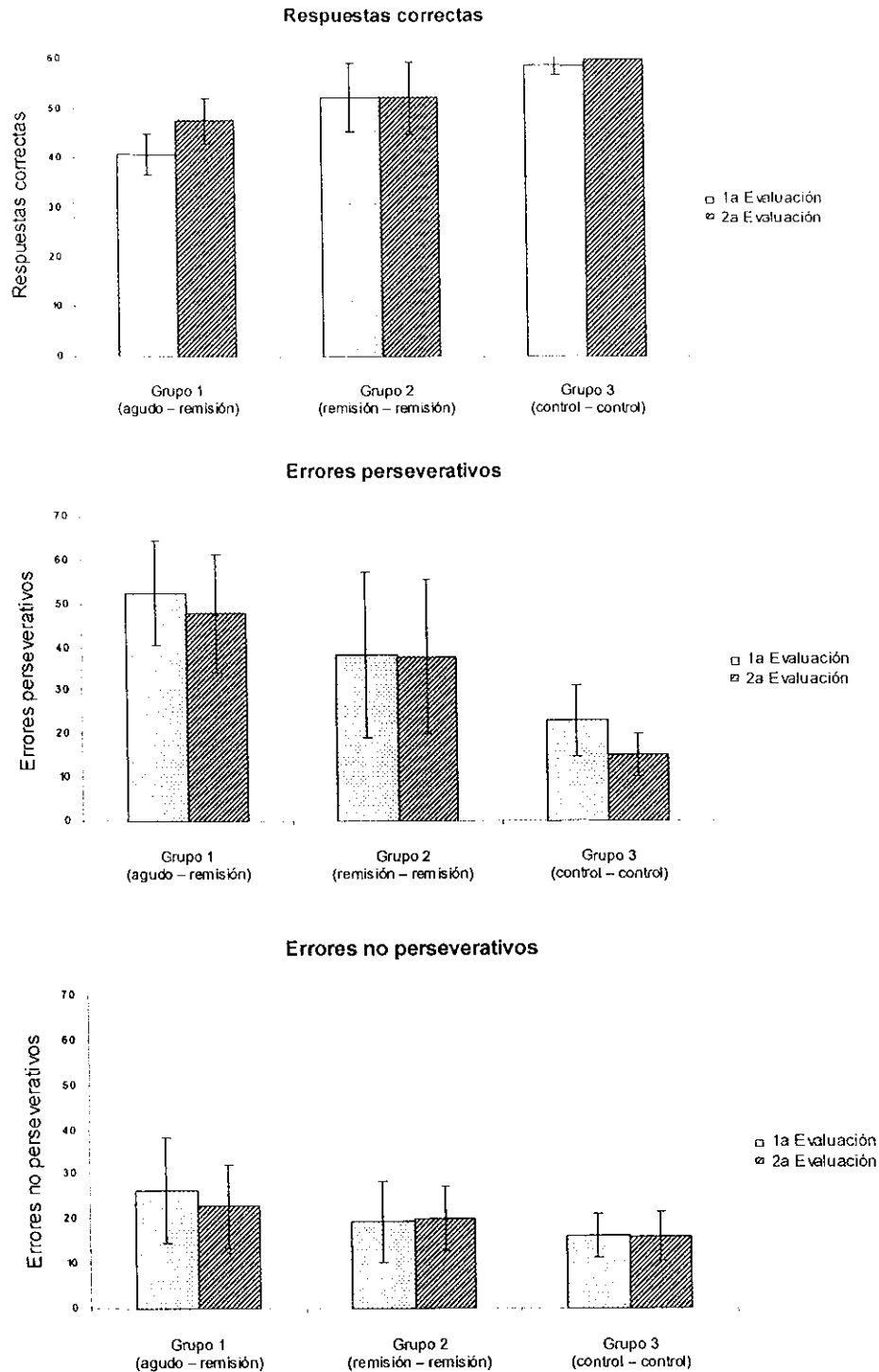


Fig. 12. Los pacientes esquizofrénicos del grupo 1 presentaron un menor número de respuestas correctas y un mayor número de respuestas perseverativas respecto al grupo control.



El grupo control presentó el mayor número de respuestas correctas, seguido por los pacientes esquizofrénicos del grupo 2 (evaluados en la fase de remisión) y, finalmente, los pacientes del grupo 1 (evaluados en la fase aguda) (Figura 12). Esto originó que los pacientes no completaran el número de categorías de la tarea; el grupo 1 completo en promedio 3.5 categorías, mientras que los pacientes del grupo 2 tuvieron un promedio de 4.9 categorías.

Por otra parte, encontramos que los pacientes del grupo 1 presentaron un mayor número de errores perseverativos respecto al grupo control ( $F(2,24)=6.47$ ;  $p<0.01$ ), mientras que los pacientes del grupo 2 se mantuvieron en un nivel intermedio. En cambio, por lo que respecta a los errores no perseverativos no se presentaron diferencias entre los grupos ( $F(2,24)=1.21$ ;  $p=0.32$ ).

Cabe señalar que los pacientes del grupo 1 no mostraron diferencias en ninguna de las variables de la prueba entre los puntajes obtenidos en la fase aguda y la fase de remisión.

## 6. DISCUSION

Los objetivos principales de este trabajo fueron: evaluar las posibles alteraciones cognoscitivas que pudieran presentar los pacientes esquizofrénicos y determinar si estas alteraciones se presentan en las distintas fases de la enfermedad (aguda o de remisión).

Encontramos que los pacientes esquizofrénicos que fueron evaluados durante la fase de remisión presentaron alteraciones en procesos relacionados con la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. Por otra parte, durante la fase aguda, solamente los trastornos relacionados con la atención mostraron un deterioro adicional, mientras que los procesos de memoria no sufren cambios entre los dos estados de la enfermedad.

A continuación discutiremos los resultados de cada una de las funciones cognitivas.

Los procesos de atención que evaluamos fueron: la capacidad de mantener la atención a través del tiempo (empleando las pruebas de ejecución continua diseñadas por Rosvold et al., 1956), la atención visuoespacial (mediante las tareas diseñadas por Posner y sus colegas [Posner et al., 1980]), y los procesos de atención enfocada y dividida (utilizando para ello la prueba Stroop).

En las pruebas de ejecución continua encontramos que ambos grupos de pacientes esquizofrénicos mostraron un deterioro en la ejecución, el cual se manifestó como un incremento en el tiempo de reacción y una disminución en el número de respuestas correctas. Estos resultados confirman reportes previos que han demostrado que los pacientes esquizofrénicos muestran trastornos en el mantenimiento de la atención, evaluados mediante distintas versiones de la tarea de ejecución continua (Mirsky et al., 1992; Servan-Schreiber et al., 1996).

Estas diferencias respecto al grupo control se presentaron tanto en la fase aguda como en la fase de remisión y, en ambos grupos de pacientes, se manifestaron desde el inicio de la tarea.

Se han propuesto distintas hipótesis para explicar la pobre ejecución observada en pacientes esquizofrénicos durante la realización de la prueba CPT, entre éstas tenemos las siguientes:

- a) Reducción en las capacidades de procesamiento (Cornblatt y Keilp, 1994);
- b) Dificultades en la velocidad de decodificación;
- c) Alteraciones en la memoria de trabajo, que impiden que el sujeto pueda mantener la información de un estímulo durante el periodo de retardo previo a la

presentación del siguiente estímulo, lo cual es una función indispensable en la ejecución de la variante CPT<sub>AX</sub> (Servan-Schreiber et al., 1996);

d) Disrupción temporal de procesos automáticos o, lo que en otras palabras sería el incremento en la susceptibilidad a reaccionar a eventos distractores (Nuechterlein y Dawson, 1984);

e) Dificultad en mantener las estrategias asociadas con la ejecución de la tarea (Shakow, 1962).

Dentro de las variables que analizamos en este estudio podemos decir que el número de aciertos nos indica la capacidad de discriminar la presencia de un estímulo blanco, mientras que el tiempo de reacción se asocia con la velocidad con la que ocurre el procesamiento.

De acuerdo con esto, podemos pensar que en los pacientes esquizofrénicos la capacidad de discriminación o detección de los estímulos relevantes se encuentra afectada, ya que la disminución en el número de aciertos lo pudimos observar desde el primer bloque de la tarea y ésta se mantuvo a lo largo de la misma

Un apoyo adicional a la hipótesis de una disminución en las capacidades de procesamiento en los pacientes esquizofrénicos, proviene de estudios en los que se demuestra que cuando se incrementa el grado de dificultad de la tarea, como ocurre con la variante CPT<sub>XX</sub>, inclusive los familiares de los pacientes, que tienen un mayor riesgo de presentar la enfermedad, muestran un deterioro en el nivel de ejecución (Steinhauer et al., 1991). Sin embargo, la variable que nos permitió discriminar más fácilmente el nivel de ejecución entre los pacientes esquizofrénicos y los sujetos sanos fue el tiempo de reacción, lo cual sugiere que también están presentes dificultades en la velocidad de procesamiento.

La presencia de ambos tipos de alteraciones en los pacientes esquizofrénicos también ha sido revelada mediante estudios electrofisiológicos en

los cuales se ha demostrado de manera consistente un decremento en la amplitud y un incremento en la latencia del componente P300 de los potenciales relacionados a eventos, el cual es un indicador de grado de discriminación de los estímulos relevantes a la tarea (FrodI-Bauch, 1999).

Por lo que respecta a la hipótesis de una falla en la memoria de trabajo, no tenemos datos suficientes para analizar esta posibilidad, sin embargo, cuando comparamos la ejecución entre los grupos de pacientes esquizofrénicos y el grupo control encontramos un mayor deterioro en la condición CPT<sub>AX</sub>, que es la que demanda más recursos de memoria, ya que se requiere almacenar el estímulo previo para determinar si se realiza o no una respuesta al siguiente estímulo, aunque por otra parte resulta que esta condición es más demandante en término de los otros procesos implicados en la ejecución.

Las alteraciones de memoria que encontramos en este trabajo también pudieran apoyar la hipótesis de fallas en la memoria de trabajo como la causa en la disminución en los niveles de ejecución de estas tareas, sin embargo, en esos casos no encontramos diferencias entre las distintas fases de la enfermedad.

La hipótesis que propone un incremento en la susceptibilidad a las influencias distractoras tiene su fundamento en la idea de que la atención sostenida refleja la habilidad de mantener un estado que nos permite responder a los estímulos prueba y, al mismo tiempo, evitar las influencias distractoras. En término de la teoría de detección de señales, esto implica la habilidad de distinguir la señal del ruido.

Se ha propuesto que los pacientes esquizofrénicos muestran fallas en la capacidad de inhibir o filtrar los estímulos irrelevantes, de modo que se produce una sobrecarga sobre los sistemas de procesamiento (Cadenhead y Braff, 2000). Estas fallas se pueden hacer evidentes en tareas que requieren mantener el foco de atención por periodos prolongados

Las alteraciones en los mecanismos de inhibición frecuentemente han sido asociadas a disfunciones a nivel de la corteza frontal. Estudios de neuroimagen realizados en pacientes esquizofrénicos durante la ejecución de tareas de ejecución continua han demostrado una disminución en el metabolismo a nivel de la corteza de asociación frontal y parietal (Buchsbaum et al., 1990). Ambas estructuras constituyen elementos fundamentales en los modelos neuroanatómicos implicados en los procesos de atención (Meneses, 2006).

Hasta aquí los resultados nos muestran que los pacientes esquizofrénicos, independientemente de la fase de la enfermedad en que se encuentren, presentan alteraciones en los mecanismos responsables de la atención sostenida, sin embargo, un dato adicional refleja que cuando evaluamos a los pacientes en la fase aguda de la enfermedad, aunque se redujo el tiempo de reacción a lo largo de la tarea, esta reducción no se asoció con una mejor detección del estímulo prueba sino que, por el contrario, se presentó una disminución en el número de aciertos.

En una revisión de diversos estudios que utilizan la prueba de ejecución continua se concluye que los pacientes esquizofrénicos presentan un deterioro en la ejecución, respecto a lo observado en un grupo de individuos sanos, y que este efecto se presenta tanto durante la fase aguda como en fase de remisión (Cornblatt y Keilp, 1994), sin embargo, a diferencia de lo que nosotros encontramos estos autores reportan que el deterioro es similar entre las distintas fases de la enfermedad.

Posiblemente estas diferencias se encuentren relacionadas con el tipo de tarea que se utilice. En nuestro caso el efecto asociado con el estado de la enfermedad lo pudimos observar solamente en la versión  $CPT_{AX}$ , mientras que la ausencia de efecto reportada por Cornblatt y Keilp la encontraron después de aplicar la versión  $CPT_{XX}$ , de modo que al parecer tareas demasiado fáciles o

demasiado difíciles no permiten discriminar las diferencias asociadas con el estado de la enfermedad.

Las dificultades asociadas con el mantenimiento del nivel de atención a lo largo del tiempo pudiera ser un indicador de una anomalía funcional en los sistemas neuroquímicos responsables del sostenimiento de la atención.

Se han descrito diversos sistemas neuroquímicos relacionados con el nivel de vigilancia entre los cuales se encuentran los sistemas de proyección difusa del tallo cerebral, como son el sistema dopaminérgico, el noradrenérgico, el serotoninérgico y el colinérgico (Marroco y Davidson, 1998).

Estos sistemas modulan el grado de reactividad de las neuronas corticales (Aston-Jones, 2005) y, en el caso de los pacientes esquizofrénicos se han reportado de manera repetida diversas alteraciones que se presentan en estos sistemas de neurotransmisión. En particular, la fase aguda de la enfermedad se asocia con un mayor deterioro en la actividad dopaminérgica, la cual puede ser parcialmente revertida mediante el tratamiento farmacológico. Esto podría explicar la mejoría que observamos en la fase de remisión de los pacientes que fueron evaluados en las dos fases de la enfermedad.

En resumen, nosotros pensamos que en lugar de proponer un sólo mecanismo que explique las alteraciones que encontramos en la atención sostenida en los pacientes esquizofrénicos, deberíamos pensar que éstas son el resultado de una mezcla de alteraciones, con mecanismos fisiopatológicos distintos, los cuales nos permiten explicar los síntomas transitorios y duraderos de la enfermedad.

Al igual que en el caso de la atención sostenida, en la atención visuoespacial encontramos que los pacientes esquizofrénicos presentaron un marcado deterioro respecto al nivel de ejecución mostrado por los sujetos del

grupo control. Además, encontramos que los pacientes del grupo 1 mostraron una mejoría significativa al ser evaluados en la fase de remisión.

La orientación de la atención hacia regiones particulares del espacio que nos rodea representa una etapa crítica en el procesamiento de información, ya que permite seleccionar aquellos estímulos que son relevantes para el sujeto. La orientación puede presentarse de manera manifiesta o en forma encubierta, en el primer caso, la atención se acompaña por el movimiento de la cabeza o los ojos hacia los estímulos atendidos, mientras que en la atención encubierta no se producen comportamientos observables.

Uno de los efectos asociados con la orientación de la atención espacial es que facilita el procesamiento de estímulos que se presentan en la región atendida, el cual se manifiesta por un incremento en la precisión de la respuesta y un decremento en el tiempo de reacción.

Se han desarrollado diversas tareas que permiten evaluar los diversos procesos implicados en la atención visuoespacial, entre éstas tenemos la tarea de orientación de la atención a través del empleo de pistas visuales, desarrolladas por Posner y sus colegas (1980). Existen dos variantes de esta tarea, en una de ellas, unos milisegundos antes de la presentación del estímulo prueba se presenta una pista periférica (frecuentemente se trata de un recuadro de color verde) en el sitio en el que aparecerá el estímulo prueba; en el caso de la variante con pista central, ésta se presenta en el centro de la pantalla y consiste en una flecha que le indica el lado en el que será presentado el estímulo prueba.

Estas tareas han sido utilizadas en pacientes con lesiones en diversas regiones del sistema nervioso central, así como también en grupos de pacientes psiquiátricos, entre los que se encuentran pacientes esquizofrénicos.

Se ha propuesto que la pista periférica activa un mecanismo neuronal relacionado con el procesamiento automático, mientras que la pista central está implicada en la activación de mecanismos asociados con el procesamiento controlado (Shiffrin y Schneider, 1977).

Diversas líneas de investigación han permitido delinear una red neuronal implicada en los procesos de atención visuoespacial, la cual incluye a la corteza parietal posterior, diversos núcleos talámicos y regiones del tallo cerebral relacionadas con el movimiento de la cabeza y los ojos. A su vez, estas estructuras son reguladas por otros sistemas neuronales, entre los que destacan la corteza prefrontal y la circunvolución del cíngulo (Posner y Petersen, 1990).

A partir de esto esperábamos que los pacientes esquizofrénicos presentaran diferencias en la ejecución de estos dos tipos de tareas, mostrando alteraciones solamente en la condición con pista central, que emplea mecanismos asociados con el control de la atención, los cuales tradicionalmente han sido atribuidos a la integridad funcional de la corteza frontal, conservándose los mecanismos de atención automática visual, que se encuentran más asociados con la integridad del colículo superior y los núcleos oculomotores del tallo cerebral, sin embargo, los resultados indicaron que ambos procesos se encuentran afectados en los pacientes esquizofrénicos, ya que los resultados mostraron un incremento notorio en el tiempo de reacción en ambos tipos de tareas.

Dos aspectos que han sido reportados de manera recurrente al aplicar este tipo de tareas han sido los efectos de costo y beneficio, asociados con los distintos tipos de pista que se emplean. El efecto de costo se manifiesta en aquellos ensayos en los cuales se presenta una pista no válida (que señala al lado contrario de donde se presentará el estímulo prueba), y se asocia con un incremento en el tiempo de reacción; en cambio, el beneficio se asocia con un decremento en el tiempo de reacción cuando se presenta un estímulo en el lugar que fue indicado por la pista.



Los resultados reportados en este estudio confirman estos hallazgos. Tanto en los pacientes esquizofrénicos, como en los sujetos del grupo control, se presentaron claramente los efectos de costo y beneficio. En términos generales, el tiempo de reacción ante los ensayos con pista válida fueron menores que ante los ensayos con pista no válida.

Algunos autores han reportado que los pacientes esquizofrénicos manifiestan alteraciones en la atención visuoespacial solamente cuando se presentan pistas no válidas y ha sido explicada como una dificultad en el proceso de retirar la atención de un sitio previamente seleccionado (Posner et al., 1988), sin embargo, nuestros resultados indican que los pacientes esquizofrénicos presentan un incremento en el tiempo de reacción ante los dos tipos de pistas (válida y no válida), lo cual reflejaría no solamente un déficit en el retiro de la atención del sitio seleccionado, sino también en los mecanismos de movimiento hacia el sitio indicado por las pistas válida o en los sistemas neuronales que permiten que la atención se mantenga en el sitio indicado por la pista durante el periodo de espera.

Un resultado adicional de este estudio es la demostración de que las alteraciones en la atención visuoespacial se manifiestan de manera más severa durante la fase aguda de la enfermedad y presentan una mejoría durante la fase de remisión, lo cual nos permitiría sugerir que los sistemas neuronales relacionados con la atención visuoespacial son afectados de manera diferencial durante las distintas etapas de la enfermedad, las cuales se encuentran relacionadas con distintas alteraciones fisiopatológicas.

Las alteraciones reportadas en la atención visuoespacial no parecen ser exclusivas de los trastornos esquizofrénicos, sino que también han sido reportadas en pacientes con trastornos en el estado de ánimo (Sereny y Holzman, 1996), los cuales pueden presentar trastornos psicomotores. De modo que una explicación alternativa de los resultados encontrados en esta investigación sería que, más que

un déficit en los mecanismos relacionados con la atención visuoespacial, se trata de un problema en la generación de la respuesta, ya que el incremento en el tiempo de reacción lo encontramos en todas las tareas evaluadas.

Uno de los problemas de las tareas de atención visuoespacial es que basan sus interpretaciones solamente en los cambios observados en el tiempo de reacción, el cual no permite distinguir entre variaciones en el procesamiento sensorial, la generación de la respuesta y los sesgos en los procesos de decisión. En el caso de los pacientes esquizofrénicos, que reciben tratamiento con neurolépticos típicos, la interpretación se dificulta por los déficits motores observados después del tratamiento farmacológico. De manera que es necesario emplear otro tipo de tareas que nos permitan dilucidar los efectos que subyacen al incremento en el tiempo de reacción.

Por lo que respecta a los procesos de atención enfocada o dividida, evaluados mediante la prueba Stroop, encontramos que los pacientes esquizofrénicos, en su fase aguda, presentan un claro deterioro en aquellas condiciones en las que el procesamiento automático de la palabra interfiere con el procesamiento del color. Durante la fase de remisión el déficit persiste, aunque se atenúa de una manera muy marcada.

En numerosos estudios experimentales se ha señalado que la atención selectiva se encuentra alterada en pacientes esquizofrénicos. Se ha propuesto que este déficit revela una alteración en los mecanismos relacionados con el filtraje de información no relevante (Braff, 1993), por ello, en aquellas condiciones en las que se presentan simultáneamente dos o más dimensiones de un estímulo, como ocurre en algunas de las condiciones de la prueba Stroop, y se le pide a los pacientes que enfoque su atención en una de ellas, se manifiesta un deterioro en la ejecución, excepto en la condición de denominar palabras escritas en color incongruente, que implica una forma de procesamiento automático.

En otros trabajos no se han encontrado diferencias en la ejecución de la prueba Stroop entre pacientes esquizofrénicos y sujetos normales, así como tampoco en la ejecución entre distintos estados de la enfermedad (Phillips et al., 1996; Carter et al., 1997; Elvevaag et al., 1995), sin embargo, en estos reportes se ha utilizado una versión de la prueba en la que se presentan estímulos de manera individual a través del monitor de una computadora. Esta versión de la prueba impide evaluar el tiempo que tardan los sujetos en completar la tarea, que es la variable más sensible a los procesos de interferencia.

La mayor parte de los trabajos realizados en pacientes esquizofrénicos proponen que éstos presentan dificultades en ignorar estímulos distractores. Schooler et al., (1997) encontraron que al eliminar la información irrelevante del ambiente se elimina el efecto de interferencia y sugieren que el incremento en la interferencia observado en los pacientes esquizofrénicos se asocia con un déficit en el funcionamiento de la corteza prefrontal.

Hock y Egeth (1970) propusieron la teoría del conflicto perceptual para explicar el efecto Stroop, en ésta sugirieron que la información semántica presente en el estímulo interrumpe la identificación o codificación del color de la tinta, al eliminar la atención de esta dimensión. De acuerdo con esta teoría, la potencia disruptiva de la dimensión distractora (la palabra) es proporcional al grado de relación semántica con la dimensión atendida (el color), tal y como encontramos en este estudio, en donde en los tres grupos evaluados se presentó un efecto de interferencia gradual en las tres condiciones en las que se requirió la denominación del color.

Sin embargo, el efecto de interferencia también podría estarse produciendo a nivel de la generación de la respuesta, tal y como propone el modelo del logogen desarrollado por Morton (1969). De acuerdo con éste, el procesamiento del significado de una palabra activa un programa para la producción verbal de la misma, mientras que la percepción del color con el que la palabra está escrita

activaría un logogen relacionado con la emisión de la palabra correspondiente al color. En virtud de que la codificación de la palabra ocurre en forma más rápida, se ha sugerido que primero se activa el logogen correspondiente al estímulo distractor, produciendo una interferencia sobre la respuesta relacionada con el color, que se manifiesta por un incremento en la generación de la respuesta. Esto no ocurre cuando se presenta el mismo tipo de estímulo pero la atención del sujeto se dirige hacia la dimensión semántica del mismo, como es el caso de la lectura de palabras escritas en colores no congruentes.

Las diferencias encontradas entre los sujetos control y los pacientes esquizofrénicos no pueden ser atribuida al tratamiento con neurolépticos ya que, el incremento en la duración para completar la tarea fue mayor en fase aguda que en fase de remisión, por otra parte, otros autores han evaluado a distintos grupos de pacientes esquizofrénicos evaluados ya sea con neurolépticos, antidepresivos o benzodiacepinas, y en todos los casos se ha observado un deterioro en la ejecución (Phillips et al., 1996).

Sin embargo, el incremento en la interferencia no parece ser la única alteración presente en los pacientes esquizofrénicos, ya que también en la condición de denominar el color de barras, en la cual no se presenta interferencia, el nivel de ejecución de los pacientes esquizofrénicos fue menor y se acentuó en la fase aguda. De esta manera, además de presentar un incremento en el nivel de interferencia, los pacientes esquizofrénicos podrían presentar un retardo en el procesamiento de las distintas dimensiones relacionadas con un estímulo en particular o en la activación de los programas motores relacionados con el mismo.

La evidencia neurofisiológica obtenida mediante la aplicación de diferentes técnicas durante la ejecución de la prueba Stroop ha sido interpretada en ambas direcciones. Por ejemplo, Bench et al., (1993) encontraron que sujetos sin ninguna patología presentan un incremento en el flujo sanguíneo en la corteza prefrontal durante la ejecución de la prueba Stroop, y lo asoció con las operaciones

implicadas en la atención selectiva y en los procesos de memoria de trabajo. Por otra parte, otros autores han reportado que los pacientes esquizofrénicos muestran un decremento en el flujo sanguíneo a nivel de la corteza prefrontal durante la realización de diversas tareas (Berman et al., 1986; Farkhas et al., 1984), que por otra parte puede asociarse con la atrofia neuronal, la pérdida de la arborización dendrítica y de las ramificaciones axonales que ha sido reportada en estos pacientes (Selemon, et al., 1995; Watson y Miador, 1995).

Para el caso de la evaluación de la memoria nos enfocamos en dos subprocesos de la memoria de corto plazo, éstos fueron la memoria espacial y la memoria de reconocimiento verbal, ya que se ha reportado en forma repetida que otras formas de memoria, como son la memoria implícita y la memoria de procedimiento no parecen estar alteradas en los pacientes esquizofrénicos (Goldberg et al., 1990; Schmand et al., 1992; Beatty et al., 1993), lo cual apoya la idea de que en la esquizofrenia se presentan déficits específicos y no se trata de disfunciones cognoscitivas generalizadas (Saykin et al., 1991).

Por otra parte, nos enfocamos en analizar dos de las dimensiones principales en los procesos de memoria, que son la capacidad en memoria (carga) y el decaimiento de la misma (la tasa de olvido).

En el primer caso, encontramos que los pacientes esquizofrénicos manifestaron un deterioro respecto al grupo control solamente en los ensayos en los que se incrementó la carga en memoria, en cambio en el caso de la memoria de reconocimiento verbal la diferencia se presentó aun con baja carga en memoria. En ninguno de los casos se presentaron diferencias entre la fase aguda y la fase de remisión, lo cual nos indica que los déficits de memoria pudieran representar más bien un marcador de rasgo.

Ambos tipos de tareas corresponden al constructo teórico reconocido como memoria de trabajo, el cual ha sido implicado en el almacenamiento temporal de la

información que será utilizada en el corto plazo por el "ejecutivo central" (Baddeley, 1986).

Las regiones cerebrales que tradicionalmente han sido asociadas con esas funciones corresponden a la corteza prefrontal y a la formación hipocampal, las cuales presentan entre sí una extensa conectividad. (Goldman-Rakic et al., 1984). Debido a que la esquizofrénica ha sido relacionada principalmente como un desorden de los lóbulos frontales, el estudio de estos procesos ha sido frecuentemente abordado.

Se ha reportado que los pacientes esquizofrénicos presentan una baja ejecución en tareas que requieren del uso de la memoria de trabajo. Consistente con estas observaciones se ha encontrado que los pacientes esquizofrénicos muestran una reducción en el nivel de activación de la corteza prefrontal dorsolateral cuando realizan tareas de memoria de trabajo (Weinberger et al., 1986). Esta estructura presenta una extensa conectividad con otras regiones cerebrales y de esta manera participan de manera crítica en el almacenamiento de información.

Otros trabajos han demostrado que en los pacientes esquizofrénicos se presentan también alteraciones a nivel de la corteza temporal. Estos datos parecen confirmar que los déficits observados en los procesos de memoria en los pacientes esquizofrénicos se asocian con alteraciones funcionales a nivel de las regiones frontales y temporales.

Los trastornos de memoria observados en pacientes esquizofrénicos pudieran asociarse con el tratamiento farmacológico, en particular cuando en éste se incluyen fármacos con propiedades anticolinérgicas, sin embargo, el hecho de que incluso algunos de los familiares directos de los pacientes esquizofrénicos, que no presentan la enfermedad y, por lo tanto, no están bajo tratamiento farmacológico, descartan esta posibilidad y señalan que estos déficits reflejan un

marcador de rasgo más que un efecto de la enfermedad o de su tratamiento (Park et al., 1995). Por otra parte, en otros trabajos en donde se ha evaluado a pacientes esquizofrénicos que no habían recibido tratamiento farmacológico o pacientes que estaban libres de tratamiento, han mostrado déficits consistentes en procesos de memoria (Saykin et al., 1991).

Un aspecto importante a considerar se refiere a los subprocesos o fases de la memoria que pudieran estar afectados en los pacientes esquizofrénicos. Nuestros datos sugieren que se trata de un problema a nivel del almacenamiento de la información o de los recursos de procesamiento disponibles, dado que el déficit se va haciendo más marcado en función de la carga en memoria. Aunque también podría ser que el problema se encuentre a nivel de la tasa de evocación, dado que el tiempo de reacción se incrementó de manera sustancial respecto a lo observado en el grupo control, y en forma independiente a la carga en memoria.

Otra posibilidad del déficit observado sería un incremento en la tasa de decaimiento, sin embargo, éste no parece ser el caso dado que la tasa de decaimiento fue similar entre las condiciones en las que aplicamos un retardo de uno o cinco segundos.

En ninguno de los casos se presentaron diferencias entre la fase aguda y la fase de remisión, lo cual nos indica que los déficits de memoria pudieran representar más bien un marcador de rasgo.

Hasta ahora hemos visto que en las alteraciones de atención o de memoria que presentan los pacientes esquizofrénicos, tanto en la fase aguda como en la fase de remisión, se hace referencia a disfunciones a nivel de la corteza frontal, por ello, en este trabajo nos interesó evaluar las funciones asociadas a esta región cerebral y para ello utilizamos la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin, la cual ha demostrado su validez en una gran cantidad de trabajos experimentales.

Esta tarea evalúa, entre otras cosas, el razonamiento abstracto y la capacidad de generar estrategias en respuesta a contingencias ambientales cambiantes (Heaton et al., 1981) La prueba de clasificación de cartas es una prueba neuropsicológica que evalúa funciones asociadas con los procesos organizacionales, el funcionamiento ejecutivo y las estrategias para solucionar problemas.

De manera consistente se ha reportado que los pacientes esquizofrénicos presentan alteraciones en pruebas que evalúan habilidades ejecutivas, juzgadas a partir de su desempeño en pruebas como la Wisconsin, la prueba de "construcción de senderos" (trail making test), las tareas de fluidez verbal y la prueba Stroop (Taylor y Abrams, 1984; Goldman et al., 1991). Nosotros comprobamos que en la ejecución de la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin, los pacientes esquizofrénicos presentaron un menor número de aciertos y un incremento en el número de errores perseverativos respecto a lo observado en los sujetos del grupo control.

Aunque tradicionalmente se ha asociado a la corteza prefrontal con la ejecución de la prueba Wisconsin, diversos estudios han demostrado que durante la realización de esta tarea se produce la activación de una red compleja de regiones cerebrales que incluyen además al lóbulo parietal inferior, la corteza de asociación visual, la corteza temporal inferior, así como también diversas regiones del cerebelo y estructuras subcorticales, como el cuerpo estriado (Berman et al., 1995; Stratta et al., 1997). La corteza frontal y el cuerpo estriado son dos regiones especialmente importantes en el contexto de la esquizofrenia en virtud de que poseen terminales dopaminérgicas provenientes de diversos núcleos del tallo cerebral y estos sistemas neuroquímicos han sido ampliamente asociados con los trastornos esquizofrénicos.



Varios trabajos sugieren que la mayoría de los pacientes que presentan lesiones a nivel de la corteza frontal tienen un peor desempeño en la ejecución de la prueba Wisconsin, al compararlos con pacientes que presentan lesiones en áreas no frontales (Berman et al., 1995).

Existe una gran cantidad de literatura que demuestra la ejecución diferencial en pruebas sensibles a las funciones ejecutivas en pacientes esquizofrénicos, comparados contra sujetos control, sin embargo, son pocos los reportes que evalúan los cambios en el nivel de ejecución de esta tarea que pudieran presentarse entre las distintas fases de la enfermedad. Nosotros encontramos que durante la fase aguda se presenta un decaimiento adicional, aunque éste no alcanzó el nivel de significación estadística, mientras que en el caso de los pacientes que fueron evaluados en dos ocasiones durante la fase de remisión los puntajes permanecieron muy estables.

Seidman et al., (1991) no encontraron diferencias significativas en la ejecución de la prueba Wisconsin en pacientes esquizofrénicos que fueron evaluados en dos ocasiones separadas por intervalos variables de entre 6 meses y 7 años. Tampoco se presentaron diferencias después de la reducción de la dosis de medicación antipsicótica.

Por su parte, Addington et al., (1991) examinaron la ejecución en diversas pruebas neuropsicológicas, incluyendo la prueba Wisconsin, en pacientes esquizofrénicos evaluados una semana después de la admisión y otra vez 6 meses después de la misma; algunas funciones cognitivas presentaron mejoría, sin embargo, en la prueba Wisconsin el déficit se mantuvo en el mismo nivel. Tampoco se ha observado mejoría en la ejecución después del tratamiento farmacológico con clozapina (Buchanan et al., 1994), a pesar de que se ha reportado que los pacientes resistentes al tratamiento con neurolépticos presentan una peor ejecución respecto a la observada en los pacientes no resistentes (Cerdán, 1999).

## 7. CONCLUSIONES

La esquizofrenia es una enfermedad que además de los déficits comportamentales presenta trastornos en diversas esferas cognoscitivas. Por otra parte, de acuerdo con la sintomatología que predomina, la esquizofrenia presenta dos etapas claramente diferenciables, conocidas como la fase aguda y la fase de remisión, las cuales reflejan los diversos estados funcionales por los que puede cursar la enfermedad.

En virtud de que el análisis de la literatura no permitía determinar en forma clara qué alteraciones cognoscitivas se mantenían constantes y cuáles se modificaban a lo largo del curso de la enfermedad, decidimos realizar el presente estudio.

Encontramos que los déficits en la memoria y en las funciones ejecutivas se mantienen constantes a lo largo de la enfermedad, y pueden ser señalados como indicadores de rasgo, mientras que los trastornos de la atención, aunque están presentes a lo largo de la enfermedad, muestran un deterioro adicional en la fase aguda de la enfermedad.

Esto nos permite proponer que los déficits en la memoria y en las funciones ejecutivas pudieran estar asociados con un decremento en el nivel de activación de las regiones frontales, en particular de la corteza prefrontal dorsolateral, en cambio los trastornos de la atención, además de reflejar la disfunción a nivel frontal, también se encontrarían relacionados con el aumento en la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico cortical durante la fase aguda de la enfermedad.

Estos resultados nos permiten determinar que aunque el tratamiento farmacológico atenúa los síntomas comportamentales que impiden al paciente desplegar un adecuado desempeño social, los déficits en la esfera cognoscitiva

continúan estando presentes, aunque el grado de severidad de los mismos puede variar en función del estado del paciente.

Sería importante determinar si la ausencia de mejoría en la esfera cognoscitiva observada en este estudio, también se presenta después del tratamiento con otros esquemas terapéuticos, como pudiera ser el empleo de neurolepticos atípicos.

## BIBLIOGRAFIA

Addington J., Addington D., y Maticka T. (1991) Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 5:123-134.

Africa, B. and S. Schwartz (1996). Trastornos esquizofrénicos. Psiquiatría General. H. Goldman. México, D.F., El Manual Moderno: 273-296.

Apiquián, R.; Fresán, A.; Nicolini, H. (2000). Evaluación de la Psicopatología, escalas en español. México D.F., JGH Editores: 19-35

Aston-Jones G. and Cohen, Jonathan D. *Annual Review of Neuroscience* 2005. 28:403-50.

Baddeley A. (1986) *Working memory*. New York: Oxford University Press.

Bassett, A.S., McGillivray, B.C., Jones, B., Pantzar, J.T. (1988). *Lancet* I, 799-801.

Beatty W., Jovic Z., Monson N., y Staton R. (1993) Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Nervous Mental Disorders*. 181: 448-453.

Belloch, A., B. Sandín, et al. (1995). Psicopatología, Manual de. España

Bench C., Frith C., Grasby P., Friston K., Paulesu E., Frackowiak R., y Dolan U. (1993) Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*. 31: 907-922.

Berman, K., R. Zec, et al. (1986). "Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia." Arch. Gen. Psychiatry 43: 126-135.

Berman K., Ostrem J., Randolph Ch., Gold J., Goldberg T., Coppola R., Carson R., Herscovitch P., y Weinberger D. (1995) Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: A positron emission tomography study. *Neuropsychologia*. 33: 1027-1046.

Braff D., (1993) Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 19, 233-259.

Brenner H, Dencker SJ, Goldstein M, et al. (1990). Defining treatment refractoriness in schizophrenia. Schizophr Bull . 16:551-61.

Broga MI, Neufeld RWJ. (1981). "Multivariate cognitive performance levels and response styles among paranoid and nonparanoid schizophrenies". *J Abnorm Psychol*; 90:495-509.

Brown , T. S. and P. M. Wallace (1989). Psicología fisiológica.

Buchanan R., Holstein C., y Breier A. (1994) The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry*. 36: 717-725.

Buchsbaum M., Neuchterlein K., Haier R., Wiu J., Sicotte N., Hazlett E., et al., (1990) Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*. 156, 216-227.

Bustillo, J., Keith, S.J., Lauriello, J. (2000). "Schizophrenia: Psychosocial Treatment" Comprehensive textbook of Psychiatry. 3: 1210-1217.

Bymaster FP, Alligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wong DT (1996). "Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine". *Neuropsychopharmacology*. 14:87-96.

Cadenhead K., y Braff D., (2000) Information processing and attention in schizophrenia: clinical and functional correlatos and treatment of cognitive impairment. En: T. Sharma y P. Harvey (Eds.) *Cognition in Schizophrenia*. Oxford University Press. 92-106.

Capleton, R. (1996). "Cognitive function in Schizophrenia: Association with negative and positive symptoms." Psychological Reports 78: 123-128.

Carter CS, Mintun M, Nichols T, et al. (1997). Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits un schizophrenia : (150) H20 PET study during single-trial Stroop task performance. *AmJ Psychiatry* 154:1670-1675.

Carrion (1995). Manual de Neuropsicología Humana. España.

Cerdán L., (1999) Características morfológicas y funcionales cerebrales de pacientes esquizofrénicos resistentes a neurolépticos. Tesis de Maestría. Universidad de Guadalajara.

Chinchilla, M. (1996). Las Esquizofrenias. Barcelona, España.

Clardy , J. A., T. M. Hyde , et al. (1994). Postmortem Neurochemical and Neuropathological Studies in Schizophrenia. Schizophrenia: From Mind to Molecule. I. American Psychiatric Press. Washington, DC: 123-145 (cap.7).

Cohen, J. and D. Servan-Schreiber (1992). "Context, cortex, and dopamine: A connectionist approach to behavior and biology of Schizophrenia." Psychological Review 99(1): 45-77.

Cohen , D. A. (1993). The Neuropsychology of attention. New York.

Coolidge, F. L. and J. A. Griego (1995) "Executive Functions Of The Frontal Lobes: Psychometric Properties Of A Self-Scale":24-26.

Cornblatt, B.; Keilp, J. (1994) Impaired Attention, Genetics, and the Pathophysiology of Schizophrenia Schizophrenia Bulletin 20 (1) 31-46

Crowe, R. R. (1994). Molecular Genetic Research in Schizophrenia. Schizophrenia: From Mind To Molecule. I. American Psychiatric Press. Washington, DC: 245-260 (cap. 13).

Davies DR, Jones DM, Taylor A (1984). "selective- and sustained-attention task: individual and group differences". In: Parasuraman R, Davies DR (Eds), Varieties of attention, pp. 395-447. Academic Press, Orlando, FL.

DeLisi, Lynn E. (1999). Critical Overview of current approaches to genetic mechanism in schizophrenia research. Brain Research Interactive. 31 (2000): 187-192.

DSM-IV (1995). Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona, España, American Psychiatric Association de Washington.

Elvevaag B., Duncan J., y McKenna P. (1995) Attentional cue utilization in schizophrenia. Schizophrenia Research. 15: 116.1

Erwin, R., S. Resnick, et al. (1991). Midlatency auditory evoked responses and neuroimaging in Schizophrenia. Biological Basis of Schizophrenic Disorders. T. Nakazawa. Japón, Japan Scientific Societies Press: 43-53.

Farkhas T., Wolf A., y Jaeger J. (1984) Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia. Archives of General Psychiatry. 41: 293-300.

Feinberg I. (1982). "Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence". Journal of Psychiatry Research, 17, 319-334.

Frodl-Bauch, T., J. Gallinat, et al. (1999). "P300 subcomponents reflect different aspects of psychopathology in Schizophrenia". Biol Psychiatry 45 (1): 116-26

Goodman Alfred; Goodman Louis; Gilman Alfred (1982). "Las bases farmacológicas de la terapéutica". México.

Goldberg T., Saint-Cyr J., y Weinberger D. (1990) Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenia patients using Tower of hanoi type tasks. Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience. 2, 165-173.

Goldman, Howard H. (1996), Psiquiatría General Manual Moderno

Goldman R., Axelrod B., Tandon R., y Berent S. (1991) Análisis of executive functioning in schizophrenics using Wisconsin Card Sorting Test. *Journal Nervous Mental Disease*. 179: 506-507.

Goldman-Rakic P., Selemon L., y Schwartz M. (1984) Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience*. 12, 719-743.

Gottesman , I., Moldin 50 (1997 nov.). "Schizophrenia genetics at the millennium: cautious optimism." *PubMed* **52 (5)**: 404-407.

Gray , J., J. Feldon, et al. (1991). "The neuropsychology of Schizophrenia." *Behavioral and Brain Science* **14**: 1-84.

Groves, Philip M. ; Rebec, George U. (1992). "Biological Psychology"

Heaton R., Chelune G., Talley J., Kay G., y Curtiss G. (1981) Wisconsin card sorting test manual. Psychological Assessment Resources, Inc.

Heinrichs, R. and K. Zakzanis (1998). "Neurocognitive deficit in Schizophrenia: A quantitative review of the evidence." *Neuropsychology* **12(3)**: 426-445.

Hock H., y Egeth H. (1970) Verbal interference with encoding in a perceptual classification task. *Journal of Experimental Psychology*. 83: 299-303.

Holcomb, et al. (1999). Functional Neuroimaging in schizophrenia: Symptoms, treatment, and etiology. *Schizophrenia in a molecular Age*. American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC. London, England. 4 (18):77-107.

Isenberg, Keith E. And Zorumski, Charles F. (2000). "Electroconvulsive Therapy". *Comprehensive textbook of Psychiatry*. **2**: 2503-2515.

Jablensky A. et al. (1992). "Schizophrenia: Manifestations, incidence, and course in different cultures." A world Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine Monograph*, Suppl 20. Cambridge Univ Press.

Jalenques , I. (1996). "Drug-Resistant Schizophrenia." *CNS Drugs*: 23.

Kalínowsky ,L. B. (1984). "Problems in research on electroconvulsive therapy." *The Behavioral and Brain Sciences* **7-#1**.

Kandel , E. R., J. H. Schwartz , et al. (1991). *Principles of Neural Science*. Norwalk, Connecticut, Appleton & Lange.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* . Sept; 45:789-95.

- Kane , J. M. (1994). Efficacy, Mechanisms, and Side Effects of Typical and Atypical Neuroleptics. Schizophrenia: From Mind to Molecule. I. American Psychiatric Press. Washington. **Capítulo 10**: 173-187.
- Kaplan, H. I.; Sadock, B. J.; Grebb, J.A. (1994). Synopsis of psychiatry. Baltimore, Maryland. William & Wilkins.
- Kaufman A. (1982) Psicometría razonada con el WISC-R. El Manual Moderno. México, D.F.
- Kendler, Kennet (2000. "Schizophrenia: Genetics" Comprehensive textbook of psychiatry **3**: 1147-1159.
- Kennedy , J. S. and J. T. Kenny (1992). Cognitive Disorders Associates whit Psychiatric Illnesses. Cognitive Disorders: Pathophysiology and treatment. M. D. Inc. New York, Thal L., Moss W., y Gamzu E. (Eds.): 133-158.
- Kenny JT, Meltzer HY. (1991). The effect of attention on higer cortical finctions in schizophrenia". JNeuropsychiatry Clin Neurosci; **3**:269-275.
- Kietzman , M. L. (1991). "Information Processing and schizophrenia." Handbook of schizophrenia **5**: 227-239.
- Kovelman, J.A. and Scheibel, A.B. (1984). "A neurohistological correlate of schizophrenia". Biological Psychiatry . **19**,1601.
- Levinson , D., Mahtani NM, Nancarrow DJ, Brown DM, Kruglyak L and H. N. Kirby A, Crowe RR, Andreasen NC, Black DW, Silverman JM, Endicott J, Sharpe L, Mohs RC, Siever LJ, Walters MK, Lennon DP, Jones HL, Nertney DA, Daly MJ, Gladis M, Mowry BJ. (1998 , Jun.). "Genome scan of schizophrenia." PubMed (internet) **155 (6)**: 741-750.
- Lieh-Mak, F. and P. Lee (1997). "Cognitive deficit measures in Schizophrenia: Factor structure and clinical correlates." American Journal of Psychiatry **154(6)**: 3946.
- Lieberman, J.A. (2004). "Agonistas parciales de la dopamina" EE.UU., CNS Drugs; **18 (4)**: 251-267.
- Lysaker, B. MD, et al. (1998). "Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association whit impairments in global function." Acta Psychiatrica Scandinavica **97**: 297-301.
- Macciardi F., Petronis A., Van-Tol H.M., Marino C., Cavallini M.C., Smeraldi E., Kennedy J.L. (1994). "Análisis of the D4 dopamine receptor gene variant in an Italian Schizophrenia Kindred". Arch Gen Psychiatry Apr **51 (4)**:288-293.



Marrocco R., y Davidson M. 1998. Neurochemistry of attention. En: R. Parasuraman (Ed.) *The Attentive Brain*. MIT Press. 35-50.

McDonald and Murray.(1999). Early and late environmental risk factors for schizophrenia. Brain Research Interactive 31 (2000):130-137.

Mc Glashan , T. (1994). Psychosocial treatments of schizophrenia: The potential of relationships. Schizophrenia From Mind To Molecule. I. American Psychiatric Press. Washington. **Capítulo 11**: 189-215.

McGrath, J. et al. (1997). Performance on test sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. Schizophrenia Research. 26:127-137.

McNeif; Cantor-Graae; Ismaíl. (1999). Obstetric complications and malformation in schizophrenia. Brain Research Interactive. 31 (2000):166-178.

Meneses S., (2006) Bases neurofisiológicas de la atención. En J. Ramos y A. González-Garrido (Comp.) *Trastornos de la atención: diagnóstico y tratamiento*. (pp. 13-26). México: El Manual Moderno.

Mirsky A., Lochhead S, Jones B., Kugelmass S., Walsh D., y Kemdler K. (1992) On familial factors in the attentional deficit in schizophrenia: a review and report of two new subject samples. *Journal of Psychiatric Research*. 26; 383-403.

Mortensen (1999). "Effects of family history and season of birth on the risk of schizophrenia." N Engl J Med **340 (8)**: 603-608.

Morris RG, Baddely AD. (1988). "Primary and working memory functioning in Alzheimer – type dementia". *J Clin Exp Neuropsychol*; 10:279-96.

Mowry , B., Nancarrow DJ, Levinson DF (1997 oct.). "The molecular genetics of schizophrenia:an update." PubMed **31 (5)**: 704-713.

Norquist, Grayson S. And Narrow, William E. (2000). "Schizophrenia: Epidemiology". Comprehensive Textbook of Psychiatry. **3**: 1110-1117.

Nuechterlein K., y Dawson M. (1984) Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*. 10: 160-203.

OMS (1993). CIE-10  
Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Madrid.

Owen, AM; et al., (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesion in man. Neuropsicología. Department of experimental psychology, University of Cambridge, U.K., 28 (10): 1021-1034.

Parasuraman, R. (1998). The Attentive Brain: Issues and Prospects. The Attentive Brain. London, England.

Park S., holzman P., y Goldman-Rakic P. (1995) Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*. 52: 821-828.

Penadés, R. et al. (1999). Alteraciones neuropsicológicas en la Esquizofrenia y su modificación. Actas Españolas de Psiquiatría. 27(3):198-208.

Perlstein, W., C. Carter, et al. (1998). "The Stroop task and attention deficits in Schizophrenia: A critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies." Neuropsychology 12(3): 414-425.

Phillips M., Woodruff P., y David A. (1996) Stroop interference and facilitation in the cerebral hemispheres in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 20: 57-68.

Portin , P., Alanen YO (1997 Feb). "A critical review of genetic studies of schizophrenia: II Molecular genetic studies." Acta Psychiatrica Scandinavica 95 (2): 73'80.

Posner M., Early T., Reiman E., Pardo P., y Dhawan M. (1988) Asymmetries in hemispheric control of attention in schizophrenia. *Archives of General psychiatry*. 45: 814-821.

Posner M., y Petersen S. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*. 13: 25-42.

Posner M., Snyder C., y Davidson B. (1980) Attention and the detection of signals. *Journal Experimental Psychology: General*. 109: 160-174.

Rosenzweig , M. R. and A. I. Leiman (1992). psicología fisiológica. España.

Rosvold H., Mirsky A., Sarason I., Bransome E., y Beck L. (1956) A continuous performance test of brain damage. *Journal Consult Psychology*. 20: 343-350.

Roth, Bryan et al. (1999). Molecular Biology and Antipsychotic Medications. Schizophrenia in a molecular age. American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC London, England. 4 (18):141-168

Salín , P. R. J. (1997). Bases Bioquímicas y Farmacológicas de la Neuropsiquiatría. México, D.F.

Salvador, J. (2000). ¿Que significado neuropsicológico tiene la perseveración de los pacientes con esquizofrenia paranoide en el Wisconsin Card Sorting Test?. Salud Mental. 23 (4): 28-37.

Saykin A., Gut R., Gut R., Mozley D., Mozley L., Resnick S., Kester D., y Stafiniak P. (1991) Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*. 48: 618-624.

Schmand B., Beand N., y Kuipers T. (1992) Procedural learning of cognitive and motor skills in psychotic patients. *Schizophrenia Research*. 8: 157-170.

Schooler D., Neumann E., Caplan L., y Roberts B. (1997) A time course analysis of Stroop interference and facilitation: comparing normal individuals and individuals with schizophrenia. *Journal of Experimental Psychology: General*. 126: 19-36.

Sedvall , G. (1994). *Positron-Emission Tomography as a Metabolic and Neurochemical Probe. Schizophrenia : From Mind to Molecule*. I. American sychiatric Press. Washington. **Chapter 8**: 147-155.

Seidman L., Pepple J., Faraone S., Kremen W., Cassens G., McCarley R., y Tsuang M. (1991) Wisconsin Card Sorting Test performance over time in schizophrenia. Preliminary evidence from clinical follow-up and neuroleptic reduction studies. *Schizophrenia Research*. 5. 233-242.

Selemon L., Rajkowska G., y Goldman-Rakic P. (1995) Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. *Archives of General Psychiatry*. 52: 805-818.

Sereno A., y Holzman P., (1996) Spacial selective attention in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects. *Schizophrenia Research*. 20: 33-50.

Servan-Schreiber D., Cohen J., y Steingard S. (1996) Schizophrenic deficits in the processing of context: a test of a theoretical model. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1105-1112.

Shakow D., (1962) Segmental set: a theory of the formal psychological deficit in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiagtry*. 6: 17-33.

Shiffrin R., y Schneider W. (1977) Controlled and automatic human information processing : II Perceptual learning, automatic atending, and a general theory. *Psychological Review*. 84, 127-190.

Snider, S.R. (1982). "Cerebellar Pathology hypotheses of schizophrenia re-evaluated". *Trends in Neuroscience*. 7, 48-53.

Spring , B., L. Weinstein, et al. (1991). "Selective Attention in Schizophrenia." *Handbook of schizophrenia* 5: 371-396.

Steinhauer S., Zubin J., Condray R., Shaw D., Peters J., y van Kammen D., (1991) Electrophysiological and behavioral signs of attentional disturbance in schizophrenics and their siblings. En: C. Tamminga y S. Schulz (Eds.)

Schizophrenia research: Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology. Raven Press. New York, 169-178.

Stratta P., Manzini F., Mattei P., Daneluzzo E., Casacchia M., y Rossi A. (1997) Association between striatal reduction and poor Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 1997: 816-820.

Taylor M., y Abrams R. (1984) Cognitive dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 141: 196-201.

Taylor P, Fleminger JJ. (1980). "ECT for schizophrenia". *Lancet*; i:1380-2.

Torrey, E. Fuller; Yolken Robert H. (1999). Familial and genetic mechanism in schizophrenia. *Brain Research Interactive*. 31(2000):113-117.

Uriarte, Victor (1978). "Psicofarmacología". México D.F. Edit. Trillas

Volz H-P, Gaser C, Hager F, et al. (1997) "Brain Activation during cognitive etimulation whit the Wisconsin Card Sorting Test- a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics". *Psychiatry Res* 75:145-157.

Watson S., y Meador-Woodruff J. (1995) Neocortical abnormalities in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 52: 819-920.

Weinberger D., Berman K., y Zec R. (1986) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 43: 114-124.

Weinberger E, Cermak LS. (1973). Short-term retention in acute and chronic paranoid schizophrenics". *J Abnorm Psychol*; 82:220-5.

Weinberger Dr. (1991). "Schizophrenia. Review of Psychiatry" American Psychiatric Press. 5-136.

Weiner , R. D. (1984). "Does electroconvulsive therapy cause brain damage?" The Behavioral and Brain Sciences 7-#1: 1-22.

Weiss KM, Vrtunski PG, Simpson DM. (1988). "Information overload disrupts digit recall performance in schizophrenies". *Schizophrenia Res*; 1:299-303.

Yoneda , H., S. Chihara, et al. (1991). Molecular genetics in Schizophrenia. Biological Basis of Schizophrenic Disorders. T. Nakazawa. Japón, Japan Scientific Societies Press: 231-240.

## ANEXOS

### ANEXO # 1

#### ESCALA DE SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS PANSS

Nombre del paciente: .....

Fecha:..... Edad:..... Diagnóstico:.....

##### SUBESCALA POSITIVA

P1	Delirios	1	2	3	4	5	6	7
P2	Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
P3	Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5	6	7
P4	Excitación	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
P6	Susplicacia/persecución	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7

##### SUBESCALA NEGATIVA

N1	Afecto adormecido/embotado	1	2	3	4	5	6	7
N2	Aislamiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3	Disminución de la simpatía	1	2	3	4	5	6	7
N4	Aislamiento social/apática-pasiva	1	2	3	4	5	6	7
N5	Dificultad para pensar en abstracto	1	2	3	4	5	6	7
N6	Dificultad para la conversación Fluida	1	2	3	4	5	6	7
N7	Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7

##### SUBESCALA DE PSICOPATOLOGIA GENERAL

Pg1	Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
Pg2	Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
Pg3	Sentimientos de culpabilidad	1	2	3	4	5	6	7
Pg4	Tensión	1	2	3	4	5	6	7
Pg5	Manierismo y actitud postural	1	2	3	4	5	6	7
Pg6	Depresión	1	2	3	4	5	6	7
Pg7	Retraso motor	1	2	3	4	5	6	7
Pg8	Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7
Pg9	Contenido de pensamientos Inusuales	1	2	3	4	5	6	7
Pg10	Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
Pg11	Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
Pg12	Falta de juicio y discernimiento	1	2	3	4	5	6	7
Pg13	Alteración de la voluntad	1	2	3	4	5	6	7
Pg14	Deficiente control de impulsos	1	2	3	4	5	6	7
Pg15	Preocupación	1	2	3	4	5	6	7
Pg16	Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7

Puntuación total:

Clave de calificación:

1. - Ausente
2. - Mínimo
3. - Leve
4. - Moderado
5. - Moderadamente grave
6. - Grave
7. - Extremo

## ANEXO #2

Los criterios del DSM-IV para el diagnóstico del trastorno esquizofrénico son los siguientes:

- A. *Síntomas característicos*: dos o más de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de una período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):
  1. ideas delirantes
  2. alucinaciones
  3. lenguaje desorganizado
  4. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
  5. Síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia o abulia).
- B. *Disfunción social/laboral*: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).
- C. *Duración*: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos un mes de síntomas que cumplan el criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del criterio A, presentes de forma atenuada (por ejemplo creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).
- D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo.
- E. Exclusión del consumo de sustancias y enfermedad médica.
- F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo.

### ANEXO #3

Los criterios para el diagnóstico según el CIE-10 son: (Para esquizofrenia tipo paranoide, hebefrénica, catatónica e indiferenciada).

G1. Al menos uno de los síndromes, síntomas y signos listados en el apartado 1) o bien por lo menos dos de los síntomas y signos listados en 2) deben haber estado presentes la mayor parte del tiempo durante un episodio de enfermedad psicótica de por lo menos un mes de duración (o algún tiempo durante la mayor parte de los días).

- 1) Por lo menos uno de los siguientes:
  - a) Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento.
  - b) Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o pasividad, referidas claramente al cuerpo, a los movimientos de los miembros o a pensamientos, acciones o sensaciones específicas y percepciones delirantes.
  - c) Voces alucinatorias que comentan la propia actividad o que discuten entre sí acerca del enfermo u otro tipo de voces alucinatorias procedentes de alguna parte del cuerpo.
  - d) Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son propias de la cultura del individuo y que son inverosímiles, tales como las que se refieren a la identidad religiosa o política, a capacidades y poderes sobrehumanos (ejem. Ser capaz de controlar el clima o estar en comunicación con seres de otro mundo).
  
- 2) Al menos dos de las siguientes:
  - a) Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no muy estructuradas y fugaces, sin contenido afectivo claro, o ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante al menos un mes.
  - b) Neologismos, interceptación o bloqueo del curso del pensamiento, que dan lugar a incoherencia o lenguaje circunstancial.
  - c) Conducta catatónica, tal como excitación, posturas características o flexibilidad cética, negativismo, mutismo y estupor.
  - d) Síntomas negativos, tales como marcada apatía, empobrecimiento de la expresión verbal y embotamiento o incongruencia de las respuestas emocionales. Debe quedar claro que estos síntomas no se deben a depresión o a medicación neuroléptica.

G2. Criterio de exclusión más frecuente usado:

- 1) Si en el enfermo se satisfacen también los criterios para un episodio maniaco o depresivo, los criterios de G1 (1) y G (2), deben satisfacerse antes de haber aparecido el trastorno del humor.
- 2) El trastorno no es atribuible a una enfermedad orgánica cerebral o a intoxicación, dependencia o abstinencia relacionadas con alcohol u otras drogas.

## ANEXO #4

La escala de depresión de Beck (BDI), nos indica si el sujeto tiene depresión y en que grado. Esta consta de oraciones acerca de sentimientos, pensamientos y actitudes que el sujeto puede estar viviendo últimamente. Las oraciones están divididas de la letra A, a la letra U. En cada letra hay de 3 a 5 oraciones del mismo tema; la primer oración se refiere a una actitud o sentimiento normal o positivo, conforme se siguen leyendo las oraciones siguientes, el sentimiento es más negativo, siendo la última oración de cada letra la más negativa.

### INVENTARIO PARA DEPRESIÓN DE BECK (BDI)

Fecha: \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

Apellidos

Nombre

En cada paréntesis marque con una cruz la frase (una sola) que mejor le corresponda respecto a como se ha sentido en los últimos 30 días, (incluyendo el día de hoy).

A

0.  No me siento triste
1.  Me siento triste o deprimido
- 2ª.  Estoy triste todo el tiempo y no puedo animarme
- 2b.  Me siento tan triste o infeliz que me resulta muy doloroso
3.  Me siento tan triste o infeliz que ya no lo puedo soportar

B

0.  No me siento pesimista o desalentado acerca del futuro
1.  Me siento desalentado acerca del futuro
- 2ª.  Siento que no tengo nada que esperar del porvenir
- 2b.  Siento que nunca resolveré mis problemas
3.  Siento que no hay esperanzas para el futuro y que las cosas no podrán mejorar

C

0.  No me siento como un fracasado
1.  Siento que he fracasado más que otras personas
- 2ª.  Siento que he tenido pocos logros que valgan o signifiquen algo
- 2b.  Conforme veo mi vida, hacia atrás; solo veo muchos fracasos
3.  Siento que como persona (como padre, hijo o esposo), soy un completo fracaso

D

0.  No estoy insatisfecho
- 1ª.  Me siento aburrido la mayor parte del tiempo
- 1b.  No disfruto de las cosas como antes
2.  Ya no obtengo satisfacción de nada
3.  Estoy insatisfecho y molesto con todo

E

0.  No me siento culpable
1.  Me siento malo o devaluado buena parte del tiempo
- 2ª.  Me siento muy culpable
- 2b.  Me siento malo o devaluado prácticamente todo el tiempo
3.  Siento que soy muy malo o que no valgo nada



F

0.  No siento que esté siendo castigado
1.  Siento que algo malo (un castigo) pudiera ocurrirme
2.  Siento que estoy siendo o seré castigado
- 3<sup>a</sup>.  Siento que merezco ser castigado
- 3b.  Quiero ser castigado

G

0.  No siento descontento o decepción conmigo mismo
- 1<sup>a</sup>.  Me siento decepcionado de mí mismo
- 1b.  No me gusta yo mismo
2.  Estoy disgustado conmigo mismo
3.  Me odio a mí mismo

H

0.  No siento que sea peor que otros
1.  Soy muy crítico conmigo mismo por mi debilidad y mis errores
- 2<sup>a</sup>.  Me culpo por todas las cosas malas que suceden
- 2b.  Siento que tengo muchas faltas graves

I

0.  No tengo ninguna idea de hacerme daño
1.  No tengo ideas de hacerme daño yo mismo, pero lo haría
- 2<sup>a</sup>.  Siento que estaría mejor muerto
- 2b.  Tengo planes definidos de suicidarme
3.  Me suicidaría si pudiera

J

0.  No lloro más que lo de costumbre
1.  Lloro más que lo habitual
2.  Ahora lloro todo el tiempo, y no puedo detenerme
3.  Antes podía llorar, pero ahora no puedo aunque quisiera

K

0.  No estoy más irritable ahora que antes
1.  Me molesto o irrito más fácilmente que antes
2.  Me siento irritado todo el tiempo
3.  Ya no me irrito para nada, ni con las cosas que antes siempre me irritaban

L

0.  No he perdido interés en la gente
1.  Ahora estoy menos interesado en la gente
2.  He perdido la mayor parte de mi interés en la gente y tengo menos sentimientos por ella
3.  He perdido todo el interés en otra gente y no me importa nada de ella

M

0.  Tomo mis decisiones tan bien como siempre
1.  Ahora estoy menos seguro de mí mismo y trato de aplazar la toma de decisiones
2.  Ya no puedo tomar decisiones sin ayuda
3.  Ya no puedo tomar ninguna decisión en absoluto

N

0.  No siento que ahora tenga un peor aspecto que antes
1.  Estoy preocupado porque me veo más viejo o menos atractivo
2.  Siento que hay cambios permanentes en mi aspecto y que me hacen desagradable (o menos atractivo)
3.  Siento que tengo un aspecto feo y/o repulsivo

O

0.  Puedo trabajar tan bien como antes
- 1ª.  Necesito un esfuerzo extra para empezar a hacer algo
- 1b.  No trabajo tan bien como lo hacía antes
2.  Tengo que esforzarme muchísimo para hacer cualquier cosa
3.  No puedo trabajar en nada

P

0.  Puedo dormir tan bien como lo habitual
1.  Me despierto cansado por la mañana
2.  Me despierto 1 o 2 horas antes de lo normal y me resulta difícil volver a dormir
3.  Me despierto temprano todos los días y no puedo tener más de 5 horas de sueño

Q

0.  No me canso más de lo habitual
1.  Me canso más fácilmente que antes
2.  Cualquier cosa que haga me fatiga
3.  Me canso mucho de hacer cualquier cosa

R

0.  Mi apetito no es menor que el habitual
1.  Mi apetito no es tan bueno como antes
2.  Mi apetito es ahora mucho menor
3.  He perdido totalmente mi apetito

S

0.  No he perdido peso últimamente
1.  He perdido más de 2.5 kg.
2.  He perdido más de 5 kg.
3.  He perdido más de 7.5 kg.

T

0.  No estoy más preocupado por mi salud que lo habitual
1.  Estoy preocupado por algunas dolencias o trastornos estomacales u otras molestias de mi cuerpo
2.  Estoy tan preocupado por lo que siento en el cuerpo, que me es difícil pensar en otras cosas
3.  Estoy completamente absorto (al pendiente) de lo que siento

U

0.  No he notado ningún cambio reciente en mi interés en el sexo
1.  Estoy menos interesado en el sexo que antes
2.  Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo

## ANEXO # 5

La escala psiquiátrica breve (BPRS), consta de 18 oraciones referentes a sentimientos, conductas y trastornos somáticos que el psiquiatra le leerá al paciente para que éste le asigne un número. Los números son del 0 al 6 y cada uno tiene cierto grado desde ausente que es el número 0, hasta extremadamente grave que es el número 6.

### ESCALA PSIQUIATRICA BREVE (BPRS)

1. - Quejas somáticas	0 1 2 3 4 5 6
2. - Ansiedad	0 1 2 3 4 5 6
3. - Aislamiento emocional	0 1 2 3 4 5 6
4. - Desorganización conceptual	0 1 2 3 4 5 6
5. - Sentimientos de culpa	0 1 2 3 4 5 6
6. - Tensión	0 1 2 3 4 5 6
7. - Postura y manierismo	0 1 2 3 4 5 6
8. - Grandiosidad	0 1 2 3 4 5 6
9. - Humor depresivo	0 1 2 3 4 5 6
10. - Hostilidad	0 1 2 3 4 5 6
11. - Susplicacia	0 1 2 3 4 5 6
12. - Conducta alucinatoria	0 1 2 3 4 5 6
13. - Retardo motor	0 1 2 3 4 5 6
14. - Falta de cooperación	0 1 2 3 4 5 6
15. - Contenido poco usual de pensamiento	0 1 2 3 4 5 6
16. - Aplanamiento afectivo	0 1 2 3 4 5 6
17. - Excitación	0 1 2 3 4 5 6
18. - Desorientación	0 1 2 3 4 5 6

Puntuación total

#### Clave de calificación

- 0.- Ausente
- 1.- Mínimo
- 2.- Leve
- 3.- Moderado
- 4.- Moderadamente
- 5.- Grave
- 6.- Extremadamente grave

## ANEXO #6

La escala del perfil del estado de ánimo (POMS), contiene una lista de 65 palabras que describe los sentimientos que la gente tiene. A un lado de cada una hay 5 números del 0 al 4 y el sujeto deberá marcar con un círculo el número que mejor corresponda.

### PERFIL DEL ESTADO DE ÁNIMO (POMS)

La siguiente es una lista de palabras que describe los sentimientos que la gente tiene. Por favor, léala cuidadosamente y luego responda marcando con un círculo el número que mejor corresponda a COMO SE HA SENTIDO DURANTE LA SEMANA PASADA INCLUYENDO EL DÍA DE HOY.

0=NADA	1=POCO	2=REGULAR	3=MUCHO	4=LO MÁXIMO
1. Amistoso	0 1 2 3 4		34. Nervioso	0 1 2 3 4
2. Tenso	0 1 2 3 4		35. Solo	0 1 2 3 4
3. Enojado	0 1 2 3 4		36. Miserable	0 1 2 3 4
4. Estropeado	0 1 2 3 4		37. Enredado	0 1 2 3 4
5. Infeliz	0 1 2 3 4		38. Alegre	0 1 2 3 4
6. Con claridad	0 1 2 3 4		39. Amargado	0 1 2 3 4
7. Avivado, vivaz	0 1 2 3 4		40. Exhausto	0 1 2 3 4
8. Confuso	0 1 2 3 4		41. Ansioso	0 1 2 3 4
9. Lamentando cosas hechas	0 1 2 3 4		42. Listo para pelear	0 1 2 3 4
10. Vacilante	0 1 2 3 4		43. De buen carácter	0 1 2 3 4
11. Apático	0 1 2 3 4		44. Melancólico	0 1 2 3 4
12. Irritable	0 1 2 3 4		45. Desesperado	0 1 2 3 4
13. Considerado	0 1 2 3 4		46. Flojo, perezoso	0 1 2 3 4
14. Triste	0 1 2 3 4		50. Desconcertado	0 1 2 3 4
15. Activo	0 1 2 3 4		51. Alerta	0 1 2 3 4
16. En el límite (al borde)	0 1 2 3 4		52. Engañado	0 1 2 3 4
17. Gruñón	0 1 2 3 4		53. Furioso	0 1 2 3 4
18. Decaído	0 1 2 3 4		54. Eficiente	0 1 2 3 4
19. Energético	0 1 2 3 4		55. Seguro	0 1 2 3 4
20. Temeroso	0 1 2 3 4		56. Harto	0 1 2 3 4
21. Desesperanzado	0 1 2 3 4		57. De mal genio	0 1 2 3 4
22. Relajado	0 1 2 3 4		58. Sin valor	0 1 2 3 4
23. No merecedor	0 1 2 3 4		59. Olvidadizo	0 1 2 3 4
24. Rencoroso	0 1 2 3 4		60. Descuidado	0 1 2 3 4
25. Simpático	0 1 2 3 4		61. Aterrado	0 1 2 3 4
26. Intranquilo	0 1 2 3 4		62. Culpable	0 1 2 3 4
27. Inquieto	0 1 2 3 4		63. Vigoroso	0 1 2 3 4
28. Distráido	0 1 2 3 4		64. Inseguro sobre las cosas	0 1 2 3 4
29. Fatigado	0 1 2 3 4		65. "Aguitado"	0 1 2 3 4
30. Útil	0 1 2 3 4			
31. Fastidiado	0 1 2 3 4			
32. Desalentado	0 1 2 3 4			
33. Resentido	0 1 2 3 4			

## ANEXO # 7

Escala de calidad de vida. Esta consta de frases referentes al entorno del individuo. El sujeto deberá asignarle un número a cada frase que mejor corresponda al grado de satisfacción que tiene en las diferentes áreas de su vida. Los números son del 1 al 5, significando el número 1 estar "muy insatisfecho" y el número 5 "extremadamente satisfecho". Existe un formato para adolescentes solteros y otro para adultos; el primero consta de 25 oraciones y el segundo contiene 40.

### ESCALA DE CALIDAD DE VIDA (Formato para adol/solt)

Fecha \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_

Contesta escribiendo el número que mejor corresponda al grado de satisfacción que tienes en las diferentes áreas de tu vida:

1	2	3	4	5
Muy insatisfecho	Algo insatisfecho	Generalmente satisfecho	Muy satisfecho	Extremadamente satisfecho

Que tan satisfecho estás con:

- 1- Tu familia \_\_\_\_\_
- 2- Tus hermanos \_\_\_\_\_
- 3- El número de hijos en tu familia \_\_\_\_\_
- 4- Tus amigos \_\_\_\_\_
- 5- Tu relación con parientes (tíos, abuelos, etc.) \_\_\_\_\_
- 6- Tu propia salud \_\_\_\_\_
- 7- La salud de otros miembros de la familia \_\_\_\_\_
- 8- Las condiciones actuales de tu casa \_\_\_\_\_
- 9- Tus responsabilidades de casa \_\_\_\_\_
- 10- Tu situación actual en la escuela \_\_\_\_\_
- 11- Tu cantidad de tiempo libre \_\_\_\_\_
- 12- La forma en que usas tu tiempo libre \_\_\_\_\_
- 13- La vida religiosa de tu familia \_\_\_\_\_
- 14- La vida religiosa de tu comunidad \_\_\_\_\_
- 15- La cantidad de tiempo que ven la TV los miembros de tu familia \_\_\_\_\_
- 16- La calidad de los programas de TV \_\_\_\_\_
- 17- La calidad de las películas \_\_\_\_\_
- 18- La calidad de los periódicos y revistas \_\_\_\_\_
- 19- La habilidad de tu familia para comprar lo necesario \_\_\_\_\_
- 20- La habilidad de tu familia para comprar lujos \_\_\_\_\_
- 21- La cantidad de dinero que tienes para gastar \_\_\_\_\_
- 22- La accesibilidad para hacer compras en tu colonia \_\_\_\_\_
- 23- La seguridad en tu comunidad \_\_\_\_\_
- 24- El vecindario o colonia donde vives \_\_\_\_\_
- 25- Los lugares de recreación (parques, jardines, centros deportivos, etc.) \_\_\_\_\_

## ESCALA DE CALIDAD DE VIDA (Formato para adultos)

Fecha \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_

Contesta escribiendo el número que mejor corresponda al grado de satisfacción que tiene en las diferentes áreas de su vida:

1	2	3	4	5
Muy insatisfecho	Algo insatisfecho	Generalmente satisfecho	Muy satisfecho	Extremadamente satisfecho

Que tan satisfecho esta Usted con:

- 1- Su familia \_\_\_\_\_
- 2- Su matrimonio \_\_\_\_\_
- 3- Sus hijos \_\_\_\_\_
- 4- El número de hijos en su familia \_\_\_\_\_
- 5- Sus amigos \_\_\_\_\_
- 6- Su relación con parientes (tíos, abuelos, etc.) \_\_\_\_\_
- 7- Su propia salud \_\_\_\_\_
- 8- La salud de otros miembros de su familia \_\_\_\_\_
- 9- Las condiciones actuales de su casa \_\_\_\_\_
- 10- Sus responsabilidades de casa \_\_\_\_\_
- 11- Las responsabilidades de casa de otros miembros de la familia \_\_\_\_\_
- 12- El espacio para sus propias necesidades \_\_\_\_\_
- 13- El espacio para las necesidades de su familia \_\_\_\_\_
- 14- El grado de educación que tiene \_\_\_\_\_
- 15- Los programas educativos diseñados para mejorar el matrimonio y la vida familiar \_\_\_\_\_
- 16- La cantidad de tiempo libre \_\_\_\_\_
- 17- El tiempo para usted mismo \_\_\_\_\_
- 18- El tiempo para la familia \_\_\_\_\_
- 19- El tiempo para los quehaceres de la casa \_\_\_\_\_
- 20- El tiempo para ganar dinero \_\_\_\_\_
- 21- La vida religiosa de su familia \_\_\_\_\_
- 22- La vida religiosa de su comunidad \_\_\_\_\_
- 23- Su principal trabajo u ocupación \_\_\_\_\_
- 24- La seguridad en su trabajo \_\_\_\_\_
- 25- La cantidad de tiempo que ven TV los miembros de su familia \_\_\_\_\_
- 26- La calidad de los programas de TV \_\_\_\_\_
- 27- La calidad de las películas \_\_\_\_\_
- 28- La calidad de los periódicos y revistas \_\_\_\_\_
- 29- La cantidad de su ingreso (\$) \_\_\_\_\_
- 30- El dinero que gasta para las necesidades familiares \_\_\_\_\_

- 31- Su habilidad para manejar las emergencias financieras
- 32- La cantidad de dinero que debe (préstamos, tarjetas de crédito, hipotecas, etc.)
- 33- La cantidad de dinero que ahorra
- 34- El dinero para futuras necesidades de la familia
- 35- Las escuelas en su comunidad
- 36- Las tiendas en su comunidad
- 37- La seguridad en su comunidad
- 38- El vecindario o colonias donde usted vive
- 39- Los lugares de recreación (parques, jardines, centros deportivos, etc.)
- 40- Los servicios de salud (clínicas, hospitales, etc.)