

BID. T 5765



UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica



TESIS DOCTORAL

**NEUROPSICOLOGÍA Y NEUROFISIOLOGÍA EN LA
ESQUIZOFRENIA Y EL TRASTORNO BIPOLAR**

Investigación que para obtener el grado de Doctor en Medicina y Cirugía,
presenta Gabriel Selva Vera, bajo la dirección de la Profesora D^a Carmen Leal
Cercós, el Profesor D. Rafael Tabarés Seisdedos y el Doctor José Salazar Fraile.

Valencia, enero 2002.

UMI Number: U602994

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U602994

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA DE VALÈNCIA

En el día de hoy se ha procedido a la lectura de la tesis titulada:

NEUROPSICOLOGIA y NEUROFISIOLOGIA EN
LA ESQUIZOFRENIA y EL TRASTORNO BIPOLAR

de D. GABRIEL SELVA VERA

que ha obtenido la calificación de Sobresaliente con Lode

Firmado El Presidente del Tribunal, Dr. D. MANUEL GOMEZ BENEYTO

El Secretario, Dr. D. MANUEL CUESTA ZORITA

El Vocal Dr. D. CRISTOBAL GASTO FERRER

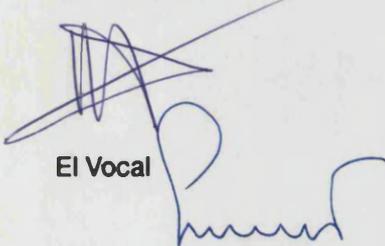
El Vocal Dr. D. MIGUEL ROCA BENASAR

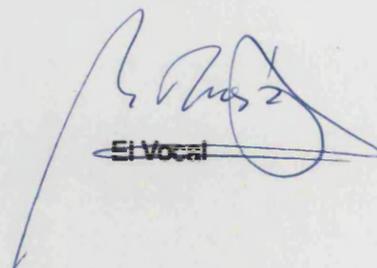
El Vocal Dr. D.

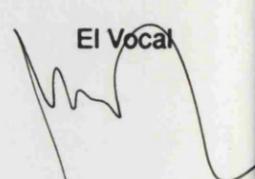
Valencia 6 de junio de 2002

El Secretario del Tribunal

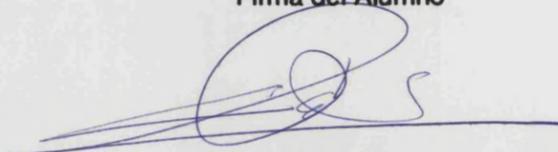
El Presidente


El Vocal


El Vocal


El Vocal

Firma del Alumno





RAFAEL TABARÉS SEISDEDOS, Profesor titular del Departamento de medicina de la Universidad de Valencia, JOSÉ SALAZAR FRAILE, Doctor en Medicina y Cirugía, y CARMEN LEAL CERCÓS, Catedrática de Psiquiatría de la Universidad de Valencia.

Certifican:

que D. Gabriel Selva Vera, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado, bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral “Neuropsicología y Neurofisiología en la esquizofrenia y el trastorno bipolar”, y reúne, según nuestro criterio, las condiciones necesarias para presentarlo y ser defendido ante la Comisión correspondiente para optar al grado de Doctor.

Lo que firmamos en Valencia a 12 de enero de 2002.

Fdo: Prof. Dr. Rafael Tabarés

Fdo: Dr. José Salazar.

Fdo: Prof. Dra. Carmen Leal

CB 0001865718

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA	
BIBLIOTECA CC. SALUT	
Nº Registre.....	2626.....
DATA.....	11.12.02.....
SIGNATURA	BID.T 5765
DOBIS:	1365711
URIS:	1365718





Agradecimientos:

A mi familia y en especial a Isabel, mi mujer, por su paciencia y cariño; a mi padre, Enrique Selva, por su lectura crítica, y sobre todo por contagiarme el amor por la medicina. A mis dos pequeños Paula y Alejandro porque son la ilusión de mi vida.

A José Salazar, Rafael Tabarés, Vicente Balanzá, Paco Ballester, Rosa Cózar, Roberto Belmonte y Carmen Leal, por su apoyo y la motivación que para realizar este tesis me dieron durante tantas horas de trabajo nocturno.

A mi abuela, Virtudes Poveda, in memoriam.

Tesis doctoral

NEUROPSICOLOGÍA Y NEUROFISIOLOGÍA EN LA ESQUIZOFRENIA Y EL TRASTORNO BIPOLAR.

Índice.

1 Introducción.....	1
1.1 Esquizofrenia y Trastorno bipolar. Psicosis unitaria versus entidades separadas.....	3
1.2 Neuropsicología. Concepto e historia.....	11
1.3 Neuropsicología aplicada a los trastornos psicóticos. Relación con la clínica.....	13
1.4 Aportaciones de la neuropsicología al debate categorial/dimensional en las psicosis.....	15
1.5. Déficit neurocognitivos en la esquizofrenia.....	17
1.5.1 Funciones cognitivas alteradas en la esquizofrenia.....	19
1.5.1.1 Memoria.....	19
1.5.1.2 Atención.....	22
1.5.1.2 Funciones ejecutivas.....	23
1.5.1.3 Fluidez verbal.....	23
1.5.1.4 Otros déficit.....	24
1.5.2 Hipótesis que relacionan las alteraciones neurocognitivas en la esquizofrenia con determinadas áreas y circuitos cerebrales.....	24

1.5.2.1	La esquizofrenia como un trastorno de la conectividad funcional.....	25
1.5.2.2	La esquizofrenia como una alteración de la memoria de trabajo.....	26
1.5.2.3	La esquizofrenia como un fallo en los procesos de atención e información.....	27
1.5.2.4	La esquizofrenia como una disimetría cognitiva.....	28
1.5.2.5	La esquizofrenia como una alteración en la lateralidad cerebral.....	28
1.5.3	Déficit neuropsicológicos y su relación con la clínica en la esquizofrenia.....	30
1.6	Déficit neurocognitivos en las psicosis afectivas.....	32
1.6.1	Trastorno bipolar.	32
1.6.2	Trastorno esquizoafectivo.....	35
1.6.3	Depresión unipolar con síntomas psicóticos.....	36
1.7	Estudios comparativos de los rendimientos neuropsicológicos entre los distintos tipos de psicosis.....	37
1.7.1	Estudios comparativos transversales.....	40
1.7.2	Estudios comparativos longitudinales.....	44
1.7.3	Dificultades metodológicas en los trabajos comparativos que estudian la cognición en las psicosis.....	44
1.7.3.1	Efecto de la medicación.....	44
1.7.3.2	Selección de la muestra.....	45
1.7.3.3	Pruebas neuropsicológicas poco específicos.....	46
1.7.3.4	Reducido número de estudios comparativos longitudinales.....	47
1.7.4	Análisis de la revisión bibliográfica de los estudios que comparan el rendimiento neuropsicológico de esquizofrénicos y bipolares.....	47
1.7.5	Conclusiones de la revisión de la literatura.....	49
1.8	Los potenciales evocados auditivos. Significado y aplicaciones clínicas en psiquiatría.....	51
1.8.1	P300.....	53

1.8.2	Hallazgos neurofisiológicos en la esquizofrenia.. La P300 como marcador biológico en la esquizofrenia.....	55
1.8.3	P300 en el trastorno bipolar.....	57
1.8.4	Estudios comparativos neurofisiológicos entre los distintos tipos de psicosis.....	59
2	Hipótesis y objetivos.....	61
3	Material y métodos.....	65
3.1.	Selección de la muestra.....	67
3.2.	Batería neuropsicológica.....	68
3.1.1	WCST.....	68
3.1.2	Stroop test.....	69
3.1.3	Trail Making.....	69
3.1.4	Digit symbol.....	70
3.1.5	Fluidez verbal.....	70
3.1.5.1	Fluidez verbal espontánea.....	70
3.1.5.2	FAS.....	71
3.1.5.3	Categorías conceptuales.....	71
3.1.6	Escala de memoria lógica de Weschler.....	71
3.1.7	Digit Span.....	71
3.1.8	Proverbios y semejanzas.....	72
3.2	Pruebas neurofisiológicas.....	72
3.3	Escalas de valoración clínica.....	73
3.4	Variables sociodemográficas y evolutivas.....	74
3.5	Escala de ajuste premórbido.....	74
3.6	Tratamiento farmacológico.....	74
3.7	Análisis estadístico.....	75
4	Resultados.....	77
4.1	Descripción de la muestra.....	79
4.2	Análisis univariante.....	81
4.2.1	Comparación de resultados en pruebas neuropsicológicas con población general.....	81

4.2.2	Análisis comparativo entre esquizofrenia y trastorno bipolar.....	82
4.2.3	Análisis comparativo entre bipolares con y sin historia de síntomas psicóticos.....	83
4.2.4	Análisis comparativo entre bipolares hospitalizados y ambulatorios.....	90
4.3	Análisis multivariante.....	92
4.3.1	Comparación de los rendimientos en las variables neuropsicológicas incluyendo a la edad, medicación y nivel de instrucción como covariables.....	92
4.3.2	Análisis factorial de las variables neuropsicológicas.....	93
4.3.3	Análisis correlacional.....	94
4.3.4	Influencia de la edad, nivel de instrucción y medicación neuroléptica, sobre los rendimientos neuropsicológicos.....	97
5.	Discusión.....	101
5.1	Comparación de los rendimientos neuropsicológicos entre pacientes esquizofrénicos y bipolares.....	103
5.1.1	Memoria.....	103
5.1.2	Fluidez verbal.....	106
5.1.3	Funciones ejecutivas.....	108
5.1.3	Atención y procesamiento visuomotor.....	110
5.2	Comparación de los rendimientos neuropsicológicos entre los bipolares con y sin historia de sintomatología psicótica.....	111
5.3	Diferencias a nivel neurocognitivo entre bipolares hospitalizados durante una fase de manía y bipolares ambulatorios (estables clínicamente).....	114
5.4	Relación de las variables clínicas y evolutivas con el rendimiento neuropsicológico.....	117
5.4.1	Atención.....	118
5.4.2	Memoria y pensamiento abstracto.....	120
5.4.3	Flexibilidad cognitiva y perseveración.....	121
5.4.4	Fluidez verbal.....	122
5.5	Comparación en pruebas neurofisiológicas entre paciente esquizofrénicos y bipolares.....	123

5.6 Relación entre las variables neurofisiológicas y las variables neuropsicológicas y clínicas.....	126
5.6. Efecto de la medicación sobre los rendimientos neurocognitivos y neurofisiológicos.....	129
5.7. Limitaciones del estudio.....	133
6. Conclusiones.....	135
7. Bibliografía.....	139
8. Anexos.	

Índice de anexos.

Anexo 1. Trail Making A

Anexo 2. Trail Making B

Anexo 3. Test de memoria lógica de Wechler.

Anexo 4. Stroop Test.

Anexo 5. Digit Symbol

Anexo 6. Test de fluidez verbal espontánea.

Anexo 7 . WCST. Hoja de corrección.

Anexos 8 a, b, c, d. WCST. Cartas.

Anexos 9 a, b, c. Potenciales evocados auditivos. Mapping cerebral.

Anexo. 10. Tablas de equivalencia de las distintas benzodiazepinas y neurolépticos.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 1. Déficit cognitivos en la esquizofrenia, sus correlatos clínicos y los posibles circuitos cerebrales implicados.....	30
Tabla 2. Estudios que encuentran peores rendimientos neurocognitivos en esquizofrenia que en psicosis afectivas.....	39
Tabla 3. Estudios que no encuentran diferencias a nivel neurocognitivo entre esquizofrenia y psicosis afectivas.....	43
Tabla 4. Descripción de la muestra.....	80
Tabla 5. Variables evolutivas y sociodemográficas. Esquizofrénicos y bipolares.....	80
Tabla 6. Descripción de la muestra. Variables farmacológicas.....	81
Tabla 7. Comparación rendimientos neuropsicológicos con tablas de normalidad.....	82
Tabla 8. Comparación variables neuropsicológicas (1) entre esquizofrénicos, bipolares psicóticos y no psicóticos.....	85
Tabla 9. Comparación variables neuropsicológicas (2) entre esquizofrénicos, bipolares psicóticos y no psicóticos.....	86
Tabla 10. Comparación variables neuropsicológicas (3) entre esquizofrénicos, bipolares psicóticos y no psicóticos.....	87
Tabla 11. Comparación variables neuropsicológicas (4) entre esquizofrénicos, bipolares psicóticos y no psicóticos.....	88
Tabla 12. Comparación variables neurofisiológicas entre esquizofrénicos, bipolares psicóticos y bipolares no psicóticos.....	89
Tabla 13. Comparación índices de lateralidad de la amplitud P300 entre esquizofrénicos y bipolares.....	90
Tabla 14. Comparación Media (DE) variables clínicas entre pacientes bipolares hospitalizados y ambulatorios.	91
Tabla 15. Comparación Media (DE) variables neuropsicológicas entre pacientes bipolares hospitalizados y ambulatorios.	91
Tabla 16. Comparación variables neuropsicológicas entre esquizofrénicos y bipolares controlando por edad, nivel de instrucción y medicación.....	92

Tabla 17. Análisis factorial variables neuropsicológicas.....	94
Figura 1. Potenciales evocados auditivos. Onda normal.....	53
Figura 2. Composición de la muestra.....	68
Figura 3. Composición de la muestra (2).....	79
Figura 4. Composición de la muestra (3).....	80

ABREVIATURAS.

BNT. Boston Naming Test

CCTCC. Circuito cerebro-talámico-cerebelo-cortical

CI. Coeficiente intelectual.

CIE-10. Clasificación internacional de las enfermedades. Décima edición.

CPFDL. Córtex prefrontal dorsolateral izquierdo

CPT. Continuous Performance Test.

FAS. Test de fluidez verbal que mide la capacidad de generar palabras.

HF. Historia familiar.

IPP. Inhibición del prepulso.

NCSE. Neurobehavioural Cognitive Status Examination.

PANSS. Escala de síntomas positivos y negativos.

PRAD. Potenciales relacionados con un acontecimiento discreto.

PET. Tomografía de emisión de positrones.

Raven-SPM. Raven's Standard Progressive Matrices

RBANS . Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status

RM-f. Resonancia magnética funcional.

RNM. Resonancia nuclear magnética.

SCAN. Schedules for Clinical Assesment in Psychiatry

SPECT. Tomografía de emisión de fotón único

TAC. Tomografía axial computerizada.

TMT. Trail Making Test.

TMA. Trail Making A

TMB. Trail Making B

WAIS. Wechler Adult Inteligence Scale

WCST. Wisconsin Card Sorting Test.

WMS. Wechler Memory Scale.

5-HT. 5-hidroxitriptamina.

1. Introducción.

1.Introducción.

Esta tesis doctoral, basada en observaciones de tipo neuropsicológico y neurofisiológico, pretende dar un pequeño paso en el esclarecimiento de lo que en la base es común a estos pacientes que más o menos acertadamente definimos como psicóticos. Esta inquietud surge de la observación de que algunos de los enfermos que atendemos en nuestra práctica clínica cotidiana presentan dificultades en diversos aspectos de su vida, incluso más allá de lo que su etiqueta diagnóstica podría hacer pensar en un principio, y frente a las cuales poco podemos aportarles. Otra de las ideas que nos estimula a realizar este trabajo es como los déficit en funciones cognitivas como la memoria, la atención o la capacidad de manejar los datos que llegan a nuestros sentidos, tienen mucho que ver en esta dificultad de llegar a realizarse plenamente que tienen los enfermos psicóticos. Un mejor conocimiento de estos déficit y el descubrimiento de su presencia en pacientes que en principio se pensaba que estarían libres de ellos, quizá ayude en un futuro al desarrollo de estrategias de prevención o de rehabilitación, algunas de las cuales ya se han mostrado eficaces (Wexler et al, 2000). En este trabajo, aunque se aludirá a los términos esquizofrenia y trastorno bipolar repetidamente, y a ellos nos remitiremos cuando se examinen los resultados, en el trasfondo subyace la idea de que algo común agrupa y define a todos estos pacientes.

1.1. Esquizofrenia y Trastorno bipolar. Psicosis unitaria versus entidades separadas.

A la hora de afrontar un estudio de estas características es preciso, en primer lugar, contemplar la evolución que los términos esquizofrenia y trastorno bipolar han experimentado con el tiempo. En segundo lugar, hay que revisar la vigencia del término psicosis, teniendo en cuenta que su significado ha sufrido variaciones en los últimos 150 años, y entender porqué su uso en las últimas décadas ha ido progresivamente desapareciendo de las clasificaciones internacionales. Es necesario,

aunque sea brevemente, mirar aún más hacia el pasado y contemplar igualmente la evolución que ha experimentado el concepto de locura, cuando era entendida como una entidad unitaria, descrita ya en el primer siglo de nuestra era. En este concepto de locura, según el grado de intensidad del trastorno, los síntomas psíquicos se irían transformando y agrupando en los distintos cuadros clínicos básicos, considerados como formas clínicas evolutivas de un mismo proceso morboso (Huertas, 1999). Estas teorías han ido evolucionando hasta nuestros días, donde nos encontramos con distintas subclasificaciones de los trastornos psicóticos, y de forma paralela, también con recientes tendencias que intentan de nuevo integrar a todos estos procesos en un continuum.

Fue Feuchterslein quien, en 1845, utilizó por primera vez el término psicosis. Empleado principalmente en Alemania, englobaba en su significado a toda patología mental y derivaba de la idea de que todos estos trastornos debían de tener un origen común (Pichot, 2000). Los autores de la época consideraban que el cerebro reaccionaría de una forma inespecífica a la agresión y que la manifestación clínica dependería de las características de la personalidad de cada individuo. Por entonces, el término psicosis incluía a todas las enfermedades mentales que no se encuadraban dentro de las neurosis -término introducido por Cullen en 1769 para definir a todas las enfermedades del Sistema Nervioso sin fiebre y sin lesiones específicas- (López Piñero, 1963).

Esta perspectiva cambió posteriormente de forma paralela al desarrollo del concepto de neurosis, y en especial por los trabajos de Charcot sobre la histeria, a la que consideraba una enfermedad funcional del sistema nervioso. Años después, la introducción de las teorías de Freud (1893), y la importancia que se empezó a atribuir a los mecanismos psicológicos en la etiología de ciertos trastornos mentales, hizo que cambiara el uso que al término psicosis se le daba sólo pocas décadas antes. Se acepta que fue Kraepelin (1919) el primero en definir lo que hoy conocemos como esquizofrenia y que él denominó demencia precoz, en contraposición a la demencia tardía, definida por Alois Alzheimer. Kraepelin consideró a la demencia precoz y a la locura maníaco-depresiva como dos entidades nosológicas independientes con una etiología, evolución y clínica distinta. Englobó en dos enfermedades diferenciadas una serie de cuadros como la catatonía de Kahlbaum o la hebefrenia de Hecker por una parte, y a los trastornos del humor por otra.

Posteriormente, Bleuler enfatizó la importancia de la enfermedad esquizofrénica como entidad separada, compuesta por una serie de síntomas fundamentales como las alteraciones del afecto y de la volición, y de otros síntomas accesorios que no se darían siempre. Este autor, al contrario que Kraepelin, concedió especial importancia a la visión transversal de la enfermedad, y al estudio de la sintomatología, tarea que llevó a cabo en un gran número de pacientes.

Otro paso hacia adelante fue dado por Kurt Schneider. Este autor distinguió entre lo que son variedades anormales del psiquismo, entre las que incluía a las neurosis, y lo que son trastornos psíquicos, los cuales serían consecuencia de enfermedades. Dentro de los trastornos psíquicos incluyó a las psicosis, dividiéndolas a su vez en exógenas (debidas a una enfermedad demostrable); y endógenas (en las que todavía no se ha demostrado un origen médico). Entre las psicosis endógenas englobó a la esquizofrenia y la psicosis maniaco-depresiva. Aunque esta hipótesis médico-científica, por la cual toda psicosis sería consecuencia de una enfermedad, fue muy criticada, hizo posible trazar de una forma más clara la frontera entre lo que es y no es psicótico. Para Schneider la esquizofrenia y la ciclotimia no son más que síntomas psicopatológicos de enfermedades desconocidas y describe ya la existencia de cuadros atípicos y cuadros intermedios entre ambos.

En lo que se refiere al trastorno bipolar, si bien la manía y la melancolía eran conocidas desde antiguo, fue Falret quien en 1851 describió a la locura circular como una forma de alineación que alternaba periodos de melancolía con otros de excitación. Este autor apuntó la existencia de una evolución hacia el deterioro en la mayoría de estos pacientes. En la misma forma, Baillarger definió a este trastorno como locura de doble forma, caracterizándola por episodios de excitación y depresión. No obstante, la unidad de la melancolía y la manía había sido defendida por diversos autores con anterioridad. 100 años antes que Falret un médico español, Andrés Piquer, escribió en su "Discurso", en referencia a la enfermedad de Fernando VI, *"...La enfermedad que se pinta en la historia antecedente, es un afecto melancólico-maniaco. La melancolía y la manía, aunque se tratan en muchos libros de medicina separadamente, son una misma enfermedad, y sólo se diferencian, según los varios grados de actividad y diversidad de afectos del ánimo que en ambas concurren"* (Vieta y Barcia, 2000).

En el siglo XX, la visión que Kraepelin aportó a la definición de las psicosis ha sido la que más influencia ha tenido en las clasificaciones de las enfermedades psiquiátricas. En 1915, Kraepelin empleó los términos “disposición a la depresión” y “disposición a la manía”, y describió la existencia de una “disposición a la ciclotimia”, caracterizada por fluctuaciones del humor entre los polos depresivo y maníaco en una misma persona. Este autor, a lo largo de las diversas ediciones de su *Compendio de Psiquiatría*, propuso que las verdaderas enfermedades mentales debían fundamentarse en un inicio, evolución y pronóstico específico. A diferencia de Falret, Kraepelin definió a la psicosis maníaco-depresiva como una enfermedad que no evolucionaría hacia el deterioro mental, en contraposición a la *dementia praecox*, que consideró como un proceso que conllevaría un declive intelectual y una falta de recuperación. Para Kraepelin, la esquizofrenia sería una enfermedad unitaria en la que los síntomas que ahora nombramos como negativos tendrían un papel fundamental.

Esta visión en dos entidades separadas ha sido objeto de múltiples críticas, e incluso el mismo Kraepelin al final de su carrera puso en tela de juicio esta misma hipótesis.

En el siglo XX, las psicosis y las neurosis pasan a englobar exclusivamente a enfermedades mentales propiamente dichas. A las psicosis se las definió como aquellos trastornos mentales con un origen biológico o endógeno, con una intensidad sintomática suficientemente importante para provocar un llamativo deterioro del funcionamiento personal, familiar y social del paciente. La imprecisión de esta definición ha hecho que en las últimas clasificaciones se utilice el término psicótico como adjetivo, con el fin de definir un estado de pérdida del sentido de realidad o pérdida de los límites del yo. La CIE-10 define a la psicosis como “un trastorno mental en el cual el daño del funcionamiento mental es tal que perturba gravemente la conciencia, el contacto con la realidad y la capacidad para satisfacer exigencias corrientes de la vida”

La redacción del DSM-III se vio muy influida por las ideas de Kraepelin, concibiendo a la psicosis maníaco-depresiva como una entidad unitaria con unos criterios diagnósticos precisos. Posteriormente, la siguiente edición del DSM sustituyó

el término psicosis maníaco-depresiva por el de trastorno bipolar, definido por criterios de intensidad sintomática y de evolución.

A pesar de estos avances en la definición de los dos tipos principales de psicosis, estudios de prevalencia de ambos trastornos a finales de los años sesenta pusieron de manifiesto la falta de una unidad de criterios a la hora de diagnosticar estas enfermedades en los distintos países. Más aún, muchos autores llegan a opinar que es más lo que une que lo que separa a estas dos entidades nosológicas.

-Psicosis unitaria.

Siguiendo a Santo-Domingo (1998), utilizaremos preferentemente en esta exposición el término psicosis unitaria como traducción más adecuada al término alemán *Einheitspsychose*. El concepto de psicosis única o unitaria no es nuevo. Se atribuye a Vincenzo Chiarugi, en 1793, el inicio de la historia de este concepto. Este autor entendía la locura como una patología única y primaria, cuya naturaleza consideraba como médica, pero diferenciada del resto de cuadros clínicos, especialmente de los estados febriles e intoxicaciones. Describió tres variedades o aspectos clínicos fundamentales que se alternarían en un mismo paciente: la manía, la melancolía y la amencia. Este autor hizo frente a las clasificaciones al estilo botánico que tendían a subclasificar de forma exagerada las enfermedades mentales. Por aquellos años, Pinel consideró a la manía, melancolía, demencia e idiotismo como cuatro aspectos particulares de una misma enfermedad, y Esquirol, otro autor francés, también defendió que la manía, la monomanía y la demencia no eran entidades propias sino formas que permitían la transición de una a la otra. Esquirol, aunque puede ser considerado como uno de los primeros defensores de la psicosis única, pensaba que existirían tantos enfermos mentales distintos como factores etiológicos (Llopis, 1954). Posteriormente, Georget, en 1820, definió la locura como una afección idiopática, cuyos síntomas pueden ser muy variados. Otro de los más entusiastas defensores de la psicosis unitaria fue Neumann, el cual además de creer como necesario el desechar todas las clasificaciones psiquiátricas de la época, consideraba que las distintas formas de alteración psíquica no existirían, sino que nos encontraríamos ante estadios de la locura que se irían sucediendo. Griesinger fue también otro de los principales

defensores de la psicosis unitaria, afirmando que la locura no es más que un complejo sintomático de diferentes estados anormales del cerebro, y finalmente Arndt, otro autor de la escuela alemana, consideraba que todas las enfermedades mentales discurrirían un mismo camino que empezaría en la melancolía o la neurastenia, que se seguiría de una fase de manía, y luego de estupor, y que finalmente concluirían en la demencia o bien en la curación (Llopis, 1954). Estas teorías fueron posteriormente corregidas y ampliadas por autores como Kahlbaum, que consideraba a la locura como un proceso de cambio a través de distintas fases de formación de la enfermedad. Más tarde, este mismo autor definió el concepto de paranoia, comenzando a cuestionar el concepto de psicosis única, que fue al final arrinconado por la nosografía Kraepeliniana (Huertas, 1999).

Recientemente, ciertas observaciones han hecho rebrotar la idea de que las psicosis forman una entidad unitaria (Colodrón, 1998). En primer lugar, el no haberse encontrado hallazgos específicos en las psicosis endógenas; por otra parte, las dificultades que encontramos a la hora de realizar un diagnóstico diferencial entre estas enfermedades. La existencia de un continuum no sólo psicopatológico sino también genético en estos trastornos ha sido también apuntado por autores como Crow (1990). Además, el hecho de la demostrada efectividad de los neurolépticos en todo el espectro de las psicosis apoya igualmente esta visión.

En los últimos años, distintos abordajes se han utilizado para responder a la debatida cuestión sobre si las dos principales psicosis (esquizofrenia y trastorno bipolar) están o no relacionadas. La existencia de entidades que pueden considerarse intermedias como el trastorno esquizoafectivo, y que compartirían características del trastorno bipolar y de la esquizofrenia, pone en tela de juicio la visión dual de las psicosis. En parte esto es así porque no está claro todavía el lugar donde debe ser encuadrado el trastorno esquizoafectivo (Taylor, 1992). Para algunos autores, este trastorno sería una forma severa de psicosis afectiva; para otros, se trata verdaderamente de una tercera psicosis. Finalmente, muchos teóricos piensan que este término sólo viene a indicar una falta de certeza en el diagnóstico. Autores como Lapierre (1994) piensan que con el tiempo los pacientes esquizoafectivos tenderían a ser englobados en uno de los dos diagnósticos. Se ha sugerido que el subgrupo con síntomas depresivos parece ser más asimilable a la esquizofrenia, mientras que el grupo que presenta síntomas maníacos

predominantes se encuadraría mejor dentro de las psicosis afectivas (Cannon et al, 1997). Este numeroso grupo de pacientes que presentan síntomas afectivos y esquizofrénicos combinados proveen una base empírica para el desarrollo de hipótesis que hacen hincapié en la existencia de un continuum entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

Se han utilizado distintos abordajes para delimitar las fronteras entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Se citará en primer lugar los estudios genéticos, que han demostrado que los familiares de enfermos con trastorno bipolar tienen un riesgo aumentado de presentar esquizofrenia, que se cifraría en un 3%. Mientras, los familiares de esquizofrénicos presentaban un riesgo también incrementado de padecer trastornos afectivos (2'1% para el trastorno bipolar y 11% para la depresión unipolar). Recientemente, Vallés y cols (2000) examinaron la prevalencia de trastornos psiquiátricos en los familiares de primer grado de 103 pacientes hospitalizados con trastorno bipolar severo y crónico. El hallazgo más singular fue que la presencia de más de un paciente con trastorno bipolar en una familia incrementaba a casi cuatro veces el riesgo para la esquizofrenia (riesgo relativo= 3'5).

Respecto a los estudios genéticos moleculares de ligamiento, han demostrado al menos cuatro regiones cromosómicas donde existiría una susceptibilidad compartida entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar (18p11.2; 13q32; 22q11-13; 10p14). Asimismo, existirían otros *loci* concretos que predisponen exclusivamente al trastorno bipolar (18q22; 21q21; 4p16; 12q24) o a la esquizofrenia (6p22; 6q21; 8p22). Los hallazgos de los estudios genéticos señalan la presencia de un riesgo genético compartido parcialmente por ambos trastornos psiquiátricos, lo cual de nuevo apunta a la asociación y el solapamiento nosológico entre la esquizofrenia y los trastornos afectivos.

Estos trabajos, junto con los estudios de cohortes y con gemelos, sugieren la existencia de una predisposición general para las psicosis, mientras que factores genéticos específicos determinarían el tipo concreto de psicosis.

Estudios que compararon el ajuste premórbido de ambas entidades diagnósticas (Cannon et al, 1997) han llegado a la conclusión de que los dos grupos han tenido

dificultades en este sentido, si bien el grado de deterioro funcional es menos severo en los bipolares con una relativa preservación de los rendimientos escolares y un empeoramiento del funcionamiento social en la adolescencia. Los pacientes esquizofrénicos, por otra parte, parecen manifestar alteraciones en el ámbito social ya en edades tempranas, y un marcado deterioro en la adolescencia.

Desde el punto de vista de la neuroimagen, los estudios con RNM y TAC no han ofrecido datos concluyentes que permitan afirmar la existencia de lesiones específicas en ninguna de las dos grandes psicosis. Más recientemente, los estudios con técnicas de neuroimagen funcional (SPECT, PET, RNM funcional) tampoco han sido capaces de demostrar la existencia de un patrón específico para cada uno de los diagnósticos, si bien sí parecen existir estos patrones cuando en vez de categorías diagnósticas se utilizan dimensiones clínicas y patrones de funcionamiento neuropsicológico. En primer lugar, en ambos trastornos se han encontrado las mismas alteraciones neuromorfológicas. En segundo lugar, los pacientes esquizofrénicos presentan una afectación cortical (reducción del tamaño de la sustancia gris) y un aumento del tamaño de los surcos y los ventrículos laterales mayor que los pacientes bipolares, estando éstos a caballo entre aquellos y los sujetos normales: es decir, habría un continuum de severidad en las alteraciones neuroestructurales. Por último, en la medida que se están utilizando procedimientos más sofisticados, se vislumbra cierta especificidad en los hallazgos. Concretamente, en la esquizofrenia existiría una mayor selectividad por el hipocampo y parahipocampo, y en el trastorno bipolar por las estructuras límbicas reguladoras del humor como la amígdala, el córtex entorrinal y el girus temporal superior.

Como ya se indicó, las estrategias de tratamiento, y en concreto los estudios sobre eficacia de los neurolépticos típicos y atípicos, no señalan la existencia de diferencias apreciables entre las dos entidades, con una buena respuesta de los síntomas psicóticos en ambos grupos de pacientes. No obstante, los estudios acerca de la disfunción serotoninérgica no son consistentes con la teoría del continuum, y existen evidencias de la importancia del 5-HT en los trastornos afectivos, con una depleción de serotonina en la depresión y en la manía.

La combinación de técnicas neurofisiológicas y neuroestructurales en estudios

con ambos tipos de pacientes pueden ayudar a refutar hipótesis nosológicas. En esta línea, nuestro grupo (Tabarés et al, 2001) ha investigado en una muestra de 30 pacientes esquizofrénicos y 24 bipolares tipo I el efecto de la historia familiar de psicosis en 255 familiares de primer grado sobre la morfología cerebral (tamaño ventricular, cerebral y de la cisura de Silvio) y las ondas de los potenciales relacionados con estímulos auditivos (N100, N200, P200 y P300). Se encontró un efecto significativo de la historia familiar (HF) de psicosis sobre el tamaño de la cisura de Silvio derecha y la onda P200, independientemente del diagnóstico específico, de manera que los pacientes sin antecedentes familiares de trastorno psicótico (HF negativa = 36) presentaron un aumento del tamaño de la cisura derecha y una menor amplitud de la P200 que los pacientes con una HF positiva de psicosis. Probablemente, estos hallazgos reflejan algún proceso subyacente común en la etiopatogenia de la esquizofrenia y del trastorno bipolar tipo I.

Los estudios que intentan dar luz a esta cuestión utilizando el punto de vista neuropsicológico serán expuestos a continuación de una forma más extensa.

1.2. Neuropsicología. Concepto e historia.

La neuropsicología clínica deriva de la conjunción de dos disciplinas como son la neurología y la psicología (Lezak, 1995), y se ha desarrollado como tal a mediados del siglo XX, experimentando un avance notable en las últimas décadas. Es una ciencia aplicada que se ocupa de la expresión comportamental de las alteraciones cerebrales. Una de sus principales funciones es el diagnóstico, aportando una ayuda inestimable a la discriminación entre enfermedades neurológicas y psiquiátricas por una parte, y por otra, localizando el origen de la lesión.

El uso como herramienta de investigación ha tenido un gran auge en los últimos años, y los datos que aporta generan hipótesis que conducen a modelos y teorías que intentan explicar la etiología de ciertas enfermedades. Así, por ejemplo, a lo largo de las últimas décadas, la aplicación de múltiples baterías de pruebas neuropsicológicas a pacientes esquizofrénicos condujo al planteamiento de hipótesis sobre la participación de los lóbulos prefrontales y temporales en la esquizofrenia. La asociación de estos

déficit con las dimensiones clínicas, ha permitido plantear la existencia de subtipos dentro de la enfermedad.

La evaluación neuropsicológica se fundamenta en el modelo psicométrico, es decir, se sirve de la ejecución de ciertas tareas que se suponen son reflejo directo del funcionamiento cognitivo cerebral del sujeto, con el fin de evaluar las funciones superiores. Se puede afirmar que la evaluación neuropsicológica parte del conocimiento de la alteración cognitiva en el contexto de la enfermedad hasta llegar a inferencias respecto al funcionamiento del cerebro humano (Costa et al, 1995).

El nivel de funcionamiento de cada sujeto estudiado se obtiene por comparación estadística con los del grupo normativo de referencia, teniendo en cuenta variables como la edad, escolarización, y otras. El control de todas estas variables es uno de los problemas metodológicos más importantes a la hora de valorar adecuadamente los rendimientos de los pacientes en las pruebas. También es preciso tener en cuenta que múltiples factores como el abuso de alcohol, la historia de traumatismos craneoencefálicos, o trastornos psiquiátricos previos, pueden afectar los resultados.

La exploración neuropsicológica tiene como antecedentes a los estudios que, en la segunda mitad del siglo XIX, se centraron en la relación que se podía establecer entre la topografía, el tipo de lesión y los déficits observados en el lenguaje, la memoria y otras funciones cognitivas en enfermos con lesiones cerebrales. Los avances realizados por Wernicke y Broca en el conocimiento de las afasias y la diferenciación hemisférica impulsaron su desarrollo. Durante el siglo XX, la ciencia neuropsicológica y el método de exploración neuropsicológica han ido avanzando progresivamente y alcanzaron uno de sus puntos culminantes con los trabajos de Luria en 1970.

Fruto de este desarrollo de la neuropsicología es la creación de las baterías cada vez más completas, sensibles y específicas para poner en evidencia los déficits neurocognitivos en los pacientes. Además, el campo de la neuropsicología, restringido al principio a los procesos traumáticos del Sistema Nervioso Central, ha ido ampliándose progresivamente a otras patologías cerebrales, y de forma especial, en el último cuarto de siglo, a las enfermedades psiquiátricas y concretamente a los procesos psicóticos.

También ha contribuido a este avance el cambio que los propios psiquiatras han experimentado en la concepción de la etiología de las psicosis. Así, en los años 80, la percepción que se tenía de la esquizofrenia cambió de forma dramática, pasando de ser considerada una enfermedad que conllevaba casi siempre un deterioro progresivo a entenderla como un trastorno del neurodesarrollo. En el contexto del cual, acontecimientos pre, peri y postnatales pueden suponer factores de riesgo para su aparición. Recientemente, en los años 90, diversos estudios (Green, 1999) han puesto de manifiesto las implicaciones que en el tratamiento de estos trastornos tiene la neuropsicología como disciplina aplicada. No en vano, para muchos, la esquizofrenia ha pasado a considerarse como un trastorno de la neurocognición.

Dentro de las aplicaciones de la neuropsicología en la psiquiatría se incluyen la identificación de lesiones cerebrales, la evaluación del deterioro cognitivo con el tiempo y la propuesta de teorías acerca de la localización anatómica de síntomas en distintas patologías psiquiátricas (Keefe, 1995).

Por último, cabe mencionar el impulso que están experimentando los programas de rehabilitación en algunos trastornos como la esquizofrenia. Estos programas se basan en los hallazgos que nos aporta la exploración neuropsicológica, y que en un futuro quizá permitan desarrollar programas que mejoren estos déficit cognitivos.

1.3. Neuropsicología aplicada a los trastornos psicóticos. Relación con la clínica.

En el estudio de la esquizofrenia y de las psicosis en general, la neuropsicología ha suscitado un interés creciente por una serie de motivos.

En primer lugar, se ha demostrado de forma clara la presencia de déficit cognitivos en estos trastornos. Estos déficit no son todos estáticos, sino que algunos fluctúan a lo largo de la historia de la enfermedad sobre la base de una afectación mínima persistente. Por otra parte, se comportan como marcadores de vulnerabilidad y aparecen ya en la infancia, al menos en la esquizofrenia. En este sentido, algunos estudios han señalado que dificultades en tareas de atención ya a la edad de 11 años

predecían la aparición de un diagnóstico del espectro de la esquizofrenia a la edad de 32 años (Mirsky et al, 1995). Algunos autores han postulado una teoría sugestiva por la cual existiría un “déficit atencional crónico”, apreciable en la infancia, que dificultará el procesamiento de la información que el entorno aporta, y posteriormente también haría más difícil la adaptación y las relaciones interpersonales (Cornblatt et al, 1992). Estas limitaciones se harían más evidentes al llegar el individuo a la edad adulta y los requerimientos sociales aumentan. Según este modelo se presentaría un momento en que el individuo sería incapaz de afrontar el estrés social y se vería en la disyuntiva de o bien aislarse y protegerse de estos requerimientos, o bien entrar en un estado prodrómico previo a la aparición de síntomas psicóticos floridos. Este estado de sobrecarga de estímulos que no pueden ser tramitados conducirá a una hiperactivación autonómica, que a su vez producirá déficit en la memoria de trabajo, que a su vez hará más difícil el procesamiento de la información que el ambiente aporta. Esta situación se retroalimentará y puede desencadenar la enfermedad (Green, 1998a).

Como ya se apuntó, está demostrado que los déficit en las funciones cognitivas correlacionan con un peor pronóstico funcional y mayores dificultades de adaptación, y esto de forma independiente de la clínica. Green et al (2000b) revisaron la literatura que en los últimos años relacionó los déficit neurocognitivos y el pronóstico funcional en la esquizofrenia, llegando a la conclusión que las pruebas que correlacionaban con más fuerza con las variables pronósticas eran la memoria secundaria, la memoria de trabajo, la vigilancia y las pruebas de cartas. Apuntó la presencia de algunos factores que podrían mediar en esta acción, como la dificultad en el reconocimiento de la afectividad o la falta de “insight”.

Estos déficit cognitivos se han asociado especialmente a los síntomas negativos o deficitarios, pero también a los síntomas positivos y a la dimensión desorganizada en los trabajos que estudian tres dimensiones en la esquizofrenia (Liddle, 1987). Estos déficit cognitivos persisten tras la resolución de la sintomatología aguda, lo que dificulta el estudio de su relación con la clínica y su mecanismo de causalidad. Por otra parte, no es una cuestión resuelta si los déficit cognitivos preceden a los síntomas, como por ejemplo una mayor distraibilidad puede favorecer la aparición de alucinaciones o, por el contrario, son los síntomas los que desencadenan las dificultades cognitivas, es

decir, por ejemplo que la presencia de alucinaciones auditivas pueda interferir en las tareas de atención.

El hecho de que déficit neurocognitivos se hayan observado en familiares sanos de pacientes esquizofrénicos habla a favor de una alteración en el neurodesarrollo que hace vulnerable al paciente para presentar una esquizofrenia, pero también nos enseña que algún otro factor tiene que influir en el posterior desarrollo de la enfermedad (estrés psicosocial, consumo de tóxicos, ambiente familiar u otro tipo de factor desconocido).

Además, el haberse observado estos déficit en otros trastornos psiquiátricos, como el trastorno bipolar o algunos tipos de depresiones, habla de una falta de especificidad en estas alteraciones que podrían ser vistas también como el resultado final común en distintas entidades nosológicas. Es por ello que se vislumbra como importante el descubrimiento de algún tipo de déficit diferencial en la esquizofrenia que apunte a un substrato neurobiológico concreto. El presente trabajo intentará dar un modesto paso en el conocimiento de esta relación entre clínica y neurocognición en las psicosis. Estos resultados, de forma colateral quizá puedan revelar algún nuevo dato acerca de la validez de la actual clasificación de las psicosis. Sea como fuere, a este debate categorial versus dimensional tiene mucho que aportar el estudio de la neuropsicología como ahora veremos.

1.4. Aportaciones de la neuropsicología al debate categorial/dimensional de las psicosis.

Desde principios de siglo ha existido interés por definir los límites de los dos tipos clásicos de psicosis: esquizofrenia y psicosis maniaco-depresiva. En aquella época, uno de los aspectos que más llamó la atención a los psiquiatras fue la diferente evolución y pronóstico de los pacientes, en especial en lo referente al ajuste social de estos enfermos.

En los últimos años algunos autores han descrito que los déficit cognitivos pueden ser un factor importante que justificaría el ajuste social deficiente de una parte de los enfermos. Estos estudios han encontrado en los esquizofrénicos déficit en la memoria, atención y en las funciones ejecutivas, al compararlos con sujetos sanos

(Albus et al, 1996; Cannon et al, 1994; Elliot et al, 1995; Rubin et al, 1995; Jaquet et al, 1997; Saykin et al, 1994). Sin embargo, existe un debate abierto acerca de si estos déficit son específicos de la esquizofrenia o también pueden observarse en los trastornos afectivos (Gruzelier et al, 1988; Albus et al, 1996b).

Los estudios comparativos de los rendimientos neuropsicológicos entre pacientes esquizofrénicos y bipolares son escasos y obtienen resultados contradictorios. Goldberg et al (1993) encontraron un peor rendimiento general en esquizofrénicos que en enfermos afectivos, especialmente en las pruebas que miden funciones ejecutivas. Por contra, Zihl et al (1998) sólo encontraron rendimientos bajos en el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) en los esquizofrénicos, en comparación con los bipolares. Otros trabajos han demostrado la existencia de déficit cognitivos en los pacientes afectivos o, al menos, en un subgrupo de pacientes con síntomas psicóticos (Albus et al 1996b; Green et al, 1994).

Algunos de estos hallazgos apuntan la posibilidad de modificar la visión Kraepeliniana de las psicosis como dos entidades o categorías diagnósticas separadas e independientes, y plantean un solapamiento o un continuum. Los dos polos de este continuum serían un subtipo de esquizofrenia con grave deterioro de las funciones cognitivas, y por otro, un subtipo de trastorno bipolar cuyos déficit, tanto neuropsicológicos como de adaptación social, serían mínimos. En medio se encontraría el trastorno esquizoafectivo, con una heterogeneidad clínica que hace difícil su estudio como entidad independiente (Maj et al, 1985; Taylor, 1992).

No obstante, las evidencias hasta ahora obtenidas distan mucho de ser definitivas porque son muy pocos los trabajos que han comparado los rendimientos neuropsicológicos entre los distintos grupos de pacientes psicóticos y por las propias limitaciones metodológicas (falta de especificidad, efecto de la atención, motivación y medicación sobre el funcionamiento neuropsicológico).

Los estudios de seguimiento de la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos encuentran una estabilidad temporal de estos déficit (Hyde et al, 1994) y su presencia desde el primer episodio (Rubin et al, 1995; Saykin et al, 1994). La relación entre el rendimiento neurocognitivo y los síntomas también es controvertida,

aunque los síntomas negativos y positivos parecen relacionarse con déficit cognitivos específicos (Elliot et al, 1995; Berman et al, 1997; Seidman et al, 1994; Stolar et al, 1994). Respecto a los pacientes bipolares los datos sobre estas relaciones son mínimos.

1.5. Déficit neurocognitivos en la esquizofrenia.

En el presente estudio se empleara preferentemente el término neurocognición en un intento de englobar los términos neuropsicología y cognición, los cuales se remontan a las dos corrientes que desde Kraepelin y Bleuler se han seguido en los estudios de este campo en la esquizofrenia. Así, por una parte, la neuropsicología clínica que intenta a través de distintas baterías de pruebas realizar un diagnóstico diferencial entre este trastorno y otras patologías. Por otra parte, la cognición, que se deriva de la psicología experimental, y que intenta caracterizar y comprender la naturaleza de los déficit cognitivos en los trastornos psicóticos (Green, 1998b).

La investigación acerca de la neurocognición en la esquizofrenia ha experimentado un gran desarrollo, especialmente en las últimas dos décadas. Como parte de este estudio se realizó una revisión exploratoria de la bibliografía en el Medline, cruzando los términos “schizophrenia” y “cognition” en los últimos 10 años, obteniéndose un total de 1466 trabajos, lo que da idea del volumen de información existente.

En líneas generales, las funciones cognitivas más ampliamente afectadas son la memoria (Mackay et al, 1996), la atención (Serenio et al, 1996) y las funciones ejecutivas (Albus et al, 1996; Jaquet; 1997; Saykin et al, 1994), sobre la base de un déficit general difuso. La función neurocognitiva que podemos considerar más preservada es el lenguaje, en su vertiente de comprensión y nombramiento.

La presencia de déficits cognitivos no está presente en la totalidad de los esquizofrénicos. Palmer et al (1997) demostraron que un 30% de los enfermos estudiados podrían considerarse como neuropsicológicamente normales, y un 11% no mostraban déficit en ninguna de las funciones cognitivas estudiadas. Los pacientes sin

estas alteraciones presentaban una sintomatología negativa menos grave, menos efectos extrapiramidales y tenían menos probabilidades de haber sido ingresados en el año precedente.

Los déficit antes mencionados son independientes de factores como el tratamiento, la hospitalización o la cronicidad, como han demostrado los estudios que han estudiado a esquizofrénicos durante el primer brote y libres de neurolépticos como el de Mohammed et al (1999) con una muestra numerosa de pacientes.

Estos déficit han sido detectados desde el inicio de la enfermedad e, incluso, desde los momentos previos a su comienzo. Jones et al (1994) demostraron en un estudio de cohortes la presencia de mayores dificultades en la adquisición de habilidades cognitivas en los niños que posteriormente desarrollarían la enfermedad, en concreto un retraso en la adquisición del habla. Y Byrne et al (1998) encontraron déficit en las funciones ejecutivas en hermanos sanos de esquizofrénicos en la edad adulta temprana.

La disfunción cognitiva, en lo referente al ajuste social, tiene más importancia pronóstica que la clínica, la cual tiene un peso relativamente bajo en la varianza de los resultados de los test neurocognitivos. Podemos afirmar que la resolución de un episodio agudo no se acompaña generalmente de una recuperación en el rendimiento neurocognitivo (Goldberg et al, 1995).

Los estudios longitudinales con más de 5 años de intervalo son escasos, pero las evidencias apuntan a que no existe un declive cognitivo al menos en los 5-10 años siguientes al diagnóstico de la enfermedad. El curso de estos déficit parece, por tanto, estable (Hyde et al, 1994). Recientes estudios, como el de Hoff et al (1999), con un seguimiento de 5 años, demostraron el mantenimiento de la alteración de la memoria espacial y de las funciones ejecutivas.

No parece existir tampoco un declive en el nivel de inteligencia con los años, como han demostrado Russell et al (1997), quienes no encontraron una disminución significativa en el CI en pacientes esquizofrénicos en valoraciones separadas 20 años. No es descartable, sin embargo, que exista un declive en ciertas funciones cognitivas,

como por ejemplo la memoria verbal.

Respecto a su origen, estos déficit parecen tener una base genética, ya que pueden observarse en los familiares con trastornos psiquiátricos no psicóticos e incluso en los familiares sanos de estos pacientes (Kremen et al, 1998).

Además, se revela de especial importancia la valoración de la afectación neurocognitiva dada la existencia de diversos estudios que han puesto en evidencia la asociación entre estos déficit y el pronóstico funcional de estos pacientes (Green et al, 2000b). Este mismo autor (Green, 1996) observó que la memoria verbal estaba asociada con todos los tipos de pronóstico funcional; que la atención sostenida lo estaba a la adquisición de habilidades y a la capacidad de solución de problemas sociales; y que las funciones ejecutivas lo estarían con el funcionamiento en la comunidad, pero no en la solución de problemas. Hay datos concluyentes que apuntan a que los déficit cognitivos son mejores predictores del pronóstico a largo plazo que los síntomas positivos (Breier, 1999).

A continuación repasaremos individualmente las funciones cognitivas involucradas.

1.5.1. Funciones cognitivas alteradas en la esquizofrenia.

1.5.1.1. Memoria.

Las alteraciones en la memoria han sido descritas muy frecuentemente en el contexto de los déficit encontrados en la esquizofrenia (Mckenna et al, 1990; Goldberg et al, 1993). Para Saykin et al (1991), los déficit en memoria y aprendizaje son los más selectivos sobre la base de un declive general de las funciones cognitivas.

Más específicamente, la memoria semántica, es decir, la que se refiere a información impersonal, y que incluye conocimientos acerca de palabras y sus significados, de objetos y sus interrelaciones, e información general acerca del mundo, ha demostrado estar alterada de forma evidente y desproporcionada en la esquizofrenia

(MacKay et al, 1996). Para Goldberg et al (1994), su substrato neuroanatómico correspondería a lesiones a nivel del hipocampo izquierdo. En contrapartida, la memoria episódica parece encontrarse relativamente preservada, es decir, la memoria para acontecimientos personales, especificada por sus características de tiempo y lugar. En este sentido, Duffy et al (1994), al comparar los rendimientos en ambos tipos de memoria en pacientes esquizofrénicos y en paciente afectos de enfermedad de Korsakoff, encontraron en la esquizofrenia un mejor rendimiento en la memoria episódica que en los segundos, pero un peor rendimiento en la memoria semántica, lo que apunta a una especificidad de este déficit en la esquizofrenia.

Otra forma de clasificar la memoria es la que hace referencia al tiempo en que la información debe ser retenida. Por una parte, la memoria inmediata, referida a la capacidad para mantener una cantidad limitada de información "on line" en un momento determinado. Es medida, por ejemplo, cuando se intenta repetir una serie de números (Digit Span). Podríamos considerarla como una parte de la memoria de trabajo, si bien esta última requiere la presencia de un proceso de manipulación de esta información, como la que se necesita en el Digit Span inverso. En este último test se requiere que se alteren el orden de los números que acaban de ser escuchados y podría encuadrarse igualmente dentro de las funciones ejecutivas (Morice et al, 1996). La memoria retardada, secundaria o reciente, se refiere a la capacidad de adquirir y almacenar información en un periodo de tiempo mas largo (normalmente algunos minutos). Se mide a través de pruebas que demandan al paciente recordar palabras o pasajes de textos. Se diferencia de la memoria remota en que usa periodos de tiempo inferiores a una hora, mientras que ésta se refiere normalmente al almacenamiento de información durante días o años (Green et al, 2000).

Otro de los intentos de caracterizar la función mnésica es la que distingue en primer lugar la llamada memoria explícita, que es la que se mide en pruebas en las que se le pide al paciente que recuerde material al cual ha sido expuesto con anterioridad; y en segundo lugar, la memoria implícita, que es valorada en pruebas en las que se demanda que reconozca un material al que no se le ha expuesto previamente. En lo que se refiere a la memoria explícita, se han descrito déficit en la esquizofrenia, con dificultades en el recuerdo libre y también en el que se ayuda al sujeto -"cued recall"- (Goldberg et al, 1989). Este déficit en la memoria explícita se debe a la incapacidad de

utilizar las estrategias efectivas de organización, como son la codificación, el almacenamiento y la recuperación. Brebion et al (1997) estudiaron estos tres mecanismos que facilitan el rendimiento en pruebas de memoria explícita para valorar en que medida cada uno de ellos es responsable del déficit en este tipo de memoria. Los resultados apuntaron a que la codificación es el mecanismo que se encontraría alterado, aunque esto, como se verá más adelante, es objeto de discusión. Autores como Schwartz et al (1992) han descrito una disociación cuando se miden los resultados en las pruebas en estos tipos de memoria, observando que la memoria implícita permanece relativamente preservada. Una explicación a este fenómeno se halla en que la memoria de recuerdo (explícito) estaría mediada por los sistemas de memoria episódico o declarativo, los cuales son accesibles directamente a la conciencia y se relacionan con episodios concretos en espacio y tiempo. Este tipo de memoria dependería de la integridad de estructuras del lóbulo temporal medial. Por otra parte, la memoria implícita o de reconocimiento, que no estaría accesible a la conciencia en un momento dado, parece tener un substrato neuroanatómico distinto (Schwartz et al, 1992).

En un reciente metanálisis (Aleman et al, 1999) en el que se analizaron los resultados de 70 estudios que valoraron la presencia de déficits mnésicos en la esquizofrenia, se llegó a la conclusión de que los esquizofrénicos obtienen resultados de más de una desviación estándar por debajo de los controles normales en memoria de recuerdo. Dentro del grupo de esquizofrénicos no observaron diferencias entre los déficit de memoria verbal y no verbal (visual), y concluyeron que el patrón de afectación de la memoria es global, y es poco probable, dada su magnitud, que sea secundaria a un déficit atencional.

La memoria, no obstante, es una de las funciones cognitivas más complejas y cuyo funcionamiento correcto depende de la integridad de diversas estructuras. Es por ello esperable que se vea alterada en diferentes patologías cerebrales que afecten por ejemplo al lóbulo frontal, donde reside la capacidad para recuperar la información almacenada, o bien al lóbulo temporal e hipocampo, donde residirían la capacidad de codificación y consolidación del material aprendido.

La afectación de la memoria en la esquizofrenia parece ser independiente tanto de la medicación, del estado del paciente, de lo agudo de la psicopatología, de la edad y

de los síntomas positivos (Aleman et al, 1999). Tan sólo los síntomas negativos pueden de alguna forma influir en estos déficits, aunque débilmente.

1.5.1.2. Atención.

Kraepelin consideró las dificultades en la atención en los pacientes esquizofrénicos como una de las claves en la psicopatología de la enfermedad. En las primeras descripciones de la esquizofrenia llamaba ya la atención de los investigadores la incapacidad para filtrar y desechar los estímulos irrelevantes del ambiente externo. Últimamente se ha puesto el énfasis en la importancia de este déficit en el origen de los delirios y las alucinaciones, los cuales traducirían un fallo en la selección de las cogniciones y emociones relevantes de las irrelevantes (Maruff et al, 1999).

Esta función cognitiva, ya de por sí difícil de conceptualizar, influye cuando está alterada en muchas otras, y habitualmente, cuando aparecen déficit en la atención, suelen evidenciarse también en las funciones ejecutivas. Para Maruff et al (1999), es posible que la atención sea la función más severamente afectada en la esquizofrenia.

Los pacientes esquizofrénicos tienen dificultades en la realización de pruebas que requieren una atención sostenida para detectar estímulos pertinentes que aparecen de forma infrecuente y no responder a estímulos no pertinentes o "ruido" durante un periodo de tiempo (Chen, 1988). Esta función cognitiva, también llamada vigilancia, es medida por pruebas como el Continuous Performance Test o el Stroop Test. Estudios sugieren que los déficit en la atención sostenida permanecen estables a pesar de la resolución de la sintomatología positiva y negativa, lo que apunta a la posibilidad de que este déficit sea un marcador de rasgo de la esquizofrenia (Maruff et al, 1999).

La mayoría de estudios van en la línea que afirma que las alteraciones en la atención visual parecen asociarse a la presencia de síntomas negativos (Strauss, 1993), y estos déficit se encuentran tanto en esquizofrénicos deficitarios y no deficitarios (Buchanan, 1997).

1.5.1.3. Funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas, es decir, la capacidad para planificar y emplear recursos para realizar una tarea concreta, pueden ser medidas por distintas pruebas como la ya citada Wisconsin Card Sorting Test, ampliamente utilizada y sensible a la disfunción del lóbulo prefrontal dorsolateral (Weinberger et al, 1986; Lezak, 1995). Un pobre rendimiento en esta prueba se consideró tradicionalmente un hallazgo muy específico de la esquizofrenia (Goldberg et al, 1993), y traduciría una falta de flexibilidad cognitiva. Estudios de neuroimagen corroboraron esta hipótesis y observaron que la activación de esta área cerebral es necesaria para la planificación de actividades (Andreasen et al, 1992).

Esta alteración también ha sido descrito en otras poblaciones psiquiátricas (Morice, 1990; Selva et al, 1999). Dentro de las funciones ejecutivas, Liddle (2000) distingue dos tipos que estarían alterados en la esquizofrenia. En primer lugar, la dificultad para planificar e iniciar una actividad, que se mediría por pruebas que requieren la producción de palabras (p. ej. FAS) y que representaría en parte a la pobreza psicomotora o sintomatología negativa. En segundo lugar, describió la alteración en la capacidad de seleccionar una actividad, medidas por pruebas como el Stroop, y que se relacionaría con la dimensión desorganizada en la esquizofrenia.

Otros pruebas encaminadas a evaluar los rendimientos en las funciones ejecutivas son la Torre de Londres, que mide más específicamente la memoria de trabajo visual o flexibilidad espacial, y el Sentence Span, que evaluaría la memoria de trabajo verbal (Morice, 1996).

1.5.1.4. Fluidez verbal.

Otro de los grupos de pruebas encaminados también a valorar el daño a nivel de lóbulos frontales son los tests de fluidez verbal. Estos tests invitan al paciente a generar palabras que empiecen por una determinada letra, o bien palabras que correspondan a una categoría concreta (animales, plantas...). Diversos estudios

demonstraron la afectación en la capacidad de generar categorías de palabras en la esquizofrenia (Joyce et al 1996; Gruzelier et al, 1998); y autores como Crawford et al (1993) encontraron que los rendimientos en el ámbito de fluidez verbal eran inferiores en los esquizofrénicos a lo que era esperable por el declive intelectual general. Es de destacar, como más adelante se comentará, que la fluidez verbal es la función cognitiva mas frecuentemente asociada a la sintomatología negativa. Además, estudios recientes (Chen et al, 2000) han puesto en evidencia que las alteraciones en la fluidez verbal pueden comportarse como un marcador de rasgo de la enfermedad y un indicador de riesgo para padecerla. Estos resultados no se apreciaron en otras funciones cognitivas como la memoria o funciones ejecutivas que parecen comportarse más como factores de estado en la esquizofrenia.

1.5.1.5. Otros déficit.

Hay estudios que pusieron en evidencia declives en el coeficiente intelectual general durante el curso de la esquizofrenia (Hoff et al, 1992), y es casi cierto que los esquizofrénicos tienden a puntuar por debajo de lo normal en casi todas las pruebas. Si este declive coincide en su inicio con la aparición de los síntomas no está del todo claro, pero sí parece que este deterioro es bastante rápido, alcanzando un máximo durante los primeros 5 años de la enfermedad (Frith et al, 1991). No obstante, las alteraciones en la percepción visual y en la función del lenguaje para algunos autores (Shallice et al, 1991) no irían mas allá de lo esperable por el declive general de las funciones cognitivas propias de la edad.

1.5.2. Hipótesis que relacionan las alteraciones neurocognitivas en la esquizofrenia con determinadas áreas y circuitos cerebrales.

Los anteriores datos apuntan a la existencia de un daño cerebral en la esquizofrenia, probablemente de tipo funcional, viéndose involucrados diversos sistemas y vías cerebrales. Toda esta gran cantidad de información recopilada en las últimas décadas ha servido para el desarrollo de una serie de teorías que, aunque no todas son excluyentes entre sí, y algunas pueden complementarse, intentan cada una

explicar la fisiopatología de este trastorno.

Siguiendo a Andreasen (1997), los modelos explicativos de la esquizofrenia dentro del contexto de la neurociencia cognitiva se caracterizan básicamente en que: a) permiten una teoría general de la enfermedad que es coherente con los conocimientos actuales sobre la clínica obtenidos de la observación de los signos y síntomas, la respuesta al tratamiento, el curso de la enfermedad y los estudios familiares; b) pueden ser puestos a prueba, para refutarlos o replicarlos, en seres humanos con diferentes técnicas generalmente de imagen o cartografía cerebral, y c) pueden también ser modelados y testados en animales, ya que los modelos animales ofrecen la posibilidad de experimentar nuevos tratamientos e identificar los mecanismos moleculares subyacentes. Se expondrán a continuación algunos de los modelos que relacionan la enfermedad con la alteración de determinadas áreas y circuitos cerebrales.

1.5.2.1. La esquizofrenia como un trastorno de la conectividad funcional.

Frith y su grupo (1992) agruparon los síntomas de la enfermedad en tres dimensiones: trastornos de la acción voluntaria (alogia, abulia), trastornos en el autocontrol (alucinaciones auditivas en segunda persona, delirios de control) y trastornos en el control de las intenciones de los demás (delirios persecutorios, trastornos formales del pensamiento, alucinaciones en tercera persona). Estas dimensiones sintomáticas serían el resultado de la afectación de un mecanismo cognitivo básico: la capacidad de tener conciencia de uno mismo y de los demás (autoconciencia). Esta afectación impide a su vez la capacidad de realizar metarrepresentaciones, es decir, conceptos o imágenes que son representaciones de distintos estados mentales.

Básicamente estudiaron la neuroanatomía funcional de la fluidez verbal y del movimiento de los dedos mediante tomografía de emisión de positrones (PET). Los pacientes esquizofrénicos con un trastorno de la acción voluntaria presentaron una disminución relativa del flujo sanguíneo a nivel frontal y una hiperfunción temporal. Es un ejemplo de lo que denomina “disconnectivity” o alteración en el patrón normal de activación entre distintas regiones cerebrales. Los pacientes esquizofrénicos con

alucinaciones demostraron una disminución del flujo en algunas áreas cerebrales relacionadas con el lenguaje (gyrus temporal medio del hemisferio izquierdo y área motora suplementaria) así como un aumento del flujo sanguíneo en estructuras subcorticales (tálamo y estriado) y límbicas o paralímbicas (córtex cingular anterior y gyrus parahipocampal). Recientemente este grupo ha publicado su último trabajo con 10 pacientes y 10 familiares no afectados fenotípicamente pero transmisores obligados de la predisposición a la enfermedad (“obligate carriers”) en el que encuentran un patrón anormal de conectividad entre el CPFDL izquierdo y el córtex cingular anterior, lo que sugiere que este patrón alterado de conectividad sea un marcador de rasgo de la enfermedad (Spence et al, 2000).

1.5.2.2. La esquizofrenia como una alteración de la memoria de trabajo.

Goldman-Rakic et al (1995) consideran que los pacientes esquizofrénicos son incapaces de dirigir su conducta por las representaciones mentales del mundo exterior, lo que ocasiona una supeditación a los estímulos inmediatos. Para esta autora existiría un fallo básico de la memoria de trabajo (“working memory”). Como anteriormente se apuntó, la memoria de trabajo es un concepto que hace referencia a la capacidad para mantener una representación “online” y poder realizar otras funciones cognitivas sirviéndose de la representación. La memoria de trabajo nos permite responder con flexibilidad a las demandas internas y externas, formular y cambiar planes y, en definitiva, llevar a cabo nuestra conducta sobre ideas y pensamientos interiorizados antes que estar dirigidos por estímulos externos. Un defecto en esta capacidad daría lugar a los síntomas. Por ejemplo, la incapacidad para formular o mantener un plan en el ámbito de la conducta provocaría los síntomas negativos de la enfermedad.

Este modelo es capaz de explicar los errores de perseveración de los esquizofrénicos cuando realizan el WCST y la disminución del flujo sanguíneo en el córtex prefrontal. También se apoya en estudios cognitivos y de experimentación de sustancias (específicamente agonistas selectivos de los receptores D1) en primates no humanos y otros animales, pacientes con lesiones cerebrales y, fundamentalmente, la demostración mediante técnicas histopatológicas y de neuroimagen de una disminución de los elementos neuríticos (dendritas y sinapsis) antes que la pérdida de la soma

neuronal o glial en los pacientes esquizofrénicos. Como puede apreciarse, dicho modelo confiere un mayor protagonismo a la afectación de la región prefrontal que se encuentra conectada con el córtex parietal posterior, el lóbulo temporal inferior y con el tálamo y estriado a nivel subcortical.

A partir de este modelo se han desarrollado otras propuestas como la de McGlashan y Hoffman (2000), quienes formularon un modelo fisiopatológico en el que se refieren a la esquizofrenia como un trastorno del desarrollo por reducción de la conectividad sináptica de manera que se produciría una reducción de las conexiones sinápticas por un fallo en la sinaptogénesis durante la gestación e infancia y/o por una pérdida excesiva de las sinapsis durante el proceso de remodelación/poda sináptica en la adolescencia.

1.5.2.3. La esquizofrenia como un fallo en los procesos de atención e información.

Braff et al (1993) sostienen que en la esquizofrenia se produce un déficit básico en el procesamiento de la información y atención. Los pacientes son incapaces de procesar todos los estímulos que le llegan, lo que origina interpretaciones incorrectas (delirios), confundir estímulos internos con externos (alucinaciones) o descuido, abandono de uno mismo (síntomas negativos).

Este modelo surge inicialmente de la aplicación de las técnicas electrofisiológicas que registraban la eficacia del filtro sensoriomotor, y específicamente del reflejo de alarma a través del paradigma IPP (inhibición del prepulso). En sujetos normales, se produce una disminución importante en la amplitud del reflejo de alarma (IPP) cuando el pulso o estímulo intenso que provoca la respuesta refleja de alarma está precedido por un estímulo o prepulso de menor intensidad. En la esquizofrenia se observa un defecto en la capacidad de inhibición del prepulso, lo cual es compatible con el modelo de Braff. Además, esta alteración del IPP se normalizaría parcialmente por los neurolépticos clásicos y casi totalmente por los antipsicóticos atípicos. Este aspecto resulta muy atractivo porque este modelo serviría para demostrar la eficacia farmacológica de los nuevos antipsicóticos. El grupo de Braff ha propuesto un circuito

córtico-estriatal-pálido-talámico capaz de modular el reflejo de alarma y el filtro sensoriomotor.

Recientemente, el grupo de investigación de Sharma (Kumari et al, 2000) observó que los esquizofrénicos con un comienzo más precoz de la enfermedad presentaron una reducción del IPP mientras que los pacientes con un comienzo más tardío no demostraron dicho defecto. Este hallazgo es interpretado por los autores como una demostración de la importancia del filtro sensoriomotor en las formas de la enfermedad relacionadas con una alteración del neurodesarrollo.

1.5.2.4. La esquizofrenia como una disimetría cognitiva.

Andreasen et al (1999) inicialmente combinaron la neuroimagen estructural y funcional para localizar los síntomas de la esquizofrenia en el cerebro. Esta estrategia les permitió relacionar los síntomas negativos con el córtex prefrontal y las alucinaciones con el gyrus temporal superior. Posteriormente, reorientaron su estrategia investigadora a la neuroanatomía funcional (PET, RM-f) de los procesos cognitivos (recuerdo de narraciones, etc.), y les llevó a proponer un modelo unitario de la esquizofrenia. Se trataría de un “misconnection syndrome” por la afectación del circuito CCTCC que conecta las regiones corticales y el cerebelo. La afectación de este circuito provocaría fallos en la coordinación entre la actividad motora y mental (sincronía es el proceso normal). Este fallo es denominado disimetría cognitiva, y sería una alteración fundamental en la esquizofrenia consistente en la pérdida de la fluidez o de la coordinación de secuencias de pensamiento y acciones. Este defecto afectaría a cualquier función cognitiva.

1.5.2.5. La esquizofrenia como una alteración de la lateralización cerebral.

Crow (2000), a lo largo de casi dos décadas, ha defendido que la esquizofrenia es el resultado de un fracaso de los mecanismos de lateralización cerebral. Considera que la especialización hemisférica, la asimetría cerebral, es la característica básica que

nos distingue del resto de los primates y ha permitido la aparición del lenguaje y de la dominancia manual.

El desarrollo y la verificación/falsación del modelo se fundamenta especialmente en estudios neuropatológicos (diferentes alteraciones histopatológicas en el hipocampo y el gyrus parahipocampal del hemisferio izquierdo), estudios genéticos y epigenéticos (hasta ahora no se han localizado genes específicos que relacionen la esquizofrenia y las asimetrías) y estudios de asimetrías motoras (por ejemplo, han encontrado que los niños de 7 y 11 años que presentaban un retraso en las habilidades verbales y rendimientos motores idénticos en cada mano, es decir, una disminución de las asimetrías motoras o lateralización cero, posteriormente en la edad adulta tenían un riesgo mayor de ser esquizofrénicos).

Esta fuera de los objetivos de este estudio exponer los hallazgos que apoyan o contradicen la hipótesis de la asimetría cerebral en la esquizofrenia y en las psicosis. Aunque, curiosamente, uno de los grupos de investigación más críticos con las propuestas de Crow ha medido la anchura del córtex cerebral con resonancia magnética estructural en pacientes esquizofrénicos y en sus familiares “obligate carriers”, y han encontrando una ausencia del patrón normal de asimetría en el córtex prefrontal, sensoriomotor y occipitoparietal (Sharma et al, 1999). En otro estudio, el mismo grupo encuentra un aumento de los ambidiestros en los esquizofrénicos y sus familiares de primer grado (Orr et al., 1999). Estos hallazgos sugieren que la disminución de los patrones normales de asimetría cerebral (neuroanatómicas, funcionales) pueden ser un marcador genético en las familias con pacientes esquizofrénicos

Tabla 1. Déficit cognitivos en la esquizofrenia, sus correlatos clínicos y los posibles circuitos cerebrales implicados (modificado de Kuperberg & Heckers, 2000)

Déficit cognitivos	Correlatos clínicos	Circuitos Cerebrales
Memoria de trabajo Memoria episódica		CPFDL
Aprendizaje verbal		Tálamo Estriado CCTCC
Memoria semántica	Trastornos del pensamiento	CPFDL, hipocampo, Cortez cingular anterior, Circuito fronto-temporo-parietal.
Percepción de palabras	Alucinaciones auditivas	

1.5.3. Déficit neurocognitivos y su relación con la clínica en la esquizofrenia.

Han existido diversos intentos de relacionar los déficit cognitivos con grupos de síntomas:

Utilizando un modelo bidimensional, Crow (1985) intentó caracterizar la sintomatología de la enfermedad en dos *clusters* de síntomas (positivos y negativos). Nelson et al (1990) demostraron que los pacientes con síntomas negativos mostraban niveles de inteligencia menores que los pacientes con sintomatología positiva. Otros autores, sin embargo, no han encontrado una mayor afectación cognitiva en esquizofrénicos con predominancia de síntomas negativos durante el primer episodio (Binder, 1997).

Berman et al (1997) observaron que ambos grupos de síntomas se asociaban a déficit cognitivos distintos. La sintomatología negativa estaba asociada a un

rendimiento deficitario en pruebas sensibles a la disfunción del lóbulo frontal como el WCST, pruebas de fluidez verbal y Trail Making A. Por contra, los síntomas positivos correlacionaban con puntuaciones bajas en el Digit Span, lo que indicaría alteraciones subyacentes en procesos de atención en los que estarían involucradas redes neuronales amplias.

Esta asociación entre clínica negativa y pobres rendimientos en fluidez verbal es quizás la más frecuentemente descrita (Addington et al, 1991; Stolar et al, 1994; Chen et al 1996), aunque otros autores como Morrison-Stewart et al (1992) no llegaron a encontrar esta asociación. Las correlaciones de estos síntomas negativos con otros tests como el WCST son más inconsistentes, probablemente por los tamaños de muestra pequeños.

En lo referente a los síntomas positivos, Berman et al (1997) llegaron a la conclusión que éstos estarían asociados a déficit de atención en los que se ponen a prueba tareas auditivas como el Digit Span, pero no encontraron correlaciones con otras pruebas que requieran atención visual como el Digit Symbol. No obstante, las correlaciones entre síntomas positivos y déficit neurocognitivos concretos son más inconsistentes en la literatura.

Esta visión bidimensional de los síntomas en la esquizofrenia, aunque se ha revelado incompleta, tiene su valor al describir dos grupos de síntomas que pueden comportarse como dimensiones independientes, al menos por los datos obtenidos de los estudios neuropsicológicos.

Una aproximación clínica tridimensional fue propuesta por Liddle (1987), quien describió tres conjuntos de alteraciones neurocognitivas y los relacionó con grupos de síntomas o dimensiones clínicas. En un primer lugar, afirmó que la pobreza psicomotora estaría correlacionada con las alteraciones en las pruebas que valoran la función del lóbulo frontal dorsolateral. A la desorganización (alteraciones del pensamiento, afecto inapropiado y pobreza del contenido del discurso) la relacionó con bajos rendimientos en las pruebas sensibles a la disfunción de la actividad orbitofrontal basal. Por último la distorsión de la realidad (delirios y alucinaciones) estaría relacionada con las pruebas que miden la actividad a nivel temporal medial. Esta atractiva hipótesis intentó ser

corroborada por autores posteriores como Norman et al (1997), que sólo encontraron una confirmación para la tercera de las afirmaciones señaladas: la distorsión de la realidad mostraba una relación específica con la memoria verbal, lo que implica una alteración a nivel temporal izquierdo.

Otro abordaje es el que utilizó los síntomas depresivos como una dimensión independiente. A favor de esta hipótesis se encuentran los trabajos que observaron correlaciones entre los síntomas depresivos y déficit en la memoria en la esquizofrenia (Brebion, 1997b), si bien esta asociación también podría extenderse a otros diagnósticos psiquiátricos. Este autor llegó a afirmar que las asociaciones entre alteraciones neurocognitivas concretas y síntomas negativos serían debidas a que no se ha tenido en cuenta la dimensión depresiva en los estudios por la dificultad de la separación de ambas.

1.6. Déficit neurocognitivos en las psicosis afectivas.

1.6.1. Trastorno bipolar.

A pesar de que los pacientes bipolares presentan un mejor pronóstico que los esquizofrénicos, no es menos cierto que un subgrupo de los primeros es incapaces de mantener un empleo, llevar una vida independiente o cubrir sus necesidades básicas (Vocisano et al 1996; Altshuler, 1993; Johnston et al, 1985). El trastorno bipolar no es una enfermedad benigna, y algunos factores como el inicio precoz y la presencia de síntomas maníacos, mixtos o disfóricos se asocian a un subgrupo de enfermos de mal pronóstico (Atre-Vayda et al, 1998). Este subgrupo parece compartir ciertas características como la pobre adherencia al tratamiento y un número elevado de recaídas y hospitalizaciones.

Como parte de esta tesis se realizó una revisión de la literatura existente en el Medline cruzando los términos “bipolar disorder” y “cognition” en los últimos 10 años, obteniéndose un total de 140 artículos. Llama la atención este número, muy inferior si lo comparamos a los trabajos existentes acerca de la neurocognición en la esquizofrenia.

Tras esta revisión se observó como algunos estudios centrados en estos pacientes demostraron claramente la presencia de diversos déficit neurocognitivos: memoria y aprendizaje verbal (Gruzelier et al, 1988), razonamiento abstracto (Silverstein et al 1997), funciones ejecutivas (Ferrier et al, 1999). Otras, por el contrario, como las habilidades del lenguaje y praxis así como la actividad motora parecían estar preservadas.

La memoria es una de las funciones cognitivas más ampliamente estudiadas en el trastorno bipolar. Hasta tal punto parece este déficit importante que autores como Bornstein et al (1991) llegaron a afirmar que la disfunción de la memoria estaría correlacionada positivamente con la severidad del trastorno afectivo. Igualmente Goldberg et al (1993) sugirieron que los déficit de memoria correlacionarían con la duración de la enfermedad en los trastornos afectivos. Ferrier et al (1999) encontraron alteraciones en el ámbito de la memoria de trabajo en bipolares eutímicos, así como en el procesamiento visuomotor, pero no observaron diferencias entre los bipolares con buen y mal pronóstico en la batería neuropsicológica empleada. Estos autores llegaron a la conclusión de que estos déficit existirían en los bipolares de forma independiente a la presencia o no de síntomas depresivos.

Recientemente, Van Gorp y colegas (1999) describieron una afectación en los bipolares eutímicos en la memoria declarativa, es decir, la que es valorada cuando se le pide al enfermo que recuerde una serie de palabras o frases. Su substrato anatómico correspondería a estructuras corticales (lóbulo temporal e hipocampo). No encontraron, sin embargo, afectación en la memoria procesal, es decir, en la que intervienen tareas motoras, como por ejemplo la escritura en espejo, cuyo substrato se encuentra en estructuras subcorticales, en concreto los ganglios basales. Esta disociación de los resultados cuando se comparan pacientes bipolares estabilizados con controles sanos es importante, ya que demuestra la existencia de una afectación neurocognitiva concreta, independiente de la clínica, del efecto del alcohol, y que no sería debida a un daño cerebral difuso.

En lo concerniente a la memoria visual, parece estar preservada, lo que es explicado en parte por algunos estudios que sugieren la existencia de una base neuroanatómica distinta de la de la memoria verbal (Silver et al, 1995).

Una explicación al hecho de esta frecuente afectación de la memoria en el trastorno bipolar se puede encontrar en que memoria y humor comparten parcialmente el mismo substrato anatómico a nivel de estructuras temporolímbicas. No obstante, el mecanismo de producción de esta lesión a nivel de estructuras temporales no está claro, planteándose algunas hipótesis. Para algunos autores (Altshuler, 1993; Van Gorp et al, 1999), los niveles altos de cortisol en plasma de forma continuada durante las fases de manía y depresión producirían daños permanentes en el hipocampo que no se corrigen con la resolución de la clínica. Otros autores propusieron un modelo de sensibilización (Post et al, 1984) por el que cada episodio de manía o depresión actuaría como un estímulo para nuevos episodios, que sucesivamente serían más graves. Dado que como hemos dicho la memoria (verbal) tiene su base en estas estructuras temporolímbicas, explicaría la cronicidad de este déficit y su eventual agravamiento con el tiempo.

Parece lógico suponer que estos déficit neurocognitivos estén en la base del pobre ajuste social de una parte de estos enfermos. No obstante, cuando se revisa la literatura, los datos concernientes a los trastornos bipolares son mucho más escasos y de más difícil interpretación que en la esquizofrenia debido a una serie de dificultades metodológicas (Martínez Arán et al, 1998), y en especial a la heterogeneidad de las muestras empleadas. Un alto porcentaje de estudios incluye en la misma muestra de bipolares a pacientes en estados clínicos diversos: maníacos, depresivos y eutímicos, lo que hace difícil la valoración de los resultados. En este sentido, es importante el control de la clínica ya que, para algunos autores (Goldberg et al, 1993), los síntomas son responsables de al menos un 15-30% de la varianza de las variables neurocognitivas en este trastorno.

El momento de aparición de estos déficit es otra de las cuestiones a debate. Su presencia antes incluso del debut de la enfermedad es un hecho controvertido. Estudios recientes en gemelos discordantes para el trastorno bipolar (Gourovitch et al, 1999) encontraron que los gemelos enfermos presentaban déficit en la memoria reciente, aprendizaje verbal y en el procesamiento visual selectivo cuando se les comparaba con sus hermanos gemelos sanos. Incluso los hermanos sanos de estos gemelos enfermos mostraban alteraciones en el ámbito de la memoria cuando se les comparaba con parejas de gemelos sanos que actuaban como controles. Este hecho es importante ya que sugiere

la existencia de un componente genético en la enfermedad. No obstante, otros trabajos que compararon familiares sanos de esquizofrénicos con familiares sanos de pacientes con trastorno bipolar (Kremen et al, 1998) encontraron déficit en los primeros pero no en los segundos, apuntando hacia la existencia de un componente genético en los déficit neuropsicológicos en la esquizofrenia pero no en el trastorno bipolar.

Respecto a la estabilidad de estos déficit, algunos estudios de neuroimagen y neurofisiológicos apoyan la teoría por la cual la disfunción cognitiva en el trastorno bipolar aparece más tardíamente que en la esquizofrenia y no es tan evidente en el debut de la enfermedad. En este sentido, Salisbury et al (1998) demostraron una mayor disminución de la amplitud de la P300 en la región temporal izquierda en esquizofrénicos que en bipolares, cuando a ambos grupos de pacientes se les evaluaba en el primer episodio.

Otra de las nociones clásicas apunta a que la existencia de estos déficit en el trastorno bipolar sería sólo observable en los episodios de manía o depresión, y en esta última quizá sólo cuando predominan los signos vegetativos (Palmer et al, 1996). Estos déficit remitirían de forma paralela a la clínica. Pocos estudios han valorado la presencia de déficit cognitivos en el trastorno bipolar durante la fase de eutimia, pero sin embargo, los que lo han hecho, sí los han encontrado (Atre-Vayda, 1998; Ferrier et al, 1999; Sapin et al, 1987; Mackay et al, 1995; Tham et al, 1997). Durante las fases de eutimia, van Gorp et al (1998) compararon a un grupo de bipolares sin historia de abuso de alcohol con otro de bipolares con historia de abuso y con un grupo control sano. Encontraron un perfil de afectación en estos bipolares estables clínicamente, con pobres rendimientos de manera significativa en memoria verbal (ambos grupos de pacientes bipolares) y funciones ejecutivas frontales (sólo en el grupo con historia de abuso de alcohol). No encontraron afectación en otras como la función visuoespacial y la velocidad psicomotora. Llama la atención que en este estudio los pobres rendimientos en las funciones ejecutivas estaban relacionadas con el número de las fases de manía y el número de meses de manía.

1.6.2. Trastorno esquizoafectivo.

En lo que respecta al trastorno esquizoafectivo, los estudios acerca del funcionamiento cognitivo de estos pacientes son escasos. Tras una revisión de la literatura en los últimos 10 años, cruzando los términos “squizoffective disorder” y “cognition”, sólo aparecieron 33 artículos, lo que contrasta con la gran cantidad de información existente en la esquizofrenia.

Los trabajos comparativos con otras entidades diagnósticas son muy pocos, ya que muchos autores incluyen a estos pacientes dentro de la muestra de esquizofrénicos. No obstante, estudios de este tipo podrían aportar información sobre la validez diagnóstica de este trastorno, todavía debatida, y que muchos consideran un subtipo de esquizofrenia con menos sintomatología negativa y más síntomas afectivos. En un reciente e interesante estudio, Evans et al (1999) compararon a un grupo de esquizofrénicos con otro de esquizoafectivos y otro de afectivos (uni y bipolares sin síntomas psicóticos), en una amplia batería neuropsicológica. Llegaron a la conclusión de que esquizofrénicos y esquizoafectivos tenían rendimientos similares, y significativamente más pobres que el grupo de uni y bipolares. Es muy difícil encontrar en la literatura estudios que demuestren un perfil de afectación diferente en el trastorno esquizoafectivo que en la esquizofrenia. En este sentido, Beatty et al (1993), compararon un grupo de pacientes esquizofrénicos con otro de esquizoafectivos en una batería sensible a la disfunción del lóbulo prefrontal y que incluía tareas de memoria/aprendizaje. Ambos grupos obtuvieron resultados idénticos, con excepción de una mayor aceleración en el olvido del material aprendido en el esquizofrénico. Manschreck et al (1997) no observaron ninguna diferencia entre esquizofrénicos y esquizoafectivos en una prueba de memoria contextual, función donde se ha demostrado una clara afectación en la esquizofrenia. Ambos grupos tenían claramente más dificultades que un grupo de depresivos y un grupo control sano.

1.6.3. Depresión unipolar con síntomas psicóticos.

Tras la revisión bibliográfica, sólo aparecieron 12 trabajos que hubieran estudiado de una forma más o menos específica la neurocognición en la depresión con

síntomas psicóticos. No obstante, hay datos suficientes que apoyan la importancia de la sintomatología psicótica como predictora de la presencia de alteraciones en la neurocognición en los trastornos afectivos. Basso et al (1999), comparando pacientes depresivos con y sin síntomas psicóticos, encontraron en los primeros un peor rendimiento global en tareas de atención, fluidez verbal, percepción visuoespacial y aprendizaje verbal y no verbal. Los pacientes depresivos sin síntomas psicóticos obtuvieron resultados dentro de la normalidad, mientras que los depresivos psicóticos tendían a obtener resultados por debajo de la media. Hallazgos similares fueron encontrados por otros autores (Nelson et al, 1998), y han sido apoyados por estudios de neuroimagen que demostraron una mayor atrofia cortical y dilatación ventricular en la depresión con síntomas psicóticos (Schlegel et al, 1989). Jeste et al (1996) demostraron incluso que los rendimientos en pruebas de memoria, atención, habilidades motoras y velocidad psicomotora eran idénticos en un grupo de depresivos con síntomas psicóticos que en un grupo de esquizofrénicos, si bien todos ellos mayores de 45 años, y ambos grupos con rendimientos más pobres que un grupo de depresivos sin síntomas psicóticos. Estos autores lanzaron la hipótesis por la cual la depresión psicótica sería una entidad independiente de la depresión sin síntomas psicóticos. Afirmaron que los déficit neurocognitivos en la depresión psicótica se comportarían como un fenómeno de rasgo, y no serían estrictamente secundarios a los síntomas psicóticos, permaneciendo estos déficit tras su resolución.

Estos hallazgos son datos adicionales que apoyan la teoría que sostiene la inespecificidad de los déficit neurocognitivos en la esquizofrenia. Esta asociación entre psicosis como fenómeno de rasgo y alteraciones en el rendimiento neuropsicológico se encuentra en la base de una de las hipótesis del presente trabajo, cuya verificación se realizará con dos muestras de pacientes bipolares con y sin historia de síntomas psicóticos.

1.7. Estudios comparativos de rendimientos neuropsicológicos entre los distintos tipos de psicosis.

De la revisión bibliográfica realizada, se seleccionaron los trabajos que

compararon a los distintos tipos de psicosis (principalmente esquizofrenia y trastorno bipolar), desde el punto de vista neuropsicológico. Para ello, como se apuntó con anterioridad, se realizó una búsqueda en el Medline cruzando las palabras claves cognición-trastorno bipolar, y cognición-trastorno esquizoafectivo, en los últimos diez años. De los 140 y 33 artículos revisados respectivamente en cada búsqueda, se seleccionaron 17 estudios que cumplían la condición de comparar a muestras de pacientes diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y/o trastorno bipolar. Como puede verse en la Tabla 2 y 3, la mayoría de los estudios seleccionados utilizaron muestras de pacientes bipolares, aunque en dos de ellos no se especificaba el tipo de patología afectiva (Zihl et al, 1998; Metz et al, 1993). Cuatro de los trabajos incluían muestras de pacientes esquizoafectivos (Evans et al, 1999; Beatty 1993; Manschreck et al, 1997; Mitrushina et al, 1996). También se incluyó un trabajo propio recientemente publicado (Selva et al, 1999).

A través de esta revisión se intentó responder a las siguientes cuestiones:

- ¿los déficit neuropsicológicos detectados en la esquizofrenia aparecen en el trastorno bipolar y esquizoafectivo? ¿sólo una parte? ¿con el mismo nivel de gravedad?

Tabla 2. Estudios que encuentran peores rendimientos neurocognitivos en esquizofrenia que en psicosis afectivas.

Estudio	Muestra	Bateria neuropsicológica	Resultados
Goldberg et al, 1993	7 esquizofrénicos, 29 unipolares 16 bipolares (10 maníacos y 6 depresivos)	WCST, Test categorías (fluidez verbal) TMT Test memoria Wechsler	Esquizofrénicos rendían peor que lo dos grupos de afectivos en velocidad psicomotora, atención, memoria y resolución de problemas.
Metz et al, 1994	28 esquizofrénicos. 17 afectivos (no específica tipos), 5 esquizoaffectivos	WCST	Peor rendimiento en esquizofrénicos tanto en categorías como en errores de perseveración. No diferencias entre esquizofrénicos y esquizoaffectivos.
Mitrushina, et al, 1996	21 esquizofrénicos. 17 maníacos 18 esquizoaffectivos. 25 depresivos 22 esquizofreniformes	NCSE (bateria neuropsicológica abreviada que mide diversas funciones cognitivas, poco sensible)	Esquizofrénicos, maníacos y esquizoaffectivos mostraron déficit en memoria. Esquizofrénicos y esquizoaffectivos también en razonamiento abstracto (funciones ejecutivas)
Souza et al, 1995	26 esquizofrénicos. 19 bipolares (3maníacos,6 depresivos,10 eutímicos) grupo control	Fluidez verbal (FAS, Categorías) Recuerdo verbal. Copia de dibujos Wechler (semejanzas, Digit Span, Digit symbol.)	Esquizofrénicos obtenían peores resultados que bipolares en fluidez verbal
Addington et al, 1998	40 esquizofrénicos 40 bipolares estables grupo control	Tareas de reconocimiento de emociones faciales CPT (atención visual sostenida) Figura Rey (memoria visual)	Esquizofrénico. rendían peor que bipolares en reconocimiento facial, y éstos peor que control Bipolares rendían pobremente en memoria visual, al nivel de de esquizofrénicos. En pruebas atencionales los bipolares no diferían de controles
Hawkins et al, 1997	46esquizofrénicos 22 bipolares grupo control	TMT Digit Symbol DigitSpan FAS, BNT	Bipolares más afectados que controles en TMT y Digit S. Bipolares rendían mejor en pruebas atencionales que esquizofrénicos con síntomas negativos pero al mismo nivel que esquizofrénicos sin síntoma negativos
Evans et al, 1999	154 esquizofrénicos. 29 esquizoaffectivos 27 afectivos(13 unipolares y 12 bipolares) sin síntomas psicóticos	Fluidez verbal TMT, Digit symbol WAIS block design and vigilance test WCST Memoria verbal Habilidades motoras	esquizoaffectivos obtenían iguales resultados que los esquizofrénicos, y ambos grupos peores resultados que los afectivos en memoria, velocidad psicomotora y aprendizaje
Hobart, 1999	23esquizofrénicos 23 bipolares	RBANS (test de screening neurocognitivo) Memoria verbal, TMT. Stroop, fluidez verbal, Halstead-Reitan finger tapping WCST	Peores rendimientos de forma general en el grupo de esquizofrénicos.

1.7.1. Estudios comparativos transversales.

La similitud en la afectación neurocognitiva entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar es un tema controvertido y todavía no suficientemente estudiado. Los resultados que aparecen al revisar la literatura son confusos y difíciles de interpretar, probablemente por la disparidad en la metodología empleada y en especial por los instrumentos utilizados y la falta de homogeneidad en las muestras utilizadas.

Uno de los estudios ya clásicos que compararon pacientes esquizofrénicos con pacientes afectivos a nivel neuropsicológico es el de Goldberg et al (1993). Este estudio reveló que los esquizofrénicos mostraban rendimientos más pobres en prácticamente todas las funciones cognitivas estudiadas (velocidad psicomotora, memoria, atención y resolución de problemas). En este estudio se utilizó una submuestra compuesta de pacientes unipolares y otra de bipolares en diversos momentos clínicos. Además estos autores observaron una discrepancia, como era esperable, entre la inteligencia premórbida y el coeficiente intelectual presente en el grupo de esquizofrénicos, pero no en el grupo de afectivos. Sugirieron, de este modo, la inexistencia de un declive de las funciones cognitivas con la aparición de la enfermedad en el trastorno bipolar. En el estudio de Goldberg, cuando se controló el coeficiente intelectual sólo el WCST y la memoria visual estaban más afectados en el grupo de esquizofrénicos, no atreviéndose a afirmar que estas dos pruebas fueran las que pudieran permitir diferenciar a la esquizofrenia del resto de poblaciones psiquiátricas.

Por el contrario, otros estudios como el de Albus et al (1996), no encontraron diferencias entre los perfiles de afectación neurocognitiva entre pacientes esquizofrénicos y bipolares. En este caso la muestra de pacientes afectivos estaba compuesta por un mayor número de pacientes bipolares y dentro de ellos también por un mayor número de pacientes con síntomas psicóticos. Además, utilizaron sólo primeros episodios para obviar el efecto de la cronicidad, y, en la medida de lo posible, dieron un perfil cuantitativo de afectación. Observaron en ambos grupos un mayor empobrecimiento relativo en las tareas de procesamiento visual y atención, y menor en funciones ejecutivas y mnésicas. Estos datos, al igual que los de Goldberg et al (1993), apuntan a que probablemente los déficit de memoria son más evidentes en épocas tardías de la enfermedad bipolar. Aunque Albus et al (1996) no describieron diferencias

entre los grupos, sí que las encuentran entre los bipolares con y sin síntomas psicóticos, estando estos últimos más preservados neurocognitivamente.

Otros estudios mostraron resultados a medio camino, como el de Hawkins et al (1997), que compararon esquizofrénicos estabilizados con pacientes bipolares eutímicos y controles sano en pruebas atencionales. Estos autores llegaron a la conclusión que los bipolares tenían peores rendimientos que el grupo control en pruebas como el Trail Making y Digit Symbol. Es decir, en tests que ponen a prueba la velocidad psicomotora. La afectación fue, en general, menor que la observada en los esquizofrénicos. También coincide en que el procesamiento visuomotor y la atención son las funciones más alteradas en las psicosis en general. Pero pone en entredicho la hipótesis por la cual las disfunciones cognitivas en los bipolares estarían relacionadas con el agravamiento clínico. De hecho sus pacientes afectivos tenían rendimientos bajos y carecían de síntomas psicóticos o depresivos.

Al igual que estudios más antiguos como el de Hoff et al (1990), Zihl et al (1998) postularon la existencia de un patrón de déficit neurocognitivo prácticamente idéntico en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar. Los déficit en la atención, según estos autores, estarían en la base de las disfunciones neurocognitivas de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Sugirieron que las funciones atencionales estarían determinadas por sistemas neuronales que constituyen una red común con la modulación del humor. De este modo, lesiones en distintos lugares del cerebro (regiones parietales, límbicas, frontales y reticulares) podrían causar déficit de atención. Por tanto, un buen funcionamiento atencional reflejaría la integridad del funcionamiento de todo el cerebro y no de una sola estructura. Estos autores sólo observaron un peor rendimiento de los esquizofrénicos en los errores por perseveración en el WCST, apuntando a la existencia de una disfunción prefrontal específica en la esquizofrenia que no estaría presente en los pacientes afectivos. En este estudio, con muestras muy amplias, no se definió el momento clínico en el que se encontraban los pacientes afectivos, lo que hace difícil la interpretación y extrapolación de los resultados.

En un reciente estudio de nuestro grupo de trabajo (Selva et al, 1999), comparamos a pacientes esquizofrénicos hospitalizados durante una fase aguda con pacientes bipolares hospitalizados durante una fase de manía, es decir, los pacientes se

encontraban en un momento clínico similar en cuanto a la presencia de un episodio que requería ingreso hospitalario. No encontramos un perfil diferencial entre ambos grupos, e incluso el grupo de maníacos tenía más dificultades en el Stroop test, revelando déficit importantes a nivel atencional en este grupo de pacientes, como también otros estudios demostraron (Serenio et al, 1996; Coffman et al, 1990). No obstante, no observamos diferencias significativas en el WCST, a diferencia de otros estudios como los de Goldberg et al (1993) y Metz et al (1994), donde los esquizofrénicos obtenían menos categorías y mostraban un mayor número de errores por perseveración en esta prueba.

Otro de los escasos estudios que compararon ambas muestras en el WCST es el de Morice (1990), que estudió a esquizofrénicos, pacientes bipolares maníacos, en remisión, y a controles sanos. Este autor describió como maníacos y esquizofrénicos presentaban resultados comparables en todas las pruebas, y significativamente peores que los del grupo control. En este estudio además se controló el efecto de la medicación, siendo la dosis de neurolépticos recibida en los pacientes maníacos muy inferior a la de los esquizofrénicos. Morice llegó a la conclusión de que la disfunción del lóbulo prefrontal no sería exclusiva de la esquizofrenia.

Llegados a este punto se plantea la siguiente cuestión: ¿por qué algunos estudios encuentran en los pacientes afectivos un déficit en la flexibilidad cognitiva medida, por ejemplo, por el WCST, a un nivel comparable a la de los esquizofrénicos y otros no? La razón de estas discrepancias no deja de ser interesante y la respuesta de nuevo parece encontrarse en la selección de las muestras de pacientes afectivos. Se ha hecho alusión a la heterogeneidad de los pacientes afectivos en la muestra de Goldberg. De manera similar, la muestra de Metz estaba compuesta por pacientes afectivos, sin especificar si eran bipolares o unipolares. Se puede afirmar que los estudios que no han encontrado diferencias en el WCST son aquellos que estudiaron a pacientes bipolares en fases de manía.

Estos trabajos, aparte de hacer hincapié en la necesidad de seleccionar muestras lo más homogéneas posibles, demuestran la existencia de un déficit neurocognitivo en el paciente bipolar durante la fase maníaca similar al paciente esquizofrénico, al menos en las funciones ejecutivas y de atención.

Tabla 3. Estudios que no encuentran diferencias a nivel neurocognitivo entre esquizofrenia y psicosis afectivas.

Estudio	Muestra	Batería neuropsicológica	Resultados
Morice, 1990	60 esquizofrénicos 20 maníacos grupo control	WCST WAIS	Ausencia de diferencias entre esquizofrénicos y maníacos
Albus et al, 1996	27 esquizofrénicos. 27 afectivos (10 unipolares y 17 bipolares) grupo control	WCST memoria verbal " visual CPT (Atención) WAIS Stroop, TMT Digit Symbol	No diferencia entre afectivos sin síntomas psicóticos y controles No diferencias entre bipolares con síntomas psicóticos y esquizofrénicos con especial afectación en procesamiento motor y atención (TMT y Stroop)
Mcgrath et al, 1997	36 esquizofrénicos 18 maníacos grupo control	WCST Fluidez verbal Stroop TMT	Esquizofrénicos y maníacos no diferían en nada, excepto TMT
Zihl et al, 1998	100 esquizofrénicos. 100 afectivos (no específica tipo ni fase clínica)	WCST TMT Digit Span memoria WMS Raven SPM	Perfil afectación similar en atención, memoria y resolución problemas Sólo peor rendimiento en esquizofrénicos en WCST.
Sereno et al, 1996	17 esquizofrénicos 12 afectivos (8bipolares, 4 depresivos mayores:)	tareas de atención refleja y mantenida	Sobreactivación de procesos atencionales reflejos y debilitamiento atención mantenida tanto en grupo control esquizofrénicos como afectivos
Silverstein et al, 1997	21 esquizofrénicos y esquizoafectivos 19 afectivos (maníacos y depresivos mayores) Ambos grupos en fase aguda.	Digit Symbol TMT, Digit Span Funciones visuo espaciales (WAIS Block Design...) Funciones verbales	El rendimiento neuropsicológico es comparable en ambos en todas las funciones estudiadas
Beatty et al, 1993	13 esquizofrénicos 13 esquizoafectivos. grupo control	WCST FAS. Categorías, Digit Span Test de recuerdo palabras SECIMS, BNT	No diferencias entre esquiz. y esquizoafectivos Sólo esquizofrénicos tenían un olvido acelerado de material aprendido.
Manschreck et al 1997	19 esquizofrénicos 19 esquizoafectivos 19 depresión mayor grupo control.	Memoria contextual	No diferencias entre esquizof. y esquizoafectivos
Foster et al, 1994	63 esquizofrénicos. 31 maníacos grupo control	Procesamiento visual (Backward Masking tests)	No diferencias entre esquizofrénicos. y maníacos, (incluso éstos últimos rendían ligeramente peor)
Selva et al, 1999	21 esquizofrénicos 19 maníacos	WCST TMT, Digit Symbol Stroop Fluidez verbal	Perfil de afectación similar en ambos grupos. Pobre rendimiento en Stroop en maníacos

1.7.2. Estudios comparativos longitudinales.

Mcgrath et al (1997) compararon enfermos esquizofrénicos, maníacos y un grupo control en los cuatro días posteriores a la hospitalización y en la fase subaguda, cuatro semanas después. Utilizaron una batería de pruebas neuropsicológicas sensibles a la disfunción de las habilidades ejecutivas (WCST, Stroop, Trail Making y fluidez verbal). Este estudio reveló que no existían diferencias significativas entre esquizofrénicos y maníacos en ninguna prueba, excepto en el Trail Making. Más tarde, en la fase subaguda, los pacientes maníacos mejoraron el rendimiento en el WCST de forma paralela a la clínica, obteniendo en ese momento resultados significativamente mejores que los esquizofrénicos. Esto explicaría en parte la discordancia entre los hallazgos obtenidos por Goldberg y Metz por un lado, y los de Morice y nuestro grupo por otro. Llama la atención que los resultados en el Stroop y en el Trail Making no mejoraron en los maníacos, al contrario de lo ocurrido en los esquizofrénicos. No obstante, dado que el tiempo transcurrido entre las dos valoraciones es pequeño, no es descartable que alguno de las otras pruebas mejorara, especialmente en el grupo de los maníacos.

En otro estudio, Silverstein et al (1997) valoraron longitudinalmente a una muestra de pacientes psicóticos excesivamente heterogénea, en dos mediciones con dos años de intervalo. Atribuyeron gran importancia a los rendimientos neuropsicológicos como predictores del ajuste social del paciente psicótico, pero es difícil extraer conclusiones acerca de perfiles diferenciales de afectación en los distintos grupos.

1.7.3. Dificultades metodológicas en los estudios comparativos que estudian la cognición en las psicosis.

1.7.3.1. Efecto de la medicación.

Tanto los neurolépticos, como el litio, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos y anticolinérgicos han sido relacionados con un eventual agravamiento de los déficit neurocognitivos. Dicho efecto se considera limitado, y en relación con los

neurolépticos y tricíclicos se ha demostrado que en algunos pacientes pueden mejorar débilmente los déficit de atención. En otros casos, sin embargo, como el de los anticolinérgicos, pueden estar agravando seriamente los déficit neurocognitivos presentes, especialmente la memoria.

Silver et al (1995) observaron una mayor afectación de la memoria de trabajo y declarativa en pacientes esquizofrénicos crónicos tratados con biperideno para corregir la sintomatología extrapiramidal, respecto a los que eran tratados con amantadina. Este efecto de la medicación puede tener su relevancia cuando valoramos a pacientes bipolares durante las fases agudas de manía en las que les son administradas dosis altas de neurolépticos y paralelamente de anticolinérgicos, pudiendo confundir los resultados sino se controlan adecuadamente estas variables. En un estudio comparativo entre bipolares maníacos y eutímicos, realizado por nuestro grupo y pendiente de publicación (Tabarés R, Selva G, Salazar J et al., ¿Inespecificidad en la afectación neurocognitiva en las psicosis? IV Congreso Nacional de Psiquiatría. Oviedo. 1999) encontramos peores rendimientos neurocognitivos en los maníacos hospitalizados respecto a los eutímicos. No obstante, cuando se controló el efecto del biperideno, algunas de las diferencias desaparecieron entre los dos grupos independientemente de la riqueza de síntomas que presentaban los pacientes maníacos. A este respecto cabe señalar que no todos los estudios seleccionados controlaban el efecto de la medicación antipsicótica y anticolinérgica, especialmente del biperideno, sobre los rendimientos neuropsicológicos.

Por último, el papel del litio ha sido el más estudiado, y es posible que a largo plazo produzca una disminución de los rendimientos visuomotores y memoria (Squire et al, 1980).

1.7.3.2. Selección de la muestra.

Como ya se ha apuntado, el momento clínico (fases de manía o depresión), la psicopatología (especialmente los síntomas psicóticos), el nivel intelectual previo, el tiempo de enfermedad, y el número de episodios previos y de hospitalización ejercen una influencia notable en los resultados obtenidos en los estudios que comparan el rendimiento cognitivo en distintos tipos de psicosis. Es por ello que el uso de muestras

limitadas, excesivamente heterogéneas, o en las que no se controlen de forma adecuada estas variables, puede llevar a dificultades a la hora de interpretar los resultados. A modo de ejemplo se puede referir que los estudios analizados que encuentran una mayor afectación neurocognitiva en la esquizofrenia que en el trastorno bipolar suman una muestra total de sólo 295 esquizofrénicos y 166 bipolares, estos últimos en estados clínicos diversos. Probablemente, el volumen total de estas muestras es insuficiente para dar como válida esta hipótesis. Se puede afirmar que tienen más peso los estudios que no han encontrado diferencias porque, en primer lugar, la muestra de bipolares está compuesta en su inmensa mayoría por pacientes maníacos, es decir, es más homogénea, y además, la suma total es también mayor (345 esquizofrénicos y 202 bipolares).

1.7.3.3. Pruebas neuropsicológicas poco específicas.

Todavía no existe un consenso acerca de lo que mide cada uno de las pruebas que se emplean de forma rutinaria. Algunas miden más de una función cognitiva y, a su vez, varias funciones cognitivas pueden estar actuando sobre pruebas diseñadas en principio para medir otras funciones distintas. Esto hace que quizás sea preferible hablar de enfermos que tienen dificultades en tests concretos, antes que enfermos con alteraciones en la memoria o en la atención.

Otra de las dificultades existentes a la hora de interpretar los resultados de los rendimientos en las distintas pruebas es el diverso grado de dificultad de cada uno de ellas, así como la dispersión de los resultados. Así en algunas pruebas es muy improbable puntuar por debajo de una o dos desviaciones estándar, y otras en las que es mucho más fácil. Esto hace que sea todavía más complicado hablar de diferencias de afectación de una manera cuantitativa. Es decir, se podrá afirmar que un grupo diagnóstico rinde peor en un test asociado a una determinada función cognitiva que otro grupo diagnóstico. Sin embargo, es aventurado afirmar que esta diferencia es más o menos importante que otra obtenida en otro test distinto que refleja el funcionamiento de otra función cognitiva diferente.

1.7.3.4. Reducido número de estudios comparativos longitudinales.

Esta circunstancia hace imposible valorar la persistencia o estabilidad de los déficit neurocognitivos a lo largo del tiempo y conocer si existe un curso evolutivo distinto para cada grupo diagnóstico. Hasta donde alcanza la revisión de la bibliografía efectuada, solamente se han encontrado dos estudios comparativos longitudinales entre pacientes esquizofrénicos y bipolares. Como ya se apuntó, McGrath y cols (1997) compararon 31 esquizofrénicos, 16 maníacos y 20 controles normales, observando perfiles similares en fase aguda en ambos grupos de pacientes, mientras cuatro semanas después, cada grupo mejoraba en algunas pruebas, distintas en cada caso. La valoración basal se realizó nada más ingresar, cuando la motivación del paciente puede ser discutible, y en la segunda se encontraban en fase subaguda. Por otra parte, Silverstein et al (1997) compararon en el momento basal y a los dos años a un grupo de 21 esquizofrénicos y esquizoafectivos, con otro de afectivos en estados clínicos distintos (6 bipolares en fases diferentes, y 13 depresiones unipolares, 9 de las cuales presentaban síntomas psicóticos).

1.7.4. Análisis de la revisión bibliográfica de los estudios que comparan el rendimiento neuropsicológico de esquizofrénicos y bipolares.

Del análisis de los distintos trabajos se deduce que no hay una homogeneidad en los resultados. Se puede distinguir un grupo de estudios que demostraron de forma clara la presencia de peores rendimientos en los esquizofrénicos que los obtenidos por los pacientes afectivos (Goldberg 1993 et al, Metz et al, 1994). Por otra parte, otros no encontraron diferencia alguna (Silverstein, 1997, Morice 1990). Algunos estudios afirmaron la existencia de un patrón de afectación similar, aunque con un rendimiento más pobre de forma aislada en algún test por parte de los esquizofrénicos: WCST (Zihl et al, 1998), aprendizaje (Beatty et al, 1993), o reconocimiento facial (Addington et al, 1998).

Cuando se comparan pacientes con esquizofrenia y trastornos afectivos, hay que tener en cuenta en que modo la psicopatología esta influyendo en los resultados que

obtenemos. Si bien en la esquizofrenia la clínica y la neurocognición son conjuntos de variables que se comportan con una marcada independencia, no ocurre lo mismo en el trastorno bipolar. Así, cuando se revisan los estudios que han comparado pacientes afectivos con y sin síntomas psicóticos los resultados son poco concluyentes. Goldberg et al (1993), no encontraron diferencias en los rendimientos neurocognitivos entre pacientes bipolares psicóticos y bipolares no psicóticos. Por el contrario, Albus et al (1996) sí describieron un peor rendimiento en el grupo de bipolares psicóticos. Afirmaron que la presencia o no de estos síntomas psicóticos es el factor que más impacto tiene en el funcionamiento neuropsicológico, más incluso que la clasificación en esquizofrenia o trastorno bipolar.

Partiendo de la base de que el trastorno bipolar no puede considerarse ya como una enfermedad cuyos déficit neuropsicológicos son leves, transitorios y limitados a los periodos de reagudización clínica, cabe plantearse tres cuestiones:

- 1- ¿Con independencia del momento clínico, los déficit en el trastorno bipolar son estables o progresan con los años?
- 2- ¿Cómo influyen los episodios de manía y depresión sobre los rendimientos neurocognitivos?
- 3- ¿ Los déficits son cualitativamente similares a los observados en la esquizofrenia?

La respuesta a la primera pregunta es difícil por la inexistencia de estudios longitudinales a largo plazo. Parece demostrado que un subgrupo de pacientes bipolares tiende a la cronicidad, presentan episodios repetidos y déficit neurocognitivos importantes (Vocisano et al, 1996). Mackay et al (1995) encontraron una mayor afectación en un subgrupo de bipolares crónicos y severos y en tratamiento de rehabilitación cuando los comparaban con un subgrupo de bipolares jóvenes, todos ellos fuera de una fase aguda. Por otra parte, algunos autores han descrito en el trastorno bipolar correlaciones entre la gravedad de los déficit cognitivos y el número de fases de manía y depresión (Van Gorp et al, 1998), o bien con el número de hospitalizaciones (Tham et al, 1997). Estos datos apoyan la hipótesis ya mencionada por la cual fases repetidas de manía y depresión pueden producir un daño tisular de forma progresiva con muerte celular en regiones temporales como el hipocampo, lo que daría lugar a déficits cognitivos. En los pacientes más severos podría incluso dar lugar a una demencia.

En lo referente a la segunda cuestión, es decir, cómo las fases de manía o depresión pueden o no alterar los rendimientos neurocognitivos de forma temporal durante el episodio, es todavía una cuestión no resuelta por completo. Al revisar los distintos trabajos que han comparado a bipolares y esquizofrénicos desde el punto de vista neurocognitivo llama la atención que aquellos que no encuentran diferencias entre ambos grupos son los que utilizan en la muestra de bipolares a pacientes maníacos principalmente (Mcgrath et al 1997, Silverstein et al, 1997, Morice 1990, Selva et al 1999, Foster et al 1994). Una de las hipótesis que explique este hallazgo podría ser la existencia de una disfunción cerebral global transitoria en el paciente maníaco que le hiciera rendir peor en las pruebas, o bien el hecho de tomar más dosis de medicación, o el efecto de una mayor distraibilidad o una falta de cooperación. No obstante hay datos para afirmar que ciertas funciones cognitivas, en especial las pruebas atencionales y las que valoran la capacidad para inhibir estímulos distractores tienden a afectarse claramente durante los episodios de manía.

Así, aunque existen escasos estudios que valoren a pacientes bipolares en distintos momentos clínicos, algunas funciones cognitivas como el procesamiento visual, en especial las pruebas de enmascaramiento retrógrado parecen agravarse en los estados de manía. En esta fase aparecen rendimientos iguales o incluso ligeramente peores a los de los esquizofrénicos, aún cuando estos últimos tengan mayor riqueza de síntomas (Green et al, 1994).

En lo referente a la tercera pregunta, es decir, si existe especificidad o no en los déficit encontrados se puede concluir que no hay datos que apunten a un déficit particular tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar. Alteraciones en el ámbito de memoria, atención y funciones ejecutivas se han puesto en evidencia en ambos tipos de psicosis.

1.7.5. Conclusiones de la revisión de la literatura.

a. No se encuentra un perfil cualitativo diferencial de afectación neurocognitiva entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Todos los déficit descritos en la

esquizofrenia han sido encontrados en el trastorno bipolar, y, aunque no hay suficientes datos para demostrarlo, seguramente existan en el trastorno esquizoafectivo.

b. Al contrario de lo que se ha demostrado en la esquizofrenia, en los trastornos afectivos existen estudios que encuentran rendimientos similares a los del grupo control. Estos estudios suelen reclutar a subgrupos de buen pronóstico, especialmente unipolares.

c. Se ha encontrado una afectación en el trastorno bipolar tanto en las fases de manía, depresión y de eutimia. La mayoría de estudios apuntan a que los déficits cognitivos encontrados durante la fase de manía son equiparables a los encontrados en la esquizofrenia.

d. En el trastorno bipolar, la resolución de un episodio de manía puede acompañarse de una mejora de las funciones cognitivas, que sería más lenta en la atención que en memoria y funciones ejecutivas. No obstante, diversos factores de confusión, en especial la medicación, pueden influir, dificultando la interpretación de los resultados.

e. Puede existir una mayor reversibilidad de los déficit en el trastorno bipolar, pero no es una restitución *ad integrum*. En este grupo diagnóstico, las fases repetidas y el tiempo de enfermedad influyen de forma negativa en los rendimientos neurocognitivos, más de lo que sería esperable por la edad, y en especial en la memoria.

En resumen, existen varios argumentos que explican la importancia del estudio neurocognitivo en la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y los trastornos afectivos, especialmente el trastorno bipolar. El hecho de tratarse de un aspecto central de la enfermedad puede ayudar a entender su etiopatogenia y la estructura nosológica de las psicosis. Sin embargo, el renovado protagonismo de las alteraciones neurocognitivas en los momentos actuales es debido especialmente a sus implicaciones clínicas en cuanto a que pueden ser uno de los mejores indicadores de pronóstico funcional (competencia social, capacidad para resolver problemas sociales, adquisición de habilidades sociales) en la esquizofrenia y en el resto de trastornos psiquiátricos en los que se han detectado dichos déficit. Asimismo, empieza a abrirse camino la posibilidad

de que los déficit neurocognitivos puedan ser objeto de un tratamiento eficaz con terapias farmacológicas, psicosociales y psicoterapéuticas.

1.8. Los potenciales evocados auditivos. Significado y aplicaciones clínicas en psiquiatría.

Los potenciales evocados son cambios en el registro electroencefalográfico basal que aparecen en respuesta a la demanda de procesamiento de estímulos. Desde los receptores periféricos, estos estímulos actúan activando diversos sistemas neuronales según ascienden hacia las estructuras centrales, donde serán procesados.

Los potenciales evocados por estímulos auditivos consisten en cambios locales en la actividad cortical como respuesta a un estímulo auditivo. Estos potenciales son cuantificados por medio de las mediciones de picos específicos que son nombrados por su polaridad y su latencia. Es decir, la N200 se refiere a una onda de polaridad negativa que aparece a los 200 milisegundos tras el estímulo. Estos potenciales pueden ser divididos en componentes tempranos, que son los que aparecen antes de los 100 ms, y componentes tardíos los que lo hacen después de este tiempo (Sara et al, 1994). En el paradigma “odd-ball”, cuanto menor sea la probabilidad subjetiva de que aparezca el estímulo mayor será la latencia (Ortiz, 1998).

Los componentes tempranos, también denominados exógenos, parecen tener su origen en los nervios sensitivos, médula espinal y córtex sensitivo primario, y son evocados por la actividad neuronal que procesa sobre todo la naturaleza física del estímulo. Los componentes tardíos o endógenos reflejan aspectos del procesamiento de la información, como la atención, toma de decisiones y memoria inmediata (Vandoolaeghe et al, 1998). Estos componentes endógenos, más interesantes para la psicofisiología, tienen un origen neural más incierto y se producen cuando el estímulo ha alcanzado ya las cortezas primarias, más o menos 100 ms tras haberse presentado el estímulo. De ahí, la información pasa a otras áreas del cerebro para ser procesada: neocorteza frontal y parietal, sistema límbico, y estructuras subcorticales (Carretié, 1995).

La amplitud de la onda, medida en microvoltios, se refiere a la magnitud del campo eléctrico generado en un momento determinado como resultado de una actividad neuronal concreta durante el procesamiento de un estímulo, y viene determinada por el número de neuronas implicadas en dicha activación (Martín-Loeches et al, 2001).

Los componentes de más relevancia para el estudio en poblaciones psiquiátricas son la P300 y la N200. Éstos aparecen en respuesta al estímulo diana (“rare tones”), que tiene que ser discriminado de los estímulos frecuentes en el paradigma “odd-ball”. Otras dos ondas de interés son la P200 y la N100, que son componentes evocados que aparecen en respuesta al estímulo que no es considerado diana (tonos frecuentes).

Para registrar y analizar los potenciales evocados se utiliza la técnica de *promediación*, por la cual se promedian los registros electroencefalográficos obtenidos a partir de un mismo estímulo o suceso. El principio de esta técnica se basa en que un estímulo dado provoca esencialmente el mismo PRAD (potenciales relacionados con un acontecimiento discreto) o señal cada vez que es presentado, mientras que la actividad espontánea (ruido) es totalmente aleatoria y ni su frecuencia, amplitud, ni su polaridad guardan relación alguna con dicho estímulo. Esta circunstancia hace que la señal se mantenga y el ruido disminuya al promediarse varios registros electroencefalográficos a partir de la repetición de un mismo estímulo (Carretié, 1995).

Una de las limitaciones a la hora de registrar la actividad eléctrica cerebral es la imprecisión a la hora de localizar el lugar del cerebro donde se genera esta actividad eléctrica. La actividad que se detecta en la superficie del cráneo es siempre una señal mixta resultado de la actividad eléctrica de zonas corticales y subcorticales (Vila, 1996).

Para conseguir una localización más precisa de la actividad eléctrica cerebral se utiliza la técnica de cartografía cerebral, que consiste en el estudio de la distribución espacial de los potenciales evocados registrados desde diferentes partes de la superficie externa de la cabeza utilizando múltiples canales de registro. Esta técnica aporta las bases para la elaboración de mapas de la actividad eléctrica cerebral durante la realización de diversas tareas y actividades cognitivas. Los mapas se elaboran uniendo mediante líneas y colores los puntos del registro que tienen en un momento dado

idéntica actividad eléctrica (Ver anexo 9). Generalmente se utiliza un número de electrodos inferior a 32. La imagen se elabora mediante un proceso de interpolación, asumiendo que en el espacio sin electrodos existe una actividad eléctrica similar a la de los electrodos más próximos (Vila, 1996).

El estudio de los potenciales evocados, especialmente los de larga latencia se han utilizado como un instrumento para valorar el deterioro cognitivo en distintas patologías psiquiátricas, como por ejemplo el alcoholismo, el trastorno obsesivo compulsivo, la demencia, el trastorno por estrés postraumático, los trastornos del humor o la esquizofrenia (Ortiz, 1998).

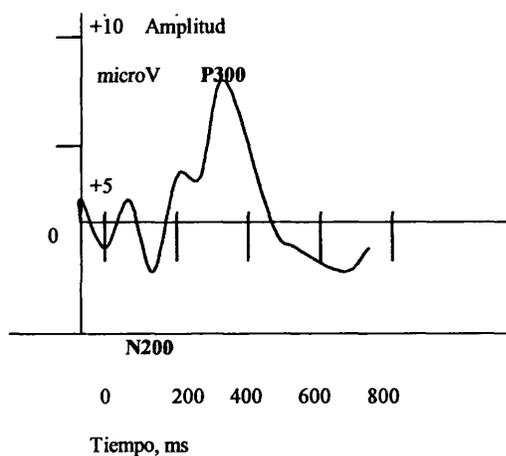


Figura 1. Potenciales evocados auditivos. Onda normal.

1.8.1. P300.

Los potenciales evocados se han utilizado para estudiar las anomalías en el procesamiento de la información en la esquizofrenia. En especial, la P300 ha demostrado un tener interés para la investigación en este campo. La P300 puede ser producida por estímulos auditivos, visuales y somatosensoriales, si bien la

mayoría de estudios han empleado los provocados por estímulos auditivos. La P300 es una onda positiva que acontece aproximadamente 300 milisegundos (entre 250 y 600ms) después de ser detectado un estímulo inusual, o bien que este estímulo sea relevante para una tarea en concreto (Salisbury et al, 1998). El componente de la P300 está generado por potenciales postsinápticos en diferentes estructuras corticales y la organización laminar y columnar de las estructuras corticales es importante para la electrogénesis de este componente (Mitzdorf, 1985). Suele tener una distribución topográfica máxima en zonas parietocentrales (electrodo Pz) y se supone que es la suma de una actividad generada en diversas regiones. Así, Strik et al (1994) suponen que la P300 resulta de la actividad de al menos dos diferentes generadores que se localizan en los lóbulos temporales izquierdo y derecho, a nivel medial, y probablemente también en otras estructuras como el lóbulo frontal, amígdala y lóbulo parietal inferior. El sistema límbico y sobre todo el hipocampo y el locus ceruleus parecen estar involucrados también en la generación y modulación de esta onda (Clarke et al, 1996).

Para Donchin et al (1988), la P300 puede reflejar la recuperación de información necesaria para realizar una tarea en el marco de la memoria de trabajo. Estaría relacionado con la cantidad y rapidez en que la información es usada para tomar una decisión cognitiva (Sutton et al, 1965)

La amplitud de la P300 de los potenciales evocados auditivos es particularmente interesante porque una desorganización cortical es esperable que produzca una reducción de este componente. La amplitud de la P300 esta correlacionada con variables psicológicas como la vigilancia, la atención y el significado del estímulo

La latencia de la P300 parece reflejar el tiempo que se necesita para valorar si un estímulo es relevante o no. Se piensa que es la expresión de la velocidad de un proceso cognitivo, como pueden ser la clasificación, discriminación y extracción de las características del estímulo. Algunos autores han encontrado un aumento de la latencia en las psicosis funcionales (Blackwood et al, 1987) y otros no (Ford et al, 1994). Otros autores vienen a señalar que el aumento de la latencia es motivado por el tratamiento neuroléptico (Strik et al, 1996).

1.8.2. Hallazgos neurofisiológicos en la esquizofrenia. La P300 como marcador biológico en la esquizofrenia.

Una onda P300 anormal se ha detectado en diversas enfermedades psiquiátricas como la depresión, la demencia, alcoholismo y la esquizofrenia. En esta última un gran número de trabajos han apoyado este hallazgo y han estudiado su valor como marcador biológico de la enfermedad. Diferentes estudios que han empleado electrodos en la línea media cerebral y “odd-ball”, es decir, la detección de estímulos diana entre otros estímulos no relevantes, han mostrado una disminución en la amplitud de esta onda de forma constante. Para Hegerl et al (1995), es esperable que una P300 pequeña, encontrada en gran parte de los esquizofrénicos, caracterice a los pacientes con una alteración del neurodesarrollo.

La reducción en la amplitud de la P300 en los potenciales, especialmente los generados por estímulos auditivos, se considera un marcador de rasgo de la esquizofrenia (Pritchard, 1986; Blackwood, 2000) porque se observa de forma constante tanto en pacientes agudos como crónicos (Eikmeier et al, 1992), y en pacientes con o sin medicación (Pffferbum et al, 1989). Algunos autores, no obstante, han observado una recuperación parcial en la amplitud con la mejora de los síntomas psicóticos con medicación neuroléptica (Duncan, 1988). Fukuda et al (1997) describieron también una recuperación en el grado de amplitud de la P300 por métodos no farmacológicos, mediante entrenamiento y feedback.

Hay, por tanto, un acuerdo en que la amplitud de la P300 esta disminuida en la esquizofrenia, y existen datos que sugieren que estas anormalidades en la P300 están asociadas a algunos déficit en los rendimientos neuropsicológicos, en concreto en el ámbito de la fluidez verbal (Mcarley et al, 1991). Otros autores demostraron también que la latencia esta aumentada en la esquizofrenia (Muir et al, 1991), aunque este hallazgo es menos constante.

Como ya se ha apuntado, estas alteraciones de la onda P300 parecen ser independientes de la medicación, estado clínico y tratamiento, por lo que pueden ser utilizados como marcadores biológicos. Esta disminución de la amplitud también ha sido observada en pacientes esquizofrénicos en remisión (Jyoti et al, 1995), lo que

apoya aún mas esta posibilidad. Queda por determinar si esto es aplicable sólo a la esquizofrenia o bien al espectro de la esquizofrenia o a todas las psicosis.

También se ha demostrado que las anormalidades en la P300 se asocian a la dilatación de los ventrículos laterales en RNM (Blackwood et al, 1991) y cambios en el flujo en regiones frontales izquierda y temporoparietales, medidas por el SPECT, (Blackwood et al, 1994).

Otros estudios no encontraron una disminución de la P300 en niños con riesgo de padecer esquizofrenia (Friedman et al, 1988). Levitt et al (1996) no observaron correlaciones entre esta variable y las medidas de ajuste premórbido en la esquizofrenia. Estos datos sugieren que la alteración en esta onda debuta con el inicio de la enfermedad.

Uno de los hallazgos más significativos en la esquizofrenia es la debatida existencia de una asimetría en los voltajes de las amplitudes de la onda P300, con una disminución a nivel temporal izquierdo que ha sido descrita en diversos estudios (McCarley et al, 1993; Salysbury et al, 1998), si bien diversos factores de confusión como la medicación o la disposición de los electrodos hacen difícil la interpretación de estos resultados.

Dentro de la onda P300 se han descrito hasta 5 subcomponentes distintos. A alguno de ellos se les ha atribuido valor como marcadores de rasgo y que no variarían con la mejoría clínica, y a otros subcomponentes de esta onda, por otra parte, se les ha atribuido valor como marcadores de estado, ya que en estudios longitudinales se ha observado que mejoran con la resolución de la clínica. Así, para Turetsky et al (1998) el subcomponente frontal de la onda P300 se comportaría como un marcador de estado y correlacionaría con la presencia de alucinaciones.

Incluso estudios con gemelos como el de Weisbrod et al (1999) llegaron a afirmar que la reducción de amplitud de la P300 sería un marcador de vulnerabilidad para la esquizofrenia transmitido genéticamente, ya que llegan a encontrar esta alteración en los gemelos sanos discordantes para la esquizofrenia. Se ve además apoyado porque esta disminución de la amplitud también ha sido puesta de manifiesto

en trastornos del espectro de la esquizofrenia y familiares de esquizofrénicos. No obstante, el hecho de que esta alteración haya sido puesta en evidencia en otras patologías psiquiátricas le resta valor como marcador de la enfermedad.

En lo referente a otros de los componentes de los potenciales evocados en la esquizofrenia, Levitt et al (1996) describieron la presencia de correlaciones entre las medidas de ajuste premórbido y la amplitud de otro componente de esta onda, la N200. En la formación del componente de la N200 influyen los procesos asociados con la atención sostenida y de memoria de trabajo que están, a su vez, involucrados en el proceso de clasificación de estímulos. Para Cornblatt et al (1994) estos déficit neuropsicológicos pueden ser característicos de algunos individuos de alto riesgo de desarrollo de esquizofrenia. Por otra parte, Laurent et al, (1999) encontraron una disminución de la amplitud de la N200 en esquizofrénicos no medicados en comparación a un grupo control, no existiendo diferencias entre los grupos en la latencia de esta onda.

Alteraciones en la latencia y amplitud de la N100, han sido descritas por algunos autores (Boutros et al, 1997). Este componente podría ser considerado como un marcador de rasgo perdurable de la esquizofrenia ya que se ha demostrado su disminución en la amplitud en esquizofrénicos sin medicar (Laurent, 1999). En lo referente a la P200, estudios apuntan a que la medicación neuroléptica puede afectarla aumentando o disminuyendo su amplitud según los estudios (Laurent, 1999).

1.8.3. P300 en el trastorno bipolar.

Como se ha comentado anteriormente, la disminución en la amplitud en la P300 no es un hallazgo específico de la esquizofrenia. Se ha descrito además en diversas poblaciones psiquiátricas como la depresión (Röschke et al, 1996 y Wagner et al, 1997), alcoholismo, demencia, trastornos de personalidad, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno por estrés postraumático (Strik et al, 1998).

Muir et al (1991) demostraron igualmente que estas anormalidades podían ser observadas en el trastorno bipolar, poniendo igualmente en tela de juicio la

especificidad de estos hallazgos en la esquizofrenia. Estas anomalías en los bipolares no serían debidas a la medicación ni al estado clínico. Este estudio incluyó un gran número de sujetos pero utiliza un sólo electrodo, por lo que la información es limitada. Además de una disminución en la amplitud, también detectó la existencia de una latencia aumentada en los bipolares, hallazgo ya observado por Souza et al (1995).

Curiosamente, Strik et al (1996) describieron un aumento de la amplitud de la P300 en pacientes afectos de psicosis cicloides, en comparación con sujetos normales. Este hecho podría traducir un estado de "hiperarousal" en estos pacientes y es llamativo porque no ha sido descrito en ninguna otra población psiquiátrica.

Los estudios con potenciales evocados en el trastorno bipolar no son tan numerosos como en la esquizofrenia. Entre ellos, Strik et al (1998) observaron amplitudes normales en la P300 en pacientes maníacos en periodo de remisión, al igual que Souza et al (1995). Strik et al (1998) no encontraron en los pacientes bipolares la lateralización hacia la derecha de los picos de la P300 como se ha observado en la esquizofrenia. Este autor llega a la conclusión que el hiperarousal no es el mecanismo básico subyacente a los episodios maníacos, como sugiere que ocurre en las psicosis cicloides, y concluye que en la manía existiría una disminución en la función inhibitoria del lóbulo frontal.

En un reciente estudio (Pierson et al, 2000) compararon las características de la onda P300 en un paradigma odd-ball en dos grupos de pacientes sanos, uno de los cuales tenía familiares afectos de trastorno bipolar y otro no. Encontraron una mayor latencia y una menor amplitud de forma significativa en el grupo que tenía una carga familiar positiva. Estos autores afirmaron que este patrón de afectación, junto con un aumento del tiempo de reacción, podrían ser marcadores fenotípicos del trastorno bipolar.

Blackwood et al (1994) sugirieron que en la psicosis maníaco-depresiva la anomalía aparecería a nivel de la latencia, pero no en la amplitud, lo que apunta a que las causas que dan lugar a estas alteraciones en la P300 son distintas a las de la esquizofrenia.

Pierson et al (2000) apuntaron además que estas alteraciones en la P300 en el trastorno bipolar serían más apreciables a nivel de lóbulos frontales. También describieron la inexistencia de la dominancia a nivel derecho de la amplitud de la P300 en el grupo con carga familiar, al igual que se observa en los individuos sanos.

Estos resultados que apuntan a una inespecificidad de estos hallazgos pueden, no obstante, deberse en parte al uso sólo de electrodos en la línea media, no teniendo en cuenta la topografía medida con múltiples electrodos como ya se está llevando a cabo en los últimos años. Así, las diferencias topográficas pueden ser importantes en especial la dominancia izquierda-derecha.

1.8.4. Estudios comparativos neurofisiológicos entre las distintas psicosis.

Salisbury et al (1998) compararon un grupo de pacientes esquizofrénicos durante el primer episodio, uno de bipolares, también durante el primer episodio y con predominancia de los maníacos con síntomas psicóticos, y un grupo control. Demostraron la presencia de una disminución de la amplitud de la P300 en la línea media en los esquizofrénicos. No encontraron una disminución significativamente estadística de esta variable en el grupo de bipolares, aunque los valores eran intermedios entre los que presentaban los esquizofrénicos y los controles. Describieron además una asimetría en el voltaje en el grupo de esquizofrénicos, con una reducción del voltaje en el lóbulo temporal izquierdo. Los bipolares no presentaron asimetrías en el voltaje. Estos autores apuntaron la hipótesis de que el esquizofrénico presentaría una disminución de la sustancia gris a nivel temporal izquierdo, en concreto en el giro supratemporal. Concluyeron finalmente que la disminución de la P300 en lóbulo temporal izquierdo estaría asociada a la esquizofrenia y no a las psicosis en general.

Muir et al (1991), en uno de los estudios más amplios que compararon distintas poblaciones psiquiátricas a nivel de la P300, concluyeron que tanto la disminución de la amplitud como el aumento de la latencia de esta onda estaban presentes en la esquizofrenia y en pacientes bipolares depresivos, pero estos hallazgos no eran encontrados en depresivos unipolares y en controles sanos. El hecho de que la presencia de síntomas psicóticos pudiera ser la clave que explique la presencia de estas

alteraciones está apoyada también por otros estudios como el de Santosh et al (1994), que estudiaron la P300 en pacientes melancólicos con síntomas psicóticos, encontrando una disminución en la amplitud de la P300 en comparación con un grupo de melancólicos sin síntomas psicóticos.

Estos hallazgos fueron sólo parcialmente replicados por el mismo grupo de autores (Souza et al, 1995), que observaron la latencia incrementada tanto en bipolares como en esquizofrénicos a nivel de la línea media. La amplitud sólo estaba disminuida en el grupo de los esquizofrénicos, no existiendo diferencias en esta variable entre bipolares y controles sanos. También observaron que el grupo de los esquizofrénicos presentaba peores rendimientos en ciertas pruebas neuropsicológicas como la fluidez verbal. Resultados similares obtuvieron Bange et al (1998), que sólo observaron anomalías en la P300 en la latencia en un estudio sobre paciente afectivos unipolares y bipolares.

Para Pierson et al (2000), los esquizofrénicos tendían a mostrar bajas amplitudes a nivel de regiones izquierdas, mientras que los depresivos suelen mostrar alteraciones en regiones cerebrales derechas.

Finalmente, en un interesante estudio Salisbury et al (1999), compararon un grupo de esquizofrénicos crónicos con otro de bipolares psicóticos. Observaron que la amplitud está disminuida en ambos grupos, pero apunta la existencia de diferencias topográficas entre los dos grupos. Apreciaron alteraciones a nivel temporal izquierdo en la esquizofrenia, y por contra en el grupo de bipolares las hallaron a nivel frontal anterior. Concluyen que si bien existe una inespecificidad en los hallazgos, existiría un mecanismo causal subyacente distinto en ambas categorías diagnósticas.

2. Hipótesis y objetivos.

2.Hipótesis y objetivos del estudio.

-Hipótesis.

A. De la revisión de la literatura se deduce de forma consistente que los pacientes esquizofrénicos y los afectos de trastorno bipolar presentan un rendimiento alterado en pruebas que valoran funciones neurocognitivas como son la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, cuando se les compara con población normal. No existiría un perfil diferencial de afectación al comparar ambos grupos de pacientes psicóticos en este tipo de pruebas

B. Ambos grupos (esquizofrénicos y bipolares) no presentarían diferencias en pruebas neurofisiológicas como los potenciales evocados auditivos, en los que se ha demostrado que existen alteraciones en la esquizofrenia y de forma menos constante en las psicosis afectivas.

C. La aparición de sintomatología psicótica en el trastorno bipolar en algún momento de la historia de la enfermedad se asocia con mayores dificultades en el rendimiento neurocognitivo futuro.

D. Los rendimientos en pruebas neuropsicológicas, en su mayor parte, no están influidos por la clínica, la medicación, ni las variables evolutivas.

-Objetivos.

1. Comparar el comportamiento de distintas funciones neurocognitivas (atención, memoria, funciones ejecutivas, fluidez verbal) entre un grupo de esquizofrénicos y un grupo de bipolares tipo 1, con el fin de confirmar o no la existencia de un perfil diferencial de afectación.

2. Comparar los resultados en pruebas neurofisiológicas (potenciales evocados

auditivos) en las dos categorías diagnósticas con el fin de descubrir la presencia de alguna variable cuya afectación pueda suponerse específica de la esquizofrenia o el trastorno bipolar

3. Evaluar la relación entre la presencia de psicosis (entendida como la presencia de delirios o alucinaciones en algún momento de la historia de la enfermedad) y los rendimientos neuropsicológicos y neurofisiológicos en el trastorno bipolar.

4. Evaluar la relación de las variables clínicas y evolutivas en los rendimientos neuropsicológicos y neurofisiológicos en las psicosis.

3. Material y métodos.

3.Material y métodos.

3.1. Selección de la muestra.

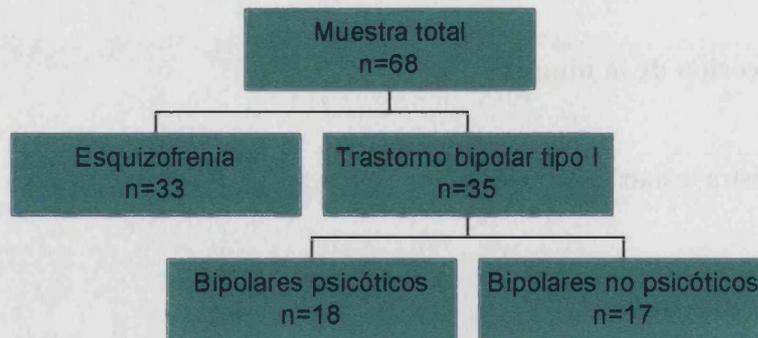
La muestra estaba compuesta por un total de 68 pacientes, dividida en dos grupos:

a. Un grupo formado por 33 pacientes esquizofrénicos. De ellos, 12 procedían de la consulta ambulatoria del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico-Universitario de Valencia y los 21 restantes eran enfermos hospitalizados, ingresados consecutivamente en la sala de dicho Hospital durante el mismo periodo de tiempo de cinco meses.

b. Un grupo compuesto por 35 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar tipo I. Este grupo lo formaban 19 pacientes hospitalizados durante una fase de manía en este mismo hospital; y 16 pacientes ambulatorios. Este segundo grupo de 35 pacientes fue a su vez dividido en dos subgrupos según cumplieran el criterio de presencia de síntomas psicóticos (delirios y alucinaciones) valorados por el SCAN a lo largo de la historia de la enfermedad (n=18), o no (n=17).

Todos los enfermos fueron diagnosticados según criterios DSM-IV y se empleó la versión española del SCAN como entrevista diagnóstica. Se utilizaron como criterios de exclusión el abuso o dependencia al alcohol y/o drogas, cualquier etiología orgánica conocida a través de la historia clínica o por información de los propios pacientes, que pudiera explicar los síntomas psicóticos, el retraso mental y una edad superior a 60 años. Solamente fueron excluidos dos pacientes con una edad superior a 60 años y uno con dependencia al alcohol. Todas las pruebas neuropsicológicas fueron realizadas en una misma sesión. El periodo de reclutamiento para el conjunto de la muestra fue de 5 meses. A los pacientes hospitalizados las pruebas se le administraron en el momento que la sintomatología estaba en remisión.

Figura 2. Composición de la muestra



3.2. Batería neuropsicológica empleada.

A la hora de seleccionar la batería de pruebas neuropsicológicas se tuvo en cuenta en primer lugar el uso de pruebas que permitieran valorar de la forma más sensible y específica posible las funciones cognitivas que, tras la revisión de la literatura, han aparecido alteradas en las psicosis, especialmente en la esquizofrenia, que es la entidad diagnóstica más estudiada a este nivel. En segundo lugar, se tuvo en cuenta las limitaciones obvias de tiempo para no someter a los pacientes a sesiones demasiado prolongadas que pudieran llevar a un cansancio o pérdida de motivación. El tiempo medio de realización de las diversas pruebas fue de una hora. A continuación se describirán cada una de las pruebas utilizadas.

3.2.1. Wisconsin Card Sorting Test (WCST). (Ver anexos 7, 8a,8b,8c,8d)

Se utilizó el formato de 128 cartas. En esta versión, se inicia la prueba presentando cuatro cartas de muestra (un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules), y se pide al sujeto que las asocie con cada una de las 128 cartas. Tras colocar cada una de las cartas se decía al paciente “bien” o “mal”, según siguiera o no el criterio correcto de clasificación. El primer criterio era el color. Tras diez cartas colocadas de forma correcta (1 categoría), se cambiaba el criterio color por el criterio forma; tras otras diez ordenadas correctamente de nuevo se cambiaba por

el criterio número, después por color, hasta un máximo de 6 categorías. No había límite de tiempo. Se contabilizan el número total de errores, los errores por perseveración y las categorías conseguidas (series de 10 cartas colocadas consecutivamente de forma correcta siguiendo un mismo criterio). Un número bajo de categorías y, especialmente, un número elevado de errores por perseveración, indican una afectación de las funciones ejecutivas y sugieren una patología del lóbulo frontal dorsolateral (Seidman et al, 1994).

3.2.2. Stroop-Test (formato de cuatro láminas: 1-4). (Ver anexo 4)

Esta prueba evalúa la atención y, particularmente, los procesos de atención selectiva y de inhibición. Es sensible a la afectación del lóbulo frontal, especialmente el izquierdo (Lezak, 1995).

En la primera lámina, se le pide al sujeto que nombre los colores escritos todos ellos en tinta negra de forma sucesiva en el menor tiempo posible. En la segunda lámina, se le da al sujeto la misma orden, estando en este caso los nombres de colores escritos en tintas de distintos colores (distintos a los del significado verbal). En la tercera lámina, se pide al sujeto que diga el color de los círculos coloreados en cuatro colores distintos. Por último, se entrega al sujeto la segunda lámina y se le pide que diga el color de la tinta en que están escritos los nombres de los distintos colores, es decir, tiene que inhibir la respuesta dada en la ocasión anterior. El resultado viene determinado por el tiempo (segundos) en completar cada lámina.

3.2.3. Trail Making A y B. (Ver anexos 1 y 2)

Evalúa los procesos atencionales y la velocidad motora (Lezak, 1995). Consta de dos láminas. En la primera parte de la prueba (Trail Making A), el sujeto tiene que unir los círculos dentro de los cuales se encuentran los números del 1 al 25 de forma creciente. La segunda lámina (Trail Making B) contiene círculos dentro de los cuales hay números (1 al 13) y letras (A a L), que deben unirse de forma alternativa y ordenadamente. La puntuación viene dada por el número de segundos necesarios para

completar cada una de las dos láminas (A y B). En cada parte, el examinador corrige los errores que se vayan produciendo durante la prueba. El nivel educativo parece influir en los resultados, especialmente de la parte B. También se ha observado un declive en los rendimientos con la edad. Se considera una prueba bastante sensible al deterioro cognitivo progresivo en las demencias. La reducción en la velocidad psicomotora medida por estas pruebas se ha asociado con atrofia del lóbulo frontal (Keilp et al, 1988)

3.2.4. Digit Symbol. (Ver anexo 5)

Mide el rendimiento psicomotor. Es una prueba en la que interviene la capacidad de mantener la atención, la coordinación visuomotora y la velocidad de respuesta. Al estar afectado su rendimiento por varios factores, es un test poco útil a la hora de localizar el origen de la lesión, aunque muy sensible al daño cerebral difuso (Lezak, 1995). El sujeto debe de adscribir a cada uno de una serie de números dispuestos de forma desordenada del 1 al 9 un símbolo característico de acuerdo con una clave. El resultado viene dado por el número de símbolos dibujados en dos minutos. Es una prueba que está poco influida por el nivel intelectual, la memoria y el aprendizaje.

3.2.5. Tests de fluidez verbal.

3.2.5.1. Fluidez verbal espontánea.

En esta prueba se le muestra al paciente una lamina con un dibujo y se le insta a que describa la situación y los objetos que observa en un minuto de tiempo. Se contabilizan el número de palabras verbalizadas.

3.2.5.2. Categorías conceptuales.

En esta prueba se solicita al paciente que enumere el mayor número de palabras que pertenezcan a la categoría de animales, plantas y colores en tres mediciones de 60 segundos.

3.2.5.3. FAS.

De igual modo se solicita al paciente que enumere el mayor número de palabras que empiecen por F, A y S, excluyendo los nombres propios, y con un minuto de tiempo para cada ensayo. Es un indicador sensible de disfunción cerebral, especialmente de lesiones del lóbulo frontal izquierdo (Lezak, 1995).

3.2.6. Escala de memoria verbal: Subescala de memoria lógica de Wechler (inmediata y tras 20 min.). (Ver anexo 3)

En esta prueba se le lee al paciente un párrafo dividido en unidades de contenido, el cual debe repetir nada más escucharlo, valorándose en este caso la memoria inmediata. Tras ello se le vuelve a leer el mismo párrafo y de nuevo se le pide que lo repita 20 minutos después. En este segundo pase se valoran los posibles déficit de memoria a corto plazo. A continuación se repite la misma la misma secuencia con un párrafo distinto de una mayor dificultad. Esta prueba mide la memoria tanto retentiva o inmediata, como la retardada.

3.2.7. Digit Span.

3.2.7.1. Hacia adelante. Se le pide al paciente que repita una serie de números empezando por una serie de tres, ascendiendo según se vayan repitiendo de forma correcta. Si el paciente no responde correctamente, se repite con una serie igual, terminando la prueba si vuelve a fallar. Se puntúa la serie mayor de números que consigue repetir sin error. Se valora en este test la atención y la memoria de fijación.

3.2.7.2. Digit Span inverso. Se repite el mismo procedimiento pero solicitando al paciente que repita las series de números de forma inversa a como le son dichos. Esta prueba valora principalmente la memoria de fijación y la memoria de trabajo.

En el presente estudio se empleó la suma en los resultados en ambas pruebas, como medida de memoria de fijación.

3.2.8. Proverbios y semejanzas.

3.2.8.1. Prueba de Proverbios.

En esta prueba se le citan al paciente una serie de proverbios que tiene que interpretar, pidiéndole que diga que significa cada uno de ellos. Mide la capacidad de abstracción del paciente y se puntúa según una escala de 1 a 3 según la respuesta sea concreta, parcialmente abstracta o totalmente abstracta. Para Lezak (1995), no hay diferencias en el rendimiento en esta prueba hasta los 60 años, a partir de entonces hay un declive, y sí parece verse influido por el nivel de instrucción. Esquizofrénicos y pacientes con lesiones orgánicas suelen rendir de forma deficiente en este test.

3.2.8.2. Prueba de semejanzas.

En esta prueba el paciente debe decir que tienen en común dos palabras que se le citan, valorándose la capacidad para formar conceptos verbales. Los pares de palabras van ascendiendo en el nivel de dificultad y se acaba la prueba cuando se producen cuatro fallos consecutivos. Se puntúa con dos puntos si la respuesta es abstracta o un punto si responde de una forma concreta. Según Lezak (1995), se produce un declive en el rendimiento a partir de los 70 años y también se ve influido por el nivel de instrucción del individuo. Esta prueba es sensible al daño cerebral, especialmente a nivel frontal y temporal izquierdo, y es uno de los mejores indicadores de lesiones del hemisferio izquierdo (Lezak, 1995).

3.3. Pruebas neurofisiológicas.

Los **potenciales evocados** se obtuvieron por el método basado en el paradigma *odd-ball*, o “paradigma de rareza”. Se trata de una tarea auditiva en la que se presentan al sujeto aproximadamente 200 tonos, de los cuales un 20% son agudos (infrecuentes) y un 80% graves (frecuentes). El sujeto debe pulsar una tecla cuando aparezcan los tonos infrecuentes. Se utiliza una estimulación binaural por tonos (tone-burst) de una duración de 200 mls y con un “rise fall time” de 5 ms a 85db. El tono frecuente era de 1000 Hz y

se debía ignorar, y el infrecuente era de 3000Hz y se debía contar en caso de presentación. El intervalo interestímulo era de 1.4 sg. Los registros se realizaron por medio de un equipo Brain-Atlas, utilizando 20 electrodos colocados según el sistema internacional 10-20, con referencia a los lóbulos de la oreja, más un electrodo colocado en Fpz que se conseguía por interpolación. Los filtros utilizados fueron de 1 Hz pasa alta y 37 Hz pasa baja. Los datos analógicos se registraron con una frecuencia de promedio de 250 Hz. El número de estímulos promediados fue de 40, obtenidos en dos series de 20, libres de artefacto. Si el error en la cuenta era superior al 10%, se rechazaba la exploración. Las latencias de la P300 se medían en el punto de máxima positividad entre 240-480ms después del inicio del estímulo. Las amplitudes se midieron pico a pico entre las de máxima positividad y negatividad siguiente a la P300.

Los componentes N100 y P200 fueron medidos en respuesta a “non target tones”. La N100 se consideró en el punto de máxima negatividad, entre 70 y 125 milisegundos tras la aparición del estímulo. La P200 fue considerada como el punto de deflexión positiva máxima, entre 140 y 240 milisegundos. Finalmente, la N200 entre 180 y 250 milisegundos. Las amplitudes fueron medidas en el electrodo Cz, con referencia a los lóbulos de la oreja.

La realización de las pruebas neurofisiológicas se llevó a cabo en el servicio de neurofisiología del Hospital La Fe de Valencia.

3.4. Escalas de valoración clínica.

Los síntomas positivos y negativos y la psicopatología general fueron evaluados dentro de la misma semana que los tests neuropsicológicos. Se utilizó la versión española de la escala PANNS (Peralta y Cuesta, 1994). Las variables para el estudio fueron la PANSS positiva, la PANSS negativa y la PANSS total. Además, se emplearon las dimensiones según modelo propuesto por Peralta y Cuesta (1998). La composición de cada dimensión se hizo de manera conservadora, basándose en que los síntomas se hayan adscrito en análisis factoriales realizados. Se empleó un modelo de cinco dimensiones (dimensión positiva, negativa, cognitiva, excitatoria y afectiva).

La variedad y la intensidad de los síntomas entre los distintos episodios se valoró por medio de la versión española de los “Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, SCAN (Wing et al 1990, Vázquez-Barquero, 1993), tomando toda la vida del paciente como periodo de referencia. Para el análisis estadístico se utilizó el programa CATEGO y las puntuaciones resultantes en las variables síntomas psicóticos, síntomas negativos, síntomas autistas, puntuación manía, y puntuación total.

3.5. Variables sociodemográficas y evolutivas.

Se introdujeron en la base de datos la edad, sexo, número de hospitalizaciones, edad de la primera crisis y años de escolarización.

3.6. Escala de ajuste premórbido.

El ajuste premórbido fue evaluado con la versión española (Alvarez, 1987) de la General Premorbid Adjustment Scale de Cannon-Spoor (1982).

3.7. Tratamiento farmacológico.

Se recogieron datos acerca de los distintos fármacos que los pacientes estaban recibiendo en el momento de la realización de las pruebas en el caso de los pacientes ambulatorios. En los pacientes hospitalizados, dado los frecuentes cambios de medicación en pocos días, se realizó una media: cantidad total de los distintos tipos de fármacos prescritos durante todo el ingreso dividida por el número de días de ingreso.

3.7.1. Neurolépticos.

Cada uno de los neurolépticos fue convertido en equivalentes en miligramos de clorpromazina (Ver anexo 10).

3.7.2. Benzodiazepinas. Los distintos fármacos de esta familia fueron convertidos en miligramos de diazepam (Ver anexo 10).

3.7.3. Anticolinérgicos. Todos los pacientes que recibieron estos fármacos tomaron biperideno.

3.8. Análisis estadístico.

La normalidad de la distribución de cada variable continua fue examinada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, efectuándose transformaciones logarítmicas en aquellas variables que no seguían una distribución normal. Las variables que no siguieron una distribución normal fueron recodificadas en categorías o analizadas mediante pruebas no paramétricas. En el análisis univariante se emplearon las pruebas T-Test, Análisis de la Varianza (ANOVA) y el test de correlación de Pearson. Para los análisis no paramétricos se emplearon la prueba de Mann-Whitney y el test de correlación de Spearman.

Para el análisis multivariante, en un primer paso, se empleó el análisis factorial con la rotación varimax como método de ajuste para reducir el número de variables neuropsicológicas. Los factores de las funciones neuropsicológicas resultantes se utilizaron posteriormente como variables dependientes para construir los modelos multivariantes. Para el estudio de la predicción de las funciones neurocognitivas, se utilizó la regresión múltiple hacia delante (“forward”), utilizando como variables dependientes cada uno de los factores, y como variables independientes cada una de las variables que mostró un nivel de significación superior a 0.05 en el coeficiente de correlación de Pearson. Para el estudio de la interacción entre los diagnósticos, la edad y la medicación sobre las funciones cognitivas, se empleó el Modelo Lineal General. Se consideraron como variables independientes los diagnósticos, los equivalentes de clorpromazina, la edad, así como todas las interacciones hasta de tercer orden, junto con las variables clínicas y evolutivas con correlaciones significativas con los factores de las funciones neuropsicológicas.

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa de software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 8.0 para Windows 98.

4. Resultados.

4.Resultados.

4.1.Descripción de la muestra.

Según se muestra en la tabla 5, la muestra dividida en dos grupos: pacientes esquizofrénicos y bipolares, difería de forma significativa en las siguientes variables:

-Edad. Los bipolares tenían una media de edad mayor: 41 años, por 29 de los esquizofrénicos ($p=.000$).

-Adaptación premórbida, siendo mejor en el grupo de los bipolares ($p=.00$).

-Edad de la primera crisis: 23 años para los esquizofrénicos y 29 para los bipolares, con diferencias a nivel de $p=.014$.

No difería significativamente en cuanto al numero de hospitalizaciones previas: 2.30 en los esquizofrénicos y 3.06 en los bipolares. Tampoco existían diferencias significativas en los años de escolarización (9 años en ambos grupos), ni en los equivalentes de miligramos de clorpromazina, dosis de anticolinérgicos y benzodiazepinas. (Ver tabla 6).

Tomando toda la muestra en conjunto, el 88% de los pacientes estaban tomando medicación neuroléptica, el 41% tomaba biperideno, y el 35% recibía tratamiento con benzodiazepinas.

Figura 3



Figura 4



Tabla 4. Distribución de la muestra por diagnósticos, sexo y centro asistencial.

	N	Sexo		Hospitalizados	Ambulatorios
		H	M		
Esquizofrénicos	33	21	12	21	12
Bipolares con síntomas psicóticos	18	8	10	12	6
Bipolares sin síntomas psicóticos	17	11	6	7	10
Total	68	40	28	40	28

Tabla 5. Comparación variables evolutivas y sociodemográficas. Esquizofrénicos y bipolares

Variables	Esquizofrénicos		Bipolares		t	Sig
	Media	DT	Media	DT		
Edad	29.72	9.56	41.02	11.97	-4.28	.00
Adaptación premórbida	19.39	6.18	10.52	6.36	5.77	.00
Edad primera crisis	23.29	7.98	29.20	10.56	-2.53	.01
Años escolarización	9.13	2.55	9.60	4.42	-.49	.62
Número hospitalizaciones	1.92	2.48	3.23	3.52	-1.51	.13

T de Student

Tabla 6. Comparación variables farmacológicas. Esquizofrénicos y bipolares.

	Esquizofrénicos		Bipolares		t	Sig
	Media	DT	Media	DT		
Miligramos equivalentes clorpromazina	864.00	416.92	670.14	503.56	1.63	.10
Biperidene	1.51	2.02	1.49	2.34	.02	.98
Diazepam	4.75	12.95	13.53	24.94	1.80	.07

T de Student

4.2 Análisis univariante.

4.2.1. Comparación de los resultados en pruebas neuropsicológicas con población general.

Dado que en el presente estudio no se utilizó un grupo control, con el fin de comparar el grado de afectación de nuestra muestra con la población general, se llevó a cabo un estudio de las medias con tablas normalizadas en aquellas pruebas en las que se encontraron estos datos validados en nuestra población (Heaton, 1997; Ardila et al, 1994; Spreel et al, 1998) Como se aprecia en la tabla 7, los pacientes de nuestra muestra obtenían resultados más pobres de forma significativa en prácticamente todas las pruebas con relación a las tablas de normalidad.

Tabla 7. Comparación rendimientos neuropsicológicos de la muestra total de pacientes con tablas de normalidad.

	Media muestra total	Media tablas normativas	t	95% intervalo de confianza para la diferencia		sig
				Límite inf	Límite sup	
Stroop 4	74.80	20.76	12.97	40.63	55.45	.00
Trail Making A	60.56	30.08	7.30	22.13	38.83	.00
Trail Making B	167.67	62.9	7.61	77.17	132.37	.00
FAS	30.96	40.5	-5.57	-12.95	-6.11	.00
FAS (nivel de instrucción <5 años)	30.96	38.5	-4.40	-10.95	-4.11	.00
Digit Symbol	40.06	41.24	1.935	-.16	9.81	.05
Digit Span	9.95	9.22	2.75	.20	1.96	*
WCST errores totales	54.6	16.16	12.54	32.30	44.52	.00
WCST errores perseverativos	32.73	8.29	10.19	19.64	29.24	.00
WCST categorías	3.25	5.62	-9.04	-2.89	-1.84	.00

T de Student (*) $p > .05$

4.2.2. Análisis comparativo entre pacientes esquizofrénicos y bipolares en conjunto.

Se realizó una prueba t de Student que mostró que el grupo de esquizofrénicos puntuaba más alto en las escalas de síntomas autistas del SCAN ($p = .001$), y en la escala de síntomas negativos de esta misma escala ($p = .00$). Los esquizofrénicos obtenían también valores más altos en la puntuación general de la PANSS ($p = .00$), en la subescala de síntomas negativos de la PANSS, ($p = .00$) y en la subescala de síntomas

positivos ($p=.002$). Los bipolares puntuaban más alto en la escala de manía del SCAN ($p=.00$), y los esquizofrénicos obtenían puntuaciones más altas en la subescala de síntomas psicóticos del SCAN ($p=.00$)

En este análisis inicial, los esquizofrénicos rendían peor en el ámbito de la memoria semántica reciente y a largo plazo (20 minutos), con $p=.029$; en la prueba de proverbios ($p=.018$), así como en la prueba de fluidez verbal espontánea ($p=.014$).

La única prueba en la que los bipolares obtenían peores resultados fue en el subtest 3 del Stroop, aunque sólo se rozó la significación estadística ($p=.053$) En las demás variables neuropsicológicas no habían diferencias significativas. Los dos grupos no diferían de forma significativa en ninguna de las variables neurofisiológicas valoradas: Amplitud P300, Latencia P300, Latencia N200, Latencia P200. Tampoco existían diferencias en el índice de lateralidad de la Amplitud P300 entre esquizofrénicos y bipolares. El índice de lateralidad se obtuvo sumando las amplitudes de la P300 de todos los electrodos del hemisferio izquierdo y restándolos de la suma de todas las amplitudes del hemisferio derecho.

4.2.3. Análisis comparativo entre bipolares con y sin historia de síntomas psicóticos.

En el análisis post hoc que se realizó, dividiendo a la muestra en tres grupos con el objetivo de mostrar las diferencias entre los bipolares psicóticos y no psicóticos, los resultados fueron los siguientes:

Los bipolares que fueron clasificados como psicóticos, según los criterios ya expuestos, no presentaban diferencias con los no psicóticos en ninguna de las variables sociodemográficas ni evolutivas, tenían similar nivel de instrucción, ajuste premórbido, y edad. Como era esperable, el grupo de bipolares psicóticos obtenía puntuaciones superiores en la escala de síntomas psicóticos del SCAN ($p=.009$), y se rozaba la significación en el mismo sentido en la subescala de síntomas maníacos del SCAN ($p=.054$). No existía ninguna diferencia en ninguna de las subescalas de la PANSS (recordemos que esta escala es transversal a diferencia del SCAN que en el presente

estudio tiene en cuenta la historia de la enfermedad).

No existieron diferencias significativas en los equivalentes en miligramos de clorpromazina, biperideno, carbamazepina, ni equivalentes de diazepam.

Tampoco existía ninguna diferencia en ninguna de las variables neurofisiológicas (Ver tabla 11) entre los dos grupos de bipolares.

Como se muestra en las tablas 7,8,9 y 10, en lo referente a las variables neuropsicológicas, sólo existen diferencias en una de las pruebas, el Stroop, y concretamente en 3 de sus 4 subescalas: Stroop 2 ($p=.043$), Stroop 3, ($p=.011$), y Stroop 4 ($p=.021$), con peores rendimientos en los bipolares con historia de síntomas psicóticos.

En este análisis no se incluyeron las covariables edad, medicación y nivel de instrucción, dado que no existían diferencias a este nivel entre los dos grupos de bipolares.

Tabla 8. Comparación variables neuropsicológicas (1) entre esquizofrénicos, bipolares psicóticos y no psicóticos.

	DIAGNÓSTICO (A)	F	SIG	DIAGNÓSTICO (B)	DIFERENCIA DE MEDIAS (A-B)	SIG
Digit Symbol	Esquizofrenia	2.95	.06	Bipolar psicótico	12.67	.09
				Bipolar no psicótico	-1.05	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	-12.67	.09
				Bipolar no psicótico	-13.72	.12
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	1.05	1.0
				Bipolar psicótico	13.72	.12
Fluidez verbal espontánea	Esquizofrenia	3.28	.04	Bipolar psicótico	-19.06	.07
				Bipolar no psicótico	-16.01	.22
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	19.06	.07
				Bipolar no psicótico	3.04	1.0
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	16.01	.22
				Bipolar psicótico	-3.04	1.0
Fluidez verbal Conceptuales	Esquizofrenia	1.65	.20	Bipolar psicótico	-2.67	1.0
				Bipolar no psicótico	-6.59	.22
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	2.67	1.0
				Bipolar no psicótico	-3.91	1.0
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	6.59	.22
				Bipolar psicótico	3.91	1.0
FAS	Esquizofrenia	1.41	.25	Bipolar psicótico	-1.53	1.0
				Bipolar no psicótico	-6.92	.30
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	1.53	1.0
				Bipolar no psicótico	-5.39	.75
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	6.92	.30
				Bipolar psicótico	5.39	.75

Anova

Tabla 9. Comparación variables neuropsicológicas (2) entre esquizofrénicos, bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Diagnóstico (A)	F	Sig	Diagnóstico (B)	Diferencia de medias (A-B)	Sig
Digit Span	Esquizofrenia	.86	.42	Bipolar psicótico	.858	.59
				Bipolar no psicótico	.383	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	-.858	.59
				Bipolar no psicótico	-.475	1.0
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-.383	1.0
				Bipolar psicótico	-.475	1.0
Memoria semántica	Esquizofrenia	4.46	.016	Bipolar psicótico	-3.20	1.0
				Bipolar no psicótico	-11.33	.01
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	3.20	1.0
				Bipolar no psicótico	-8.12	.17
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	11.33	.01
				Bipolar psicótico	8.12	.17
Proverbios	Esquizofrenia	3.4	.04	Bipolar psicótico	-4.27	.43
				Bipolar no psicótico	-7.34	.04
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	4.27	.43
				Bipolar no psicótico	-3.06	1.0
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	7.34	.04
				Bipolar psicótico	3.06	1.0
Semejanzas	Esquizofrenia	1.44	.24	Bipolar psicótico	.713	1.0
				Bipolar no psicótico	-3.81	.44
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	-.713	1.0
				Bipolar no psicótico	-4.52	.38
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	3.81	.44
				Bipolar psicótico	4.52	1.0

Anova

Tabla 10. Comparación variables neuropsicológicas (3) entre esquizofrénicos, bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Diagnósticos (A)	F	Sig	Diagnóstico (B)	Diferencia de medias (A-B)	Sig
Stroop 1	Esquizofrenia	3.03	.057	Bipolar psicótico	-5.84	.19
				Bipolar no psicótico	2.43	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	5.84	.19
				Bipolar no psicótico	8.28	.06
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-2.43	1.0
				Bipolar psicótico	-8.28	.06
Stroop 2	Esquizofrenia	3.44	.038	Bipolar psicótico	-9.86	.14
				Bipolar no psicótico	4.23	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	9.86	.14
				Bipolar no psicótico	14.09	.04
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-4.23	1.0
				Bipolar psicótico	-14.09	.04
Stroop 3	Esquizofrenia	6.63	.003	Bipolar psicótico	-18.64	.00
				Bipolar no psicótico	.523	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	18.64	.00
				Bipolar no psicótico	19.17	.01
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-.523	1.0
				Bipolar psicótico	-19.17	.01
Stroop 4	Esquizofrenia	5.49	.007	Bipolar psicótico	-25.65	.01
				Bipolar no psicótico	1.032	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	25.65	.01
				Bipolar no psicótico	26.68	.02
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-1.03	1.0
				Bipolar psicótico	-26.68	.02

Anova

Tabla 11. Comparación variables neuropsicológicas (4) entre esquizofrénicos, bipolares psicóticos y no psicóticos.

	Diagnóstico (A)	F	Sig	Diagnóstico (B)	Diferencia de medias (A-B)	Sig
Trail Making A	Esquizofrenia	.88	.41	Bipolar psicótico	-12.93	.61
				Bipolar no psicótico	-1.40	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	12.93	.61
				Bipolar no psicótico	11.52	.95
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	1.40	1.0
				Bipolar psicótico	-11.52	.95
Trail Making B	Esquizofrenia	1.44	.24	Bipolar psicótico	-45.75	.58
				Bipolar no psicótico	19.46	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	45.75	.58
				Bipolar no psicótico	65.21	.30
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-19.46	1.0
				Bipolar psicótico	-65.21	.30
WCST Categorías	Esquizofrenia	1.22	.54	Bipolar psicótico	-172	1.0
				Bipolar no psicótico	-577	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	-172	1.0
				Bipolar no psicótico	-750	.89
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	.577	1.0
				Bipolar psicótico	.750	.89
WCST Errores totales	Esquizofrenia	1.03	.36	Bipolar psicótico	2.36	1.0
				Bipolar no psicótico	11.05	.42
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	-2.36	1.0
				Bipolar no psicótico	8.68	.91
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-11.05	.42
				Bipolar psicótico	-8.68	.91
WCST Errores perseverativos	Esquizofrenia	.29	.74	Bipolar psicótico	-2.08	1.0
				Bipolar no psicótico	7.23	.65
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	2.08	1.0
				Bipolar no psicótico	9.31	.48
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-7.23	.65
				Bipolar psicótico	-9.31	.48

Anova

Tabla 12. Comparación variables neurofisiológicas entre esquizofrénicos, bipolares psicóticos y bipolares no psicóticos.

	Diagnóstico (A)	F	Sig	Diagnóstico (B)	Diferencia de medias (A-B)	Sig
Amplitud P300	Esquizofrenia	.19	.82	Bipolar psicótico	-.63	1.0
				Bipolar no psicótico	-1.37	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	-.63	1.0
				Bipolar no psicótico	-.74	1.0
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	1.37	1.0
				Bipolar psicótico	.74	1.0
Latencia P300	Esquizofrenia	.15	.85	Bipolar psicótico	4.84	1.0
				Bipolar no psicótico	-4.73	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	-4.84	1.0
				Bipolar no psicótico	-9.58	1.0
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	4.73	1.0
				Bipolar psicótico	9.58	1.0
Latencia N200	Esquizofrenia	.07	.93	Bipolar psicótico	-3.72	1.0
				Bipolar no psicótico	-3.11	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	3.72	1.0
				Bipolar no psicótico	.605	1.0
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	3.11	1.0
				Bipolar psicótico	-.605	1.0
Latencia P200	Esquizofrenia	.08	.91	Bipolar psicótico	-1.73	1.0
				Bipolar no psicótico	1.59	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	1.73	1.0
				Bipolar no psicótico	3.32	1.0
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-1.59	1.0
				Bipolar psicótico	-3.32	1.0
Amplitud N1-P2	Esquizofrenia	1.35	.59	Bipolar psicótico	2.56	.33
				Bipolar no psicótico	1.32	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	-2.56	.33
				Bipolar no psicótico	-1.23	1.0
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-1.32	1.0
				Bipolar psicótico	1.23	1.0
Amplitud P2-N2	Esquizofrenia	.51	.59	Bipolar psicótico	1.08	1.0
				Bipolar no psicótico	1.51	1.0
	Bipolar psicótico			Esquizofrenia	-1.08	1.0
				Bipolar no psicótico	.42	1.0
	Bipolar no psicótico			Esquizofrenia	-1.51	1.0
				Bipolar psicótico	-.42	1.0

Anova

Tabla 13. Comparación índices de lateralidad de la amplitud P300 entre esquizofrénicos y bipolares.

	Esquizofrénicos		Bipolares		t	Sig
	Media	Desv típica	Media	Desv típica		
Σ Amp P300 izq minus Σ Amp P300 dcha	-4.06	9.95	-1.68	8.22	-.988	.63

T de Student

4.2.4. Análisis comparativo de las variables neuropsicológicas entre el grupo de bipolares hospitalizados (maníacos) y ambulatorios (estables clínicamente).

Con el fin de valorar el efecto que la clínica y la medicación pudieran tener en los rendimientos neuropsicológicos, se realizó un análisis univariante dividiendo la muestra de bipolares con un criterio distinto al anteriormente expuesto. En este caso se dividió a los bipolares atendiendo a la variable hospitalizado/ambulatorio. Los bipolares hospitalizados, todos ellos durante una fase de manía (según historia clínica), tomaban más medicación neuroléptica ($p=.00$) y como era esperable presentaban mayores puntuaciones en la subescala de síntomas negativos de la PANSS ($p=.00$), síntomas positivos de la PANSS ($p=.00$) y puntuación total de la PANSS ($p=.00$) (tabla 13).

Como se muestra en la tabla 14, los bipolares hospitalizados presentaban peores rendimientos en varias pruebas de forma estadísticamente significativa (Digit Symbol, Stroop Test, y Trail Making).

Tabla 14. Comparación Media (DE) variables clínicas y neuropsicológicas entre pacientes bipolares hospitalizados y ambulatorios.

Variables clínicas	bipolares hospitalizados	bipolares ambulatorios	z	p
	M (DS)	M (DS)		
Ajuste premórbido	11.88 (7.77)	7.92 (3.47)	-1.82	*
Edad	38.68 (13.24)	41.50 (7.55)	-.67	*
Edad comienzo	27.50 (11.34)	30.50 (10.47)	-.70	*
Años escolarización	9.52 (3.94)	11.50 (4.05)	-1.56	*
Tiempo de enfermedad	10.77 (9.49)	11.00 (9.28)	.000	*
Edad 1era crisis	27.50 (11.34)	30.50 (10.47)	-.70	*
Número hospitalizaciones	3.77 (3.85)	1.69 (1.31)	-2.18	.03
Mg clorpromazina /día	882.57 (435.92)	53.84 (91.19)	-4.61	.00
PANSS Gen	20.83 (3.25)	16.92 (2.29)	-3.71	.00
PANSS Neg	10.57 (4.40)	7.61 (1.26)	-2.97	.00
PANSS Pos	12.10 (3.90)	7.76 (1.73)	-3.50	.00

Prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney.
 (*) p>0.05

Tabla 15. Comparación Media (DE) variables neuropsicológicas entre pacientes bipolares hospitalizados y ambulatorios.

Variables neuropsicológicas	Bipolares hospitalizados	Bipolares ambulatorios	z	p
Digit Symbol	36.16 (19.63)	53.14 (24.24)	-2.09	.03
FV1	95.37 (22.94)	97.62 (19.78)	-.30	*
FV2	42.55 (13.35)	49.64 (13.03)	-1.48	*
FV3	32.05 (14.49)	37.71 (11.18)	-1.50	*
Stroop 1	28.55 (15.97)	18.50 (4.46)	-3.03	.00
Stroop 2	37.83 (24.40)	20.28 (3.98)	-3.38	.00
Stroop 3	51.27 (30.42)	28.92 (10.08)	-3.07	.00
Stroop 4	93.88 (35.21)	59.07 (20.91)	-3.27	.00
Trail Making A	68.77 (39.02)	46.85 (29.45)	-1.99	.04
Trail Making B	193.50 (131.07)	143.42 (103.26)	-1.30	*
WCST Cat	3.05 (2.01)	4.28 (1.68)	-1.7	*
WCST Err	30.44 (25.26)	18.71 (15.29)	-1.15	*
WCST pers	30.33 (23.00)	24.14 (12.35)	-.53	*

Prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney.
 (*) p>0.05

4.3. Análisis multivariante.

4.3.1 Comparación de los rendimientos en las variables neuropsicológicas incluyendo a la edad, medicación y nivel de instrucción como covariables.

Como se observa en la tabla 15, cuando en el análisis se incluían como covariables la edad, los miligramos de clorpromazina y el nivel de escolarización para controlar estas variables de confusión, los resultados se mantenían, pero los rendimientos en Stroop se igualaban entre esquizofrénicos y bipolares, y los esquizofrénicos presentaban peores resultados en los proverbios que los bipolares, ($p=.000$). Los esquizofrénicos obtenían también peores resultados en la memoria verbal reciente ($p=.003$), memoria verbal retardada (a los 20 minutos) ($p=.00$), categorías conceptuales ($p=.018$), FAS ($p=.014$) y proverbios ($p=.00$). En el resto de variables neuropsicológicas no existían diferencias.

Tabla 16. Comparación de medias de las variables neuropsicológicas entre esquizofrénicos y bipolares. Modelo lineal general controlando por edad, nivel de instrucción y medicación.

Variables	Esquizofrénicos		Bipolares		F	Sig
	Media	DT	Media	DT		
Fluidez verbal espontánea	78.13	26.06	93.83	22.72	1.71	.20
F.V. Categorías conceptuales	39.32	10.02	42.40	12.59	6.01	.01
FAS	28.00	12.41	30.80	13.36	6.55	.01
Digit Span (normal+inverso)	10.14	2.23	9.47	2.04	.84	.36
Stroop 1	22.57	6.84	26.80	13.97	1.78	.18
Stroop 2	27.75	12.40	33.92	21.57	.54	.46
Stroop 3	32.75	7.97	47.16	27.14	.77	.38
Stroop 4	69.03	21.86	89.12	32.90	.87	.35
Trail Making A	57.35	23.37	71.56	41.74	.04	.84
Trail Making B	166.29	84.63	201.50	125.23	.05	.82
TMB-TMA	110.62	70.20	140.15	96.83	.12	.72
WCST-Categorías	3.00	2.01	3.16	1.99	.51	.47
WCST errores	59.18	23.87	54.48	23.43	.08	.77
WCST perseveraciones	34.81	17.62	34.80	20.31	.87	.35
Digit Symbol	48.59	15.49	37.88	19.69	.28	.59
Memoria semántica (memoria reciente + memoria retardada)	24.48	11.68	29.92	12.29	15.5	.00
Memoria reciente	11.00	5.26	13.52	5.40	10.81	.00
Memoria retardada (a los 20 minutos)	13.48	6.85	16.40	8.06	14.94	.00
Proverbios	14.48	9.29	18.96	9.18	14.21	.00
Semejanzas	21.37	8.92	21.73	8.74	2.62	.11

Unianova

4.3.2. Análisis factorial de las variables neuropsicológicas.

La matriz de componentes rotados (Ver tabla 16) agrupó a las distintas variables neuropsicológicas en cuatro grupos. La agrupación de las pruebas neuropsicológicas en estos cuatro factores explicó el 73.66 % de la varianza (23.55, 18.86, 17.85 y 13.39% respectivamente):

4.4.1. Un grupo compuesto por el Digit symbol, Trail Making A y B, y Stroop 4, y que estarían midiendo **atención y procesamiento visuomotor**

4.4.2. Otro grupo comprendía las pruebas de memoria semántica, proverbios y semejanzas y memoria de dígitos (Digit Span). Le denominaremos **pensamiento abstracto y memoria**.

4.4.3. Un tercer grupo (flexibilidad conceptual y perseveración) agruparía a las variables errores y perseveraciones del WCST, y que denominaremos **flexibilidad cognitiva y perseveración**.

4.4.4. Agruparía a las pruebas de fluidez verbal y recuperación verbal (categorías verbales y fluidez verbal espontánea). A este factor lo denominaremos **fluidez verbal**.

Tabla 17. Análisis factorial variables neuropsicológicas.

Matriz de componentes rotados (a)				
	Componente			
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
Digit Symbol	- .785	-.184	.378	.160
FAS	-.452	-.370	.261	.492
Fluidez verbal	-.308	-.221	.141	.751
Categorías conceptuales				
Fluidez verbal espontánea	.127	9.225E-02	5.824E-02	.789
Digit Span	-.465	.172	.670	9.622E-02
Memoria semántica	-.321	-.232	.610	.440
Proverbios	3.494E-02	-.248	.776	.149
Semejanzas	-.195	-.496	.700	-2.792E-02
Stroop 4	.827	8.090E-02	8.518E-02	-.166
Trail Making A	.734	.358	-.247	-4.356E-03
Trail Making B	.661	.391	-.216	9.483E-02
WCST Errores Totales	.250	.858	-.146	-.149
WCST Perseveraciones	.223	.900	-.193	-5.067E-02
Método de extracción: Análisis de componentes principales				
Método de rotación: Normalización Varimax con Kaiser				

-a . La rotación ha convergido en 7 iteraciones

Factor 1= Atención y procesamiento visuomotor.

Factor 2= Memoria y pensamiento abstracto.

Factor 3= Flexibilidad cognitiva y perseveración.

Factor 4= Fluidez verbal.

4.3.3. Análisis correlacional.

A. Correlaciones variables neuropsicológicas.

Dado el elevado número de variables neuropsicológicas, se utilizaron los factores surgidos del análisis factorial para la realización de este análisis.

Los análisis de correlación de Pearson mostraron relación estadísticamente significativas entre el factor 1 (atención y procesamiento visuomotor) y edad ($r=.43$, $p=.001$), adaptación premórbida ($r=-.337$, $p=.005$), tiempo de evolución ($r=.368$, $p=.002$) y puntuación en la subescala de síntomas psicóticos del SCAN ($r=-.330$, $p=.008$).

El factor 2 (memoria y pensamiento abstracto) correlacionaba con la variable años de escolarización ($r = -.276$, $p = .003$), tiempo de evolución ($r = .236$, $p = .056$), número de hospitalizaciones ($r = .322$, $p = .023$), latencia N200 ($r = .351$, $p = .007$), latencia P200 ($r = .353$, $p = .013$) y dimensión cognitiva de la PANSS ($r = .274$, $p = .031$), síntomas negativos de la PANSS ($r = -.411$, $p = .001$), síntomas positivos de la PANSS ($r = -.306$, $p = .014$) y puntuación total de la PANSS ($r = -.386$, $p = .002$).

El factor 3 (flexibilidad conceptual y perseveración) correlacionó de forma significativa con los equivalentes de miligramos de clorpromazina ($r = -.259$, $p = .046$), años de escolarización ($r = .373$, $p = .002$), dimensión cognitiva de la PANSS ($r = -.625$, $p = .000$), amplitud de la P300 ($r = .252$, $p = .050$), dimensión negativa de la PANSS ($r = -.400$, $p = .001$) y dimensión positiva de la PANSS ($r = -.344$, $p = .005$).

El factor 4 (fluidez verbal y recuperación semántica) correlacionó de forma significativa con la adaptación premórbida ($r = -.357$, $p = .005$), dimensión afectiva de la PANSS ($r = -.253$, $p = .044$), síntomas negativos del SCAN ($r = -.353$, $p = .004$), puntuación manía del SCAN ($r = .285$, $p = .023$), puntuación síntomas psicóticos del SCAN ($r = -.278$, $p = .029$).

B. Correlación variables neurofisiológicas:

La amplitud de la P300 correlacionó con el factor 3 (flexibilidad cognitiva y perseveraciones) de forma significativa ($r = .252$; $p = .050$).

La latencia de la P300 correlacionó con el cluster negativo del SCAN ($r = .249$; $p = .038$).

La latencia de la N200 correlacionó con el factor 2 (memoria y pensamiento abstracto) ($r = .351$, $p = .007$); así como con las dosis de biperideno ($r = .270$; $p = .025$), la dimensión cognitiva de la PANSS ($r = .464$; $p = .000$), la dimensión excitatoria de la PANSS ($r = .257$; $p < .037$), los síntomas positivos de la PANSS ($r = .283$; $p = .021$), y años de escolarización ($r = -.270$; $p = .029$).

La latencia de la P200 correlacionó con el factor 2 (memoria y pensamiento abstracto) ($r=.315$, $p=.013$), dimensión cognitiva de la PANSS ($r=.081$; $p=.001$) y la dimensión excitatoria de la PANSS ($r=.302$; $p=.011$).

C. Correlación variables medicación.

La variable equivalentes de miligramos de clorpromazina correlacionaba significativamente con el Trail Making A ($r=.405$; $p=.001$), los errores del WCST ($r=-.264$; $p=.042$), la latencia de la onda P200 ($r=.308$; $p=.016$) y la latencia de la N200 ($r=.333$; $p=.008$).

La variable biperideno no correlacionaba con ninguna prueba neuropsicológica de forma estadísticamente significativa.

Los equivalentes en miligramos de diazepam correlacionaron significativamente con la fluidez verbal espontánea ($r=-.274$, $p=.033$), el Digit Symbol ($r=.420$; $p=.001$), la prueba de semejanzas ($r=-.283$; $p=.026$), el Stroop 3 ($r=.330$; $p=.009$), el Stroop 4 ($r=.313$; $p=.013$), los errores del WCST ($r=-.320$; $p=.013$), las perseveraciones del WCST ($r=.305$; $p=.018$) y la latencia de la N200 ($r=.261$; $p=.041$).

Dado que las variables diazepam y biperideno no seguían una distribución normal, se realizó un nuevo análisis de correlación para variables no paramétricas (Correlación de Spearman), que mostró que el diazepam correlacionaba con la latencia de la P300 ($\rho=.323$, $p=.011$) y la latencia de la P200 ($\rho=.271$, $p=.033$). El biperideno correlacionó con la prueba de proverbios ($\rho=-.333$, $p=.008$), los errores del WCST ($\rho=.311$, $p=.016$), las categorías del WCST ($\rho=-.327$, $p=.011$), la latencia de la P200 ($\rho=.251$, $p=.049$) y la latencia de la N200 ($\rho=.319$, $p=.015$).

4.3.4. Influencia del diagnóstico, la edad, nivel de instrucción y medicación neuroléptica, sobre los rendimientos neuropsicológicos.

En los siguientes pasos se utilizaron los factores obtenidos del análisis factorial como medida de los rendimientos neuropsicológicos. Se prefirió este procedimiento al análisis prueba a prueba por una serie de motivos:

- a. Algunas de las pruebas neuropsicológicas que se emplearon están probablemente midiendo la misma función cognitiva.
- b. El gran número de variables neuropsicológicas hace muy farragoso el análisis prueba a prueba, y podemos obtener información redundante.
- c. No obstante, el motivo principal es la gran consistencia que ofrecen los 4 factores obtenidos del análisis factorial, y que agrupan de forma coherente las distintas pruebas, explicando además gran parte de la varianza de los resultados.

A. En el **análisis multivariante**, utilizando como variable dependiente cada uno de los cuatro factores obtenidos del análisis factorial, y como variables independientes la edad, el nivel de instrucción y la medicación, los resultados fueron los siguientes:

En el factor 1 (atención y procesamiento visuomotor), no aparecieron diferencias significativas entre el grupo de esquizofrénicos y bipolares, así como ninguna variable evolutiva se reveló como predictora. Sólo apareció como significativa a la interacción entre el nivel de instrucción y el diagnóstico ($F=5.008$; $p=.030$).

En el factor 2 (memoria y pensamiento abstracto), aparecieron diferencias significativas entre esquizofrénicos y bipolares, con peores rendimientos en los primeros ($F=.070$; $p=.002$). En este análisis, tanto la edad ($F=.001$; $p=.030$), los miligramos de clorpromazina ($F=5.483$; $p=.023$), la escolarización ($F=15.494$; $p=.000$) y la interacción entre el diagnóstico y el nivel de escolarización ($F=8.505$; $p=.001$) aparecieron como significativos en el análisis.

En el factor 3 (flexibilidad cognitiva y perseveraciones), no aparecieron diferencias entre los diagnósticos. Sólo la edad fue la variable evolutiva que se reveló

como predictora del funcionamiento neurocognitivo a este nivel ($F=4.392$; $p=.042$).

En el factor 4 (fluidez verbal), los esquizofrénicos obtuvieron peores resultados que los bipolares de forma estadísticamente significativa ($F=5.391$; $p=.025$). Ninguna variable evolutiva apareció como significativa en el análisis y sólo la interacción entre la edad y el diagnóstico lo fue débilmente ($F=4.143$; $p=.045$).

Este mismo análisis se realizó a continuación dividiendo la muestra en tres grupos esquizofrénicos, bipolares psicóticos y no psicóticos. No aparecieron diferencias significativas en ninguno de los factores entre los dos grupos de bipolares.

B. Regresión múltiple

En este segundo análisis, se utilizó como variable dependiente cada uno de los factores que se obtuvieron del análisis factorial, que agruparon las variables neuropsicológicas en cuatro grupos, y como variables independientes las variables clínicas, neurofisiológicas y clínicas que en cada caso correlacionaban con cada factor en el análisis correlacional.

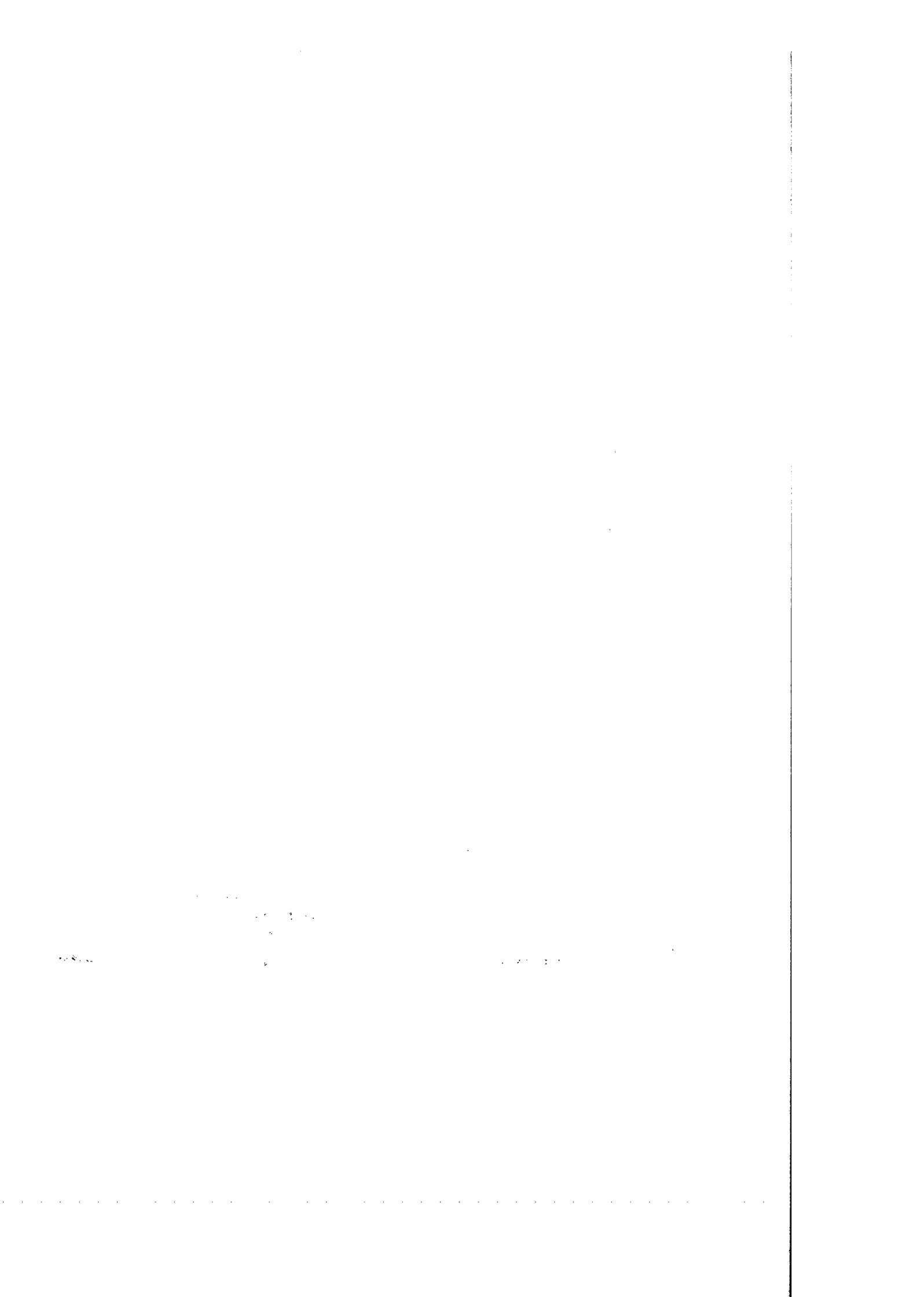
En el factor 1 (atención y procesamiento visuomotor), sólo la edad fue la variable que predecía el comportamiento en este conjunto de pruebas ($\beta=.440$; $p=.000$). Quedaron excluidas las variables: síntomas psicóticos del SCAN, adaptación premórbida y tiempo de evolución.

En el factor 2 (memoria y pensamiento abstracto), la variable que predecía el comportamiento de toda la muestra de pacientes en estas pruebas fueron los síntomas negativos de la PANSS ($\beta=-.589$; $p=.000$). Quedaron excluidas de la ecuación los años de escolarización, la latencia N200, la latencia P200, el número de hospitalizaciones, la puntuación total de la PANSS, los síntomas positivos de la PANSS, y el tiempo de evolución.

En el factor 3 (flexibilidad cognitiva y perseveraciones), ninguna de las variables que correlacionaban con este factor fue capaz de predecir su funcionamiento.

En el factor 4 (fluidez verbal), los síntomas negativos del SCAN ($\beta=-.379$;

p=.005) fueron los que predijeron el comportamiento en estas pruebas, quedando excluidos los años de escolarización, los miligramos de clorpromazina, la adaptación premórbida, la puntuación manía del SCAN y la puntuación de síntomas psicóticos del SCAN.



5. Discusión.



5. Discusión.

5.1. Comparación de los rendimientos neuropsicológicos entre pacientes esquizofrénicos y bipolares.

5.1.1. Memoria.

Cuando se comparan en el presente estudio el grupo de esquizofrénicos y todo el grupo de bipolares, se observan ciertas diferencias que son estadísticamente significativas. Una de ellas es en el ámbito de la memoria verbal. Cuando se utiliza la suma de puntuaciones en el subtest de memoria lógica tras la lectura de los párrafos y a los 20 minutos, y también cuando se toman los resultados de cada prueba por separado, es decir memoria reciente y retardada, los esquizofrénicos obtienen un peor rendimiento que los bipolares. La memoria que aparece alterada de forma diferencial en la esquizofrenia es la verbal reciente y retardada, no apareciendo diferencias entre esquizofrénicos y bipolares en la memoria inmediata de dígitos medida por el Digit span. No obstante, en esta última prueba la atención jugaría también un papel importante.

Como ya se señaló, la memoria en la esquizofrenia está alterada de una forma estable, independiente de las reagudizaciones y la edad (Aleman et al, 1999). Así, los resultados del presente estudio, contrastándolos con los datos de la literatura, indirectamente vendrían a señalar que la memoria es probablemente la función cognitiva que cuantitativamente está más afectada en la esquizofrenia.

En el trastorno bipolar, la memoria es, igualmente, una de las funciones más alteradas, especialmente la memoria declarativa o verbal. Así, de los once trabajos examinados en la revisión bibliográfica, sólo en tres los bipolares obtuvieron mejores rendimientos que los esquizofrénicos en la función mnésica. No obstante, la variabilidad de las baterías utilizadas (pruebas de memoria inmediata, memoria verbal, visual, contextual) hace difícil interpretar los resultados. Es importante señalar que la memoria es la función cognitiva que más puede verse influida por factores como la medicación, o

por el abuso crónico de alcohol, y hay datos que apuntan a un empeoramiento con la edad en el trastorno bipolar (Goldberg, 1993). Por ello es importante el control de estas variables a la hora de analizar los resultados.

En la línea de encontrar una especificidad, autores como Beatty et al (1993) son de los pocos que han comparado el rendimiento neuropsicológico de pacientes esquizofrénicos y esquizoafectivos. Observaron una afectación significativa de la memoria semántica y el aprendizaje en la esquizofrenia, que sería específica de esta entidad. Estos autores no encontraron diferencias en el ámbito de la memoria de reconocimiento entre los grupos. Dada la similitud entre estas dos muestras de pacientes (esquizofrénicos y esquizoafectivos) es importante este hallazgo en cuanto marcador específico. Para estos autores este déficit en el paciente esquizofrénico traduciría un fallo en la recuperación de la información aprendida.

En un estudio reciente (Verdoux et al, 2000), en el que compararon a un grupo de esquizofrénicos con otros 3 grupos (bipolares, depresivos mayores y otras psicosis, observaron que, aunque los esquizofrénicos tendían a obtener peores resultados en todas las pruebas neuropsicológicas, la única diferencia significativa con los demás grupos se encontraba en la memoria retardada de párrafos. Llegaron a la conclusión de que los esquizofrénicos presentarían un mayor déficit en memoria (de forma global) que los pacientes con depresión mayor, y en relación con los otros grupos de psicosis tan sólo en la memoria verbal diferida.

Resultados similares describieron Landro et al (1993), apuntando a una mayor afectación en la memoria reciente y retardada en esquizofrénicos en comparación con un grupo de bipolares, sin existencia de diferencias en otras pruebas como el WCST. En los esquizofrénicos crónicos esta afectación sería aún mayor.

Más específicamente, una de las incógnitas a dilucidar es si este déficit en el ámbito de la memoria verbal, que parece específico de la esquizofrenia dentro del grupo amplio de psicosis, se debe a una alteración predominantemente frontal, o si bien, están actuando además funciones temporales. En el caso de una afectación puramente frontal, como la observada en pacientes con lesiones a este nivel producidas por traumatismos (los cuales presentan una memoria de reconocimiento preservada y un

olvido acelerado de la información aprendida), sería esperable que los esquizofrénicos mostraran un déficit en el ámbito de fluidez verbal mayor que los otros grupos de pacientes psicóticos. Por ejemplo, Beatty et al (1993), no observaron diferencias en fluidez verbal entre sus dos grupos de esquizofrénicos y esquizoafectivos. A este nivel, en el presente estudio, como veremos más adelante, sí encontramos también un peor rendimiento en la fluidez verbal en los esquizofrénicos, con una mayor dificultad de éstos para generar categorías de palabras. Esto sugiere una mayor participación de estructuras frontales en la esquizofrenia que en el trastorno bipolar. Además, es apoyado por el peor rendimiento que en el grupo de esquizofrénicos se aprecia en este estudio en los proverbios y semejanzas, pruebas que valoran la capacidad de abstracción y formación de conceptos, y cuyo substrato neuroanatómico recae en estructuras frontales.

De todas formas, el olvido acelerado del material aprendido es también típico de la amnesia del lóbulo temporal y diencefálica. En muchos esquizofrénicos se han observado alteraciones a nivel temporal, con cambios a nivel del tamaño y organización del hipocampo. Por tanto, esta lesión podría ser también la responsable de las dificultades en el ámbito de la memoria de recuerdo observada en los esquizofrénicos (Goldberg, 1994).

Otro de los argumentos a favor de una mayor afectación de los déficit de memoria en la esquizofrenia lo ofrecen los estudios de casos únicos, que han mostrado alteraciones a ese nivel, con preservación de los rendimientos en todas las demás funciones cognitivas (Tamlyn et al, 1992). Este estudio citado también mostró que la afectación se encontraba selectivamente en la memoria más a largo plazo, es decir la que se mide más allá de pasados varios segundos, mientras que la memoria inmediata estaría preservada.

Gruzelier et al (1998) afirmaron que los déficit en pruebas de span de dígitos no aparecerían en las lesiones del lóbulo temporal, pero las pruebas de memoria a largo plazo sí se ven afectadas como ocurre además de en la esquizofrenia, en la enfermedad de Alzheimer, Korsakoff, y lobectomía temporal. El déficit de memoria inmediata aparecería en lesiones parietales posteriores y en lesiones frontales que afectan al área de Broca, en cuyo caso la alteración lo que puede estar señalando es una disminución en la fluidez verbal, como la que se mide en pruebas como el FAS, que se ven alteradas en

lesiones de cualquiera de los 2 lóbulos frontales. La fluidez de categorías semánticas tiene su substrato de forma específica en el hemisferio izquierdo. Estos autores (Gruzelier et al, 1998) describieron una afectación similar en bipolares y en esquizofrénicos en la memoria inmediata de dígitos. Estos autores encontraron, no obstante, un mayor número de pacientes afectivos con alteraciones en la memoria espacial, dando la explicación de que, probablemente, en los trastornos afectivos estarían más afectados los sistemas temporales y frontales derechos más que los izquierdos.

En resumen, del análisis de los resultados del presente estudio se deduce la existencia de una mayor afectación en el ámbito de la memoria verbal en la esquizofrenia que en el trastorno bipolar

5.1.2. Fluidez verbal.

Los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran la existencia de diferencias en el ámbito de la fluidez verbal entre esquizofrénicos y bipolares, con peores resultados en los primeros. Los esquizofrénicos tenían más dificultades a la hora de encontrar palabras que se ajusten a una categoría y en el FAS. La presencia de diferencias a la luz de los resultados es clara y se evidencia tanto en la comparación test a test, como cuando se agrupan a las pruebas neuropsicológicas tras el análisis factorial.

En un reciente estudio (Chen et al, 2000), en el que compararon a un grupo de esquizofrénicos con otro de familiares no psicóticos y otro de controles, observaron que la fluidez verbal medida con los mismos tests que en este trabajo, es la única función cognitiva que estaba afectada en los familiares de la misma forma que en los esquizofrénicos. Esto, además de apuntar a la posible especificidad de este déficit en la esquizofrenia, señala que puede comportarse como un marcador de rasgo de esta enfermedad.

Frith et al (1991) estudiaron con tomografía de emisión de positrones a personas sanas en tareas que ponen a prueba la fluidez verbal. El PET mostró una actividad aumentada en el cortex prefrontal dorsolateral, y una reducción de la actividad en regiones temporales superiores bilaterales. Se piensa que el almacenamiento semántico

disponible se encuentra a nivel de lóbulos temporales, y que el córtex prefrontal es el encargado de buscar los elementos adecuados o pertinentes de este material almacenado para llevar a cabo con éxito este tipo de tareas. En estas tareas el material semántico almacenado es activado en el lóbulo temporal. Si bien es la corteza prefrontal la que dirige el proceso de recuperación de este material semántico por medio de la inhibición de las redes no pertinentes para la tarea a nivel del lóbulo temporal, activándose sólo el material relevante.

En resumen, las alteraciones en la fluidez verbal serían un déficit más propio de la esquizofrenia que de otras psicosis, cuya base se encontraría a nivel frontal, y que traduciría una incapacidad de acceder de forma adecuada al material semántico almacenado, más que a un déficit de este material. Llama la atención que la disfunción es muy similar a la que valoramos en las pruebas de memoria, y ello es corroborado porque en la esquizofrenia el fallo se encontraría más en el ámbito de memoria de recuerdo (hay una dificultad en el acceso a un material previamente retenido), que en la memoria de reconocimiento, donde los esquizofrénicos no muestran déficit de una forma tan clara (Schwartz, 1992). Dado que también observamos una mayor afectación en la esquizofrenia en pruebas básicamente frontales como los proverbios, podemos afirmar que este déficit diferencial en la esquizofrenia sería causado por un mayor daño a nivel de estas estructuras.

Esta hipótesis de un fallo en el mecanismo de acceso al material almacenado, más que un déficit cuantitativo de éste, es apoyado también por los estudios que han utilizado pruebas de fluidez verbal con “cued recall” (Joyce et al, 1996), es decir ayudando al paciente esquizofrénico a generar categorías de palabras, nombrándole subcategorías de ésta. Por ejemplo, tras pedirle al paciente que enumere nombres de animales, se le ayuda diciéndole que nombre animales de granja. Entonces los esquizofrénicos mejoran su rendimiento, especialmente los que lo tenían más alterado, y más de lo que sería esperable. Esto es así porque se les ayuda precisamente en la función afectada. No obstante, otros estudios como el de Brebion et al (1997) no observaron este efecto y dan más importancia al déficit en la capacidad de codificación, afirmando que el paciente esquizofrénico tendría dificultades en recordar secuencias de dígitos y en organizarlos en categorías para almacenarlos. Aunque este déficit de codificación probablemente exista, en el presente estudio no aparecen diferencias entre

esquizofrénicos y bipolares en el Digit Span, que es el test que valora mejor esta capacidad, y sin embargo sí se encuentran a la hora de generar categorías de palabras. Otro dato a favor de la especificidad de esta incapacidad de articular estrategias de recuperación en la esquizofrenia es la existencia de trabajos que han estudiado a bipolares eutímicos y que no encontraron beneficio alguno con las estrategias de “cued recall” a la hora de generar categorías de palabras (Van Gorp et al, 1998). Si bien, afirmar que un déficit es específico de una entidad concreta es muy arriesgado, y más aun si adoptamos un modelo dimensional a la hora de estudiar los trastornos psicóticos.

Podemos concluir que los déficit en memoria verbal y fluidez verbal están en parte relacionados, si bien la memoria se ve más influida por otras funciones como la atención, necesaria para retener el material presentado, así como de los sistemas de codificación de la información y estrategias de almacenaje. La fluidez verbal comprendería las estrategias que es capaz de utilizar el individuo para recuperar la información y por supuesto también del volumen de información semántica almacenada. Podemos decir que la memoria incluye en sí todos estos procesos.

El perfil de afectación en la esquizofrenia en el ámbito de la memoria y fluidez verbal aparece en el presente estudio tanto cuando comparamos a esquizofrénicos y bipolares prueba a prueba, como cuando analizamos las diferencias en los factores surgidos del análisis factorial. Así los esquizofrénicos presentaron peores resultados en los factores 2 (memoria y pensamiento abstracto), y en el factor 4 (fluidez verbal), lo que da más validez y coherencia a los resultados obtenidos.

5.1.3. Funciones ejecutivas

En contraste con los resultados obtenidos en fluidez verbal, los resultados en el WCST, prueba que valora las funciones ejecutivas del paciente, no revelaron diferencia alguna entre los esquizofrénicos y los bipolares, tanto en categorías obtenidas, como en el número de errores y perseveraciones.

En el Wisconsin Card Sorting Test, considerado como un indicador de la disfunción del lóbulo prefrontal, la mayoría de trabajos tampoco observaron diferencias entre los grupos, ni en las categorías conseguidas ni en los errores por

perseveración. En la revisión de la literatura, los ocho estudios que utilizaron este test para comparar rendimientos en ambos grupos de psicosis, sólo en dos de ellos (Zihl et al, 1998; Metz et al 1994), los esquizofrénicos obtuvieron peores resultados. Cabe añadir que en estos dos estudios se emplearon muestras de pacientes afectivos, sin especificar los subtipos.

No obstante, existen trabajos con muestras seleccionadas de forma homogénea que sí observaron diferencias entre los grupos en algunas de las variables de este test. Así, en un reciente estudio de Rossi et al (2000), en el que se compararon los rendimientos en el WCST entre esquizofrénicos, bipolares eutímicos y controles, observaron que los bipolares presentaban resultados intermedios entre los esquizofrénicos y los controles. Los bipolares conseguían mejores resultados en categorías y número total de errores, no apareciendo diferencias con los esquizofrénicos en los errores de perseveración.

El substrato anatómico de esta disfunción parece recaer en el lóbulo prefrontal dorsolateral izquierdo en la esquizofrenia. En el trastorno bipolar, se ha sugerido que la alteración tendría un substrato neuroanatómico distinto, recayendo en el lóbulo frontal derecho (Morice, 1990), o bien que sea secundario a un daño bilateral. En relación con estas diferencias de localización algunos estudios pormenorizados que han realizado un análisis factorial de las distintas variables del WCST, han demostrado que éstas se agrupan de forma diferente en los esquizofrénicos que en los bipolares (Rossi et al, 2000). Esto apoya la teoría de un substrato neuroanatómico distinto en los dos tipos de psicosis.

Se puede concluir que las funciones ejecutivas, medidas por el WCST, aparecen afectadas de igual forma en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar. Si bien, probablemente el déficit cognitivo medido por esta prueba sea el resultado final de lesiones distintas

5.1.4. Atención.

Los resultados del presente estudio apoyan la teoría de la falta de especificidad de estos déficit en la esquizofrenia, ya que no aparecen diferencias en ninguna de estas pruebas entre esquizofrénicos y bipolares, con resultados similares en todas las pruebas básicamente atencionales (Digit Symbol, Trail Making, y Stroop Test). Otra de las conclusiones que se derivan del presente estudio es que probablemente las funciones atencionales serían las más sensibles a la hora de verse afectadas por variables que pueden actuar durante episodios limitados de tiempo, como el uso de medicación, pero no por la sintomatología clínica, al menos la valorada por las escalas que utilizamos, como se discutirá más adelante.

Tras la revisión de la bibliografía se deduce que las pruebas atencionales son las que en conjunto aparecen alteradas al mismo nivel en ambas psicosis. De los doce estudios revisados que utilizaron pruebas que medían de una forma más o menos específica la atención, sólo uno (Goldberg et al, 1993) describieron rendimientos significativamente más pobres en los esquizofrénicos, probablemente debido al tipo de muestra de pacientes afectivos (compuesta en su mayor parte por depresivos unipolares). El resto de estudios no reveló diferencias, aunque no obstante un estudio reciente (Mojtabai et al, 2000) sí se describieron peores rendimientos en esquizofrénicos en pruebas de atención-concentración que en pacientes bipolares y depresivos con síntomas psicóticos, y en los que se utilizó una muestra amplia.

La ausencia de diferencias entre los grupos puede ser debido a la existencia de una afectación similar, con una misma localización anatómica para todo el grupo de pacientes psicóticos, o quizás, lo que es más probable, que estemos enfrente de unos déficit que son el resultado final común de lesiones distintas. Esto sería así si partimos de investigaciones recientes que han apuntado que en la esquizofrenia, algunos déficit cognitivos, y entre ellos los atencionales se deben a alteraciones en el córtex asociativo heteromodal, el cual es una unidad funcional difusa que incluye regiones que se interconectan en regiones frontales, temporales y parietales (Pearlson et al, 1996).

La inexistencia en el presente estudio de diferencias en el ámbito de las funciones ejecutivas y atencionales entre esquizofrénicos y bipolares en todas las

pruebas neuropsicológicas, y también entre los dos factores que agrupan todos estos tests (atención y procesamiento visuomotor, y errores y flexibilidad cognitiva) da también más consistencia y coherencia a los resultados obtenidos.

5.2. Comparación de los rendimientos neuropsicológicos entre los bipolares con y sin historia de sintomatología psicótica.

Antes de discutir los resultados se expondrán las razones que justifican separar la muestra de bipolares atendiendo a si han existido en el pasado síntomas psicóticos (delirios y/o alucinaciones).

a. Por una parte la conceptualización de las psicosis (y entre ellas el trastorno bipolar) como trastornos con una predisposición genéticamente común y predeterminada (Crow, 1990), una de cuyas manifestaciones serían las dificultades a nivel neurocognitivo,

b. El hecho de encontrar discrepancias en la literatura a la hora de dilucidar los déficit cognitivos en el trastorno bipolar.

c. La sospecha de que la presencia de síntomas psicóticos pueda ser un factor a tener en cuenta como elemento relacionado con la aparición de estos déficit.

d. La existencia de estudios que demostraron la inexistencia de diferencias entre esquizofrénicos y bipolares psicóticos a nivel neurocognitivo, pero sí entre esquizofrénicos y bipolares no psicóticos (Jeste et al 1996; Albus et al, 1996).

Se pretendió en el presente estudio confrontar a dos grupos que dentro de los trastornos afectivos estarían distanciados dentro de lo que llamamos continuum de las psicosis. El encontrar diferencias en estos dos grupos a nivel neurocognitivo apoyaría la esta teoría dimensional, es decir nos daría una razón más para clasificar los trastornos afectivos según la existencia o no de la variable psicosis, y sería un dato hablaría en contra de las clasificaciones categoriales de las psicosis. Esta forma de abordar la cuestión difiere de la mostrada por los trabajos que han valorado la existencia de déficit cognitivos en bipolares en episodios de depresión (Austin et al, 1999) o de manía (Sweeny et al, 2000), y que sugieren una mayor afectación durante estos episodios con relación a las fases de eutimia. El hecho de que aparezcan déficit en las fases de manía o depresión no resuelve la cuestión de si estos déficit desaparecen, ya que los estudios

longitudinales son escasos, y como se ha abordado en la revisión de la literatura, probablemente la progresiva repetición de episodios haga cada vez más permanentes estos déficit. Los estudios que han intentado valorar a pacientes eutímicos con historia de diversos episodios (Kessing, 1998) también llegaron a esta conclusión. La existencia de una resolución total con el tiempo es todavía una duda sin resolver.

Cuando se comparan el presente estudio los dos grupos de bipolares: los que han presentado síntomas psicóticos en el pasado y los que no, llama la atención la similitud en los resultados en todas las pruebas neuropsicológicas excepto en el Stroop test. En ésta los bipolares con historia de síntomas psicóticos obtienen peores resultados en 3 de los cuatro subtests. Sólo no hay diferencias en la primera parte, donde se mide nada más que la velocidad de lectura de palabras en blanco y negro. En el resto de los subtest: partes 2, 3, 4, los bipolares con historia de síntomas psicóticos tenían más dificultades a la hora de inhibir los estímulos distractores como se miden en esta prueba. Este resultado es llamativo dada la ausencia de diferencias entre los grupos en tareas que también pueden considerarse del mismo dominio de atención y velocidad psicomotora como el Trail Making y el Digit Symbol.

El encontrar un déficit diferencial en el rendimiento en una prueba en los bipolares con historia de síntomas psicóticos, aunque sea sólo una, tiene importancia. Esto es así porque los dos grupos de bipolares no presentaban diferencias entre en la medicación que recibían, ajuste premórbido, clínica medida por la PANSS, ni en los años de escolarización. Se puede, de esta forma, plantear la hipótesis de que anomalías en la capacidad de inhibir estímulos distractores medidas en el Stroop podrían asociarse a la variable psicosis (como se ha definido en este estudio), y entenderla como fenómeno de rasgo en el subgrupo psicótico del trastorno bipolar.

Si bien este déficit diferencial entre bipolares con y sin antecedentes de psicosis no ha sido descrito en la literatura hasta donde alcanza la búsqueda bibliográfica realizada, puede ponerse en relación con otros hallazgos en pruebas similares. Green et al (1994) describieron alteraciones en pacientes bipolares maníacos en remisión en tareas de enmascaramiento retrógrado de forma similar o incluso peores a las de un grupo de esquizofrénicos con mayor riqueza de síntomas. Si bien el estudio de Green et al no compararon grupos de bipolares entre si, hace entrever un déficit

desproporcionado en este tipo de tareas en los bipolares (aunque la muestra empleada por este autor está compuesta por enfermos con historia de cronicidad y riqueza de síntomas). En las tareas de enmascaramiento retrógrado se ven involucrados los procesos más tempranos del procesamiento visual de la información. En esta prueba, un estímulo diana es seguido de un estímulo que hace un efecto de máscara e interfiere en su reconocimiento. Es notoria la similitud a las tareas realizadas en el Stroop Test donde un estímulo diana como es el color en que está escrita la palabra se ve enmascarado por el significado de la palabra escrita.

No existe información suficiente para afirmar si los déficit neurocognitivos en los trastornos afectivos con síntomas psicóticos se comportan como un fenómeno de rasgo o de estado, si bien la presencia de déficit cognitivos en bipolares prácticamente libres de síntomas apoya más bien la primera hipótesis. Los datos del presente estudio apoyan en parte la teoría por la cual la esquizofrenia y el trastorno bipolar serían dos puntos más o menos opuestos de un continuum (Crow 1990). Los trastornos afectivos sin síntomas psicóticos y sin una alteración de la neurocognición quedarían fuera de este espectro, como una entidad separada. Esta hipótesis viene avalada por estudios neuropsicológicos antes citados, pero también por estudios que han demostrado que la esquizofrenia comparte una predisposición familiar con síndromes clínicos como el trastorno esquizoafectivo, psicosis no afectivas, trastorno esquizotípico de la personalidad, psicosis afectivas, pero no con los enfermos afectivos no psicóticos (Kendler et al, 1993). También recientes estudios de lateralidad cerebral (Reite et al, 1999) encontraron asimetrías cerebrales anómalas en los trastornos psicóticos (incluyendo psicosis afectivas) pero que no se observaron en pacientes con trastornos afectivos no psicóticos. Se necesitan más estudios que permitan descubrir la presencia de marcadores biológicos de la psicosis como entidad única, si bien, sobre la base de la los estudios de neurocognición, estamos cada vez más lejos de la visión dual de Kraepelin.

Diversos factores tienen relevancia la hora de marcar la diferencia en los rendimientos neurocognitivos en el trastorno bipolar. La edad es un factor que puede tener mucha importancia. Así, Harvey et al (1997) demostraron que bipolares con una larga historia de enfermedad e ingresados en instituciones para enfermos mentales tenían déficit prácticamente similares a los esquizofrénicos de las mismas características

evolutivas, con unos niveles de rendimientos muy por debajo de lo normal, y muchos dentro de lo que llamaríamos demencia. Por el contrario, otros estudios como el de Goldberg et al (1993) presentaron a los bipolares como bastante preservados cognitivamente, en comparación con los esquizofrénicos. Otro factor a tener en cuenta, como ya se ha nombrado, es la repetición de los episodios, que especialmente en los pacientes afectivos puede producir una afectación a nivel del hipocampo, con las consiguientes implicaciones de déficit especialmente en la memoria (Mckewen et al, 1995). La producción de estos déficit estaría mediada por un exceso de glucocorticoides producido por una desregulación del eje hipotalámico-hipófiso-suprarrenal. Un tercer factor como se ha citado también es el momento clínico en que se realizan las pruebas, ya que de la revisión de la bibliografía se desprende que en las fases de manía o depresión podrían existir unos peores rendimientos que en las fases de estabilidad clínica, especialmente en los pacientes afectivos, como demuestran algunos estudios recientes (Sweeney et al, 2000; Murphy et al, 1999).

En el presente estudio las dos muestras de bipolares utilizadas no diferían en ninguna de estas tres variables (edad, número de hospitalizaciones, ni sintomatología medida por la PANSS).

5.3. Diferencias a nivel neurocognitivo entre bipolares hospitalizados durante una fase de manía y bipolares ambulatorios (estables clínicamente).

Para intentar dar más validez a estos resultados e intentar definir cuales son los déficit cognitivos que presentan los bipolares que en algún momento presentaron síntomas psicóticos se realizó un segundo análisis. En este caso, se dividió a los bipolares en dos grupos atendiendo a la sintomatología medida de forma transversal. Un primer grupo estaba compuesto por bipolares durante una fase de manía, todos ellos hospitalizados y valorados clínica y neuropsicológicamente en un momento agudo, tan pronto como el paciente era capaz de someterse a las pruebas. El segundo grupo se componía de bipolares ambulatorios en fase de estabilidad clínica. (Ver en tabla 11 las características clínicas y sociodemográficas de la muestra). Ambos grupos eran homogéneos en cuanto a la edad, nivel educativo, tiempo de enfermedad y ajuste premórbido, difiriendo sólo en la clínica medida por la PANSS y en el tratamiento recibido. Los resultados en este caso mostraban que los pacientes bipolares maníacos

presentaban un peor rendimiento que los pacientes bipolares estabilizados en varias pruebas neuropsicológicas y no sólo en el Stroop test como podría ser esperable (Ver tabla 12).

Al comparar los resultados entre bipolares hospitalizados maníacos y bipolares ambulatorios estables clínicamente se observa que los pacientes maníacos no obtenían un peor rendimiento global en todas las pruebas de forma significativa, llamando la atención la presencia de un perfil de afectación concreto. Presentaron más dificultades en las pruebas donde los procesos atencionales y de coordinación visuo-motora juegan un papel más importante (Stroop, Trail Making, y Digit Symbol), mientras que los rendimientos en pruebas como el WCST y de fluidez verbal eran similares en ambos grupos. El hecho de que el bipolar maníaco tenga un déficit de atención más amplio concuerda con la experiencia clínica, que suele mostrar, además, una mejora de las capacidades cognitivas globales con la resolución de la clínica aguda (Martínez Aran et al, 1998).

En la misma línea, en un estudio reciente, Lyon et al (1999) encontraron un pobre rendimiento en el Stroop Test en maníacos cuando los compararon con otros dos grupos de bipolares (eufímicos y depresivos), no hallando diferencias en otras pruebas.

A la luz de estos resultados parece lógico suponer que los déficit de atención en la manía (al menos los que requieren una coordinación visuomotora como el Trail Making y el Digit Symbol) son algo transitorio, que revierten rápidamente con la mejoría clínica. Sin embargo, los escasos estudios longitudinales que han valorado estos déficit de atención apuntan en sentido contrario. Como se apuntó con anterioridad, autores como Mcgrath et al (1997) describieron una afectación en el Stroop en pacientes maníacos similar a la de esquizofrénicos agudos, pero este déficit estuvo presente también en la fase subaguda, cuatro semanas después de la primera valoración, mientras que en los esquizofrénicos se producía ya una atenuación de este déficit. También los déficit encontrados en los maníacos en tareas de enmascaramiento retrogrado (tareas que valoran el grado de interferencia en el procesamiento visual de estímulos), no parecen ser tampoco fugaces: Fleming et al (1995) valoraron a un grupo de maníacos recientemente hospitalizados, y de nuevo posteriormente 39 días después cuando se consideraba que estaban ya estables, y no observaron una mejora significativa

de estos déficit.

Una posible explicación la podemos encontrar en que lo que realmente está sucediendo en el paciente maníaco es una dificultad en los procesos de atención secundaria a una afectación cerebral difusa, debida a la clínica afectiva o psicótica, sin olvidar la tasa significativamente más alta de medicación neuroléptica que recibió este grupo de pacientes. Puede ser importante también el efecto de los anticolinérgicos, que se administran durante las fases de manía en pacientes que no los toman de forma habitual y que podrían explicar parte de estas diferencias tan claras en atención y procesamiento visuomotor.

Esta dificultad de atención durante la manía afectará al rendimiento en una serie de pruebas, generalmente a los que se ven alterados de forma más inespecífica, como también se ha demostrado que ocurre en esquizofrénicos durante un brote agudo (Zihl et al, 1998). Esto podría explicarse porque la atención se altera en disfunciones de diversas áreas cerebrales (áreas frontales, parietales, límbicas y reticulares). Sin embargo, otras pruebas que reflejan una disfunción cerebral más localizada como el WCST, se ven afectadas por igual independientemente de la clínica u otros factores.

Si bien hay pocos trabajos que hayan estudiado como se comportan longitudinalmente estos déficit, algunos autores sugieren que en la esquizofrenia tanto los rendimientos en pruebas de fluidez verbal como en el WCST parecen variar poco en el tiempo comportándose como un fenómeno de rasgo (Macgrath et al, 1997). Nuestros resultados apoyan parcialmente la teoría de que algo similar estaría ocurriendo en los pacientes bipolares, es decir que la fluidez verbal y funciones ejecutivas no se verían influidas por variaciones en la clínica, independientemente de que estén alteradas en algún subgrupo de paciente bipolares.

En resumen, parece existir un déficit permanente en funciones atencionales en los bipolares en general, que como se ha comentado en párrafos anteriores podría ser comparable al encontrado en la esquizofrenia. Estos déficit de atención se ven agravadas en los periodos con sintomatología afectiva aguda, al menos en las de tipo maníaco, y se recuperarían parcialmente con la resolución clínica. No obstante, según nuestros resultados, el subgrupo de bipolares más cercano en el spectrum de la psicosis

a la esquizofrenia y que correspondería a aquellos que en algún momento de la historia de su enfermedad se descompensaron con aparición de síntomas psicóticos, sí tienen un déficit que podría señalarse como diferencial dentro del trastorno bipolar y que correspondería a la incapacidad de inhibir respuestas inadecuadas o estímulos distractores.

Estos datos apoyarían en parte la teoría dimensional de las psicosis, dado que en una misma entidad nosológica encontramos al menos diferencias a nivel neurocognitivo no explicables por otras variables como la edad, tiempo de evolución o sintomatología clínica.

Para finalizar cabe señalar la presencia de síntomas psicóticos y de una afectación neurocognitiva en los trastornos afectivos, aunque sea pasajera, debe alertarnos acerca de la necesidad de poner en marcha todas las estrategias terapéuticas y de rehabilitación de este subgrupo de pacientes, los cuales pueden estar abocados a mayores dificultades en el futuro en el ámbito de su vida personal, social y familiar.

5.4. Relación entre la clínica y las variables evolutivas con el rendimiento neuropsicológico.

Uno de los objetivos de este estudio es valorar la influencia de la sintomatología clínica en la neurocognición. Como se sugiere del análisis de la literatura, la influencia de los síntomas es pequeña, y si existiera, sería diferente para los síntomas negativos y positivos (Liddle, 1987; Brebion, 1997) . La clínica negativa tendería a asociarse a las funciones ejecutivas o fluidez verbal, donde el lóbulo frontal está involucrado. Los síntomas positivos, en caso de tener alguna influencia, lo harían sobre funciones básicamente temporales.

Para intentar acercarse a esta cuestión se analizaron cada prueba neuropsicológica por separado, así como los 4 factores resultantes del análisis factorial y que agrupan a los test neuropsicológicos en pruebas de atención y procesamiento visuomotor (1), memoria y pensamiento abstracto (2), flexibilidad cognitiva y perseveración (3), y fluidez verbal (4). De los resultados llama la atención de que son

pocas y distintas para cada factor las variables que predicen el funcionamiento neurocognitivo.

5.4.1. Factor 1. Atención-procesamiento visuomotor.

Del análisis efectuado en este estudio se deduce que las pruebas de atención y velocidad psicomotora no parecen estar influidas por ninguna variable clínica (ni del SCAN ni de la PANSS). Sólo la edad fue capaz de predecir el comportamiento en estas pruebas. Cuando se realiza un análisis por diagnósticos de cada una de las pruebas neuropsicológicas por separado, controlando el efecto de la edad, los equivalentes en mg de clorpromazina y el nivel de instrucción, nos encontramos que la edad es capaz de predecir los resultados en el Digit Symbol, Trail Making, y Stroop 1 y 2, de forma estadísticamente significativa. En las demás pruebas utilizadas no aparece esta asociación. La influencia de la edad explicaría el resultado en principio llamativo de que, antes de controlar esta variable, los bipolares psicóticos en este estudio tengan rendimientos peores en el Stroop. No está claro si este declive con la edad en los rendimientos es más acelerado que el observado por el envejecimiento normal, pero probablemente sí, ya que la mayoría de estudios han observado déficit en estas pruebas en pacientes psicóticos cuando se les compara con población general, la cual rinde anómalamente de forma apreciable sólo en edades avanzadas.

Similares resultados a los encontrados en este estudio han sido descritos por Chen et al (1997). Estos autores tampoco observaron correlación alguna entre las pruebas de atención sostenida y los síntomas negativos, positivos o alteraciones formales del pensamiento cuando, al igual que en el presente estudio, controlaron el efecto de la edad, duración de la enfermedad y nivel educativo.

Este resultado puede parecer en principio contradictorio cuando hablamos del paciente bipolar en estado de manía, puesto que en el análisis efectuado dividiendo a los pacientes bipolares por el estado clínico en el momento de la evaluación (maníacos y ambulatorios), sí que existían diferencias en el Stroop, Digit Symbol y Trail Making A. Esta aparente discordancia puede ser debida a dos motivos.

Por una parte, la PANSS es una escala en principio diseñada para su uso en la esquizofrenia y no es capaz de evaluar de forma adecuada los síntomas afectivos en la manía. Por otra parte, la medicación, y en este caso el empleo de anticolinérgicos durante los brotes agudos de manía pueden interferir en los rendimientos neurocognitivos en estos pacientes. Recordemos que en nuestro análisis incluimos los equivalentes en miligramos de clorpromazina en la ecuación, pero no otros fármacos.

Tras la revisión de la literatura se observa como las pruebas de atención y procesamiento visuomotor han intentado ser puestas en relación con las distintas dimensiones clínicas en la esquizofrenia. En general, las correlaciones entre pruebas de atención y velocidad psicomotora con la sintomatología negativa se han descrito más frecuentemente que con los síntomas positivos, cuya asociación con este tipo de pruebas no son tan constantes (Strauss, 1993; Green, 1998). Los estudios que han utilizado tres dimensiones (positiva, negativa y desorganizada), aunque menores en número, han observado que la dimensión desorganización es la que correlaciona más constantemente con estas pruebas neurocognitivas (Addington et al, 1991). Este autor, por ejemplo, las encuentra con las pruebas visuoespaciales como las que estamos describiendo.

Buchanan et al (1997) encontraron una correlación inversa entre los síntomas negativos medidos por la BPRS y los rendimientos en el Continuous Performance test y en el Span of Apprehension task; esto no ocurría con los síntomas positivos medidos con esta escala. Describieron como algunas pruebas de atención sostenida estaban más afectadas en los esquizofrénicos con síntomas deficitarios que en los no deficitarios, y no observaron relación entre estas diferencias y los síntomas positivos, trastornos del pensamiento y medicación neuroléptica.

En resumen, de los resultados del presente estudio, se puede concluir que las alteraciones en la atención no pueden ser consideradas como secundarias a los síntomas psicóticos agudos, o como resultado de la presencia de síntomas negativos.

5.4.2. Factor 2. Memoria y pensamiento abstracto.

Según los resultados obtenidos, las pruebas de memoria y pensamiento abstracto, a diferencia de las atencionales se ven influidas en su comportamiento por

una variable clínica. Concretamente los síntomas negativos de la PANSS son la variable predictora. Memoria y pensamiento abstracto no se ven afectados por la edad, instrucción, ni otras variables evolutivas. Síntomas como la abulia, anhedonia, o falta de motivación se relacionarían con estas capacidades mnésicas y de abstracción cuando se las mide de forma transversal.

Aunque para algunos autores (Brebion et al 1997b), no serían los síntomas negativos sino los depresivos los que se correlacionan con los déficit de memoria y afirman que la sintomatología depresiva estaría asociada a un déficit en la codificación incluso cuando se controlaban los síntomas positivos y negativos, toda la literatura concluye en favor de la hipótesis de la influencia de los síntomas negativos sobre la memoria.

Por tanto, no es aventurado afirmar que la memoria es la función que está más afectada en los enfermos con más síntomas deficitarios. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Fossatti et al (1999), que tras aplicar una amplia escala neuropsicológica a esquizofrénicos y depresivos sólo observaron relación entre los síntomas negativos de la PANSS y pruebas de memoria verbal. De la misma forma el metanálisis de Aleman et al (1999), que tras un análisis exhaustivo de los trabajos que habían estudiado las funciones mnésicas en la esquizofrenia, sólo encontraron como variable moderadora de estas alteraciones a los síntomas negativos. Para estos autores variables como la medicación, duración de la enfermedad, severidad de la psicopatología y síntomas positivos no influirían en la memoria. Estos autores sugirieron además que las alteraciones en la memoria se comportarían en la esquizofrenia y probablemente en el conjunto de las psicosis como un fenómeno de rasgo, sin agravamiento con el curso de la enfermedad (Aleman et al, 1999).

5.4.3. Factor 3. Flexibilidad cognitiva y perseveración.

La perseveración puede definirse como la repetición intencional e inapropiada de una respuesta o de un comportamiento (Crider, 1997). Su presencia en la esquizofrenia ha sido descrita desde el principio de la conceptualización de la enfermedad. Los autores de la época ya observaron la dificultad que tenían estos

pacientes en producir una respuesta que requiera la inhibición de una respuesta previamente reforzada. Así, según la hipótesis de Frith (1992), las perseveraciones y los errores pueden ser debidos a una incapacidad en la monitorización de la realidad, es decir a la incapacidad para dar una respuesta en el contexto temporal adecuado. Estos déficit según esta hipótesis se relacionarían con los síntomas positivos.

El análisis de correlación llevado a cabo en este estudio muestra que este factor se asocia con variables clínicas entre ellas la dimensión positiva de la PANSS, pero no con los síntomas positivos de la PANSS ni con los síntomas positivos del SCAN. No obstante en la regresión múltiple, al controlar por variables como la medicación o los años de escolarización no apareció ninguna variable que predijera el comportamiento en esta prueba en el conjunto de las psicosis. Estos resultados vienen a contradecir en principio la asociación entre la perseveración y la comisión de errores y la sintomatología clínica, al menos la hipótesis que los relaciona con los síntomas positivos.

Una posible explicación a la inexistencia de una influencia de la clínica en estas funciones cognitivas en este estudio podría recaer en que estamos midiendo un factor general que denominamos flexibilidad cognitiva que incluye perseveración y errores.

La literatura que ha tratado de relacionar la perseveración con la clínica ha mostrado que ésta no se relacionaba con la severidad de los síntomas deficitarios. En este sentido, la presencia de perseveraciones en el WCST no distinguía a los esquizofrénicos con síntomas deficitarios de los que no, y tampoco la sintomatología negativa parece tener relación con la perseveración en pacientes crónicos (Liddle, 1991). No obstante, sí puede tener relación con alteraciones motoras voluntarias y con las alteraciones formales del pensamiento (Crider, 1997) como el descarrilamiento, la incoherencia y la alogia. De la literatura se desprende que el síndrome desorganizado es el que parece tener una relación más estrecha con la perseveración en la esquizofrenia como han demostrado algunos autores (Andreasen et al, 1995). Se podría afirmar que forma parte incluso de este síndrome, o bien del síndrome positivo según el marco teórico en que nos movamos.

El substrato anatómico de la perseveración, según algunos estudios, se relaciona con la hipofrontalidad, existiendo una disminución de la perfusión a este nivel mientras se realizan tareas como el WCST (Rubin et al, 1994). También se ha relacionado con anomalías a nivel del estriado como demuestra por una parte su asociación con las alteraciones motoras voluntarias, y por otra por estudios que han puesto en evidencia la asociación entre un pobre rendimiento en esta prueba y anormalidades estructurales en el estriado (núcleo acumbens, putamen y caudado), medidas por RNM (Stratta, 1997) .

5.4.4. Factor 4. Fluidez verbal.

Según los resultados del presente estudio, los déficit en fluidez verbal en las psicosis parecen comportarse de forma similar a la memoria, siendo en este caso los síntomas negativos medidos de forma longitudinal por el SCAN los que tras la regresión múltiple predicen el funcionamiento en estas pruebas. Los datos del presente estudio vienen a confirmar la asociación entre los déficit en fluidez verbal y los síntomas negativos. Se puede sugerir también, tras el análisis de los resultados, que esta función cognitiva no se ve influida por variables como el nivel de instrucción o la intensidad de los síntomas positivos.

Esto corrobora los hallazgos de Chen et al (2000), que llegaron a señalar a la fluidez verbal como un marcador de rasgo familiar de la esquizofrenia, ya que observaron que incluso estaba alterada en los hermanos sanos de esquizofrénicos. La asociación entre síntomas negativos y fluidez verbal aunque no presente en todos los estudios, sí es la que se ha descrito con más frecuencia, y también en estudios con muestras amplias y en los que se han controlado posibles variables de confusión como el de Chen et al (1996). De igual modo, Robert et al (1996) al dividir en dos grupos a una muestra de pacientes esquizofrénicos por su rendimiento en pruebas de fluidez verbal, observaron que los pacientes con peores rendimientos en esta prueba tenían más síntomas negativos medidos por la PANSS, así como más síntomas deficitarios y desorganizados que los que rendían mejor. Otros autores han descrito relaciones sólo en algunos de los ítems de la escala de síntomas negativos como Joyce et al (1996) que encontraron una relación entre la alogia y los déficit en fluidez verbal.

El substrato anatómico de estos déficit parece encontrarse a nivel del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y en el córtex temporal bilateral superior, donde Frith (1991) evidenció un aumento y una disminución respectivamente del flujo cerebral durante el proceso de generación de palabras. Como se indicó con anterioridad los rendimientos en pruebas de fluidez verbal requieren la puesta en marcha de diversos mecanismos cognitivos, algunos de los cuales son específicos de las regiones frontales. Requieren una combinación de inteligencia verbal, eficiencia del procesamiento semántico, y de la integridad del sistema de almacenamiento verbal (Joyce et al, 1996). La fluidez verbal no se ha relacionado con ningún sistema neural específico, y no es secundario a los niveles de inteligencia bajos de algunos enfermos psicóticos. En la esquizofrenia parece demostrado que el déficit recae en el mecanismo de recuperación del material semántico, como también se ha observado en diversas patologías como el Alzheimer o el síndrome de Korsakoff.

La similitud entre las alteraciones en fluidez verbal y memoria viene apoyada por su relación con la clínica. En ambas son los síntomas negativos los únicos que se asocian a estos déficit, aunque, según los datos de este estudio, hay un matiz diferencial. La memoria se correlaciona con los síntomas negativos valorados de forma transversal por la PANSS, y la fluidez verbal por la escala de síntomas negativos del SCAN, escala que se ha administrado en el presente estudio basándose en toda la historia de la vida del paciente.

5.5. Comparación en pruebas neurofisiológicas entre esquizofrénicos y bipolares.

El análisis univariante por diagnósticos de los potenciales evocados auditivos no reveló diferencias entre esquizofrénicos y bipolares en la onda P300 (ni en la latencia ni en la amplitud). Tampoco aparecieron diferencias en el resto de las variables neurofisiológicas utilizadas en el estudio. Estos resultados apoyan por tanto la existencia de una inespecificidad en las alteraciones en los potenciales evocados auditivos, lo que quita valor a estas variables y en concreto a la amplitud de la P300 (la que ha sido más estudiada), como marcador específico de la esquizofrenia. En principio estos datos apoyan la teoría de la existencia de un continuum en las psicosis, y van en

la línea de los trabajos comparativos existentes entre esquizofrénicos y bipolares.

De la revisión de la literatura se desprende que la disminución de la amplitud de esta onda, aunque frecuentemente descrita en el trastorno bipolar, no en todos los estudios se describe esta anomalía al mismo nivel que en la esquizofrenia (Souza et al, 1995). Sí se ha descrito frecuentemente un aumento de la latencia de la P300 en los bipolares, al mismo nivel que los esquizofrénicos.

Esta alteración en la onda P300 en ambas psicosis se relacionaría con un defecto en el procesamiento cognitivo de nivel complejo y probablemente se relacione con la capacidad de acceso a los recursos atencionales y con la memoria de trabajo (Martín-Loeches et al, 2001).

No obstante, hay que exponer una serie de matizaciones a esta ausencia de diferencias. Por una parte el filtro de 1 Hz utilizado en nuestro estudio puede llevarnos a cometer un error tipo II, ya que para ser detectadas diferencias entre los grupos, éstas deberían ser muy evidentes, y por otra parte, el carecer de grupo control dificulta aún más la interpretación de esta falta de diferencias entre los grupos. Además, aunque existen estudios como el presente que no observan diferencias en la amplitud de la P300 entre esquizofrénicos y bipolares en mediciones en electrodos a nivel central, otros sí encuentran diferencias cuando se utilizan mediciones topográficas. En este sentido, un reciente estudio Salisbury et al (1999), en el que compararon un grupo de esquizofrénicos crónicos con otro de bipolares psicóticos, estos autores también encuentran que la amplitud está disminuida en ambos grupos, pero apunta la existencia de diferencias topográficas entre ambos. Describieron alteraciones a nivel temporal izquierdo en la esquizofrenia, y por contra, las hallaron a nivel frontal anterior en el grupo de bipolares. Concluyeron que, si bien existe una inespecificidad en los hallazgos, existiría un mecanismo causal subyacente distinto en ambas categorías diagnósticas.

Estas diferencias topográficas estarían apoyadas también por otros estudios que han descrito la presencia de asimetrías en los potenciales evocados auditivos entre los dos hemisferios, en concreto una disminución del voltaje a nivel temporal izquierdo en los esquizofrénicos, pero no en los bipolares (Salisbury et al, 1998).

El hallazgo de bajas amplitudes en regiones izquierdas en la esquizofrenia ha sido replicado posteriormente por otros autores (Pierson et al, 2000), y estudios como el de Heidrich et al (1997) le dieron más validez al demostrar que esta disminución del voltaje en regiones temporales izquierdas se asociaba a un déficit en funciones cognitivas como la memoria verbal cuyo substrato neuroanatómico se encuentra a ese nivel. Es decir, esta asimetría no sería debida a un artefacto como algunos autores han sugerido.

Nuestros resultados no confirman la existencia de una diferencia de dominancia hemisférica cuando comparamos los esquizofrénicos y los bipolares. Al restar el sumatorio de las amplitudes de la P300 de los electrodos en el hemisferio derecho de los del hemisferio izquierdo, no aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Este hallazgo, sin embargo, no descarta la existencia de diferencias topográficas más concretas.

Se puede concluir que las diferencias entre ambos grupos de psicóticos, si existieran, sólo aparecerían cuando se realizan mediciones topográficas. Esto apunta a una lesión cuantitativamente similar en esquizofrénicos y bipolares y no se descarta la hipótesis de que el mecanismo de producción distinto en ambos grupos diagnósticos. Probablemente la disminución de la sustancia gris a nivel temporal izquierdo sólo aparezca en la esquizofrenia como han puesto en evidencia estudios de neuroimagen que han comparado gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia (Suddath et al, 1990). Estos trabajos han encontrado que lo único que caracterizaba a los gemelos afectados era una disminución en el volumen de estructuras temporales mediales. En concreto la disminución del giro temporal izquierdo anterior y posterior en la esquizofrenia puede ser la responsable de esta asimetría, ya que han sido puestas en relación con las alucinaciones auditivas (Barta et al, 1999), y con otros síntomas positivos. Otros autores (Gruzelier et al, 1999) van más allá y explicaron esta asimetría en la esquizofrenia planteando que la disminución de la amplitud de la P300 en el hemisferio izquierdo es sensible a la presencia de síntomas positivos y que la disminución en el hemisferio derecho lo sería a la aparición de síntomas negativos.

Se puede afirmar que para la electrogénesis de la P300 es necesaria la disposición intacta de las neuronas corticales. Si las anomalías neurofisiológicas y

neuroanatómicas preceden a la aparición de la enfermedad e indican cierta vulnerabilidad a la psicosis, estas anormalidades pueden coincidir unas con las otras. Especialmente la reducción en la amplitud de la P300 en un paradigma auditivo odd-ball y anomalías estructurales en el lóbulo temporal medial podrían ser los marcadores que predisponen al futuro enfermo a una descompensación psicótica (Kawasaki et al, 1997), al menos en lo referente a la esquizofrenia. Para algunos autores (Hill et al, 1999) se podría identificar a un subgrupo de pacientes con una sintomatología clínica más grave y con una disminución de la amplitud de la P300, y que presentarían un peor pronóstico y una respuesta más pobre a los neurolépticos.

5.6. Relación de las variables neurofisiológicas con variables neuropsicológicas y clínicas.

a. Relación con variables neuropsicológicas.

En el presente estudio, memoria y pensamiento abstracto (factor 2) son las funciones cognitivas que se asocian con más frecuencia a anomalías neurofisiológicas. En concreto con la amplitud y latencia de la N200 y la latencia P200. Este dato sugiere que la alteración en la memoria puede considerarse uno de los déficit neurocognitivo con un substrato neurobiológico evidenciable. Esta variable neuropsicológica correlaciona igualmente con el cluster negativo del SCAN, lo cual da más fuerza a la idea de una asociación entre estas variables neurofisiológicas, los síntomas negativos y las alteraciones de la memoria.

La amplitud de la P300 sólo correlacionó en nuestro estudio con los errores y perseveraciones del WCST. Recordemos que en este grupo de variables neuropsicológicas no encontramos ningún tipo de diferencias entre los pacientes esquizofrénicos y bipolares, mientras que hay múltiples estudios que han puesto de manifiesto que tanto la amplitud de la P300 y los errores y perseveraciones del WCST están alteradas en la esquizofrenia cuando se les compara con la población normal. De acuerdo con los resultados de este estudio, se puede establecer la hipótesis de que las alteraciones en las funciones ejecutivas, si bien no específicas de ningún tipo de

trastorno psicótico en particular, sí pueden ser las más características de la psicosis como entidad única.

La latencia de la onda P300 no correlacionó con ninguno de los factores que agrupaban a las variables neuropsicológicas.

b. *Relación con la clínica.*

En el presente estudio, al igual que otros como el de Laurent (1999) no aparecen correlaciones entre la amplitud de la P300 y las puntuaciones en la escala de síntomas positivos y negativos de la PANSS. En lo referente a la latencia de la P300 y al igual que otros estudios (Coburn et al, 1998) tampoco observamos ninguna asociación con la sintomatología actual. Probablemente como ya sugieren estos autores la latencia de la P300 y la clínica estén gobernados por sistemas neuroquímicos distintos. Sólo se observó una correlación positiva entre la latencia de la P300 y los síntomas negativos medidos retrospectivamente por el SCAN, como también han confirmado otros estudios utilizando potenciales evocados visuales en la esquizofrenia (Schwazkopf et al, 1990). Esto podría indicar que las latencias prolongadas serían más frecuentes en pacientes con más síntomas deficitarios.

No se encontraron en el presente estudio diferencias en ninguna de las variables neurofisiológicas utilizadas entre los bipolares con historia de haber presentado síntomas psicóticos y los que no. Estos datos contradicen algunas de las hipótesis que han vinculado la presencia de anormalidades en la latencia y amplitud de la P300 a los síntomas psicóticos. Recordemos, no obstante, que en este estudio no se ha valorado a los pacientes de forma transversal, lo cual no descarta totalmente esta hipótesis.

El presente estudio no ha replicado otras observaciones (Kawasaki et al, 1997) que señalaban una correlación inversa entre la amplitud de la P300 y los síntomas positivos.

Se puede afirmar que la existencia de correlaciones entre la amplitud de la onda P300 y variables clínicas es dudosa. En general, las anormalidades en la P300 se han asociado con más frecuencia a los síntomas negativos que a los positivos de la

esquizofrenia (Mathalon, 2000), probablemente debido a que los síntomas negativos suelen ser más constantes y menos heterogéneos que los positivos.

En lo referente a otros subcomponentes de los potenciales evocados por estímulos auditivos, sólo se encontró en el presente estudio una correlación positiva de la latencia de la N200 con los síntomas positivos. Esta observación, descrita por otros autores (Aderibigbe et al,1996) apunta a que la presencia de estos síntomas puede estar traduciendo un daño a nivel temporal, ya que la fuente principal de generación de esta onda se encuentra en el córtex temporoparietal.

Finalmente, otro de los hallazgos es la correlación positiva entre la latencia P200 y los déficit en memoria y pensamiento abstracto. Esta onda originada principalmente a nivel temporal ha sido asociada por algunos autores con la sintomatología negativa tanto cuando está disminuida su amplitud, como cuando está prolongada su latencia (Schwarzkopf et al, 1990). Otro de las correlaciones observadas en el presente estudio es la existente entre las latencia de la P200 y la dimensión excitatoria de la PANSS; este resultado concuerda con el del estudio de Adler et al (1993) que observaron que la latencia de esta onda estaba correlacionada positivamente con la agitación medida por el BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Otros autores han encontrado correlaciones entre esta onda y los delirios y alucinaciones (Roth, 1981) y también correlaciones negativas con los síntomas positivos medidos por la PANSS (Laurent, 1999). La frecuente descripción de correlaciones clínicas de esta onda, pone el énfasis en la importancia que puede tener, teniendo en cuenta que ha sido mucho menos estudiada que la P300. Por último se citarán los resultados de nuestro grupo de trabajo, recientemente publicados, en los que aparece un efecto de la historia familiar de psicosis en la amplitud de la onda P200 (Tabarés et al, 2001). Esta onda P200, que parece ser producida automáticamente a nivel del córtex auditivo, reflejaría como el cerebro procesa la información que no es necesaria para realizar una tarea relevante. Su latencia traduciría la integridad de los procesos relacionados como la atención automática, clasificación y codificación de los estímulos que le llegan. Como es bien sabido en la esquizofrenia existe una incapacidad para filtrar los estímulos no relevantes, por lo que esta onda puede ser un marcador de este déficit. Esta hipótesis viene apoyada, como se ha referido anteriormente, por su asociación con los síntomas positivos y excitatorios en

la esquizofrenia. Este tipo de síntomas pueden conllevar una sobrecarga de estímulos que el cerebro del paciente se ve incapaz de filtrar adecuadamente.

5.7. Efecto de la medicación sobre los rendimientos neurocognitivos y neurofisiológicos.

Del estudio del análisis de correlación de Pearson entre la medicación neuroléptica expresada en equivalentes en miligramos de clorpromazina, biperideno y las benzodiazepinas expresadas en equivalentes en miligramos de diazepam, con las variables neuropsicognitivas y neurofisiológicas, se desprende que las benzodiazepinas y en segundo lugar la medicación neuroléptica son las que correlacionaron con más frecuencia con las variables neuropsicológicas. El biperideno no correlacionó con ninguna de las variables cuando se utilizó el análisis correlacional de Pearson.

A la hora de valorar estos resultados nos encontramos con una serie de consideraciones que habría que destacar y sin las cuales sería muy aventurado discernir el efecto directo de la medicación sobre los rendimientos en estas pruebas.

En primer lugar, un número importante de pacientes no tomaba en el momento de realizar las pruebas alguna de estas medicaciones, especialmente el biperideno y las benzodiazepinas, lo que limita el valor del análisis correlacional de Pearson.

En segundo lugar, en el caso de los neurolépticos, está demostrado que existen diferencias entre cada una de las sustancias en su efecto sobre la cognición. Estudios sugieren que los neurolépticos atípicos tienen un efecto más beneficioso sobre estas funciones que los neurolépticos típicos. Dado que el momento en que se realizaron las pruebas (1997-1998), coincidió con un periodo de transición hacia el empleo de estas nuevas sustancias, la muestra del estudio está compuesta por enfermos a los que les fueron administrados un amplio abanico de sustancias. La conversión de toda esta medicación en equivalentes de clorpromazina hace que sea difícil la valoración de los resultados. Además el volumen de la muestra no permitió el análisis de cada uno de los neurolépticos por separado.

En tercer lugar, la muestra de pacientes psicóticos estaba compuesta tanto por enfermos hospitalizados, como ambulatorios. Esto hace que sea especialmente importante controlar el efecto de la clínica en los rendimientos, y no atribuir equivocadamente un pobre rendimiento neurocognitivo a la medicación. En este sentido estudios han demostrado el empeoramiento de la atención y el comportamiento motor con el uso agudo de neuroléptico típicos, desapareciendo estos efectos con el tratamiento crónico (Sharma, 1999). Esto se revela además de especial importancia en el caso de los bipolares, donde la clínica probablemente tenga un impacto más importante en la variabilidad de los resultados en pruebas neuropsicológicas. Al mismo tiempo, uno de los factores que puede llevarnos a una mala interpretación de los datos es la tendencia a sobre medicar a los pacientes hospitalizados, lo que también es más evidente en pacientes maníacos, en los que con frecuencia se emplean neurolépticos, benzodiacepinas y biperideno a dosis altas e instaurándolos de forma brusca.

Llama la atención en el presente estudio la correlación positiva entre la dosis de benzodiazepinas y Digit Symbol ($p=.001$) y el tiempo empleado en completar los tests Stroop 3 ($p=.009$) y Stroop 4 ($p=.013$). Como ya se comentó esta es uno de las pruebas que aparecían como más alterados en los bipolares, tanto los que tenían historia de síntomas psicóticos, como los bipolares hospitalizados. Dado que no existían diferencias en los miligramos de equivalentes de diazepam entre los bipolares con y sin historia de psicosis, es improbable que estas medicaciones sean las responsables de las diferencias a este nivel entre los grupos. No ocurre lo mismo cuando dividimos las muestras de bipolares entre hospitalizados y ambulatorios. Los pacientes durante las fases de manía estarían sometidos a dosis más altas de estas medicaciones lo que podría dificultar las tareas de procesamiento visuomotor en este subgrupo de pacientes. También encontramos una correlación entre las dosis de estos fármacos y los errores y perseveraciones del WCST, aunque con un menor nivel de significación, y lo que también es de especial importancia, con una de las variables neurofisiológicas como es la latencia de la N200 ($p=.041$), lo que podría traslucir que estas medicaciones pudieran estar dificultando el procesamiento de los estímulos auditivos a nivel central.

No obstante dado que la variable dosis de benzodiazepinas no seguía una distribución normal, el análisis de correlación de Spearman que se realizó a continuación no encontró asociación alguna con variables de tipo neuropsicológico,

pero confirmó la presencia de asociaciones con la latencia de la P200 y la P300, esta última con un alto grado de significación ($p=.011$). El efecto de las benzodiazepinas sobre la cognición es controvertido, existiendo diversos estudios que han demostrado una afectación en la memoria con el uso de oxazepam (Buffet-Lerriot et al, 1998) y lorazepam (Bacon et al, 1998), así como también un efecto perjudicial sobre el procesamiento de estímulos auditivos con triazolam (Hayakawa et al, 1999). En la misma línea, otros autores han descrito una mejora de las funciones cognitivas con la discontinuación del tratamiento con benzodiazepinas (Salzman et al, 2000). Por contra, otros estudios han descrito la mejora de ciertas funciones cognitivas y psicomotoras con la administración de dosis bajas de alprazolam a voluntarios sanos (Bourin, et al, 1998). En el presente estudio no se observó una correlación entre el uso de benzodiazepinas y el rendimiento en pruebas de memoria inmediata y reciente, que son, como se apuntó, las más frecuentemente señaladas como afectadas por estos fármacos.

El efecto de la medicación neuroléptica sobre la cognición es controvertido, con efectos beneficiosos sobre algunas tareas, actuando sobre otras de forma perjudicial. Para Sharma (1999) los neurolépticos típicos no producirían ningún efecto apreciable sobre varias de las pruebas que se han empleado en este estudio (WCST, Digit Symbol y Stroop Test). Probablemente los neurolépticos con más efecto sedante y anticolinérgico sean los que actúen de forma más perjudicial. La acción de los neurolépticos atípicos sobre la cognición ha sido estudiada recientemente y probablemente ejerzan una acción más favorable a este nivel. En el presente estudio, la medicación neuroléptica correlacionó positivamente con la latencia de la P200 y con la latencia de la N200 ($p=.008$). Este efecto de los neurolépticos sobre la latencia (en este caso de la P300) fue ya observado por Strik (1996). Existían también correlaciones entre la medicación neuroléptica con el Trail Making A ($p=.001$) y con los errores del WCST de una forma no tan significativa. La correlación con el Trail Making y esta variable neurofisiológica de forma tan significativa apunta a que en general la medicación neuroléptica pudiera ejercer un efecto tan sólo en el ámbito de la velocidad de la velocidad psicomotora. Recordemos, no obstante, que el Trail Making es una prueba muy sensible al daño cerebral pero que es poco específico a la hora de señalar si el déficit se origina por dificultades en la coordinación visual, la confusión conceptual, el entecimiento motor o a una pobre motivación (Lezak, 1995). Es difícil por tanto señalar a que nivel está actuando la medicación neuroléptica

Llama la atención que el biperideno no mostrara ninguna correlación en la prueba de Pearson con ninguna las pruebas neuropsicológicas ni variables neurofisiológicas, a pesar de que existan datos sobre el posible efecto deletéreo de esta sustancia sobre la memoria. No obstante, el hecho de que una parte importante de los pacientes no tomara este tipo de medicación, y que en general las dosis administradas eran bajas, hace difícil extraer conclusiones de este respecto. Al realizar el análisis correlacional de Spearman sí aparecieron de nuevo asociaciones con la latencia de la P200 ($\rho=.251$, $p=.049$) y la latencia de la N200 ($\rho=.319$, $p=.015$). Estos resultados confirman la existencia de un efecto de la medicación sobre la velocidad de procesamiento de la información, lo cual se traduciría en una mayor dificultad general a la hora de rendir en las distintas pruebas neuropsicológicas, y no tanto a una función cognitiva en concreto. Esta asociación entre la medicación y la prolongación de la latencia va en contra de estudios como el de Coburn et al (1998) que señalan una normalización de la latencia con la administración de medicación neuroléptica, y van en la línea de otros trabajos (Hirayasu et al, 1998) que atribuyen este aumento de la latencia de la P300 en la esquizofrenia al tratamiento. No obstante, la existencia de correlaciones positivas entre las latencias y la clínica medida por el SCAN y la PANSS, hace difícil dilucidar si es o no la medicación la causa de esta prolongación de las latencias de los distintos subcomponentes de los potenciales evocados por estímulos auditivos. En este análisis aparecieron también correlaciones entre el biperideno y pruebas que medirían la capacidad de abstracción, con un nivel de significación aceptable: proverbios ($\rho=-.333$, $p=.008$), los errores del WCST ($\rho=.311$, $p=.016$), las categorías del WCST ($\rho=-.327$, $p=.011$). Podemos concluir que nuestros resultados no confirmarían la asociación de este fármaco con déficit en la memoria, y apuntarían a un efecto más a nivel de estructuras frontales.

Se puede concluir que del estudio correlacional la asociación más significativa sería la observada entre la medicación (bezodiazepinas, biperideno y medicación neuroléptica) y las latencias de los distintos subcomponentes de las ondas generadas por estímulos auditivos, no existiendo ninguna asociación entre la medicación y la amplitud de estas ondas.

Es conocido que la latencia de los componentes endógenos de las ondas

estímulos auditivos en un paradigma “odd-ball” se prolonga de forma natural cuanto más difícil sea categorizar el estímulo diana (Ortiz, 1998), es decir, la latencia marca el tiempo que el sujeto necesita para evaluar de qué tipo es el estímulo que le llega, y también traduce el tiempo necesario para seleccionar una respuesta. Por ello podemos inferir que la medicación en los pacientes psicóticos sometidos a tratamiento provocaría dificultades en la forma de una mayor lentitud a la hora de “comprender” el significado del estímulo y discernir o no si ese estímulo es pertinente o no para realizar una tarea concreta.

5.8. Limitaciones del estudio

-Ausencia de grupo control. El no contar en el presente estudio con un grupo de población general hace difícil extraer conclusiones acerca del grado cuantitativo de afectación en los rendimientos neurocognitivos en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar. Aunque en este trabajo se intenta incidir en la especificidad de la afectación tanto neuropsicológica como neurofisiológica comparando entre sí dos grupos de pacientes psicóticos, la existencia de un grupo control podría aportar una información importante para poner en un contexto más adecuado estos hallazgos. Esta limitación se intentó subsanar en parte con el empleo de tablas normalizadas para población general adaptadas a nuestro entorno.

-Batería neuropsicológica incompleta. Debido a las limitaciones de tiempo se utilizaron una serie de pruebas que, aunque ampliamente utilizadas y de reconocido valor en el estudio de los déficit cognitivos en las psicosis, no abarcan todo el abanico de funciones cognitivas involucradas en estas patologías. Se emplearon pruebas neuropsicológicas “clásicas”, encaminadas a la valoración de déficit probablemente poco específicos y se echan en falta tests más novedosos, algunos de los cuales podrían estar encaminados a la valoración de funciones más claramente relacionadas con el vivir cotidiano del paciente psicótico.

-Otro de las limitaciones del presente estudio la encontramos en la falta de una escala que valore adecuadamente los síntomas maníacos, lo que sería de especial interés a la hora de interpretar las diferencias a nivel neurocognitivo entre los distintos tipos de

pacientes bipolares. La PANSS es una escala que aunque recoge algunos de estos síntomas está diseñada en principio para su uso en la esquizofrenia.

-Falta de mediciones topográficas más precisas en los potenciales evocados auditivos. Esto hace que sea más difícil el descubrir eventuales diferencias entre los diagnósticos. Aunque se utilizaron los sumatorios de las medias de las amplitudes para comparar los dos hemisferios cerebrales, mediciones más localizadas podrían haber aportado datos importantes que pusieran en evidencia alguna especificidad en los hallazgos en la esquizofrenia, como se ha sugerido en algunos trabajos publicados.

6. Conclusiones.

6. Conclusiones.

1. Los pacientes esquizofrénicos en este estudio presentan, en general, un funcionamiento neurocognitivo similar al observado en el trastorno bipolar. No existen diferencias en medidas de atención, procesamiento visuomotor y funciones ejecutivas. Sin embargo se encuentra un perfil diferencial, con peores rendimientos en la esquizofrenia en memoria, pensamiento abstracto y fluidez verbal.

2. En la esquizofrenia existiría un déficit neuropsicológico específico: la incapacidad de poner en marcha las estrategias para recuperar el material semántico almacenado. Este déficit es estático y se relaciona con los síntomas negativos de la enfermedad. Estos datos sugerirían que la afectación frontal es cuantitativamente mayor en la esquizofrenia que en el trastorno bipolar.

3. Los pacientes del presente trabajo afectos de trastorno bipolar que en algún momento de la historia de la enfermedad presentaron delirios y/o alucinaciones tendrían más dificultades en pruebas que miden la capacidad de inhibir estímulos distractores, en concreto el Stroop test, que los bipolares sin historia de estos síntomas.

4. Los pacientes bipolares hospitalizados durante una fase de manía en este estudio difieren únicamente de los bipolares ambulatorios estables clínicamente en el grupo de tareas de atención y procesamiento psicomotor (Stroop test, Trail Making y Digit Symbol). No existen diferencias en el resto de pruebas neuropsicológicas empleadas.

5. Cuando se controlan las variables que pueden influir en el rendimiento neuropsicológico en toda la muestra de pacientes psicóticos, los síntomas clínicos tienen una importancia limitada a la hora de explicar la variabilidad en estos rendimientos. Los síntomas negativos son los únicos que son capaces de predecir el funcionamiento neurocognitivo. En concreto, los síntomas negativos de la PANSS fueron capaces de predecir el funcionamiento en tareas de memoria y pensamiento abstracto, y los síntomas negativos medidos por el SCAN lo fueron para las tareas de fluidez verbal. Del presente estudio se deduce que los síntomas positivos no ejercen una acción significativa sobre los rendimientos neurocognitivos.

6. La edad es la única variable que, tomando la muestra de pacientes esquizofrénicos y bipolares en conjunto, fue capaz de predecir los rendimientos en pruebas más básicamente atencionales. La sintomatología clínica no ejercería un efecto sobre los rendimientos en este tipo de pruebas.

7. La medicación (neurolépticos, benzodiazepinas y biperideno) ejerce un papel muy poco importante como causa de alteraciones a nivel neurocognitivo. Tan sólo en el trastorno bipolar y en el contexto de episodios de manía, puede producir un efecto deletéreo sobre la capacidad de atención.

8. Las variables neurofisiológicas se han mostrado incapaces en el presente estudio de diferenciar a los pacientes esquizofrénicos de los bipolares. Son necesarias las mediciones con localizaciones topográficas precisas para encontrar eventuales diferencias.

9. La onda P200, dentro de los distintos subcomponentes de los potenciales evocados por estímulos auditivos, es la que, según se desprende del presente estudio, correlacionaría de una forma más consistente tanto con variables clínicas como neurocognitivas. Las anomalías en este subcomponente podrían considerarse como mejores marcadores de gravedad que los de onda P300.

10. La dosis de medicación neuroléptica, benzodiazepinas y biperideno, correlacionan positivamente en el presente estudio con las latencias de distintos subcomponentes de los potenciales evocados por estímulos auditivos. No aparecen, sin embargo, correlaciones con la amplitud de estas ondas. Los psicofármacos actuarían enlenteciendo la velocidad de procesamiento de la información. Producirían una interferencia sobre la capacidad de vigilancia, lo que se traduciría en un efecto sobre los rendimientos en las pruebas neurocognitivas más sensibles a estos déficit (Trail Making, Stroop Test y Digit Symbol).

7. Bibliografia.

7. Bibliografía.

Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991;5:123-134.

Addington J, Addington D. Facial recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 1998;32:171-181.

Aderibigbe Y, Gureje O. Symptom Dimensions of schizophrenia. A selective integration of neurophysiological and neuropsychological correlates. *Biol Psychiatry* 1996;34:192-200.

Adler G, Gattaz W. Auditory evoked potentials in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1993;242:357-361

Albus M, Hubmann W, Ehrenberg Ch, Forcht U, Mohr F, Sobizack N, Wahlheim Ch, Hecht S. Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1996; 246:249-255.

Albus M, Hubmann W, Walheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;94:87-936.

Aleman A, Hijman R, de Haan Eh, et al. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1358-66.

Altshuler L. Bipolar disorder: are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biol Psychiatry* 1993;33:563-565.

Alvarez E, García-Ribera C, Torrens M, et al. Premorbid adjustment scale as a prognostic

predictor of schizophrenia. *Schizophren Bull* 1982;8:470-484.

Andreasen N, Rezai K, Alliger R, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-958.

Andreasen N. Linking mind and brain in the study of mental illness: A project for a scientific psychopathology. *Science* 1997; 275: 1586-1593.

Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:781-787.

Andreasen N. Thought, language and communication disorders: I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:1315-1321.

Andreasen N, Rezai K, Alliger R. . Symptoms of schizophrenia: Methods, meanings and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:341-351.

Ardila, A.; Rosselli, M.; Puente, A. (1994). *Neuropsychological Evaluation of the Spanish Speaker*. New York. Plenum Press.

Atre-Vayda N, Taylor M, Seidenberg M, et al. Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychol, Behavioural Neurol*. 1998;11:120-126.

Austin M, Mitchell P, Wilhelm K, et al. Cognitive function in depression: A distinct pattern of frontal impairment in melancholia. *Psychol Med* 1996;29:73-85.

Bacon E, Danion J, Kauffmann-Muller F, et al. Confidence level and feeling of knowing for episodic and semantic memory: an investigation of lorazepam effects on metamemory. *J Psychopharmacology (Berl)* 1998;138:318-325.

Blackwood D, Whalley L, Christie J, et al. Changes in auditory P300 event related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* 1987;150:154-160.

Blackwood D. P300, a state and trait marker in schizophrenia. *Lancet* 2000;355:771-772

Bornstein R, Baker G, Douglas A. Depression and memory in major depressive disorder. *J Neuropsych Clin Neurosc.* 1991;3:78-80.

Bourin M, Colombel M, Guitton B. Alprazolam 0.125mg twice a day improves aspects of psychometric performance in healthy volunteers. *J Clin Psycho pharmacol* 1998;18:364-372.

Boutros N, Nasrallah H, Leighty R, et al. Auditory evoked potentials, clinical vs research applications. *Psychiatry Res* 1997;69:183-195

Braff DL. Connecting the dots of brain dysfunction in schizophrenia: what does the picture look like? *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 791-793.

Brebion G, Amador X, Smith M, Gorman J. Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychol Med* 1997;27:383-393.

Brebion G, Smith M, Amador X, et al. Clinical correlates and memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *Am J Psychiatry* 1997b;154:1538-1543.

Breier A. Cognitive deficits in schizophrenia and its neurochemical basis. *Br J Psychiatry* 1999;174(suppl 37):16-18.

Buchanan R, Strauss M, Breier A, et al. Attentional impairments in deficit and nondéficit forms of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:363-370.

Bange F, Bathien N. Visual cognitive dysfunction in depression: an event-related potential study. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1998;108:472-481.

Barta P, Pearlson G, Powers R, et al. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1999;147:1457-62.

Basso M, Borstein R. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic unipolar depression. *Neuropsychology* 1999;1:69-75.

Beatty W, Jovic Z, Monson N. Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:448-453.

Berman Y, Viegner B, Merson A, Allan E, Pappas D, Green A. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophren Res* 1997;25:1-10.

Binder J, Albus M, Hubmann, et al. Neuropsychological impairment and psychopathology in first-episode schizophrenic patients relates to the early course of illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc* 1998;248:70-77.

Binder, LM. Assessment of neuropsychological testing. *Neurology* 1996;2:592-599.

Blackwood D, Young A, Mcqueen J, et al. Magnetic resonance imaging in schizophrenia: altered brain morphology associated with P300 abnormalities and eye tracking dysfunction. *Biol Psychiatry* 1991;30:753-769.

Blackwood D, Ebmeier K, Muir W, et al. Correlation of regional cerebral blood flow equivalents measured by single photon emission computerized tomography with P300 latency and eye movement abnormality in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:157-166.

Buffet-Jerrot S, Stewart S, Bird S, et al. An examination of differences in the time course of oxazepam's effects on implicit vs explicit memory. *J Psychopharmacology* 1998;12:338-347.

Byrne M, Hodges A, Grant E, et al. Neuropsychological assesment of a group of individuals at high risk for schizophrenia and controls. *Schizophr Res* 1998;29:55.

Cámara J, Cervera G, Dominguez A et al. *Manual de psicofarmacoterapia*. Valencia, 1993.

Cannon M, Jones P, Gilvarry C et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1544-50.

Cannon T, Eyster L, Shtasel D, et al. Neuropsychological Functioning in Siblings Discordant for Schizophrenia and Healthy Volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:651-661.

Cannon-Spoor H, Potkin S, Wyatt R, et al. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982;8:470-484

Carretié L, Iglesias J. *Psicofisiología. Fundamentos metodológicos*. Ed Pirámide. Madrid 1995.

Chen E, Lam I, Chen R, et al. Neuropsychological correlates of sustained attention in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;24:299-310.

Chen W, Liu S, Chang C et al. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in non-psychotic relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1998;155:1214-1220.

Chen E, Lam L, Chen L, Nguyen D. Negative symptoms, neurological signs and neuropsychological impairments in 204 Hong Kong Chinese patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996;168:227-233.

Chen Y, Eric Y, Mak L. Semantic verbal fluency deficit as a familial trait marker in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000;95:133-148.

Clark C, McFarlane A, Weber E, Battersby M. Enlarged frontal P300 to stimulus change in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1996;39:845-856.

Coburn, K, Shillcutt S,, Tucker K, et al. P300 delay and attenuation in schizophrenia: reversal by neuroleptic medications. *Biol Psychiatry* 1998,44:466-74.

Coffman J, Bornstein R, Olso S et al. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 1990;27:1188-1196.

Colodrón A. Neurolépticos y psicosis unitaria. En: Cinco conferencias sobre la esquizofrenia. Ed Triacastela. Madrid,1998.

Cornblatt B, Lenzenweger M, Dworkin R, et al. Childhood attentional dysfunction predicts social deficits in unaffected adults at risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;161(suppl. 18):59-64.

Cornblatt B, Keilp J. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology. *Schizophr Bull* 1994;29:31-46.

Costa Molinari J, Jarne A.. Problemas básicos en los estudios neuropsicológicos y cognitivos de los trastornos psicopatológicos. En: Trastornos Cognitivos en Psicopatología. JR Proust editores, Barcelona, 1995.

Crawford J, Obonsawin M, Bremer M. Frontal lobe impairment in schizophrenia: relationship to intellectual functioning. *Psychol Med* 1993;23:787-790.

Crider A. Perseveration in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:63-74.

Crow T. The continuum of psychoses and its genetic origins. The sixty-fifth Maudsley lecture. *Br J Psychiatry* 1990;156:788-797.

Crow TJ. Schizophrenia as the price that homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000 Mar;31(2-3):118-29.

Crow T. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 1985;11:471-486.

Donchin E, Coles M. Is the P300 component a manifestation of cognitive updating? *Behav Brain Sci* 1988;11:357-427.

Duffy L, O'Carroll R. Memory impairment in schizophrenia. A comparison with that observed in the alcoholic Korsakoff syndrome. *Psychol Med* 1994;24:155-166.

Duncan C. Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. *Schizophren Bull* 1988;14:199-203.

Eikmeier G, Lodemann E, Zerbin E, et al. P300, clinical symptoms, and neuropsychological parameters in acute and remitted schizophrenia: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1992;31:1065-1069.

Elliot R, Mckenna PJ, Robbins TW, Sahakian BJ. Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychological Medicine.* 1995;25:619-630.

Elliot R, Sahakian B. The neuropsychology of schizophrenia: relations with clinical and neurobiological dimensions. *Psychol Med* 1995;25:581-594.

Evans J, Heaton R, Paulsen J et al. Schizoaffective disorder: A form of schizophrenia or

affective disorder? *J Clin Psychiatry* 1999;60, 874-882.

Ferrier I, Stanton B, Kelly T, et al. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*.1999;175:246-251.

Fleming K Green MF. Backward Masking performance during and after manic episodes. *J Abnor Psychol* 1995;104:63-68.

Ford J, White P, Csernasky J, et al. ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication. *Biol Psychiatry* 1994;153-170.

Fossati P, Amar G, Raoux N, et al. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1999,89:171-187.

Freud S. Sobre el mecanismo psíquico de los fenómenos histéricos: comunicación preliminar. En Sigmund Freud. *Obras completas*. Pp27-45. Buenos Aires, 1999.

Friedman D, Cornblatt B, Vaughan H, et al. Auditory event-related potentials in children at risk for schizophrenia: the complete initial sample. *Psychiatry Res* 1988;26:203-221.

Frith C, Leary J, Cahill C, Johnstone E. Performance on psychological tests. demographic and clinical correlates. In *Disabilities and circumstances of schizophrenic patients: A follow-up study*(ed E.C Johnstone). *Br J Psychiatry* 1991,159,suppl 13:26-29.

Frith C, Friston K, Liddle P, Frakowiack R. A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 1991;29:1137-1148.

Frith C. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove, 1992. Lawrence Erlbaum Associates.

Fukuda M, Niwa S, Hiramatsu K, et al. Behavioral and P3 amplitude enhancement in

schizophrenia following feedback training. *Schizophr Res* 1997;25:231-242.

Goldberg TE, Gold J, Greenberg R. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1355-1362.

Goldberg T, Gold J. Neurocognitive deficits in schizophrenia. In *Schizophrenia*. Hirsch & Weimberger. p. 146-161. Blackwell Science. Oxford, 1995.

Goldberg T, Weinberger D, Berman K et al. Recall memory deficit in schizophrenia: A possible manifestation in prefrontal dysfunction. *Schizophr Res* 1989;2:251-257.

Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, et al. Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med* 1993;23:71-85.

Goldberg T, Torrey E, Berman K, et al. Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia: use of an intrapair difference method. *Psychiatry Res* 1994;55:51-61.

Goldman-Rakic PS. More clues on "latent" schizophrenia point to developmental origins. *Am J Psychiatry*. 1995 Dec;152(12):1701-3.

Gourovitch M, Fuller E, Gold J et al. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol psychiatry*. 1999;45:639-646.

Green MF, Nuechterlein K, Mintz J. Backward Masking in Schizophrenia and Mania. *Arch Gen Psychiatry*.1994; 51:939-944.

Green MF. Interventions for neurocognitive deficits: editor's introduction *Schizophr Bull*. 1999;25:197-200.

Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-330.

Green MF. Symptoms and neurocognition. En: *Schizophrenia from a neurocognitive perspective*. Ed Ally&Bacon (ed). Needham Heights, 1998a.

Green MF. Neurocognition and Schizophrenia: General approaches and specific models. En: *Schizophrenia from a neurocognitive perspective*. Ally&Bacon (ed). Needham Heights, 1998b.

Green MF, Kern R, Braff D, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull* 2000a;26:119-136

Green MF, Kern R, Robertson M, et al Relevance of neurocognitive deficits for functional outcome in schizophrenia. En: Sharma T & Harvey P (ed). *Cognition in schizophrenia*. Oxford University Press New York 2000b.

Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S. Impairments on Neuropsychologic Tests of Temporohippocampal and Frontohippocampal Functions and Word Fluency in Remitting Schizophrenia and Affective Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:623-629.

Gruzelier J, Richardson A, Liddiard D, et al. Opposite patterns of P300 asymmetry in schizophrenia and syndrome related. *Int J psychophysiol* 1999;34:275-82.

Harvey P, Powchik P, Parrella M, et al. Symptom severity and cognitive impairment in chronically hospitalized patients with affective disorders. *Br J Psychiatry* 1997;70:369-374.

Hawkins K, Hoffman R, Quinlan D, et al. Cognition, negative symptoms: a comparison of schizophrenic, bipolar, and control samples. *J Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1997;9:81-89.

Hayakawa T, Uchiyama M, Urata J, et al. Effects of a small dose of triazolam on P300. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:185-187.

Heaton R, Chelune G, Talley J, et al. Test de clasificación de cartas de Wisconsin. Adaptación española. Ed Tea. Madrid 1997.

Hegerl U, Juckel G, Muller-Schubert A, et al. Schizophrenic with small P300: a subgroup with neurodevelopmental disturbance and high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:120-125.

Heidrich A, Stik, W. Auditory P300 topography and neuropsychological test performance: evidence for left hemispheric dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997;41:327-335.

Hill H, Weisbrod M. The relation between asymmetry and amplitude of the P300 field in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1611-7.

Hirayasu Y, Asato N, Ohta H, et al. Abnormalities of auditory event related potentials in schizophrenia prior to treatment. *Biol Psychiatry* 1998;43:244-253.

Hobart M, Goldberg R, Bartko J, et al. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia, II: convergent/discriminant validity and diagnostic group comparison. *Am J Psychiatry* 1999;156:1951-1957.

Hoff A, Sakuma M, Wienecke M, et al. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1336-1341.

Hoff A, Riordan H, O'Donnell M et al. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:898-903.

Hoff, Shulka S, Aronson T, et al. Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia

on measures of neuropsychological function. *Schizophren Res* 1990;3:253-260.

Huertas R. Nosografía y antinosografía en la psiquiatría del siglo XIX: en torno a la psicosis única. *Rev. Asoc. Esp Neuropsiquiq.* 1999;69:63-76.

Hyde T, Nawroz S, Goldberg T, et al. Is There Cognitive Decline in Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994;164:494-500.

Jaquet Y, Lançon C, Auquier P, Bouquerol T, Scotto JC. Étude des perturbations cognitives frontales chez 42 patients schizophrènes comparés à 19 témoins. *L'Encéphale* 1997;32:34-41.

Jeste D, Heaton S, Paulsen J, et al. Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:490-496.

Johnstone E, Owens D, Frith C. Institutionalisation and outcome of functional psychoses. *Br J Psychiatry* 1985;146:36-34.

Jones P, Rodgers B, Murray R, et al. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-1402.

Joyce E, Collison S, Crichton P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychol Med* 1996;26:39-49.

Jyoti K, Ananthnarayanan C, Gangadhar B, et al. Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. *Neuropsychology* 1995;32:171-174.

Kane J. Schizophrenia. Drug therapy. *New Eng J Med* 1996;334:34-41

Kawasaki Y, Maeda Y, Higashima M, et al. Reduced auditory P300 amplitude, medial

temporal volume reduction and psychopathology in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 26:107-115.

Keefe R. The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Am J Psychiatry* 1995;152:6-15.

Keilp J , Sweeny J , Jacobsen P , et al. Cognitive impairment in schizophrenia: specific relations to ventricular size and negative symptomatology. *Biol Psychiatry* 1988;24:47-55.

Kendler K Mcguire M, Gruenberg A , et al. The Roscommon family study, I: methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:527-540.

Kessing L. Cognitive impairment in the eutymic phase of affective disorder. *Psychol Med*, 1998;28:1027-1038

Kremen W, Faraone S, Seidman, L. Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a preliminary study of female relative of schizophrenic and bipolar probands. *Psychiatry Res* 1998,79:227-240.

Kraepelin E, Barclay R, Robertson G. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. E and S Livingstone, Edimburgh, 1919.

Kumari V, Soni W, Mathew VM, Sharma T. Prepulse inhibition of the startle response in men with schizophrenia: effects of age of onset of illness, symptoms, and medication. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:609-14.

Kuperberg G & Heckers S. Schizophrenia and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology* 2000, 10: 205-210.

Lapierre YD. Schizophrenia and manic-depression: separate illnesses or a continuum? *Can*

J Psychiatry. 199;39 (Suppl2): 59-64.

Landro N, Orbeck A. memory functioning in chronic and non-chronic schizophrenics, affectively disturbed patients and normal controls. Schizophr res 1993;10:85-92.

Laurent A, García-Larrea R, d'Amato T et al. Auditory event-related potentials and clinical scores in unmedicated schizophrenic patients. Psychiatry Res 1999;86:229-238.

Lezak MD Neuropsychological Assesment, Third edition. Oxford University Press. New York, Oxford. 1995.

Levitt J, O'Donnell B, McCarley R, et al. Correlations of premorbid adjustment in schizophrenia with auditory event related potential and neuropsychological abnormalities. Am J Psychiatry 1996;153:1347-1349.

Liddle P. Cognitive impairment in schizophrenia in schizophrenia: its impact on social functioning. Acta Psychiatr Scand 2000;101:11-16.

Liddle P. The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive - negative dichotomy. Br J Psychiatry 1987;151:145-151.

Liddle P. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. Br J Psychiatry 1991;158:340-345.

López-Piñero J. Orígenes históricos del concepto de neurosis. Cuadernos valencianos de historia de la medicina. Valencia, 1963.

Lyon H, Startup M, Bentall R. Social cognition and the manic deffense: atributions, selective attention and self-schema in bipolar affective disorder. J Abnorm Psychol 1999;108:273-282.

Llopis B. Single psychosis. *Archivos de Neurobiología* 1954;17. En: López-Ibor, Carbonell C, Garrabé (eds). *Anthology of Spanish Psychiatric Texts*. World Psychiatric Association 2001.

MacKay P, Mckenna P Bentham P, et al Semantic memory is impaired in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;39:929-937.

MacKay A, Tarbuck A, Shapleske J, et al. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Br J Psychiatry* 1995;167: 51-57.

Maj M, Perris C. An approach to the diagnosis and clasification of schizoaffective disorder for research purposes. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;72:405-413.

Manschreck T, Maher Beaudette S et al. Context memory in schizoaffective and schizophrenic disorders. *Schizophr Res*. 1997;26:153-161.

Martín-Loches, Muñoz F, Hinojosa J, et al. El componente p300 de los potenciales evocados en la valoración de la esquizofrenia. Nuevas evidencias y visiones de futuro. *Rev Neurol* 2001;32:250-258.

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F et al. ¿Se deterioran los pacientes bipolares? *Psiquiatría Biológica* 1998;5:67-78.

Maruff P, Pantelis C. Attention and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 1999;12:339-344.

McCarley R, Shenton M, O'Donnell B, et al. P300 abnormalities and left superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:190-197.

McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced

synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jul;57(7):637-48.

McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res*. 1997;26:127-137.

Mckenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, et al. Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 1990; 20:967-972.

McKewen B, Sapolsky R. Stress and cognitive function . *Curr Opinion Neurobiology* 1995;5:205-216.

Metz J , Johnson M, Pliskin N. Maintenance of training effects on the Wisconsin card sorting test by patients with schizophrenia or affective disorders. *Am J Psychiatry* 1994;151:120-122.

Mirsky A, Ingraham L, Kuggelmass S. Neuropsychological assessment of attention and its pathology in the Israeli cohort. *Schizophr Bull* 1995;21:193-204.

Mitrushina M, Abara J, Blumenfeld A. A comparison of cognitive profiles in schizophrenia and other psychiatric disorders. *J Clin Psychology* 1996;52:177-190.

Mitzdorf U. Current source-density method and application in cat cerebral cortex. Investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev* 1985;65:37-91.

Mohamed S, Paulsen J, O'Leary D et al. Generalized cognitive deficits in schizophrenia. A study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:749-754.

Mojtabai R, Bromet E, Harvey P, et al. Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157:1453-1460.

Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990;157:50-54.

Morice R, Delahunty A. Frontal/Executive impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;22(1):125-137.

Morrison-Stewart S, Williamson P, Corning W, et al. Frontal and non frontal neuropsychological test and clinical symptomatology in schizophrenia. *Psychol Med* 1992;22:353-359.

Muir W, St Claire D, Blackwood D. Long latency auditory event-related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychol Med* 1991;21:867-879.

Murphy F, Sahakian B, O'Carroll R. Cognitive impairment in depression: Psychological models and clinical issues. *Adv Biol Psychiatry*;19:1-33.

Nelson H, Pantelis C, Carruthers K, Speller J, et al. Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1990;20:357-365.

Nelson E, Sax K, Strakowski M. Attentional performance in patients with psychotic and nonpsychotic major depression and schizophrenia.. *Am J Psychiatry*. 1998;155:137-139.

Norman R, Malla A, Morrison-Stewart S, et al. Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;170:134-139.

Orr KG, Cannon M, Gilvarry CM, Jones PB, Murray RM. Schizophrenic patients and their first-degree relatives show an excess of mixed-handedness. *Schizophr Res*. 1999 Oct 19;39(3):167-76.

Ortiz T, Maestú F, López-Ibor J. Origen, significado cognitivo y aplicaciones clínicas en psiquiatría del componente P300. *Actas Luso-Esp de Neurol Psiquiatr* 1998;26:315-332.

Palmer B, Heaton R, Paulsen J, et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology* 1997;11:437-446.

Palmer W, Boone K, Lesser I, et al. Neuropsychological deficits among older depressed patients with predominantly psychological or vegetative symptoms. *J Affect Disor* 1996; 41:17-24.

Pearlson G, Petty R, Ross C, et al. Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex? *Neuropsychopharmacology* 1996;14:1-17.

Peralta, V., Cuesta, M.J., 1994. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research* 53, 31-40.

Pichot P. El concepto de psicosis. En. Ecurra J, González Pinto A, Gutiérrez M, (Eds) *Actualización en psicosis*. Aula Médica Ediciones. Madrid 2000.

Pierson A, Jouvent R, Quintin P, et al. Information processing deficits in relatives of manic depressive patients. *Psychol Med* 2000;30:545-555.

Pfefferbaum A, Ford J, White P, et al. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 46;1035-1044.

Post R, Putman F, Contel N, et al. Electroconvulsive seizures inhibit amygdala kindling: implications for mechanisms of actions in affective illness. *Epilepsia* 1984;25:234-239.

Pritchard W. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. *Psychol Bull* 1986;100:43-46.

- Pritchard W, Brandt M, Shapell S et al. No decrement in visual P300 amplitude during extended performance of the odd-ball test. *Int J Neurosci* 1986;29:199-204
- Reite M, Teale P, Rojas D, et al. Bipolar disorder: anomalous brain asymmetry associated with psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1159-1163.
- Robert P, Thaub S, Migneco S, et al. Différentiation de sous-types de troubles schizophréniques en fonction des performances au tests de fluence verbale. *L'Encephale* 1996;22:435-442.
- Röschke J, Wagner P, Mann K, et al. Single trial analysis of event-related potentials: a comparison between schizophrenics and depressives. *Biol Psychiatry* 1996,40:844-852.
- Rossi A, Arduini L, Daneluzzo E, et al. Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *J Psychiatry Res* 2000;34:334-339.
- Roth W, Pfefferbaum A, Kelly A, et al. Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiatry Res* 1981;4:199-212.
- Rubin P, Holm A, Moller-Madsen S, et al. Neuropsychological deficit in newly diagnosed patients with schizophrenia or schizophreniform disorder. *Acta psychiatr Scand.* 1995;92:35-43.
- Rubin P, Holm S, Madsen P, et al. Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Res.* 1994;53:57-75.
- Russell A, Munro J, Jones P, et al. Schizophrenia and the myth of the intellectual decline. *Am J Psychiatry* 1997;154:635-639.
- Salisbury D, Shenton M, Sherwood A, et al. First-episode schizophrenic psychosis differs

from first episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:173-180.

Salisbury D, Shenton M, McCarley R. P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol Psychiatry* 1999;45:98-106.

Salzman C. Cognitive improvement after benzodiazepine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:99.

Santo-Domingo J. La psicosis unitaria en la actualidad: de H. Ey y B. Llopis a la ICD-10 y la DSM-IV. *Arch Neurobiol (Madr)* 1998;61:175-186.

Santosh P, Malhotra S, Raghunathan M, et al. A study of P300 in melancholic depression- Correlation with psychotic features. *Biol Psychiatry* 1994;474-479.

Sapin L, Berretini W, Nurnberger J. Mediation factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biol Psychiatry* 1987;22:979-986.

Sara G, Gordon E, Krauhin C, et al. The P300 ERP component: an index of cognitive dysfunction in depression? *J Affect Disord* 1994;31:29-38.

Saykin A, Shtasel D, Gur, RE, et al. Neuropsychological Deficits in Neuroleptic Naive Patients with First-Episode Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:124-131.

Saykin A, Gur RC, Gur RE, et al. Neuropsychological function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:618-624.

Schlegel A, Maier W, Philipp M, et al. Computed tomography in depression: Association between ventricular size and psychopathology. *Psychiatry Res* 1989;29:221-230.

Schwartz B, Rosse R, Deutsch S. Toward a neuropsychology of memory in schizophrenia.

clinical outcome in psychiatric disorders. A two years follow-up study. *J Nerv Men Dis* 1997;185:722-729.

Souza V, Muir W, Walker M, et al. Auditory P300 Event Related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and affective disorder. *Biol Psychiatry* 1995;37:300-310.

Spence SA, Liddle PF, Stefan MD, Hellewell JS, et al. Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *Br J Psychiatry*. 2000;176:52-60.

Spreen, O.; Strauss, O. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Tests*. Oxford. Oxford University Press.

Squire L, Judd L, Janowsky D et al. Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am J Psychiatry*. 1980;137:1042-1046.

Stolar N, Berenbaum H, Banich MT, Barch D. Neuropsychological correlates of alogia and affective flattening in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1994;35:164-172.

Stratta P, Mancini F, Mattei P, et al. Association between striatal reduction and poor Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997; 42;816-820.

Strauss M. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1993;19:215-231.

Strik W, Fallgatter A, Stöber G, et al. Specific features of auditory P300 in cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:471-476.

Strik W, Dierks T, Franzek E, et al. P300 in schizophrenia: Interactions between amplitudes and topography. *Biol Psychiatry* 1994;35:850-856.

Psychopharmacol Bull 1992;28:341-351.

Schwarzkopf S, Lamberti J, Jiménez M, et al. Visual evoked potentials correlates of positive/negative symptoms in schizophrenia. Biol Psychiatry 1990;27:400-410.

Seidman LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen WS et al. Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. Biol Psychiatry. 1994;35:235-246.

Selva G, Tabarés R, Salazar J, Balanzá V, Leal C. ¿Existen diferencias en el funcionamiento neuropsicológico entre pacientes esquizofrénicos y bipolares maníacos hospitalizados? Anales de psiquiatría. 1999;15:62-67.

Sereno A, Holzman P. Selective attention in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects. Schizophr Res. 1996;20:33-50.

Shallice T, Burgess P, Frith C. Can the neuropsychological case-study approach be applied to schizophrenia?. Psychol Med 1991;21:661-673.

Sharma T, Lancaster E, Sigmundsson T, et al. Lack of normal pattern of cerebral asymmetry in familial schizophrenic patients and their relatives-The Maudsley Family Study. Schizophr Res. 1999;40:111-120.

Sharma T. Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. Br J Psychiatry 1999;174(supl.38):44-51.

Silver H, Geraisy N. Effects of biperiden and amantadine on memory in medicated chronic schizophrenic patients. A double-blind cross-over study. Br J Psychiatry 1995;166:241-243.

Silverstein M, harrow M Mavrolefteros G et al. Neuropsychological dysfunction and

Strik W, Ruschow M, Abele S. Distinct neuropsychological mechanisms for manic and cycloid psychoses: evidence from a P300 study on manic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:459-456.

Struss M. relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:215-231.

Suddath R, Christion G, Torrey E, et al. Cerebral anatomical abnormalities in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N. Engl. L. Med.* 1990;322:789-794.

Sutton S, Braren M, Zubin J, et al. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965;150.1187-1188.

Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery.

Tabarés R, Balanza V, Pallardó Y, et al. Similar effect of family history of psychosis on Sylvian fissure size and auditory P200 amplitude in schizophrenic and bipolar subjects. *Psychiatry Res – Neuroimaging* 2001;108-29-38.

Tamlyn D, Mckenna P, Lund C, et al. Memory impairment in schizophrenia. Its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychol Med* 22:101-115.

Taylor MA. Are schizophrenia and affective disorder related? *Am J Psychiatry* 1992; 149:22-32.

Tham A, Engelbrekston M, Mathe A, et al. Impaired neuropsychological performance in euthimic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1997,58:26-29.

Turetsky B, Colbath E, Gur R. P300 subcomponents abnormality in schizophrenia: 2.

Longitudinal stability and relationship to symptom change. *Biol Psychiatry* 1988;43:115-120.

Valles V et al. Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophr Res.* 2000 ;42:83-90.

Van Gorp W, Altshuler L, Theberge D et al. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46:525-531.

Van Gorp G Altshuler L, Theberge D. Cognitive impairment in euthimic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41-46.

Vandoolaeghe E, Van Hunsel F, Nuyten D, Maes M. Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *J Affect Disor* 1998;48:105-113.

Vázquez-Barquero, J.L., 1993. SCAN. Cuestionarios para la evaluación clínica en neuropsiquiatría (adaptación al español). Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla" Santander.

Verdoux H, Liraud F. Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness. *Eur Psychiatry* 2000;15:236-243.

Vieta E, Barcia D. El trastorno bipolar en el siglo XVIII. Notas del Dr Andrés Piquer sobre la enfermedad de Fernando VI. mra ediciones.2000

Vila J. Una introducción a la psicofisiología clínica. Ed Pirámide. Madrid, 1996.

Vocisano C, Klein D Keefe R, et al. Demographics, family history, premorbid functioning, developmental characteristics, and course of patients with deteriorated affective disorder.

Am J Psychiatry 1996;153:248-255.

Wagner P, Röschke J, Fell J, et al. Differential pathophysiological mechanisms of reduced P300 amplitude in schizophrenia and depression: a single trial analysis. Schizophr Res 1997;25:221-229.

Weimberger D, Berman K, Zec R. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I Regional cerebral blood flow evidence. Arch Gen Psychiatry 1986;43:114-125.

Weisbrod M, Hill H, Niethammer R, et al. Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. Biol Psychiatry 1999;46:721-725.

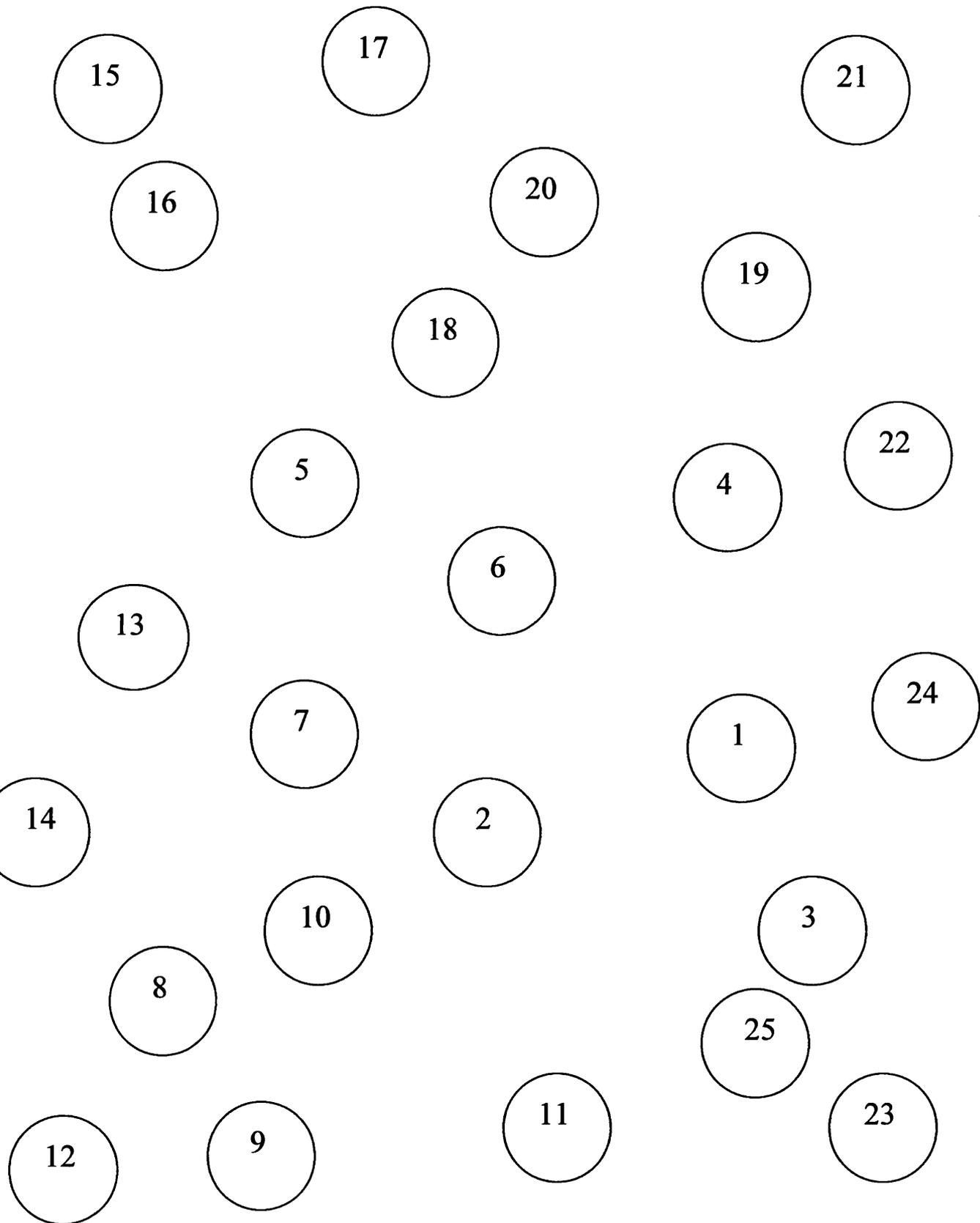
Wexler B, Anderson M, Fulbright R, Gore J. Preliminary evidence of improved working memory and normalization of task related frontal lobe activation in schizophrenia following cognitive exercises. Am J Psychiatry 2000;157:1694-1697.

Wing J, Babor T, Brugha T, et al. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. Arch Gen Psychiatry 1990;47:589-593.

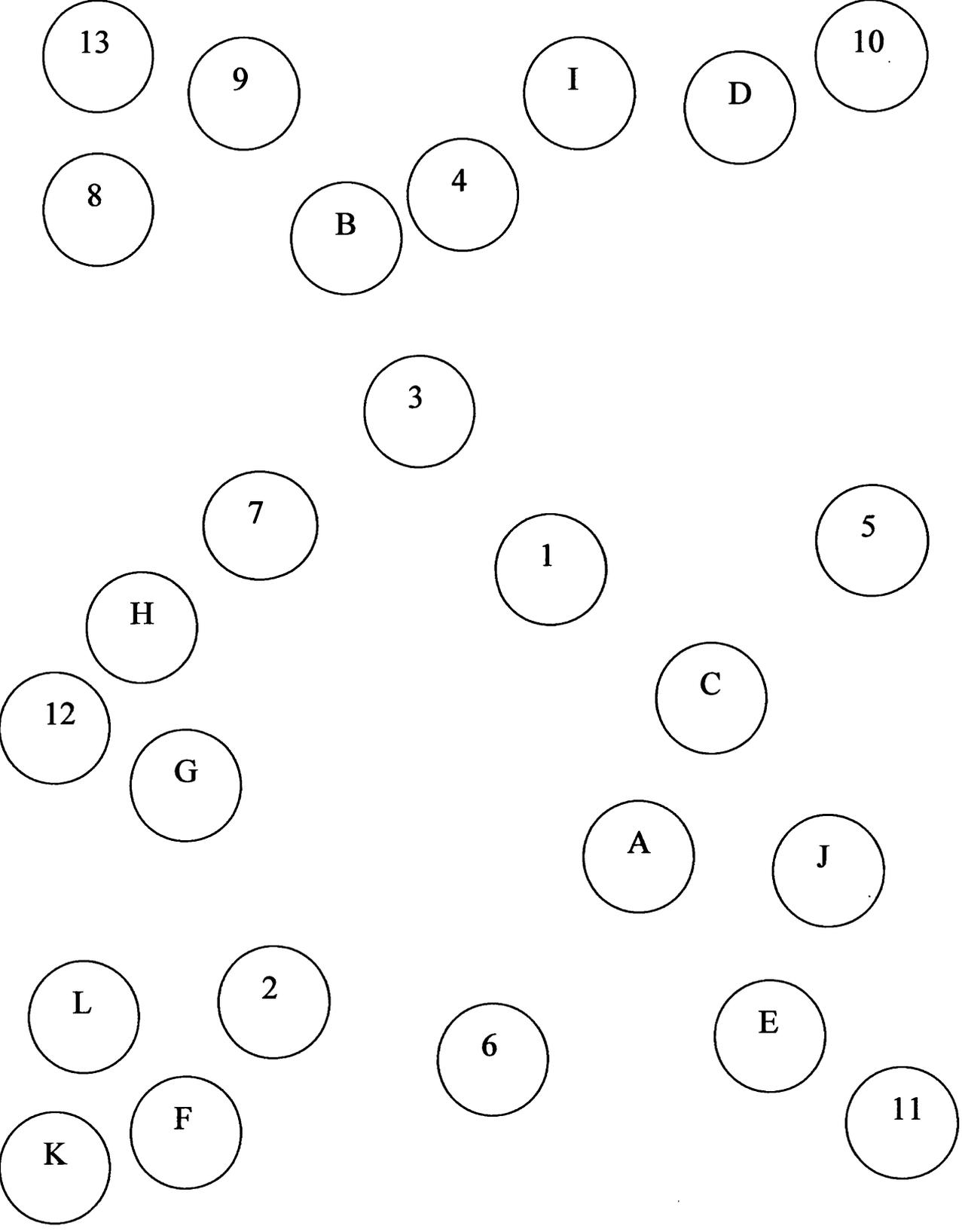
Zihl J, Grön G, Brunbauer A. Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a common pathway disorder. Acta Psychiatr Scand.1998;97:351-357.

8. Anexos.

Anexo 1. Trail Making A



Anexo 2. Trail Making B



10
11
12

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200

Anexo 3. Test de memoria lógica.

Párrafo 1

/16 octubre/ la semana pasada/ el rio/ se desbordó/ en una pequeña población/ a 30 kilómetros/ de Valencia./ El agua cubrió las calles/ y entró en las casas./ Catorce personas/ se ahogaron/ y 600 personas/ se resfriaron/ debido a la humedad/ y al agua fría./ Al salvar/ a un niño/ que estaba atrapado/ bajo un puente/ un hombre/ se rompió una pierna.

	0 min.	20 min.
Número de unidades recordadas espontáneamente:-----	-----	-----
Número de unidades recordadas de forma dirigida:-----	-----	-----

Párrafo 2.

/Dos/ camiones/ volcaron/ después de que un huracan/ arrojara/ una docena de camiones/ fuera de la autopista/ en Tarragona./ Una persona / falleció/ y 418/ resultaron heridas/ en la tormenta del miércoles/ que azotó un aeropuerto/ y una zona residencial cercana./ El presidente de la generalidad/ solicitará / al presidente del gobierno/ que la ciudad/ sea declarada/ zona catastrófica.

	0 min.	20 min.
Número de unidades recordadas espontáneamente:-----	-----	-----
Número de unidades recordadas de forma dirigida:-----	-----	-----

Anexo N° 4

Stroop Test. Lámina 1.

AZUL AZUL AMARILLO VERDE AZUL VERDE AZUL AMARILLO VERDE AZUL

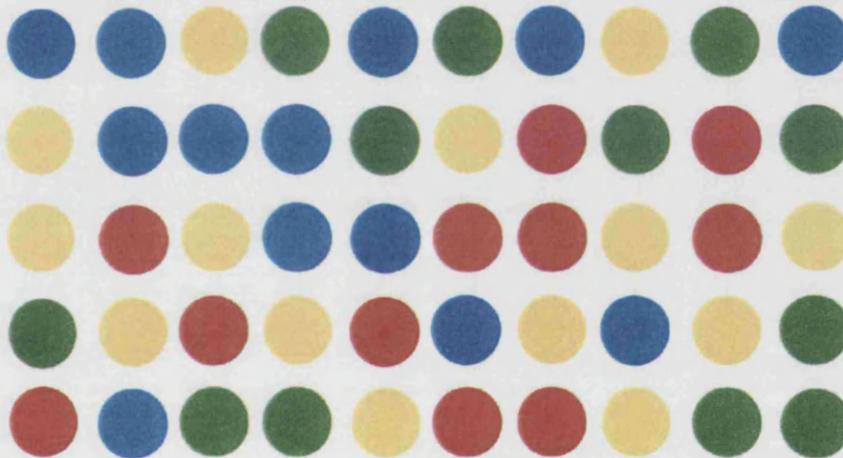
AMARILLO AZUL AZUL AZUL VERDE AMARILLO ROJO VERDE ROJO VERDE

AMARILLO ROJO AMARILLO AZUL AZUL ROJO ROJO AMARILLO ROJO AMARILLO

VERDE AMARILLO ROJO AMARILLO ROJO AZUL AMARILLO AZUL AMARILLO VERDE

ROJO AZUL VERDE VERDE AMARILLO ROJO ROJO AMARILLO VERDE VERDE

Stroop Test. Lámina 3.



Stroop Test. Lámina 2 y 4.

AZUL AZUL AMARILLO VERDE AZUL VERDE AZUL AMARILLO VERDE AZUL

AMARILLO AZUL AZUL AZUL VERDE AMARILLO ROJO VERDE ROJO VERDE

AMARILLO ROJO AMARILLO AZUL AZUL ROJO ROJO AMARILLO ROJO AMARILLO

VERDE AMARILLO ROJO AMARILLO ROJO AZUL AMARILLO AZUL AMARILLO VERDE

ROJO AZUL VERDE VERDE AMARILLO ROJO ROJO AMARILLO VERDE VERDE

Anexo 6. Fluidez verbal espontánea

Descripción de la imagen



Tiempo de la prueba: 1 minuto

1000

1000

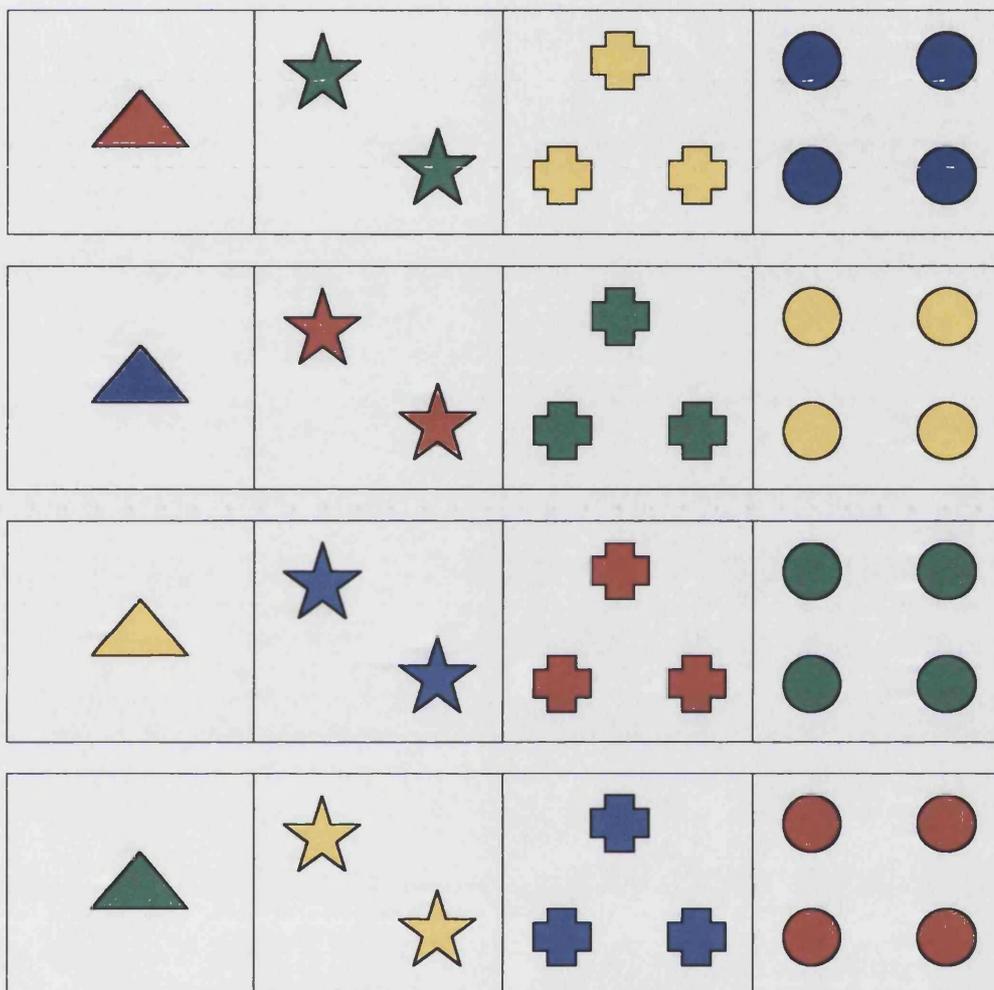
1000
1000
1000

1000
1000
1000

1000

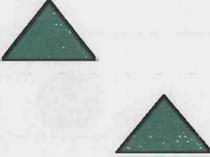
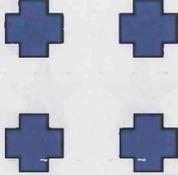
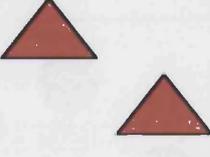
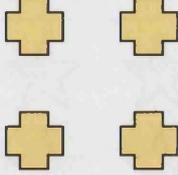
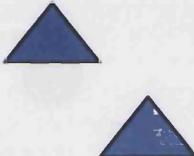
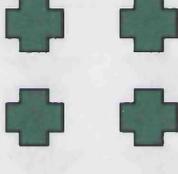
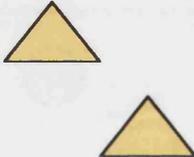
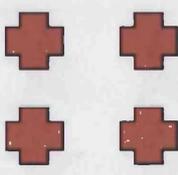
1000

Anexo 8a. Wisconsin Card Sorting Test.

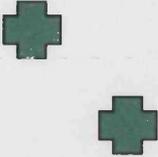
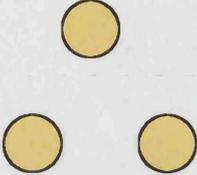
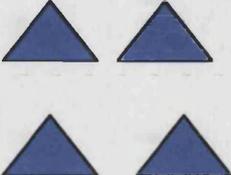
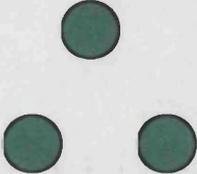
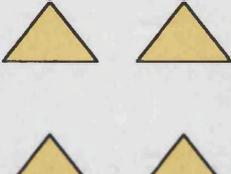
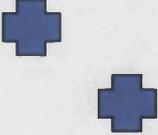
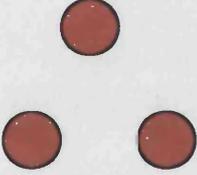
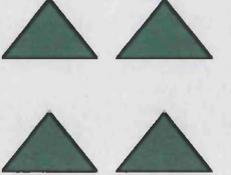
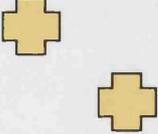
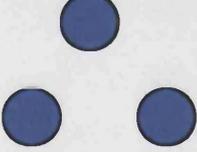
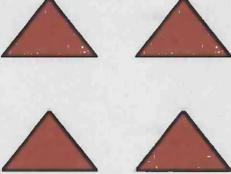


....

Anexo 8b. Wisconsin Card Sorting Test

Anexo 8d. Wisconsin Card Sorting Test.

....

Anexo 9a. Potenciales evocados auditivos. Mapping cerebral.

Bank: 1
Time: 168

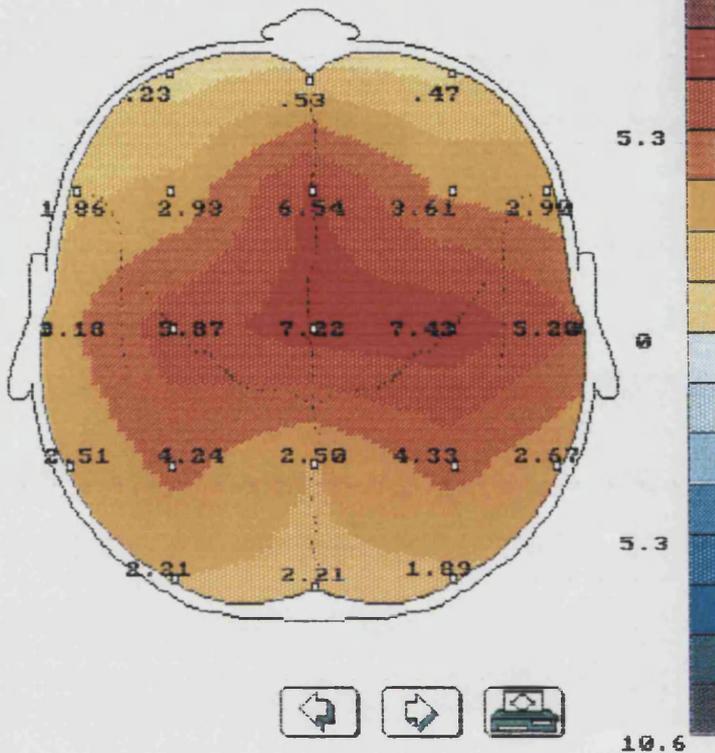
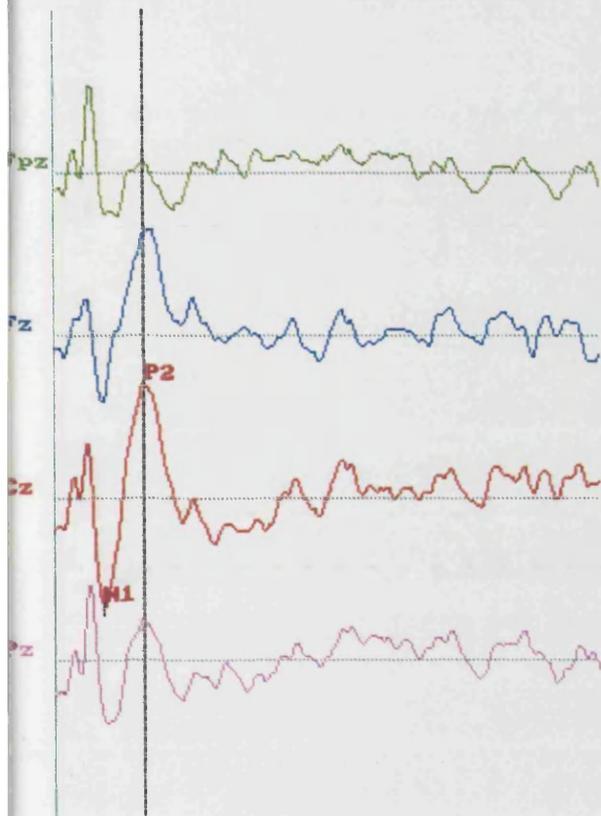
Scale: 8
Epoch: 1024

Bio-logic®

File: D:\LOL0819
Ctl.: +

View: Top

Rec.: 1



PARAMETROS PARA P300

Data: EP

Anexo 9b. Potenciales evocados auditivos. Mapping cerebral.

Bank: Z
Time: 272

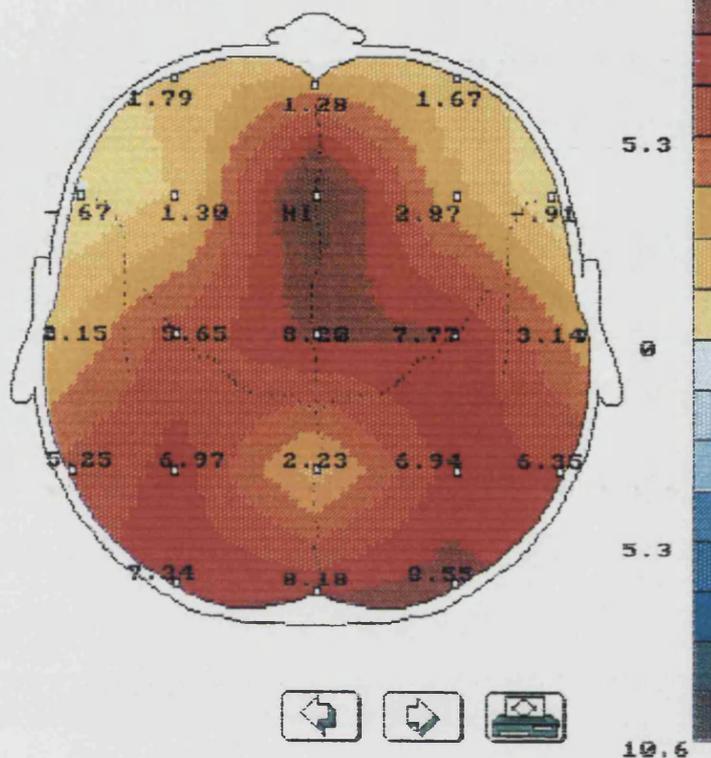
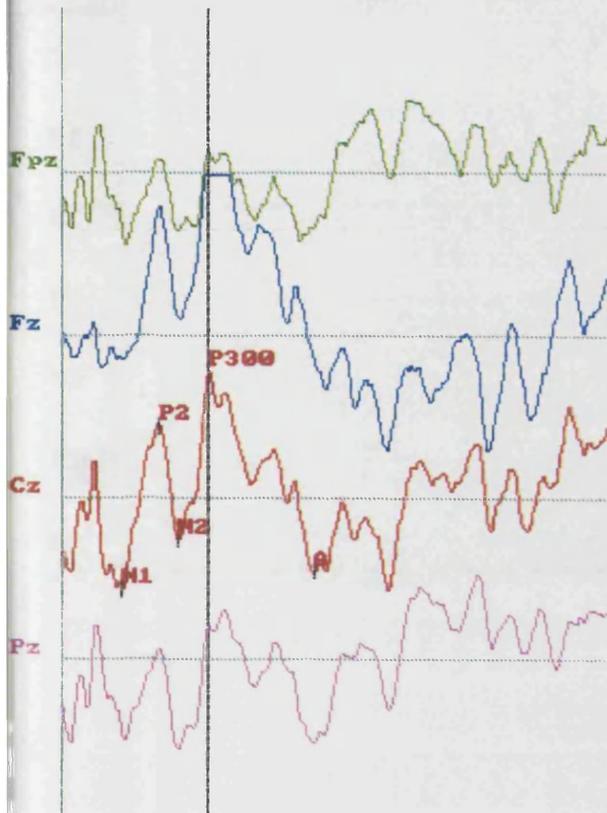
Scale: 8
Epoch: 1024

Bio-logic[®]

File: D:\LOL0819
Ctl.: +

View: Top

Rec.: 1



PARAMETROS PARA P300

Data: EP

Anexo 9c. Potenciales evocados auditivos.

Bank 2	F8	T3	C3	Cz	C4	T4	T5
M1	112.00
	-5.97
P1

M2	216.00
	-2.71
P2	180.00
	4.68
M3

P300	272.00
	8.20
	472.00
	-4.71

<F9> more channels

<ESC> exit

Anexo 10

Dosis equivalentes de diazepam de las diversas benzodiazepinas
(modificado de Cámara et al, 1993).

Diazepam 10 mg= :

Clordiazepóxido	25 mg
Oxacepam	30 mg
Flurazepam	30 mg
Lorazepam	2 mg
Clorazepato	15 mg
Triazolam	0.5mg
Temazepam	30 mg
Alprazolam	1 mg
Bromazepam	6 mg
Clobazam	20 mg
Flunitazepam	1 mg
Ketazolam	15-30 mg
Loprazolam	1-2 mg
Lormetazepam	1-2 mg
Medazepam	10 mg
Nitrazepam	10 mg
Prazepam	10-20 mg

Dosis equivalentes de clorpromazina de los distintos neurolépticos
(modificado de Kane, 1996).

Fenotiazinas

Clorpromazina	100 mg
Tioridazina	100 mg
Mesoridazina	50 mg
Acetofenazina	20 mg
Proclorperacina	15 mg
Perfenacina	10 mg
Trifluoroperacina	5 mg
Triflupromazina	25 mg
Flufenacina	2 mg

Tioxanenos

Tiotixeno	5 mg
Clorprotixeno	100 mg

Butirofenonas

Haloperidol	2 mg
-------------	------

Dibenzoxacepinas

Loxapina	10 mg
----------	-------

Dihidroindoles

Molindona	10 mg
-----------	-------

Dibenzodiazepinas

Clozapina	50 mg
-----------	-------

Benzisoxazoles

Risperidona	1 mg
-------------	------

