01985

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
DOCTORADO EN PSICOLOGIA

CARACTERIZACION NEUROPSICOLOGICA Y ELECTROFISIOLOGICA DE SUBTIPOS DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

DOCTOR EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A :

HILDA LORENA PICASSO TOSTADO

DIRECTORA: DRA. FEGGY OSTROSKY-SOLIS

COMITE DOCTORAL: DR. GERMAN PALAFOX PALAFOX
DR. HUMBERTO NICOLINI SANCHEZ
DRA. MATILDE VALENCIA FLORES
DR. FLORENTE LOPEZ RODRIGUEZ
DR. JAVIER ÁGUILAR VILLALOBOS
DR. ROGELIO APIQUIAN GUITART

MEXICO, D.F. 2004

DEDICATORIA

A Genaro y Teresa (Donde quiera que estés ✝):

Por permitirme ser parte importante en sus vidas, enseñarme a amar la vida, y que son las pequeñas cosas, las que hacen los grandes momentos, y enseñarme a luchar por alcanzar los sueños, y lo más importante por haber sido mis padres.

GRACIAS

A mis hermanos:

Silvia, Ma. Del Carmen, Javier, Leticia, Teresa (✝), Norma y Genaro.

Por ser mis compañeros y amigos y el mejor apoyo que se puede tener.

GRACIAS

A mis sobrinos:

Manuel, Carlos Guillermo, Edgar, Norma Teresa, Cristal Guadalupe y José Armando.

Por ser la inspiración para continuar adelante y en mucho ser mis cómplices.

GRACIAS

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por acompañarme y estar ahí, en todo momento durante toda mi vida.

A la Dra. Feggy Ostrosky-Solís, por haberme brindado la oportunidad de ingresar en su Laboratorio y haber creído en mi, por haberse aventurado conmigo a entrar en el mundo de la esquizofrenia, y lo más importante, por haberme abierto las puertas de su corazón y darme su amistad, y por estar ahí, en los buenos y en los malos tiempos.

A mi comité de tesis: Dr. German Palafox, Dr. Humberto Nicolini, Dra. Matilde Valencia, Dr. Florente López, Dr. Javier Aguilar y Dr. Rogelio Apiquian, por sus invaluables aportaciones para enriquecer este trabajo.

A los Ingenieros: Martha Pérez, Francisco Almada, Fernando Salinas, por el soporte técnico y su incondicional apoyo para el desarrollo de esta investigación.

Al Dr. Alejandro Díaz Martínez y al Dr. Ernesto Llamas Caballero, por haber creído en mi, acompañarme y orientar mi formación.

Al Psic. Miguel Arrellano, por su amistad e incondicional apoyo, sin el cual no hubiera sido posible el desarrollo de esta investigación, y por haberse dado la oportunidad de aprender de la esquizofrenia.

A la Psic. Maura Ramírez, por haberme apoyado y brindado acertadas observaciones sobre este trabajo, y antes que nada por brindarme su amistad.

A mis amigos: Chayito, Nieves, Jesús, Fabiola, Nury, Cecy, Martín, Maribel, Esperanza, Beatriz, Azucena, Lupita, Luis, José Luis, Miguel Ángel, Xóchitl, Gonzalo y Yolanda.

A mis compañeros del laboratorio: Esther, Gabriela, Elizabeth, Alicia, Nallely, Marco Polo, Daniel.

A todos los pacientes que en medio de su sufrimiento, me han permitido aprender de ellos y de la esquizofrenia.

Una agradecimiento especial a la Universidad Nacional Autónoma de México, por la oportunidad de pertenecer a ella y para todos los profesores de la Facultad, quienes me formaron como especialista en la Psicología.

Un reconocimiento especial al CONACYT, por haberme ayudado en esta etapa de mi formacion.

<<... cuando has visto un cuadro terminado, ni un cuadro ni nada. Acabar con algo es matarlo, darle la puntilla, el verdadero arte de algo está en lo que no esta ... >>

Pablo Picasso

"Mi vida con Picasso", Gilot, F. 1996

<< ... el problema de la esquizofrenia no es un problema filosófico, sino fisiopatológico... >>

Conrad, J.

La locula de Almayer, 2003

¿ Qué pasa en la esquizofrenia ?

INDICE

RESUMEN

La heterogeneidad de la Esquizofrenia ha sido un área de investigación teórica y empírica. Con base en la sintomatología clínica se han propuesto diversos sistemas de clasificación para poder identificar etiologías distintivas (Jiménez y cols., 2002). Una de las dificultades con la clasificación en subtipos que se basa en la fenomenología clínica, es la dificultad de relacionar los síntomas con mecanismos neuronales. El propósito del presente trabajo fue caracterizar psicobiológicamente la clasificación clínica y comparar el perfil neuropsicológico y electrofisiológico (PRE´s: P300 y N400) de una población de pacientes (30 pacientes esquizofrénicos crónicos) los cuales fueron clasificados de acuerdo a la propuesta de Andreasen y colaboradores (1995). Se aplicó la Escala de Evaluación de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) (Herrera y cols., 1990), la Escala de Depresión de Beck (Beck, 1985) y la Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI) (Ostrosky y cols., 1994). Se realizó el registro neurofisiológico de los PRE´s de los componentes P300 y N400. Se estudió un grupo control de sujetos neurológicamente intactos, pareados en edad, sexo, escolaridad, lateralidad y estatus sociocultural con los grupos de pacientes. El análisis de las 25 subpruebas que integran el NEUROPSI, reveló que los 3 grupos de pacientes esquizofrénicos obtuvieron puntajes significativamente más bajos que el grupo control. En el puntaje total del NEUROPSI los tres grupos de pacientes difirieron significativamente entre sí. El grupo de pacientes negativos y el grupo de pacientes mixtos obtuvieron los puntajes más bajos y no se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos sin embargo ambos obtuvieron puntajes significativamente más bajos que los pacientes con síntomas positivos. Para reducir el número de variables, determinar si existen dimensiones especificas que subyacen a la batería neuropsicológica y examinar la correlación entre los síntomas y estas dimensiones se realizó un análisis factorial que identificó 5 factores los cuales juntos explicaron el 72.5% de la varianza. Con los 5

factores se realizó un análisis discriminante por etapas y 4 factores entraron al análisis discriminante. Utilizando todos los casos para derivar los coeficientes de clasificación, 83.3% de los sujetos fueron correctamente clasificados. Ningún sujeto del grupo control se clasificó como paciente. En los PRE´s se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p<.000) en la amplitud y la latencia del P300, entre los grupos mixto y negativo no se encontraron diferencias entre si, pero las diferencias fueron con los grupos control y positivo, entre estos dos últimos grupos no hubo diferencias significativas. En el efecto N400, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la amplitud (p<.000) entre los pacientes y los controles, presentando las diferencias los grupos mixto y negativo, de los grupos positivos y controles. En la latencia del efecto N400 presentó diferencias (p<.000) del grupo negativo con los grupos positivo, mixto y control; el grupo positivo presentó diferencias (p<.05) del grupo mixto y control. Neuropsicologicamente el grupo con síntomas negativos, presentó un perfil de déficit generalizado en el procesamiento de la información, el cual se ha asociado a un déficit en el funcionamiento prefrontal (Weinberger et al., 1998). El grupo con síntomas mixtos presentó un perfil más parecido al grupo con síntomas negativos, este grupo ha sido poco estudiado, mientras que el grupo con síntomas positivos mostró un perfil más conservado, sin embargo, presento alteraciones asociadas con una disfunción dorsolateral (Elliot et al., 1999). La amplitud y la latencia del componente P300 fueron sensibles para la distinción de los subtipos postulados [illegible]sen y colaboradores. Estos hallazgos sugieren que la categorización de [illegible]o largo de estas tres dimensiones de síntomas puede ser de utilidad [illegible]ar los cambios conductuales y cerebrales que se presentan en la [illegible]. Diferentes tratamientos podrían ser efectivos en ciertos subgrupos y [illegible]ocesos cognoscitivos pueden responder diferencialmente y tener mayor relevancia clínica. Poder determinar las redes neuronales que están asociadas con las anormalidades en la esquizofrenia puede ayudar al desarrollo de tratamientos farmacológicos más específicos y rehabilitar procesos cognitivos alterados, presentes en cada subtipo.

Carátula p. 6,7

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente una de cada cien personas padece un trastorno mental, que llamamos esquizofrenia, cerca de 700 000 en México (SSA, 2003). Algunas de ellas requerirán un cierto período de hospitalización y serán reintegradas a la vida social; otras ni siquiera precisaran internamiento, y otras, aún, pasarán por la vida sin más diagnóstico que el de excéntricas, raras o vagas y, en algún caso, el de elegidas o santas. Sólo un pequeño porcentaje, se convertirá, por la especial gravedad del proceso o por la índole de sus circunstancias socio-familiares, en huésped estable de los centros de hospitalización.

La esquizofrenia, en su historia aparte de otras muchas acepciones, designa teóricamente –escribió Karl Jaspers- todas las enfermedades mentales cuyo proceso se inicia en un momento determinado, sin que el paciente pueda volver al estado anterior y cuyo origen no es atribuible a una lesión cerebral conocida. Hablar de esquizofrenia exige sujetar las riendas de la ocurrencia y la improvisación, referirse de continuo a Kraepelin en la misma medida en que versar sobre neurosis requiere remitirse a Freud, aunque se discrepe de ellos.

Los problemas planteados por la esquizofrenia en los últimos cien años han ocupado más investigadores, más tiempo y más dinero y energía que todos los restantes problemas de la psiquiatría juntos, actualmente constituyen el núcleo de la teoría psiquiátrica sometido a continuos ensayos de redefinición, como reflejo en los cambios en las estrategias del pensamiento que, en esencia puede resumirse así:

1. Existe consenso de que la esquizofrenia es un síndrome que obedece a causas heterogéneas.

2. Se plantea la necesidad de tener un rigor superior de conceptualización que unifique criterios y permita mejores diagnósticos y estrategias terapéuticas.
3. Se requiere descartar cualquier enfermedad concomitante al efectuar el diagnóstico.
4. Los subtipos clásicos (indiferenciada, simple, residual, hebefrénica, catatónica, paranoide) pierden paulatinamente validez, pero se mantienen como eje de referencia.
5. Son importantes el valor relativo del curso y los síntomas, del estudio longitudinal y de corte transversal, pues ni uno ni otro basta para definirla.

El cómo se ha llegado aquí exige el conocimiento de la evolución de las ideas psiquiátricas en torno a los modos de enfermar que, con Bleuler, se concretaría en la palabra esquizofrenia. La esquizofrenia no es un mito, sino un concepto útil y, como tal, para los profesionales de la salud mental, verdadero, que ha permitido organizar los hechos y tratar, con éxito, unas formas patológicas. Ahora bien, la clave de una enfermedad nunca está en ella misma, sino en el proceso conjunto del ser en que se manifiesta y del ámbito en que este ser se alberga. De ahí el ir y venir de lo biológico a lo psicológico, de lo orgánico a lo funcional.

El alcance dado a aquellos signos y síntomas será siempre convencional y fruto del saber propio de un tiempo. De ahí que se hayan superpuesto categorías no superponibles y que tantas dicotomías (procesal-reactivo, endógeno-exógeno, hereditario-adquirido, etc.) no aciertan a resolver en entidades discretas lo que la naturaleza ofrece como un continuo psicopatológico.

Los progresos en la terapéutica, nacidos en la segunda mitad del siglo pasado, han cambiado el porvenir de los pacientes esquizofrénicos y han generado un espiral de entusiasmo en la investigación de los presumibles sustratos biológicos.

Para contribuir al conocimiento de dicho substrato biológico, es necesario continuar desarrollando investigación que permita conocer las múltiples relaciones

que se establecen entre los síntomas característicos de la esquizofrenia (diferentes clasificaciones) y los diferentes factores que se consideran en la actualidad están correlacionados y se conjugan para que un individuo desarrolle dicho padecimiento.

La combinación de diferentes técnicas paraclínicas en el estudio de la esquizofrenia es una tendencia que se esta utilizado en la actualidad. Esta preferencia nos ha conducido a investigar lo que la neuropsicología y la electrofisiología pueden proporcionarnos para intentar aportar información con relación al funcionamiento neurofisiológico de la esquizofrenia. Pocos estudios se han realizado utilizando cada una de estas técnicas de manera independiente, a la fecha no existen reportes en la literatura que hayan intentado correlacionar el desempeño en pruebas neuropsicológicas y estudios electrofisiológicos de potenciales relacionados a eventos, utilizando los paradigmas P300 y N400.

El objetivo del presente estudio fue caracterizar los aspectos neuropsicológicos y electrofisiológicos de tres grupos de pacientes esquizofrénicos crónicos clasificados de acuerdo a Andreasen y colaboradores en síntomas: positivos, negativos y mixtos, además de un grupo de sujetos neurológica y psiquiátricamente intactos, pareados en sexo, edad, escolaridad, lateralidad y nivel socioeconómico.

El presente trabajo esta conformado por nueve capítulos con el siguiente contenido:

- Capítulo uno, presenta el marco teórico, con los antecedentes históricos, la definición de la esquizofrenia, sus características clínicas así como su clasificación, la importancia del diagnóstico diferencial y los datos epidemiológicos.
- Capítulo dos, se refiere a los datos que se conocen en la actualidad sobre la etiología del padecimiento.

- Capítulo tres, aborda diferentes técnicas de estudio de la esquizofrenia.
- Capítulo cuatro, revisa los aportes de la neuropsicología en el campo de la psiquiatría, la contribución de la neuropsicología cognoscitiva a través de la teoría del procesamiento de la información, los aportes de la investigación de la neuropsicología en la esquizofrenia en los diferentes procesos: atención, memoria, percepción, lenguaje, funciones ejecutivas tanto conceptuales como motoras. Así mismo, se revisa el efecto de los medicamentos antipsicóticos en las pruebas neuropsicológicas.
- Capítulo cinco, proporciona información sobre la técnica electrofisiológica de los potenciales relacionados a eventos, su clasificación y sus diferentes componentes, destacándose entre ellos, los paradigmas P300 y N400 en el estudio de la esquizofrenia. De igual manera se analiza el efecto de los fármacos en el estudio de los potenciales relacionados a eventos.
- Capítulo seis, se presenta la justificación, el planteamiento del problema, los objetivos, las hipótesis, las variables, el tipo de estudio y el diseño de la investigación.
- Capítulo siete, contiene la metodología que se siguió, desde la conformación de la muestra, el material empleado, tanto neuropsicológico como electrofisiológico, los paradigmas P300 y N400, el equipo y los procedimientos realizados.
- Capítulo ocho, presenta los resultados de la neuropsicología y de la electrofisiología, y
- Capítulo nueve, se realiza un análisis donde se discuten brevemente los resultados y las conclusiones del trabajo.
- Y por último se presentan las referencias consultadas.

CAPITULO 1

1. MARCO TEORICO

1.1. ANTECEDENTES DE LA ESQUIZOFRENIA

Hablar sobre el ser humano es sin lugar a dudas emocionante por la dicotomía que implica intentar abordar la salud y la enfermedad, o como es considerado por muchos (haciendo referencia en la mayoría de los casos a cuestiones estadísticas), lo normal y lo patológico. En esta última aseveración, el considerar abordar algún padecimiento conlleva un serio problema por dos diferentes razones: Primero, no se posee la información suficiente, y Segundo, o por el contrario la cantidad y variedad de la información es tal, que resultaría sumamente difícil que pudiera alguien presumir de haberse asomado a cada propuesta, hipótesis, enfoque o a las diferentes experiencias de quienes han trabajado con la enfermedad. Este es el caso de la Esquizofrenia.

Hablar del origen de la esquizofrenia nos obliga a introducirnos en una de las más fascinantes controversias, que no abarca únicamente el campo de la medicina o de las ciencias, sino que se extiende al de la filosofía y de las religiones.

Hace tanto tiempo como en el año 1400 a. c. (Zilboorg y Henry, 1941) en un fragmento del libro hindú Ayur-Veda, describía una enfermedad producida por los demonios, en la cual la persona que la sufre es << glotón, sucio, anda desnudo, ha perdido su memoria y se mueve de un lado para otro >>. Estas características se asemejan a los síntomas que en la actualidad presentan los pacientes esquizofrénicos.

Algunos de los datos de importancia para el estudio de este padecimiento y a los que es importante hacer referencia son, por ejemplo: En 1898, la aportación de Kreapelin al introducir el término Demencia Precoz. Posteriormente en el siglo XIX Esquirol estableció el término Alucinaciones. Pero fue en 1911, Bleuler quien la conceptualiza como ESQUIZOFRENIA, que traducido literalmente significa <<Mente dividida>>.

En la actualidad una de las mas utilizadas aproximaciones a la conceptualización de la esquizofrenia es propuesta por el Manual Diagnostico y Estadístico de los Desordenes Mentales (DSM-IV) propuesto por la Asociación Psiquiátrica Americana (APA, 1995).

En la práctica clínica no existe un acuerdo general sobre lo que significa el término esquizofrenia. Con frecuencia el diagnóstico se aplica a cualquier persona que presenta alteraciones de conducta graves, marcadamente inapropiada, o que expresa sus pensamientos en un lenguaje que no tiene significado claro.

Resulta difícil encontrar alguna otra enfermedad sobre la que se haya trabajado tanto y conseguido resultados tan discordantes, y además, adoptado posturas tan antagónicas. Sin embargo, es la Esquizofrenia el eje central de la Psiquiatría. Esta enfermedad mental es un problema tan frecuente, que genera un sufrimiento tan intenso no solo para quien la padece, sino para su familia y la sociedad en su conjunto.

1.2. DEFINICIÓN DE ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una condición difícil de definir. Los conceptos utilizados en estas definiciones han partido siempre de la observación clínica, y pretenden construir una definición a partir de la descripción de los síntomas.

De acuerdo al DSM-IV (1995), la esquizofrenia es una alteración que persiste durante por lo menos 6 meses e incluye por lo menos 1 mes de síntomas de la fase activa (p. ej. dos [o más] de los siguientes: Ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos que incluyen: aplanamiento afectivo, alogia y abulia).

Así la propuesta del DSM-IV considera que:

<<Los síntomas característicos de la esquizofrenia implican un abanico de disfunciones cognoscitivas y emocionales que incluyen la percepción, el pensamiento inferencial, el lenguaje y la comunicación, la organización comportamental, la afectividad, la fluidez y productividad del pensamiento y el habla, la capacidad hedónica, la voluntad y la motivación y la atención. Ningún síntoma aislado es patognomónico de la esquizofrenia: el diagnóstico implica el reconocimiento de una constelación de signos y síntomas asociados a un deterioro de la actividad laboral o social>>.

Esta definición atenta desde luego contra la regla elemental de la brevedad, y en todo caso parece responder mas a la pregunta ¿Cómo es?, que a la de ¿Qué es la enfermedad?.

La esquizofrenia es un síndrome heterogéneo en su etiología, cuadro, curso, respuesta al tratamiento y pronóstico. Es considerada síndrome ya que hace referencia a un conjunto de signos y síntomas conductuales cuya etiología es desconocida.

1.3. CARACTERISTICAS CLINICAS

Se trata de una enfermedad mental, generalmente crónica, progresiva y que provoca deterioro en los procesos de adaptación psicológica individual, familiar, laboral y social, con alguna tendencia hereditaria, para la que se han

documentado anormalidades en el desarrollo del cerebro y de los procesos cognoscitivos, y que se caracteriza por un conjunto sintomático muy variado, que incluye: síntomas positivos como las alucinaciones, los delirios y la desorganización conceptual, y síntomas negativos como el embotamiento afectivo, la apatía, la desmotivación, la incapacidad progresiva para socializar y la improductividad.

1.4. CLASIFICACION

La esquizofrenia es una entidad que presenta una gran variedad de síntomas y signos. No obstante, el reconocimiento de tales síntomas y signos, y la importancia que se les atribuye, han variado ostensiblemente a lo largo del tiempo. Las razones por las cuales se ha producido esta variación pueden ser de diversa índole. Entre ellas, parecen haber jugado un papel importante la necesidad de lograr una mayor confiabilidad diagnóstica y la disponibilidad de mejores recursos terapéuticos.

La descripción de diferentes modalidades clínicas de un mismo síndrome es tan antigua como las primeras propuestas nosológicas que lo consideraron así. Basta recordar las descripciones originales de Kalhbaum para la catatonia, y Hecker para la hebefrenia, y el trabajo unificador de Kraepelin de estas entidades en un mismo concepto, la demencia precoz.

De manera tradicional y consistentemente se han descrito tres diferentes modalidades de esquizofrenia: las formas paranoides, las formas hebefrénicas y las formas catatónicas. Las tres variedades han aparecido en los diversos sistemas de clasificación y lo hacen en los que se encuentran vigentes en la actualidad.

Con algunas dificultades nosográficas se han descrito dos variedades más: las formas esquizoafectivas y la esquizofrenia simple. Se emplea el término de formas

indiferenciadas para aquellos pacientes cuyo cuadro clínico no corresponde a ninguna de las variedades enunciadas (Tabla 1.1).

En los modelos dimensiónales, está implícita la premisa de que los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, obedecen a diferentes procedimientos que varían en relación con la severidad de los casos. Cada uno de estos procesos da lugar a un síndrome que puede identificarse en determinado caso a lo largo del tiempo, y cuya magnitud puede variar en un conjunto de enfermos. Los modelos dimensiónales se ajustan mejor a los hallazgos neurobiológicos más actuales.

DSM-IV	CIE-10
290.30 PARANOIDE 295.10 DESORGANIZADA 295.20 CATATONICA 295.90 INDIFERENCIADA 295.60 RESIDUAL	F20.1x HEBEFRENICA F20.2x CATATONICA F20.3x INDIFERENCIADA F20.5x RESIDUAL F20.6x SIMPLE

Tabla 1.1. DSM-IV (1995), y CIE-10 (1993).

Recientemente, se ha retomado la división de los síntomas característicos de la esquizofrenia como pertenecientes a dos amplias categorías: los síntomas positivos y los síntomas negativos, los primeros parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales, incluyen distorsiones o exageraciones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), la percepción (alucinaciones), el lenguaje y la comunicación (lenguaje desorganizado), y la organización comportamental (comportamiento gravemente desorganizado o catatónico), y los segundos reflejan una disminución o pérdida de las funciones normales, comprenden restricciones del ámbito de la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), de la fluidez, de la productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia), y del inicio del comportamiento dirigido a un objetivo (abulia).

Estas dos dimensiones, pueden estar relacionadas con mecanismos neurales subyacentes y correlaciones clínicas diferentes (Andreasen, 1995; O´Leary et al., 2000; Cuesta & Peralta, 1995).

Andreasen tomo nuevamente el modelo de Crow y diseño los instrumentos clinimétricos necesarios para evaluar los síntomas negativos y los positivos de manera independiente (SANS y SAPS). Los datos neurobiológicos que dan fuerza a esta clasificación son múltiples: la correlación entre la disminución de flujo cerebral en los lóbulos frontales, y la severidad de los síntomas negativos; el aumento de los receptores de dopamina D2 en los ganglios básales y la respuesta a los antipsicóticos; la concordancia en el fenotipo de acuerdo con los antecedentes familiares, etc. Las escalas se utilizan en estudios más elaborados, sofisticados como los de imágenes cerebrales, pero son pocos los estudios clínicos que incluyen la evaluación neuropsicológica y los PRE´s.

La escala para los síndromes positivos y negativos de la esquizofrenia, de Kay y Opler (1996), es actualmente la más citada en los ensayos clínicos relacionados con el trastorno. Contiene tres subescalas: síntomas positivos, síntomas negativos y psicopatología general. Una de las ventajas de este instrumento es que posee definiciones operacionales de los síntomas y de los grados de severidad. Su comportamiento en los ejercicios de confiabilidad entre clínicos es bastante aceptable y, por lo tanto es útil para evaluar la severidad de los síntomas y los cambios. Es posible calcular un índice para asignar las categorías: trastorno esquizofrénico con síntomas predominantemente positivos, predominantemente negativos o mixta. El valor clinimétrico de esta categorización no ha sido suficientemente investigado en la caracterización neuropsicológica y electrofisiológica asociada a los subtipos: positivo, negativo y mixto.

En los primeros estudios aparecen frecuentemente las distinciones clásicas de paranoide, hebefrénica, residual e indiferenciada. Actualmente sabemos que estos subtipos no tienen la consistencia interna, necesaria para considerarlos como

entidades nosológicas. Posteriormente se intento incluirlos en subtipos como "déficit –no déficit", "activo –retraído", o "tipo I – tipo II", los cuales se basan en el predominio de los síntomas negativos vs positivos. Estos subtipos tienen mayor correlación con los aspectos biológicos, pero aun requieren de una mejor diferenciación de los síntomas primarios y los secundarios, y de poner una mayor atención en la etapa en que se hace la valoración.

1.5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En cuanto al diagnóstico diferencial, es importante considerar las dificultades existentes en cuanto a la propia definición del concepto de esquizofrenia. Por ello, estas dificultades aumentan, si se tienen en cuenta otras patologías que comparten estrechamente los síntomas que conducen a los diversos diagnósticos.

Los principales diagnósticos que son motivo de complicación a la hora de diferenciarlos de la esquizofrenia son: Trastorno Psicótico secundario a condición médica, Trastorno Bipolar, Trastornos de personalidad y los Trastornos delirantes (DSM-IV,1995). Existen otras patologías que guardan relación sintomática con la esquizofrenia, como puede ser la psicosis en la deficiencia mental, la simulación, la psicosis reactiva breve, el autismo o algunos trastornos neuróticos, pero para la especificación del diagnóstico diferencial de la esquizofrenia con otros trastornos, es necesario remitirse a los manuales diagnósticos (DSM-IV y CIE-10), para cada uno de estos casos.

1.6. EPIDEMIOLOGIA

Las probabilidades actuales, son una de cada cien personas pueda ser hospitalizada como esquizofrénica durante algún momento de su vida. En los Estados Unidos, la prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida oscila, según las fuentes, entre el 0,5 y el 1,5%; de acuerdo con estos datos el National Institute of Mental Health patrocinador del estudio Epidemiologic Catchment Area

(ECA) encontró una prevalencia a lo largo de la vida entre 0,6 y 1,9%. Cada año, entre un 0,025% y un 0,05% de la población general sigue tratamiento para la esquizofrenia. Aunque dos tercios de los pacientes tratados necesitan ser hospitalizados, y a pesar de la gravedad del trastorno, sólo alrededor de la mitad de los pacientes esquizofrénicos reciben tratamiento.

La prevalencia de la esquizofrenia es la misma en hombres y mujeres. Sin embargo, ambos sexos difieren en el inicio y curso de la enfermedad. La edad de inicio es menor en los hombres que en las mujeres. Más de la mitad de los varones esquizofrénicos, pero solo un tercio de las mujeres, son ingresados por primera vez en un hospital psiquiátrico antes de los 25 años de edad. La edad de inicio más frecuente en los hombres está entre los 15 y 25 años, y en las mujeres, entre los 25 y 35. El inicio de la esquizofrenia antes de los 10 años o después de los 50 es extremadamente raro. Cerca del 90% de los pacientes en tratamiento se encuentran entre los 15 y 55 años. Algunos estudios han indicado que es más probable que los hombres, presenten deterioro debido a los síntomas negativos que las mujeres, y que las mujeres, es más probable que tengan un mejor funcionamiento social. En general, la evolución de la esquizofrenia es más favorable en las mujeres que en los varones.

El uso de psicofármacos, las políticas de apertura de los hospitales, la desinstitucionalización de estos pacientes, la importancia dada a la rehabilitación, y la atención basada en la comunidad de los pacientes con esquizofrenia han llevado a una mayor tasa de matrimonios y de fertilidad entre estos pacientes. Debido a estos factores, el número de hijos nacidos de padres esquizofrénicos se ha duplicado desde 1935 a 1955. La tasa de fertilidad para los esquizofrénicos esta cercana a la de la población en general.

CAPITULO 2

2. ETIOLOGIA

A lo largo de los siglos han existido muchas teorías sobre las causas de las alteraciones esquizofrénicas. Entre las primeras teorías se encontraban las creencias de que la locura provenía de la posesión del demonio o de los espíritus malignos y que la insania indicaba un castigo de los dioses. Los factores físicos en forma de vapores y presiones en el cerebro, eran reportados como responsables por aquellos que mas tarde intentaban efectuar la curación de tales estados mediante secciones venosas y las purgas.

Actualmente, se plantea a la esquizofrenia como si fuera una enfermedad única, aunque la categoría diagnóstica abarca un grupo de trastornos, probablemente con causas heterogéneas, pero con síntomas conductuales de alguna forma parecidos. Los pacientes con esquizofrenia exhiben diferentes presentaciones clínicas, respuestas al tratamiento y curso de la enfermedad.

Con relación a su etiología se desconocen las causas que la originan, para tratar de explicarla, varias hipótesis han sido propuestas incluyendo causas genéticas, bioquímicas y neuroanatómicas.

2.1. GENETICA

En relación con las hipótesis genéticas, diversos estudios han demostrado que los familiares de un esquizofrénico padecen la enfermedad con una frecuencia muy superior a la de la población general (Rüdin, 1916, en Colodron, 1983; Weinberger, 1997; Wright, 1999; Lichtermann et al., 2000). Existe acuerdo de que las expectativas genéticas de morbilidad no sigan las leyes mendeleianas, se ha

propuesto un modelo poligénico, que permita concebir la esquizofrenia como un umbral cuya fenotipia podría depender a la vez del número de genes presentes y de la cantidad de estrés (Alonso, 1995 en prensa, en Garnica, 1995).

Figura 2.1

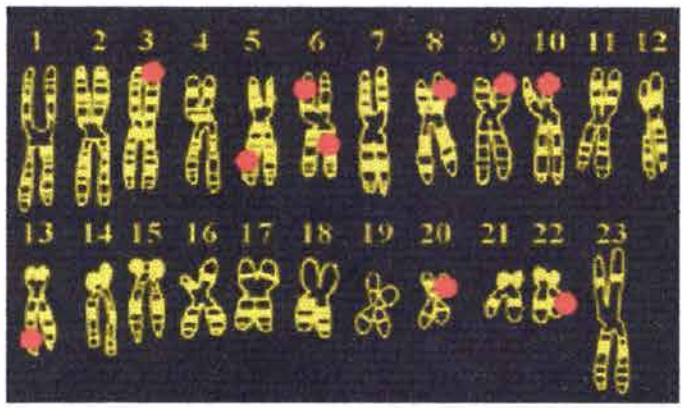
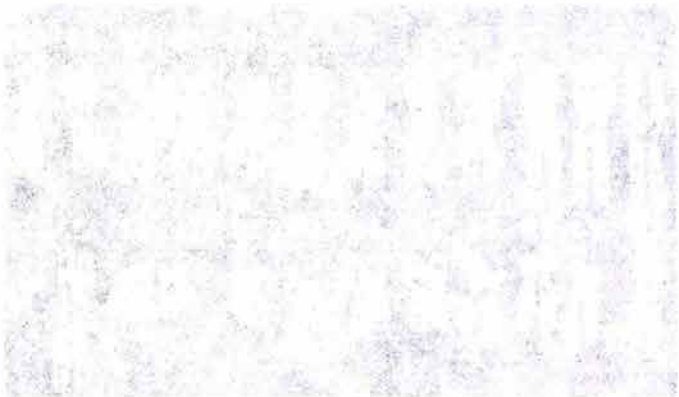


Figura 2.1. Representa los principales loci asociados con la genética de la esquizofrenia.

Diferentes trabajos en genética molecular han proporcionado información valiosa con relación a este padecimiento; Sherrington (1988) estudio sujetos pertenecientes a familias con múltiples casos de esquizofrenia y encontró enlace génico de esquizofrenia en dos loci denominados D5S39 y D5S76 localizados en la parte próxima del brazo largo del cromosoma 5. Campios y colaboradores (1992), continuando con los trabajos desarrollados por Sherrington encontraron enlace génico entre los marcadores localizados en el cromosoma 5, en la región 5q11-q13. Bassett (1992), identificó las secciones de los cromosomas: 5q, 11q, 18q y 19p. Kendler y colaboradores (1996), reportan la existencia de vulnerabilidad del locus del cromosoma 8p para la esquizofrenia, después de realizar análisis de enlace génico a 265 familias con un total de 1408 individuos usando los marcadores D8S1731 y D8S1715. Kennedy y colaboradores (1996), después de numerosas investigaciones han encontrado como posibles candidatos al brazo corto del cromosoma 6 y 8, y al brazo largo del cromosoma 22 (Fig. 2.1).



Actualmente existen muy pocas dudas de que los factores genéticos desempeñen un papel en la predisposición a la esquizofrenia, no obstante, son todavía desconocidos el modo de herencia y la naturaleza de la predisposición, por lo que diversas investigaciones se han enfocado al estudio de las bases bioquímicas de la enfermedad.

2.2 BIOQUIMICA

Hacia finales de los años 50's y principios de los 60's se realizó una serie de trabajos que servirían para confirmar dos grandes descubrimientos: 1) la hipótesis bioquímica en donde se identificaba el neurotrasmisor dopamina en ciertas vías específicas del cerebro y, 2) el descubrimiento del mecanismo de acción de los antipsicóticos o neurolépticos. La observación de que estos fármacos tenían efectos colaterales similares a la enfermedad de Parkinson, y que éstos se contrarrestaban con anticolinérgicos dio lugar a la especulación de que la acción de los neurolépticos fuera sobre el sistema dopaminérgico. Siendo ésta una de las hipótesis que se plantea, en donde se considera que la esquizofrenia se produce por hiperactividad del sistema dopaminérgico y se contrarresta por el efecto de los neurolépticos (Salín, 1997; Kapur, 1996; Garnica, 1995).

En la actualidad se sabe que las neuronas dopaminérgicas no se distribuyen al azar en el sistema nervioso central (figura 2.2), existen varias vías bien identificadas: la tuberoinfundibular, la del nigroestriado, la del mesolímbico y la mesocortical. La primera se localiza en la eminencia media hipotalámica y se le relaciona con funciones de regulación neuroendócrina. El bloqueo de este sistema con neurolépticos produce un incremento en los niveles de prolactina, los cuales se ha intentado relacionar, aunque sin éxito, con la respuesta clínica y los niveles de estos fármacos (Goldberg, 1999).

Figura 2.2

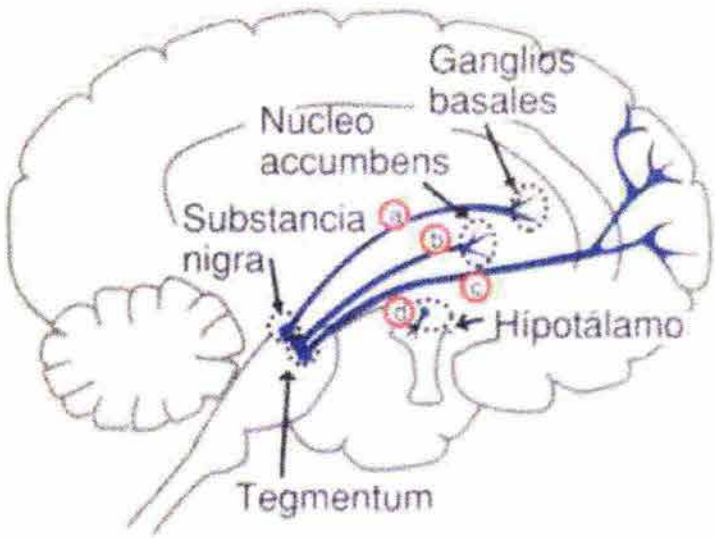


Figura 2.2. Las cuatro vías dopaminérgicas en el cerebro. a) La vía nigrioestrial, b) La vía mesolímbica, c) La vía mesocortical y d) La vía tuberoinfundibular. (Stahl, 1999).

La segunda proyecta desde la sustancia nigra a los ganglios basales y se cree que controla los movimientos. La tercera se origina en la región mesencefalica ventrotegmental y de allí se conecta con la región "mesial" del sistema límbico que se forma con el núcleo acumbens, el núcleo de la estría terminal, la amígdala, el hipocampo y el núcleo septal lateral. Este sistema se vincula con algunos aspectos de las emociones y la memoria. Una hipótesis sostiene que la hiperactividad de la dopamina en este sistema es la causa de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Es este mismo sistema el que mostraría desinhibición por la hipofunción del lóbulo frontal (Brailowsky, 1995).

Y la cuarta se origina en los segmentos ventromediales del mesencéfalo y de allí se conecta a la neocorteza (región prefrontal). Existen informes que apoyan la disminución del flujo sanguíneo de la región prefrontal en la esquizofrenia. Esta región del cerebro a su vez se relaciona con funciones como la motivación, planeación y aspectos cognoscitivos. Con base en estos hallazgos, se ha propuesto que las alteraciones de la transmisión dopaminérgica en la esquizofrenia se localizan en el sistema mesolímbico (tal vez en relación con los receptores D_2, D_3 y D_4), ya que se ha visto que las alteraciones de esta área tienen una relación directa con la presencia de los síntomas positivos y que, por lo tanto, responden a los neurolépticos. Por el contrario los síntomas negativos se relacionan con la hipoactividad de la corteza prefrontal (Meyer-Linberg et al., 2002; Himelhoch, 1996; Kapur, 1996; Kischka, 1996)(Figura 2.2).

Otra de las hipótesis que actualmente esta tomando auge después de las investigaciones de la psicosis provocada por LSD, es que la acción se lleva a efecto mediante el bloqueo del neurotrasmisor serotonina (5-HT) (ver figura 2.3), o de su principal catabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético, del líquido cefalorraquídeo. Los niveles de estas sustancias tienen una relación inversa con el grado de agitación de los enfermos. También se refiere una relación directa con el grado de atrofia (es decir, con el crecimiento de los ventrículos laterales). Asimismo, se informa que la fenfluramina, que aumenta la liberación de serotonina, disminuye los síntomas de la enfermedad. Todos los neurolépticos estudiados hasta la fecha afectan a los receptores serotoninérgicos. Algunos de los neurolépticos atípicos como la clozapina, olanzapina y risperidona interactúan con receptores serotoninérgicos (5-HT2). Existen varias referencias que muestran aumento de serotonina en sangre total y plaquetas de pacientes esquizofrénicos crónicos (Salín, 1997; Kapur, 1996; Garnica, 1995).

Figura 2.3

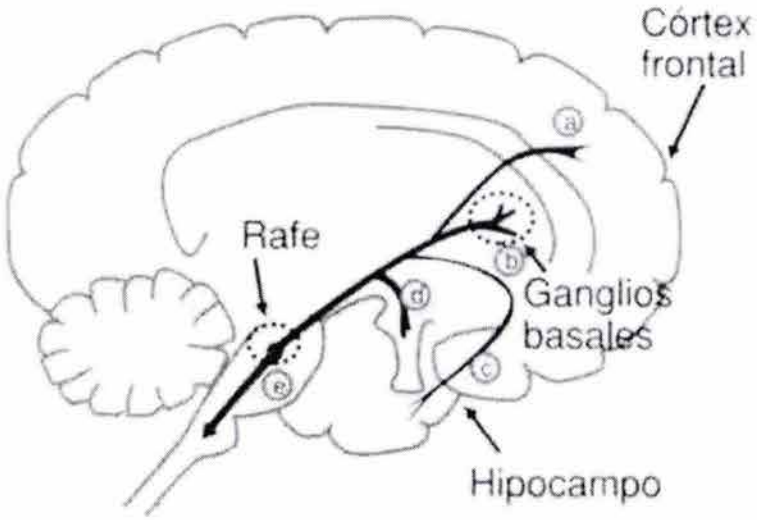
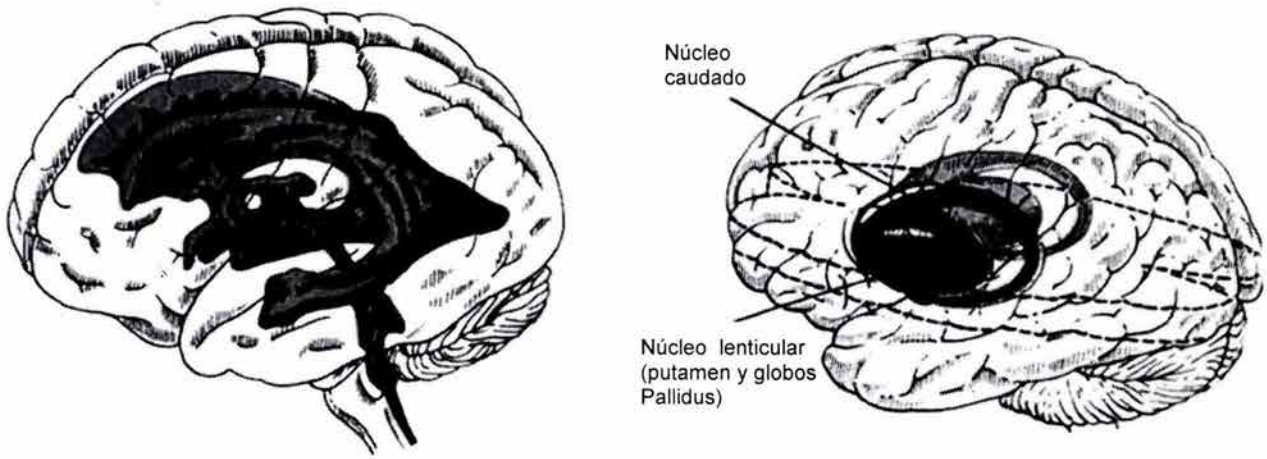


Figura 2.3. Vías serotoninérgicas fundamentales en el sistema nervioso central. a) Vía que va del rafe mesencefálico al cortex prefrontal, y se considera que podría mediar los efectos cognitivos de la serotonina, b) Vía que desde el rafe mesencefálico se dirige a los ganglios básales, teóricamente media el movimiento, c) Vía que va del rafe al cortex límbico podría media la función reguladora de serotonina sobre las emociones y la memoria, d) Vía que va del rafe al hipotálamo y que están involucradas en la conducta alimenticia, y e) Vía que desciende del rafe a la medula espinal y que tiene efectos en el funcionamiento sexual. Quedarían otros centros situados en el tronco cerebral, que median el control de la serotonina sobre el circulo sueño-vigilia (Stahl, 1999).

2.3 NEUROANATOMIA

En los pacientes esquizofrénicos se han reportado diversas alteraciones estructurales, los hallazgos más frecuentes son aumento en el volumen de los ventrículos laterales y tercer ventrículo. Todo indica una reducción del parénquima cerebral (Fadel, 2001; Salín, 1997; Powchik, 1998) (ver figura 2.4a).

Figura 2.4



a) b)

Figura 2.4. Representación neuroanatómica. a) Ventrículos cerebrales y b) Ganglios básales, (tomado de Rozenzweig, 1995).

En estudios con hermanos, incluyendo a gemelos monocigóticos, en los que uno de ellos no padece la enfermedad, el paciente esquizofrénico siempre presenta crecimiento ventricular, aunque sea en el límite de la normalidad. En un estudio con gemelos (14 de ellos monocigóticos) en donde sólo uno presentaba la enfermedad, se observó que en 14 de los 15 pares existía la diferencia de crecimiento ventricular (Bornstein, 1992).

Algunos pacientes vírgenes al tratamiento antipsicótico presentan agrandamiento de los ventrículos laterales. Esto indica que el crecimiento ventricular no es secundario al tratamiento (Salín, 1997).

La investigación de los pacientes con esquizofrenia se orientó en dirección a los ganglios básales (ver figura 2.4b), porque este grupo de pacientes presenta posturas grotescas, manierismos, estereotipias o movimientos anormales. La lesión de los ganglios básales, en especial del caudado, afectan el funcionamiento del lóbulo frontal por las interconexiones con esta estructura. Los llamados síntomas negativos o deficitarios del esquizofrénico pueden considerarse como

producto de alteraciones en las conexiones del lóbulo frontal. Más que un trastorno con origen directo en el lóbulo frontal, estas alteraciones pueden considerarse como deficiencias de las conexiones entre el cuerpo estriado y este lóbulo. La hipofunción del lóbulo frontal podría explicar la actividad excesiva del componente mesolímbico dopaminérgico. El lóbulo frontal tiene influencia inhibitoria sobre el sistema mesolímbico, cuando ésta disminuye, el resultado es una desinhibición del sistema mesolímbico y su hiperactividad (Weimberger, 1997).

CAPITULO 3

3. TÉCNICAS DE ESTUDIO EN LA ESQUIZOFRENIA

Como señala Brailowsky (1995), a pesar de que la fascinación del ser humano por el cerebro data de hace miles de años, su conocimiento ha dependido, al menos en parte, de las herramientas con las que ha contado para desarrollar y amplificar sus sentidos. La ciencia, mediante la observación y el análisis de la conducta del hombre y los animales, tanto en condiciones normales como ante alguna patología, proporciona conocimientos que en la actualidad nos permiten complementar este análisis con nuevas técnicas, las cuales nos conducen ante importantes interrogantes desde nuevos puntos de vista.

El interés por encontrar una prueba que demuestre la alteración biológica de la esquizofrenia data desde tiempos clásicos. Una tendencia actual consiste en la combinación de técnicas para el estudio de la función cerebral (ver tabla 3.1).

El empleo de estas técnicas depende de:

1. **La resolución temporal.** Se refiere a la capacidad para detectar fenómenos dinámicos que cambian en el tiempo, desde la milésima de segundo hasta la hora o los días.
2. **La resolución espacial.** Se relaciona con la sensibilidad de la técnica para detectar dimensiones pequeñas, desde la milésima de milímetro (micra = um) hasta el centímetro.
3. **El grado de invasividad.** Indica la necesidad de inyectar o no una sustancia al organismo, practicar incisiones, hacer cortes o producir lesiones.

Dentro de estas técnicas destacan la Tomografía Axial Computarizada (TAC), la Imagen de Resonancia Magnética (IRM) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) y la Resonancia Magnética Funcional (RMNf); permiten conocer con mucho mayor detalle el estado estructural y funcional de órganos como el cerebro, para la investigación minuciosa de la esquizofrenia. Las dos primeras constituyen investigaciones estáticas, por tanto nos dan una idea anatómica del órgano investigado; las últimas, junto con otras variables, son técnicas que investigan funciones metabólicas en seres vivos siendo, por tanto, un estudio dinámico. Como ha señalado Andreasen: "Estas técnicas prometen enseñarnos en gran detalle los mecanismos neuronales que subyacen en la enfermedad mental".

Tabla 3.1

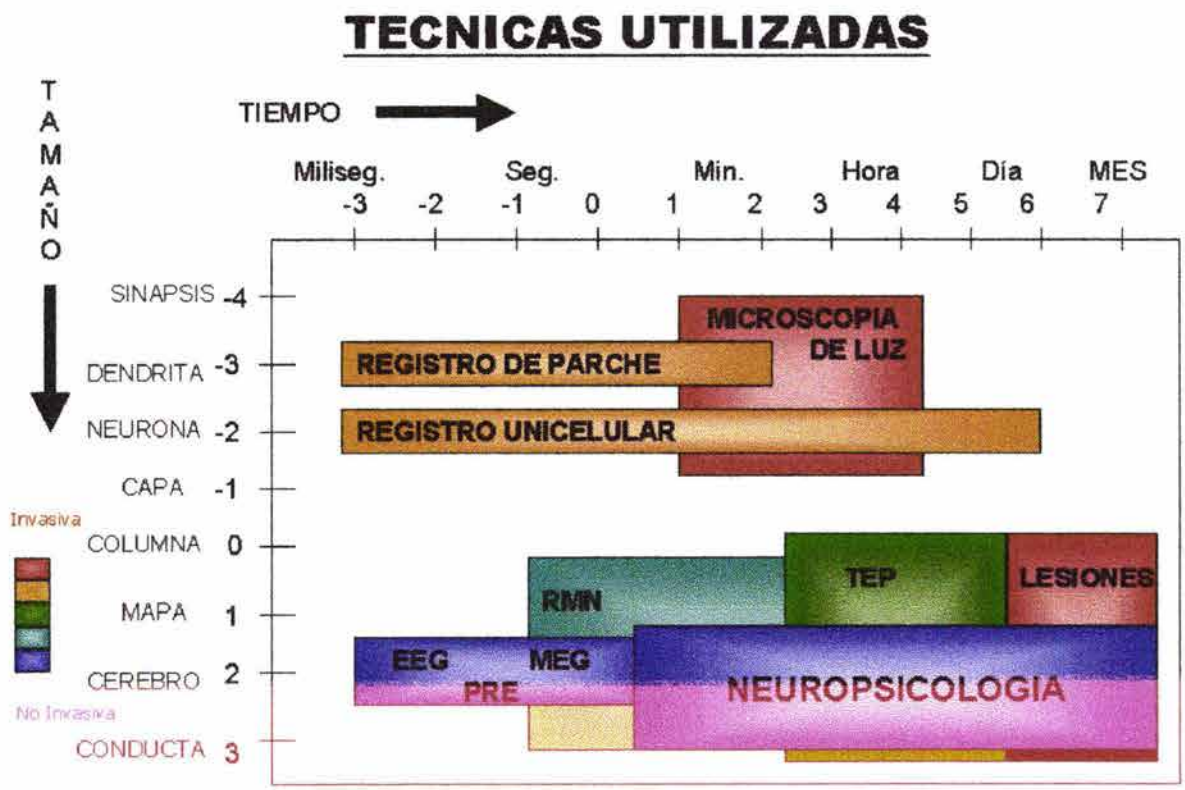


Tabla 3.1. Muestra la clasificación esquemática de diversas técnicas para el estudio de la función cerebral, en base a la resolución temporal y espacial y al grado de invasividad (Tomado y modificado de Brailowsky, 1995).

3.1. Tomografía Axial Computarizada

La TAC es un método indoloro, poco o nada invasivo, si se prescinde del medio de contraste y con una calidad de imagen que nunca antes se había alcanzado. En 1927 se llevaron a cabo los primeros estudios radiográficos en esquizofrenia mediante la técnica de pneumoencefalografía por Jacobi y Winkler; Huber en 1957 y Huag en 1962 los repitieron, refiriendo crecimiento ventricular en pacientes con esquizofrenia. Los datos en estos estudios son más numerosos y han sido puestos en duda debido a deficiencias en la selección de los pacientes, a la falta de grupos control adecuados y a la imprecisión en las técnicas de medición. Los intentos de correlacionar los hallazgos tomográficos con los subtipos sintomáticos, concretamente con el tipo I / tipo II de Crow, quedaron, igualmente, sin confirmar.

3.2. Imagen de Resonancia Magnética

La superioridad de la IRM sobre la TAC para estudiar los aspectos anatómicos sutiles fue pronto reconocida tras de su introducción en la clínica. Entre las ventajas están una mayor resolución de estructuras y tejidos, y la visualización de distintos planos que permite hacer reconstrucciones volumétricas y morfométricas. Esta técnica es la prueba más fehaciente de que en la esquizofrenia hay alteraciones a nivel de la anatomía macroscópica cerebral. Con la IRM se comprobó el hallazgo de la dilatación ventricular, esta vez con precisión volumétrica y diferenciación regional (Niznikiewicz et al., 2003; Woods, 1996).

3.3. Tomografía por Emisión de Positrones

La PET es una técnica de neuroimagen en vivo que se ha usado en varios estudios en esta patología. Uno de los hallazgos iniciales del PET en la esquizofrenia fue la disminución del flujo sanguíneo y de la utilización de 2-deoxiglucosa en los lóbulos frontales en reposo (Bachneff, 2000). Andreasen y cols. (1997), encontraron hipometabolismo dorsolateral en algunos pacientes, y

orbitofrontales en otros; la diferencia desaparecería al tomar en conjunto a toda la corteza prefrontal, y el hipometabolismo frontal se ha asociado también con los síntomas negativos (Andreasen y cols., 1982, 1987, 1995, 1997). Se han publicado más de 20 estudios desde entonces y sólo la mitad han sido confirmatorios.

Mediante la PET y los paradigmas sensoriales, motores o cognoscitivos es posible detectar las poblaciones neuronales que intervienen en una determinada tarea, y medir su grado de activación. Entre las diferencias por subtipos clínicos se encontró hiperactivación ante las tareas motoras en la sintomatología positiva, o tipo I, en contraste con la activación unilateral en los controles y la hipoactividad bilateral en la sintomatología negativa, o tipo II.

Una tendencia actual en el desarrollo de investigaciones en salud mental es la combinación de técnicas, tanto estructurales como funcionales con buena resolución temporal (en el rango de los milisengundos), amplia resolución espacial y poca o nula invasividad, como es el caso del a neuropsicología y las técnicas electrofisiológicas de potenciales relacionados a eventos.

CAPITULO 4

4. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLOGICAS

La investigación neuropsicológica en el campo de la esquizofrenia ha demostrado de manera constante, que los pacientes padecen deficiencias en la estructura cognoscitiva, pero su naturaleza y especificidad es aun motivo de controversia.

Todavía no hay modelos que permitan explicar el funcionamiento intelectual de los esquizofrénicos de una manera integral, dentro de un marco neuropsicológico coherente.

Debido a los avances tecnológicos en materia de diagnóstico, la neuropsicología, además de enriquecerse a la luz de las aportaciones que le han brindado estas técnicas, se ha visto en la necesidad de ampliar su objetivo de investigación.

La neuropsicología se define como " la ciencia que estudia las relaciones del comportamiento con el cerebro, que parten tanto del conocimiento de las estructuras y funciones de este, como del análisis de la conducta", por lo que se le ha considerado desde siempre como "una ciencia interdisciplinaria" (Ostrosky y cols., 1997). Sin embargo, desde 1997 Banich afirmo que, de entre los elementos que caracterizan a la neuropsicología contemporánea, sobresale el declive progresivo de los enfoques anatómicos clásicos y el surgimiento consecuente de trabajos cada vez mas estrechamente relacionados con los enfoques y estilos de razonamiento propios de la psicología cognoscitiva.

4.1 La neuropsicología en el campo de la psiquiatría

En el ámbito psiquiátrico, una parte importante de la investigación neuropsicológica ha intentado identificar y localizar un área específica de daño o de disfunción cerebral en los pacientes, por medio de la aplicación de pruebas particulares a grandes grupos, cuyos resultados, expresados comúnmente en términos psicométricos y estadísticos, marcan diferencias significativas en este tipo de población con respecto a otras, pero sin más elementos que permitan explicar en forma plausible la naturaleza de los déficit encontrados. No obstante, en la actualidad se desarrollan, cada vez más, estudios con un marco teórico neuropsicológico cognoscitivo, que persiguen hacer un análisis cuidadoso de los procesos alterados que subyacen a los trastornos psicológicos que sufre este tipo de pacientes en relación con el funcionamiento del sistema nervioso, buscando proponer modelos de procesamiento de la información que resulten coherentes con el marco teórico y con las características psicopatológicas de los distintos trastornos psiquiátricos.

Al vincular la neuropsicología con la psiquiatría, es importante tomar en consideración los avances de la investigación en la neurociencia en general, particularmente en torno a la genética y el neurodesarrollo, porque ello determinara diferencias substanciales entre la población psiquiátrica y la que sufre padecimientos neurológicos.

Al evaluar a un paciente psiquiátrico, lo que resulta más probable es que las características de funcionamiento neuropsicológico que se observan, sean el resultado de un sistema alterado de funcionamiento, producto de un trastorno en el neurodesarrollo, que impidió que las funciones se organizaran dentro de un todo, integrado en forma normal (Weinberger, 1997), dando como resultado un aparato biológico con deficiencias para procesar la información.

Cuando se estudia el sistema cognoscitivo de los pacientes psiquiátricos, fácilmente se detecta que estos muestran deficiencias muy importantes para la integración de la información, más que alteraciones afásicas, apráxicas o agnósicas específicas; lo que comúnmente se observa en ellos es la incapacidad para seleccionar, organizar y traducir la información dentro del sistema; sus errores más importantes se relacionan con su capacidad para planear, para razonar y para formular juicios lógicos y prácticos acerca de su entorno.

4.2 Teoría del procesamiento de la información.

El interés por desentrañar y comprender la mente humana no es nuevo. Baste mencionar las aportaciones clásicas de Aristóteles, Hume, Locke, Descartes o Kant, cuyas nociones mentalistas aún subsisten en nuestra época, y en la propia psicología. En un sentido muy veraz la actual psicología cognitiva es una prolongación continuista de aquellos esfuerzos. Pero también hay diferencias substanciales. En primer lugar, la psicología cognitiva utiliza un lenguaje nuevo –el del procesamiento de la información- que ha proporcionado perspectivas y soluciones nuevas a los viejos problemas. En segundo lugar, el estudio actual de la mente tiene una fundamentación empírica, ausente en la filosofía clásica.

No obstante, el trabajo aún es inconcluso, el estudio científico de la mente humana es una tarea difícil como interesante. La dificultad se deriva de algunas peculiaridades del objeto de estudio. En primer lugar, los fenómenos mentales son inaccesibles a la observación pública. Podemos observar directamente los productos externos del lenguaje, la memoria o el razonamiento, pero no los procesos mentales subyacentes. La psicología cognitiva debe basarse en los datos escasamente fiables de la observación introspectiva, o, lo que es más frecuente, en datos conductuales de los que se extraen inferencias sobre los procesos mentales (Castilla del Pino, 1998).

En segundo lugar, para agravar la situación de los procesos mentales pueden ser muy veloces, produciendo una impresión muy engañosa de simplicidad. En tercer lugar, el sistema cognitivo es interactivo, de modo que existe una interdependencia funcional de todos los componentes del sistema. Esto tiene consecuencias engorrosas para el investigador, ya que la estrategia –típica de la ciencia- de fraccionamiento de un dominio complejo en parcelas de especialización, tiene una eficacia limitada en psicología cognitiva.

No existe una perspectiva unitaria en la psicología cognitiva actual. Si no más bien una gran variedad de enfoques o <<paradigmas>> , que apenas tienen en común su énfasis en los fenómenos mentales como agentes causales del comportamiento.

Las teorías del procesamiento de la información postulan que la causa de la esquizofrenia dentro de una posición etiológica multifactorial reside en una compleja red de procesos psicológicos internos; se considera la existencia de unas características estructurales fijas en el sistema cognitivo humano, que podrían identificarse con las fases o etapas por las que va pasando el procesamiento de la información y que son en cierto modo invariables; y otros de libre uso que se concretarían en las distintas estrategias y mecanismos a los que recurre el individuo siempre que hace uso de la información y/o del conocimiento (Wexler et al., 1998).

Dentro de las neurociencias, un área que ha alcanzado gran interés en la actualidad es la Neuropsicología, se apoya de las aportaciones presentadas por la psicología cognitiva y propone diversos postulados con relación a los procesos psicológicos.

4.3 La investigación Neuropsicológica en la esquizofrenia

Los resultados de las diversas investigaciones que han intentado caracterizar neuropsicológicamente a la población con esquizofrenia, han sugerido múltiples alteraciones neuroanatómicas y funcionales que incluyen una disfunción subcortical (Turetsky et al., 2002; Patterson, 1997), disfunción lateralizada (Galderisi et al., 2002; Veuillet et al., 2001), déficit del hemisferio izquierdo (Blackwood et al., 1999; Bruder, 1999, Weisbrod et al., 1997; Heidrich and Etrik, 1997), déficit generalizado (Binks and Gold, 1998; Surguladze and Anthony, 1998), reducción fronto-temporal (Ford, et al., 2002; Lawrie et al., 2002), una disfunción prefrontal (Quintana et al., 2003; Volk and Lewis, 2003; Meyer-Linderberg et al., 2002; Cetkovich-Bakmas y cols., 2001; Pantelis et al., 2001) y una disfunción frontal (Kremen et al., 2003; Parellada et al., 2000; Zakzanis and Heinrichs, 1999).

Desde el punto de vista neuropsicológico, se comprometen diversas funciones, varios estudios han reportado que el deterioro intelectual y las anormalidades en atención y voluntad tienen un papel importante en las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia (Brazo et al., 2002; Saetón, 2001; Foster Green, 1999; Rishoud, 1998; Lown, 1998).

4.3.1 Atención y concentración

El déficit de atención domina las descripciones clínicas del síndrome esquizofrénico desde las descripciones de Bleuler y Kreapelin (Goldberg, 1995). Un déficit de la atención es ampliamente aceptado como un síntoma clínico y como mecanismo fundamental que subyace a la disfunción cognoscitiva en la esquizofrenia. Algunos estudios han propuesto que sea la atención investigada, quien especifique conceptual y operacionalmente qué aspectos de este proceso están inmersos en la patología de la esquizofrenia (Barbarotto et al., 2001; Kholer et at., 1998).

Gran número de propuestas han sido presentadas con respecto a la naturaleza específica del déficit atencional en la esquizofrenia. Se sugiere que los esquizofrénicos son incapaces de atender selectivamente a la entrada de estímulos. Esta alteración puede ser manifestada por la inclusión de un gran número de elementos relevantes, por la integrar elementos irrelevantes, o por incorporar información distorsionada porque los elementos atendidos estén cada vez menos integrados en todos sus componentes.

El déficit atencional puede estar relacionado a un enlentecimiento generalizado de funciones cognoscitivas en la esquizofrenia, a la identificación del procesamiento que limita la suma de información relevante que es llevada por el individuo de alguna forma a la estructura especifica de la atención. Lo cual ha sido propuesto como atención selectiva y es afectado por la complejidad de estímulos y la dificultad en la discriminación de los mismos. Ambas tareas obstaculizan y enlentecen el procesamiento cognoscitivo, contribuyendo así al déficit en la decodificación de la información en la esquizofrenia.

El déficit atencional ha sido identificado en pacientes esquizofrénicos (ver cuadro 4.1). Los modelos de funcionamiento cognitivo normal tienden a dirigir la interpretación del déficit neuropsicológico en la esquizofrenia en términos de la distribución flexible de la atención restringida en la capacidad de procesamiento. Los modelos propuestos hasta el momento han incorporado tanto teorías neurobiológicas y cognoscitivas que nos permiten entender el déficit atencional en el contexto de las complejas redes neurocognitivas.

4.3.2 Memoria

Los estudios concernientes a la memoria son de interés, porque los datos de disfunción básica implican patología de estructuras cerebrales. Examinando el funcionamiento de la memoria vemos particularmente, cómo varios estudios

reportan cambios neuropatológicos documentados en estructuras límbicas y el lóbulo temporal, incluido el hipocampo (Levin, 2002; Bryson et al., 2001). Investigando los procesamientos de memoria en la esquizofrenia se han encontrado déficit específicos al estudiar la codificación vs recuperación, memoria verbal vs visual, y libre recuerdo vs memoria de reconocimiento (ver cuadro 4.1).

Los estudios de la memoria indican que hay un déficit básico en el reconocimiento verbal (memoria semántica) y visual, particularmente en pacientes esquizofrénicos con severas alteraciones, lo que puede ser comparado a amnesia retrógrada, misma que sugiere un déficit en el hipocampo. Las alteraciones de los pacientes esquizofrénicos y pacientes bipolares, en el déficit de memoria se ha asociado con la habilidad organizacional que afecta la codificación, y es secundario a una disfunción cortical atencional.

4.3.3 Percepción

Algunos autores sugieren que tanto la percepción visual, táctil y auditiva de los pacientes esquizofrénicos presentan cierta patología en sus respuestas que les impide generalmente, cambiar o corregir lo percibido; dificultades manifiestas ante la necesidad de percibir estímulos complejos ofrecidos bajo condiciones inusuales, los cuales conducen fácilmente a los pacientes a cometer errores por no inhibir la primera impresión que los mismos provocan. Presentan además conclusiones impulsivas acerca de lo percibido las que reflejan que sus respuestas han sido estructuradas sobre la base de elementos individuales y/o secundarios sin que le presten la debida atención al análisis y síntesis de todos los detalles (ver cuadro 4.1).

En el modelo de Gray et al. (1997) trataron de relacionar la actividad de la dopamina con la patología del lóbulo temporal, y de conectar ambas con los trastornos del procesamiento de la información que se cree subyacen a los síntomas esquizofrénicos. Desde el punto de vista anatómico, el modelo hace

énfasis en las proyecciones del sistema del septo del hipocampo, a través del subiculum, hasta el núcleo acumbens, y la interacción de estos con la proyección de la dopamina hacia el acumbes. Desde el punto de vista neuropsicológico el modelo hace énfasis en una alteración de la integridad normal de los recuerdos almacenados en el pasado con respecto a los estímulos percibidos, los programas motores del momento y el control de la percepción del paciente.

Los trabajos realizados para conocer que pasa con la percepción del paciente esquizofrénico, han proporcionado información valiosa en relación con la forma de percibir que presentan estos pacientes.

4.3.4 Lenguaje

Varios estudios neuropsicológicos han dirigido las observaciones clínicas a las anormalidades del habla en los esquizofrénicos. Estudios sobre el discurso de los pacientes esquizofrénicos son analizados en el contenido semántico o estructura sintáctica. Los estudios de semántica revelan una asociación en el déficit neuropsicológico global con la Batería Neuropsicológica Luria Nebraska y la Tomografía Computarizada (Silverstein y Arzt, 1995) (ver cuadro 4.1).

Cross y Hughes (1998), propusieron un modelo de alteraciones de lenguaje en los pacientes esquizofrénicos y, asimismo, otro que integra funciones corticales con subcorticales. El modelo postula dos estados de producción: uno de formulación y otro de programación motora. Ambos están coordinados por el sistema frontal y monitoreados por la corteza posterior. Específicamente los núcleos talámicos que se integran con la corteza del lenguaje, mientras que las estructuras de ganglios básales están conectadas con el circuito tálamo-cortical. Los autores atribuyeron anormalidades en la producción del lenguaje de los pacientes esquizofrénicos en cuanto a las características desencadenadas por segmentos semánticos aislados, y una inhabilidad para mantener la referencia contextual, aquí, ambos son representativos de una disfunción del circuito inhibitorio (que va de la corteza

temporo-parietal a ganglios básales pasando al núcleo ventral anterior y de ahí al área del lenguaje frontal).

Los datos de estudios lingüísticos indican alteración en el contenido semántico, el discurso y el lenguaje en general, de esta suerte todo lo anterior puede ser secundario a un déficit cognoscitivo, específicamente atencional y de funciones ejecutivas, funciones que son mediadas por un sistema fronto-subcortical (Weinberger, 1997).

4.3.5 Funciones Ejecutivas

Las funciones ejecutivas son procesos cognoscitivos que permiten al sujeto responder y adaptarse apropiadamente al medio ambiente. Dichas funciones incluyen la preparación y ejecución de la acción, el inicio y modulación del nivel de actividad, la integración de las conductas activamente propositivas, y la modulación del nivel de activación. Desde el punto de vista neuropsicológico, las funciones ejecutivas han sido descritas como la habilidad para lograr dar una respuesta conveniente a una tarea dada, mantener y cambiar la postura como sea necesario. Las funciones ejecutivas son mantenidas por los lóbulos frontales. Usando el término "ejecutivas" mejor dicho, las funciones del lóbulo frontal, no desconocemos que todas las funciones son mediadas por los lóbulos frontales, esto puede involucrar sitios corticales y subcorticales dístales, en el circuito neural de los lóbulos frontales. Así un impedimento en las funciones ejecutivas puede ocurrir sin cambios estructurales en los lóbulos frontales (Hill et al., 2002; Goldberg, 1995).

Los estudios revisados al respecto, sugieren que los pacientes esquizofrénicos presentan un impedimento en las funciones ejecutivas. Cuando dichas funciones se evalúan, los resultados son consistentes con una disfunción de la red que media la activación y la atención. Este sistema puede estar alterado por una patología fronto-cortical asociada con una lesión dorsolateral u orbitofrontal, o por

una disfunción cortico/subcortical que media el sistema de alerta. Así, la evidencia sugiere que los subtipos de esquizofrenia pueden estar asociados con una lateralización de las funciones ejecutivas.

El déficit en el funcionamiento frontal ha sido documentado en varios estudios que han usado baterías Neuropsicológicas (ver cuadro 4.1), lo cual sugiere que hay heterogeneidad en cuanto a esta patología. Por ello, los datos integrados de estos estudios concluyen que los pacientes esquizofrénicos presentan correlaciones significativas en medidas frontales.

4.3.5.1 Habilidades Conceptuales

Al analizar los reportes sobre la formación de conceptos en la esquizofrenia explorados a través del pensamiento práctico o constructivo y en el pensamiento lógico o discursivo y de pruebas de clasificación como el Wisconsin, entre otros, se sugiere un deterioro en tareas que exigen flexibilidad mental (Goldberg et al., 1995, 1999).

Al analizar las relaciones de los síntomas tanto positivos como negativos con las deficiencias cognitivas de la esquizofrenia Strauss (1993), plantea que las disfunciones del procesamiento de la información difieren entre los subtipos clínicos de tal manera que los esquizofrénicos no paranoides prestan menos atención a aspectos del contexto de los estímulos que los esquizofrénicos paranoides. La dimensión síntomas positivos y negativos se asocia también con deficiencias diferentes. En general, los síntomas positivos se relacionan con limitaciones del procesamiento auditivo y los negativos con disfunciones visomotoras. La interacción de la automaticidad del procesamiento de la información con el automonitoreo se propusieron como la base de los síntomas positivos.

4.3.5.2 Habilidades Motoras

Las alteraciones en el control motor voluntario e involuntario, que incluyen: torpeza, temblor y problemas de postura, son observados en pacientes esquizofrénicos, esto sugiere que tales disturbios son un componente mayor de los desordenes esquizofrénicos.

Algunos métodos neuropsicológicos para evaluar la habilidad motora por medio de tareas simples, tales como golpes con los dedos y destreza manual, combinados con tareas de tipo percepto-motoras, como los tiempos de reacción que proporcionan datos consistentes en los estudios de psicomotricidad en la esquizofrenia, donde se ha postulado que los pacientes presentan un enlentecimiento en la velocidad de las respuestas (Goldstein, 1996). Algunos estudios sobre el funcionamiento motor incluyen ambos componentes: cognitivo y motor en su evaluación. Se ha observado en la evaluación del funcionamiento motor, que es confundido con la atención, la velocidad en el procesamiento de información, y la flexibilidad mental. Por ejemplo, son los tiempos de reacción, una medida compleja que involucra a ambos: atención y velocidad motora, mismos que se han estudiado extensamente en la esquizofrenia. De hecho, aquí no se revisa esta literatura, aunque mencionaremos brevemente que varios estudios de tiempos de reacción han presentado como la intensidad del estímulo y los intervalos preparatorios afectan diferencialmente la velocidad motora de los pacientes esquizofrénicos, lo anterior sugiere que la conducta psicomotriz en la esquizofrenia se vea afectada por impedimento atencional.

La investigación del déficit en el procesamiento ejecutivo ha coadyuvado significativamente a nuestro entendimiento de la esquizofrenia, aquí la ganancia será sin duda el hecho de estar trabajando, por ejemplo, para definir cognoscitivamente subtipos similares, para correlacionar los resultados neuropsicológicos con Tomografía computarizada, datos de imagenología de

resonancia magnética, y estudios electrofisiológicos para describir los cambios progresivos en función del tratamiento paralelo con medicamentos.

4.4 Efecto de los neurolépticos en las pruebas neuropsicológicas.

Diferentes investigaciones sugieren que los medicamentos antipsicóticos pueden causar algunos efectos negativos pero que no limitan la ejecución en las pruebas neuropsicológicas y que hasta pueden llegar a mejorar la atención y el tiempo de reacción (Rishovd, 1998; Cassens, 1990; Petrie, 1990).

O´Carroll (2000) concluye en su investigación que hay evidencia de que los medicamentos pueden limitar la aptitud para planear, la coordinación motora fina, y la memoria, además, que los efector motores de los neurolépticos pueden incidir en la evaluación de las capacidades para atender puesto que tanto el tiempo de reacción y casi todas las versiones del Test de ejecución Continua (TEC) exigen una respuesta motora. Encontraron menos evidencia de efectos significativos de los medicamentos en cuanto a integración visomotora, atención y medidas generales de inteligencia e integridad neuropsicológica. Las habilidades para el lenguaje y la inhibición cognitiva tampoco parecen ser sensibles a los neurolépticos, aunque hay muy pocos estudios que han medido los efectos de medicamentos en esas funciones.

Sin embargo algunos autores postulan que la toxicidad cognitiva de los neurolépticos, si es que ocurre (Tollefson, 1997; Tran, 1997), podría manifestarse como una leve limitación de la planeación ejecutiva tal como la exige el test de laberintos, y no como un síndrome neurotóxico claro. Esta interpretación de la literatura apoya la hipótesis de Goldberg (1999) de que hay efectos frontales iatrogénicos de los neurolépticos debido al bloqueo de la dopamina en las proyecciones mesocorticales. Ya que la limitación cognitiva se puede deber también a una disfunción del lóbulo frontal independientemente de la

administración de medicamentos, la contribución relativa de la disfunción del lóbulo frontal iatrogénica e integral a la esquizofrenia esta por establecerse.

No se encuentra evidencia suficiente de que los medicamentos mejoren el funcionamiento cognitivo de los esquizofrénicos crónicos, mientras que los estudios de eficacia clínica (Goldman, 1996) revelan que los medicamentos a menudo resultan ser efectivos en el tratamiento de los síntomas psicóticos, activos. Ciertamente, en plena psicosis aguda los procesos cognitivos pueden sufrir disfunción y mejorar luego cuando desaparezcan los síntomas, ya que los síntomas psicóticos están presentes unas veces y otras no.

En la revisión de investigaciones sobre el impacto de los medicamentos en la ejecución en test neuropsicológicos, los resultados indican, que los efectos de los medicamentos en el lenguaje, el CI en los puntajes en el Halstead-Reitan, el tiempo de reacción y la ejecución en el TEC son muy contradictorios. No hay evidencia de un efecto significativo en la integración visomotora y en la inhibición cognitiva. Ha habido pocos estudios sobre los efectos agudos de la medicación en la cognición de los esquizofrénicos. Las habilidades motoras y visomotoras son las que mayor probabilidad tienen de ser afectadas de manera aguda. La evidencia que hay sobre los efectos agudos de los neurolépticos en la ejecución en el TEC es contradictoria. (O´Carroll, 2000).

Por otra parte Kester et. al., (1994); en la investigación sobre el funcionamiento neuropsicológico de esquizofrénicos a quienes nunca se les había suministrado neurolépticos, y quienes estaban sufriendo su primer episodio (PE) de psicosis concluyen que: Los grupos de pacientes tuvieron perfiles casi idénticos de limitación generalizada, especialmente de la memoria verbal y del aprendizaje, atención-vigilancia, y procesamiento visomotor acelerado y atención. La memoria verbal y el aprendizaje explicaron la mayor parte de la varianza entre pacientes y sujetos controles y el aislamiento de este efecto atenuó considerablemente todas las otras diferencias.

La memoria verbal, como una deficiencia neuropsicológica básica presente al principio de la evolución de la esquizofrenia, implica al sistema del Hipocampo temporal izquierdo. Las evaluaciones neuropsicológicas antes del tratamiento permiten distinguir deficiencias básicas de cambios secundarios a medicamentos o estados crónicos (Kester et. al., 1994).

Recientemente Palmer et al., (1999), ha reportado que un porcentaje de pacientes esquizofrénicos (entre el 20 y 30 %), presentan desempeños normales en las ejecuciones de sus evaluaciones, presentando por lo tanto perfiles normales.

Cuadro 4.1
Procesos Neuropsicológicos

PROCESO	PRUEBAS	ALTERACIÓN	AUTOR
ATENCIÓN	Atención selectiva Reconocimiento verbal	Disfunción del sistema frontal Déficit en atención diferencial Problemas en la fase de codificación	Weinberger, 1997 Hoff and Kremen, 2003 Calev, Korin, Kogemass and Lerer, 1997
MEMORIA	Tarea de categorización Tarea de reconocimiento en memoria verbal Tareas de memoria verbal y visual Reconocimiento verbal y visual Tarea de categorización Memoria semántica	Alteración en el hipocampo Déficit en la codificación y organización, en el reconocimiento verbal Disfunción bilateral en el hipocampo Lesión cerebral difusa Déficit organizacional Disfunción temporal-límbica	Lowe and Rabbitt, 1998 Crillo and Seidman, 2003 Calev, Korin, Kogelmass and Lerer, 1997 Lezak, 1995 Levin, 2002 Mckay et al., 1996 Saetón et al., 2001
PERCEPCIÓN	Tareas visuales Tareas visuales y auditivas	Problemas en la organización perceptiva Formación de delirios	Hambretch et al., 2002 Maher, 1998
LENGUAJE	Pruebas de afasia Tareas de comprensión Asociación de palabras Tarea de sintaxis Elementos sintácticos del discurso	Disfunción del lóbulo temporal izquierdo Déficit en la comprensión verbal Desinhibición del lóbulo frontal Disfunción de la Corteza Prefrontal Dorsolateral Disfunción Prefrontal	Morice, 1996 Green y Walker, 1995 Elvevag et al., 2002 Morice & McNicol, 1996 Hoffman, Stopek and Andreasen, 1996
FUNCIONES EJECUTIVAS	Batería Neuropsicológica Prueba de Clasificación de Wisconsin y estudio de flujo sanguíneo cerebral regional Tarea de categorización de Wisconsis Tarea de categorización de Wisconsin, frecuencia verbal, prueba de interferencia (Stroop), tareas de rastreo y coordinación motora.	Déficit bilater45al frontal y temporal Disfunción de la región fronto-temporal bilateral Desbalance hemisférico Disfunción de la Corteza Prefrontal Dorsolateral Lesión de la corteza Orbitofrontal Disfunción Dorsolateral Déficit en el procesamiento prefrontal Déficit frontal	Kolb and whishaw, 1993 Taylor and Abrams, 1994 Gruzelier et al., 1998 Weinberger et al., 1998 Stuss et al., 1998 Meyer-Linderberg et al., 2002 Goldberg and Halperin, 1997 Yurgelun-Todd and Levin, 1998
HABILIDADES MOTORAS	Tomar con fuerza un objeto	Fuerza inferior en la mano contralateral al hemisferio dominante (Déficit frontal bilateral)	Merrin, 1994

CAPITULO 5

5. CARACTERÍSTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS

En el aspecto neurofisiológico, los avances alcanzados con las técnicas de computación han permitido el desarrollo de técnicas electrofisiológicas como los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE´s)(ver tabla 3.1), los componentes endógenos están asociados al procesamiento psicológico de los estímulos y sus características dependen de la experiencia, intenciones y decisiones del sujeto. Los PRE's nos permiten estudiar la actividad eléctrica cerebral que se presenta durante la realización de tareas específicas, lo cual permite el estudio de los procesos cognoscitivos en relación con el tiempo real del procesamiento de la información (Flod et al., 1998; Ostrosky, 1995).

5.1. POTENCIALES RELACIONADOS A EVENTOS

Los PRE's son fluctuaciones de voltaje transitorias generadas en el cerebro, que se relacionan con eventos sensoriales, motores y cognitivos. Se considera que ellos representan la suma de los campos eléctricos de un gran número de neuronas que disparan en sincronía. En los últimos años, una gran parte de la investigación se ha dirigido al estudio de la relación entre los PRE's y el procesamiento de la información en el cerebro. Estos estudios han intentado correlacionar los componentes de los PRE´s con variables complejas como la atención selectiva (onda N100), discriminación activa de características del estímulo (N200), detección de estímulos (P300), la expectación conocida como Variación Contingente Negativa (CNV), el regreso del set anterior requerido en una tarea de expectación, denominada Variación Negativa Postimperativa (PINV), la intencionalidad de realizar un movimiento motor (MP), el procesamiento de palabras semánticamente incongruentes dentro de una oración (N400) y el

procesamiento sintáctico del lenguaje (P600). Existen diversos tipos de potenciales evocados siendo los más utilizados los visuales, auditivos y somatosensoriales (Ostrosky-Solís y cols., 1992, Ostrosky, 1995).

5.1.1 Tipos de Potenciales Relacionados a Eventos

Los PRE's tienen diferentes componentes: los tempranos y los tardíos (ver figura 5.1).

Figura 5.1

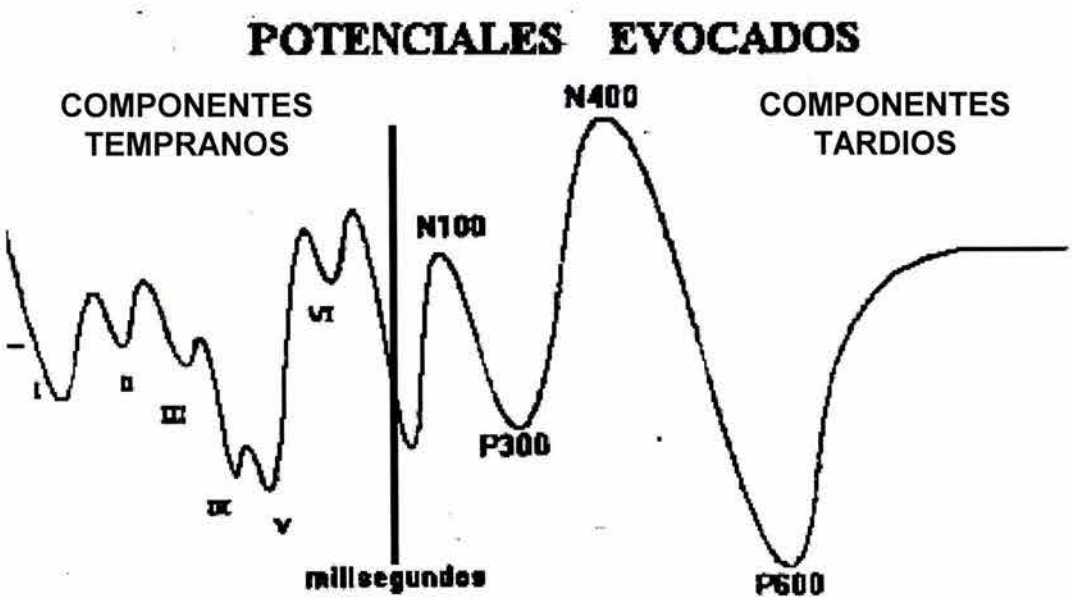


Figura 5.1. Modelo idealizado de los potenciales evocados. A la izquierda se ejemplifican los componentes tempranos, y a la derecha los componentes tardios.

5.1.1.1 Potenciales Relacionados a Eventos Somatosensoriales

Los PRE's somatosensoriales se obtienen mediante la estimulación eléctrica transcutánea de un nervio periférico, en las proximidades de la piel. De esta manera se puede estimular el nervio mediano a la altura de la muñeca, en el peroneo a la altura de la rodilla o del tibial posterior a la altura del tobillo. Estos

potenciales tienen como utilidad principal detectar una lesión a lo largo de la trayectoria nerviosa, como monitoreo de una cirugía de columna vertebral, cirugía ortopédica y problemas traumatológicos.

5.1.1.2 Potenciales Relacionados a Eventos Auditivos

La estimulación auditiva produce una serie de ondas que se generan a lo largo de los distintos núcleos de la vía, en áreas de la corteza auditiva primaria y finalmente en la corteza inespecífica. Mediante la técnica de promediación fueron inicialmente detectados en los 70's por Jewett y Williston (Fallgatter, 2001).

Los potenciales evocados auditivos han sido subdivididos en: 1) potenciales de latencia corta, 2) Potenciales de latencia media y 3) Potenciales de latencia tardía.

5.1.1.3 Potenciales Relacionados a Eventos Visuales

Los potenciales evocados visuales son potenciales que tienen como finalidad detectar lesiones en la trayectoria óptica desde la retina hasta la corteza visual y pueden ser divididos en: 1) Potenciales visuales por inversión de patrón, 2) Electroretinograma y 3) Electro-oculograma.

5.1.2 Potenciales Relacionados a Eventos y Procesos Cognoscitivos

Otra forma de clasificar a los PRE's es en exógenos y endógenos. Los componentes exógenos o tempranos, dependen directamente del estímulo que los origina y generalmente aparecen dentro de los primeros milisegundos (ms) de la presentación del estímulo. Los componentes endógenos o tardíos se han asociado con los procesos cognoscitivos y varían de acuerdo con el estado de animo del sujeto y con las demandas requeridas durante la tarea, es decir, del proceso cognoscitivo involucrado (Sajan et al., 1997).

En los últimos años, la investigación se ha enfocado en encontrar las relaciones entre los PRE's y el procesamiento de la información en el cerebro. De esta manera, se han detectado diferentes componentes (ondas o picos) de los PRE's que se presentan de forma muy constante ante determinadas funciones psicológicas complejas (ver figura 5.1).

5.1.2.1 Componentes N100 y P200

Los mecanismos fisiológicos de la atención selectiva han sido investigados en el hombre mediante el registro de los PRE´s que se originan al anteceder o ignorar un estímulo. En estos estudios se han caracterizado diferentes componentes: N100 y P200, que son detectados ampliamente en regiones posteriores de la corteza. El efecto de la atención se manifiesta en la modualción de la amplitud de estos componentes y en algunos cambios en su latencia. Estos cambios en la actividad cerebral parecen ser el resultado de un descenso de las influencias neuronales sobre cada uno de los generadores de los componentes.

Los generadores de estos componentes todavía no se conocen con certeza, sin embargo, estudios experimentales realizados en la corteza visual de monos han demostrado que las neuronas de los núcleos estriados de la corteza visual son responsables de la atención selectiva (Spitzer, Desimone y Moran, 1998).

5.1.2.2 Componente P300

El componente P300 es una onda positiva que aparece alrededor de los 300 ms, y ha sido asociada a mecanismos neuronales que subyacen a diversos procesos psicológicos como la toma de decisión y/o detección de estímulos.

Algunos investigadores han utilizado el paradigma de la onda P300 como índice objetivo del procesamiento de información de algunos cuadros demenciales como la Enfermedad de Alzheimer, donde el 87% de los pacientes con demencia

presentan una disminución en la amplitud y un incremento en la latencia en este componente (Ostrosky-Solís y cols., 1992).

5.1.2.3 Variación Contingente Negativa (CNV) y Variación Negativa Postimperativa (PINV)

La onda denominada CNV comprende un potencial lento negativo que se desarrollo en el intervalo entre dos estímulos sucesivos, el segundo de los cuales requiere de una respuesta motora y/o del procesamiento cognoscitivo. Se ha reportado que esta onda comienza a generarse en una latencia aproximada de 400 ms.

Estudios recientes han demostrado que la onda CNV refleja procesos de atención, expectación, anticipación, intención y preparación hacia una respuesta (Ruckin y cols., 1996).

Respecto a la duración o resolución del estímulo se ha descrito que dentro del período que sigue al segundo estímulo aparece un potencial conocido como PINV. Durante el período en que la onda PINV se registra, la respuesta evocada regresa a la línea base aproximadamente a los 500 ms después de darse la respuesta motora al estímulo imperativo. Algunos estudios han reportado que en pacientes con alteraciones psiquiátricas ocurre un retraso en este regreso lo cual puede significar que esta respuesta evocada sea el reflejo de una conducta anormal (Chayo-Dichy y cols., 1990).

5.1.2.4 Componente N400 y P600

El componente N400 es una deflexión con polaridad negativa que inicia aproximadamente a los 300 ms después de la presentación del estímulo, alcanzando su mayor amplitud a los 400 ms.

Este componente fue generado originalmente ante incongruencias semánticas en la palabra final de oraciones presentadas visualmente, con una distribución topográfica principalmente en el hemisferio derecho, en zonas centro-parietales de la corteza (Kutas y Hillyard, 1980).

Se ha encontrado que la amplitud del componente N400 es modulada por el grado de incongruencia semántica. Un N400 con una gran amplitud se origina ante una incongruencia que es impredecible por el sujeto, por ejemplo, "comí un sandwich de: **LODO**", por el contrario un N400 con una amplitud pequeña se presenta ante estímulos relativamente incongruentes a "comí un sandwich de: LIMON" (Kutas y Hillyard, 1984).

Estudios recientes con PRE´s han demostrado que la repetición de un estímulo como parte del reconocimiento intencional o no de estímulos en tareas de memoria, originan un complejo negativo-positivo que ocurre normalmente entre los 400 y 600 ms postestímulo. Un estímulo novedoso da lugar al componente N400, mientras que la repetición de un estímulo origina un componente P600 (Guillem y cols., 1995; Doyle, 1996).

Las tareas de memoria de reconocimiento que originan los componentes N400 y P600 involucran prácticamente todo tipo de estimulo que implique un procesamiento semántico donde las expectativas ante un contexto sean violadas. De esta forma, estos componentes se han encontrado ante: estímulos verbales, (palabras, oraciones) (Kutas y Hillyard, 1980, 1984) y estímulos no verbales (dibujos y rasgos de una cara) (Bobes, Zhang e Ibañez, 1996).

De manera particular algunos investigadores plantean que el componente P600 se encuentra asociado al procesamiento sintáctico del lenguaje. Los estudios realizados sobre el proceso de comprensión de oraciones a través de los PRE´s, donde se les presentaban a los sujetos un conjunto de oraciones gramaticalmente

incorrectas, mostraron la presencia de un componente P600 relacionado a la detección de las anomalías sintácticas generadas (Osterhout,1992; Rigalt, 1995).

5.1.3 Potenciales Relacionados a Eventos y Esquizofrenia

5.1.3.1 Componente P300 y esquizofrenia

Entre los PRE's tardíos más investigados se encuentra el componente P300, un potencial positivo que aparece en una latencia de 250 a 600 ms. Se ha relacionado con mecanismos neuronales que subyacen a diversos procesos psicológicos tales como: toma de decisión, memoria y resolución de incertidumbre. La onda P300 tiene una distribución centro-parietal por lo que se ha reportado como generador una fuente cortical difusa, así mismo se ha reportado que la distribución de la onda P300 se hace más frontal con la edad. La latencia de la onda P300 nos indica la rapidez con la cual el sujeto discrimina el estímulo infrecuente, compara la información en relación al estímulo que se almacenó en la memoria y 'lega a la decisión adecuada (Hirayasu, 1998; Turetsky, 1998; Roschke, 1996; Shura, 1996; Ostrosky, 1995).

En su modalidad auditiva han sido utilizados en pacientes esquizofrénicos y algunos autores han reportado una reducción en su amplitud y una prolongación en su latencia (Hirayasu et al., 1998; Shellev, 1996), mientras que otros reportan modificación solo en amplitud (Cobrun et al., 2000; Brown et al., 2000; Turetsky et al., 1998; Weisbrod, 1997; Shutara, 1996; Stefánsson, 1996; Maeda, 1996). Pocos estudios han relacionado las características de amplitud y latencia con los tres subtipos en la esquizofrenia (Strik et al., 2001; Williams et al., 2000). Iwanami et al. (2002), reportan que no necesariamente la reducción en la amplitud coexiste en los pacientes esquizofrenicos.

5.1.3.2 Componente N400 y esquizofrenia

Otro componente relacionado con la memoria semántica es el componente N400, que es una onda negativa con un pico de latencia de 200-600 ms, que ocurre cuando el sujeto procesa palabras semánticamente incongruentes dentro de una oración (Kutas y Hillyard, 1984). Se considera que la onda N400 refleja un índice de violación semántica. Este componente se ha detectado ante estímulos incongruentes en tareas lingüísticas, sin embargo, se han investigado las características de este componente en una población de sujetos normales utilizando dibujos como estímulos. La utilización de estímulos no verbales para investigar el procesamiento semántico, es de utilidad para la evaluación de diversas patologías (Matsuoka et al., 1999; Ostrosky, 1995, 1998). Pocos estudios se han realizado utilizando el paradigma del N400 en la esquizofrenia. Bobes y cols., (1996), reportaron alteraciones en la latencia y en la amplitud del componente N400 en una población de pacientes con esquizofrenia crónica. Estos estudios señalan que este componente podría ser útil para caracterizar las alteraciones en la memoria semántica que presentan los pacientes con esquizofrenia (Mathalon et al., 2002; Salsibury et al., 2002; Guillem et al., 2001; Nestor et al., 1997; Chwilla et al., 1995; Guillem et al., 1995).

5.1.4 Efecto de los neurolépticos en los estudios de PRE

Existe poca información con relación a los efectos que los medicamentos antipsicóticos tiene sobre el funcionamiento de pacientes que realizan tareas cognoscitivas en estudios con PRE´s, escasos artículos han sido publicados y sus resultados son contradictorios (Gallinat et al., 2001; Umbricht et al., 2000; Saffet et al., 2000; Condray et al., 1999). Algunos reportan disminución de la amplitud y otros corrimiento en la latencia del P300, mientras se evaluó a pacientes con esquizofrenia paranoide (Molina, 1996), esto se debe en parte a que el tratamiento farmacológico es una variable poco considerada y controlada.

CAPITULO 6

6. METODO.

6.1. JUSTIFICACION

La caracterización del perfil cognoscitivo y electrofisiológico de la población con esquizofrenia tiene importantes implicaciones para un adecuado diagnóstico y tratamiento de esta población. El conocimiento previo de cómo se encuentran los procesos de atención, memoria, lenguaje, aspectos visoespaciales y visoperceptuales y de la capacidad de planeación y anticipación de los pacientes, podría facilitar no sólo el manejo funcional de sus actividades cotidianas, sino también la implementación de programas de rehabilitación neuropsicológica que tomen en cuenta el perfil de cada paciente.

El desarrollo de investigaciones que permitan caracterizar los aspectos neuropsicológicos y electrofisiológicos de la enfermedad, permitirá desarrollar técnicas de diagnóstico y rehabilitación apropiadas, asociadas a los subtipos de esquizofrenia, ya que no existen estudios al respecto.

En el aspecto clínico, se plantea incorporar al procedimiento de evaluación de los pacientes hospitalizados en el Psiquiátrico "Dr. Samuel Ramírez Moreno", instrumentos neuropsicológicos, actualizados, válidos y confiables para poblaciones mexicanas,.

Estos instrumentos consideran variables que pueden afectar la ejecución neuropsicológica como el nivel de escolaridad proporcionando así, elementos valiosos para la precisión del diagnóstico.

Desde el punto de vista de la investigación, este tipo de trabajos permitirá una mayor proyección de las investigaciones en los nosocomios y alentar el desarrollo de investigaciones que actualicen y optimicen las intervenciones en Salud Mental.

6.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han propuesto diferentes clasificaciones clínicas para el manejo de la esquizofrenia, entre las que destaca la desarrollada por Andreasen y colaboradores (1995). A la fecha no se ha estudiado si existe una realidad psicobiológica para los subtipos que proponen estos autores: positivo, negativo y mixto. Es por ello que es necesario realizar investigación que ayude a caracterizarlos neuropsicológica y electrofisiologicamente.

La neuropsicología permite la realización de mapeos funcionales de todos los procesos psicológicos superiores: Atención, Memoria, Lenguaje, Percepción y Funciones Ejecutivas. La combinación de ésta con las técnicas electrofisiológicas ,como lo son los PRE's, permite obtener información sobre el procesamiento real de la información, asociándolo al disparo sincronizado que realizan miles de neuronas mientras desarrollan una tarea cognoscitiva. Los PRE's permiten realizar un análisis topográfico de dicha actividad.

6.3. OBJETIVOS

6.3.1 OBJETIVO GENERAL

A la fecha no se ha estudiado si existe un perfil neuropsicológico y electrofisiológico característico asociadas a los subtipos clínicos postulados en los pacientes esquizofrénicos, por lo que el objetivo de la presente investigación fue estudiar las características neuropsicológicas y electrofisiológicas (P300 y N400) de cuatro grupos: un grupo de sujetos neurologicamente intactos, un grupo de pacientes esquizofrénicos crónicos con síntomas positivos, otro con síntomas

negativos y otro con síntomas mixtos, clasificados de acuerdo a la sintomatología propuesta por Andreasen et al. (1995).

6.3.2 Objetivos específicos:

- Clasificar clínicamente a un grupo de pacientes con esquizofrenia en subtipos de acuerdo a los criterios de Andreasen y colaboradores (1995) con síntomas: Positivos, Negativos y Mixtos.
- Obtener y comparar el perfil neuropsicológico de un grupo de sujetos neurológicamente intactos, un grupo de pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y uno mas con síntomas mixtos.
- Obtener y comparar los registros de PRE's (P300 y N400) de un grupo de sujetos neurológicamente intactos, un grupo de pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y uno mas con síntomas mixtos.
- Establecer si existe una correlación entre los perfiles neuropsicológicos y los registros de los PRE's, entre los cuatro grupos.

6.4. HIPÓTESIS

6.4.1 Hipótesis de trabajo

Las características de las diferencias entre los grupos de pacientes en las puntuaciones de la evaluación neuropsicológica, así como las características de los componentes P300 y N400 generados por los pacientes serán diferentes, con menor amplitud y mayor latencia, con respecto al grupo catalogado como neurológicamente intactos, dado que se ha documentado que los grupos de pacientes presentan mayor alteración de las funciones de atención y memoria semántica.

6.4.2 Hipótesis Estadísticas

Considerando que se pretende comprobar las diferencias de los grupos de pacientes con relación a los sujetos neurológicamente intactos:

H1= Existen diferencias en el perfil neuropsicológico de los cuatro grupos: sujetos normales, pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, con síntomas negativos y con síntomas mixtos.

Ho = No existen diferencias en el perfil neuropsicológico de los cuatro grupos: sujetos normales, pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, con síntomas negativos y con síntomas mixtos.

H2= Existen diferencias en el perfil neuropsicológico de los tres grupos de pacientes esquizofrénicos: con síntomas positivos, con síntomas negativos y con síntomas mixtos.

Ho= No existen diferencias en el perfil neuropsicológico de los tres grupos de pacientes esquizofrénicos: con síntomas positivos, con síntomas negativos y con síntomas mixtos.

H3 = Existen diferencias en la amplitud y latencia del P300, entre los cuatro grupos: un grupo de sujetos normales, un grupo de pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y otro con síntomas mixtos.

Ho = No existen diferencias en la amplitud y latencia del P300, entre los cuatro grupos: un grupo de sujetos normales, un grupo de pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y otro con síntomas mixtos.

H4 = Existen diferencias en la amplitud y latencia del P300, entre los tres grupos de pacientes esquizofrénicos: un grupo con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y otro con síntomas mixtos.

Ho = No existen diferencias en la amplitud y latencia del P300, entre los tres grupos de pacientes esquizofrénicos: un grupo con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y otro con síntomas mixtos.

H5 = Existen diferencias en la amplitud y latencia del N400 entre los cuatro grupos: un grupo de sujetos normales, un grupo de pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y otro con síntomas mixtos.

Ho = No existen diferencias en la amplitud y latencia del N400 entre los cuatro grupos: un grupo de sujetos normales, un grupo de pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y otro con síntomas mixtos.

H6 = Existen diferencias en la amplitud y latencia del N400 entre los tres grupos de pacientes esquizofrénicos: un grupo con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y otro con síntomas mixtos.

Ho = No existen diferencias en la amplitud y latencia del N400 entre los tres grupos de pacientes esquizofrénicos: un grupo con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y otro con síntomas mixtos.

H7 = Existe una correlación entre los perfiles neuropsicológicos y los PRE´s entre los cuatro grupos: un grupo de sujetos normales, un grupo de pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y otro con síntomas mixtos.

Ho = No Existe correlación entre los perfiles neuropsicológicos y los PRE´s entre los cuatro grupos: un grupo de sujetos normales, un grupo de pacientes

esquizofrénicos con síntomas positivos, otro con síntomas negativos y otro con síntomas mixtos.

6.5. VARIABLES

6.5.1 Variables Organismicas.

La variable independiente esta constituida por las características de la muestra que se conformo de 3 grupos de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia con síntomas positivos, negativos y mixtos y un grupo de sujetos neurológicamente intactos.

6.5.2 Variable dependiente.

En la presente investigación, las variables dependientes son los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y la amplitud y latencia de los PRE's.

6.5.3 DEFINICIÓN CONCEPTUAL

Variable organismica

A partir de la clasificación de los pacientes se estableció la definición conceptual para cada grupo. En la muestra de pacientes se entiende por esquizofrenia:

ESQUIZOFRENIA

De acuerdo al DSM-IV (1995), la esquizofrenia es una alteración que persiste durante por lo menos 6 meses e incluye por lo menos 1 mes de síntomas de la fase activa (p. ej. dos [o más] de los siguientes: Ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos que incluyen: aplanamiento afectivo, alogia y abulia).

Así la propuesta del DSM-IV considera que:

<<Los síntomas característicos de la esquizofrenia implican un abanico de disfunciones cognoscitivas y emocionales que incluyen la percepción, el pensamiento inferencial, el lenguaje y la comunicación, la organización comportamental, la afectividad, la fluidez y productividad del pensamiento y el habla, la capacidad hedónica, la voluntad y la motivación y la atención. Ningún síntoma aislado es patognomónico de la esquizofrenia: el diagnóstico implica el reconocimiento de una constelación de signos y síntomas asociados a un deterioro de la actividad laboral o social>>.

ESQUIZOFRENIA CON SÍNTOMAS POSITIVOS

La esquizofrenia con síntomas positivos parece reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales, incluye distorsiones o exageraciones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), la percepción (alucinaciones), el lenguaje y la comunicación (lenguaje desorganizado) y la organización comportamental (comportamiento gravemente desorganizado o catatónico).

ESQUIZOFRENIA CON SÍNTOMAS NEGATIVOS

La esquizofrenia con síntomas negativos comprende restricciones del ámbito y la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), de la fluidez y la productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia) y del inicio del comportamiento dirigido a un objetivo (abulia).

ESQUIZOFRENIA CON SÍNTOMAS MIXTOS

Son los pacientes que no cubren los criterios para positivos o negativos o que contiene similar cantidad de unos u otros.

SUJETOS NEUROLOGICAMENTE INTACTOS

Para el grupo de sujetos neurológicamente intactos o con ausencia de daño, disfunción cerebral orgánica o esquizofrenia, se entenderá conceptualmente:

Los sujetos "normales" o neurológicamente intactos son aquellos en los que "independientemente de una anomalía física o temperalmente latente, la persona no inválida y asintomático disfruta de salud, es decir, tiene ausencia de enfermedad". Para este caso la "salud" o ausencia de enfermedad está referida única y exclusivamente a la falta de daño o disfunción cerebral (Kaplan y Sadock, 1999).

Variable Dependiente

La variable dependiente de este estudio es el puntaje de las pruebas neuropsicológicas y la amplitud y latencia del P300 y del N400.

PUNTAJE EN PRUEBAS NEUROPSICOLOGICAS

Esta se concibe como la sumatoria de cada una de las subpruebas que conformaron la batería neuropsicológica breve en español. Con base a dicha sumatoria se puede diferenciar el perfil cognoscitivo de cada grupo.

AMPLITUD

Se refiere a la altitud de la cresta en relación al nivel normal, es decir, desplazamiento de la onda hacia arriba o hacia abajo (+, -) desde el nivel cero y se mide en voltaje (microvoltios, μV) (Martínez y Rojas, 1998).

LATENCIA

Es el tiempo en que se presenta la máxima amplitud de algún componente (Swaab et al., 1997).

EFECTO N400

Es la diferencia real de la amplitud que existe entre los potenciales que se obtienen ante la condición congruente e incongruente.

6.5.4 DEFINICIÓN OPERACIONAL

6.5.4.1 Variable organísmica

La variable organísmica abarco dos categorías de asignación de los sujetos evaluados, en las cuales se entendió en términos operacionales lo siguiente:

- "Sujetos diagnosticados con esquizofrenia", fueron aquellos individuos evaluados por los psiquíatras en el "Hospital Psiquiátrico Dr. Samuel Ramírez Moreno"por medio de diversas técnicas (entrevista, historia clínica, PANSS, prueba de depresión, batería neuropsicológica y PRE's) a través de las cuales se les ha asignado una categoría diagnóstica que indica el tipo de síntomas presentados por los pacientes (positivos, negativos y mixtos).
- "Sujetos neurológicamente intactos", fueron individuos que no presentaron alteraciones neurológicas o psiquiátricas que sugiriesen patología. Los integrantes de esta muestra fueron aquellos que respondieron satisfactoriamente a las mismas pruebas aplicadas a la muestra de sujetos diagnosticados con esquizofrenia, con lo cual se les asigno el nombre de "normales".

6.5.4.2 Variable dependiente

La variable dependiente es el "puntaje", entendido éste como la sumatoria de las subpruebas que conforman la batería neuropsicológica breve.

6.6. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un *"estudio de campo, exploratorio, comparativo y transversal"*.

Es de campo "porque el estudio se realiza en escenarios no experimentales o ambientes naturales" (Zinser, 1992).

Es comparativo pues es un "estudio en el cual existen dos o más poblaciones y donde se requiere comparar algunas variables, para contrastar una o varias hipótesis" (Sampieri et al., sin año).

Es transversal pues se trata de un "estudio en el cual se recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único. Su propósito es describir variables, y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado" (Sampieri et al., sin año).

6.7. DISEÑO

Este es un "Diseño no experimental y por grupos correlacionados" pues "no se modifican a voluntad propia ninguno de los factores que intervienen en el proceso y tampoco existe asignación aleatoria de los sujetos a esas condiciones" (Zinser, 1992).

Además, la investigación no experimental se caracteriza por "observar fenómenos tal y como se dan en su contexto natural, para después analizarlos" (Sampieri, et al., sin año).

CAPITULO 7

7. METODOLOGIA

7.1. SUJETOS

Se formo un grupo de 30 pacientes esquizofrénicos crónicos los cuales fueron agrupados de acuerdo a la clasificación de Andreasen et al. (1995): 10 pacientes con síntomas positivos, 10 con síntomas negativos y 10 con síntomas mixtos (ver tabla 7.1 y 7.2). Los pacientes fueron seleccionados de la población clínica del área de hospitalización del Hospital Psiquiátrico "Dr. Samuel Ramírez Moreno".

Tabla 7.1

NEUROPSICOLOGÍA

MUESTRA

N = 60

	EDAD X (d.s.)	RANGO	ESCOLARIDAD X (d.s.)	RANGO
CONTROLES N = 30	36.81 (±13.87)	20-60	12.44 (±2.94)	6-16
MIXTOS N = 10	39.56 (±9.86)	20-57	9.18 (±2.25)	5-13
NEGATIVOS N = 10	38.93 (±12.42)	21-60	8.87 (±2.41)	6-14
POSITIVOS N = 10	38.44 (±10.77)	23-60	9 (±2.42)	4-16

El diagnóstico fue determinado por dos psiquiatras independientes, utilizando los criterios diagnósticos del DSM-IV, el DIE-10 y la Escala de Evaluación de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS). Todos los pacientes fueron del sexo masculino y sólo fueron incluidos pacientes con adecuada integridad física y

sensorial. Se realizó una equivalencia para el manejo del tratamiento farmacológico (tipo de fármaco y dosis) entre los pacientes, y se revisó la cronicidad (ver tabla 8.4) Para el análisis de los PRE's se realizó una comparación con un grupo de 13 personas neurológicamente intactactas, pareados en género, edad, escolaridad y lateralidad.

Tabla 7.2

ELECTROFISIOLOGIA

Muestra

N = 44

	EDAD X (d.s.)	RANGO	ESCOLARIDAD X (d.s.)	RANGO
CONTROLES N = 13	36.81 (±13.87)	20-60	12.44 (±2.94)	6-16
MIXTOS N = 10	39.56 (±9.86)	20-57	9.18 (±2.25)	5-13
NEGATIVOS N = 10	38.93 (±12.42)	21-60	8.87 (±2.41)	6-14
POSITIVOS N = 10	38.44 (±10.77)	23-60	9 (±2.42)	4-14

7.2. MATERIAL

7.2.1 MATERIAL NEUROPSICOLOGICO

Se realizó la historia clínica y los estudios de gabinete correspondientes a cada paciente.

A cada sujeto se le aplicó la Evaluación Neuropsicológica Breve en Español, NEUROPSI (Ostrosky-Solís, F.; Ardila, A.; Roselli, M.; 1994), que valora las siguientes áreas cognoscitivas:

- ♦ ATENCION.
- ♦ MEMORIA.
- ♦ LENGUAJE.
- ♦ PROCESAMIENTOS VISOESPACIALES Y VISOPERCEPTUALES
- ♦ FUNCIONES EJECUTIVAS

Además se aplicaron:

- Escala de Depresión de Beck (Beck, 1985).
- Escala de evaluación de síntomas positivos y negativos PANSS (Herrera y cols., 1990)

7.2.2 MATERIAL ELECTROFISIOLÓGICO

7.2.2.1 PARADIGMA P300

Se utilizó el paradigma clásico para registrar el componente P300: a través de audífonos se presentaron en forma binaural tonos puros de 1000 y 2000 hz respectivamente. La intensidad de los estímulos fue de 80 hz y 50 ms de duración. La probabilidad de presentación del estímulo cuya frecuencia era de 2000 hz era del 20%. En el 80% restante se presentó el estímulo de 1000 hz. En total se presentaron 400 estímulos. El intervalo desde el inicio de la presentación del primer estímulo hasta el inicio del siguiente fue de 1.5± 0.2 segundos (Ver figura 7.1).

Figura 7

PARADIGMA P300

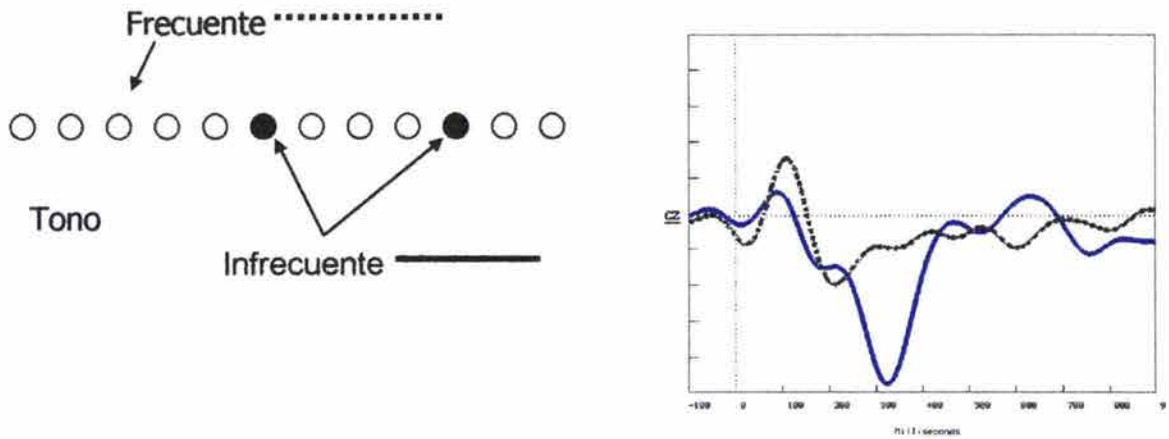


Figura 7. Este esquema muestra a la izquierda la representación de los estímulos auditivos en ambas condiciones (frecuente e infrecuente), y a la derecha se ejemplifica la generación de un potencial P300.

7.2.2.2 PARADIGMA N400

Se utilizaron 118 parejas de dibujos de objetos y animales comunes, como estímulos no lingüísticos (Snodgrass y Vanderwart,1980). Figuras previamente adaptadas en denominación, familiaridad complejidad visual e imaginabilidad en población mexicana (Aveleyra y cols., 1996).

Las figuras fueron delineadas en negro dentro de un fondo blanco enmarcados en un recuadro de 8 cm de alto y 8 cm de ancho, los cuales se presentaron en un monitor de computadora con un ángulo visual vertical y horizontal de 4.6 grados. El 50% de las parejas de dibujos formarán la condición congruente ya que pertenecen a un grupo supraordinado común (ej. burro-caballo: animales), el otro 50% de las parejas formaran la condición incongruente (guitarra-caballo) (ver figura 7.2). La primera figura sirvió de contexto a la segunda que fue el estímulo

Figura 7.2

PARADIGMA N400

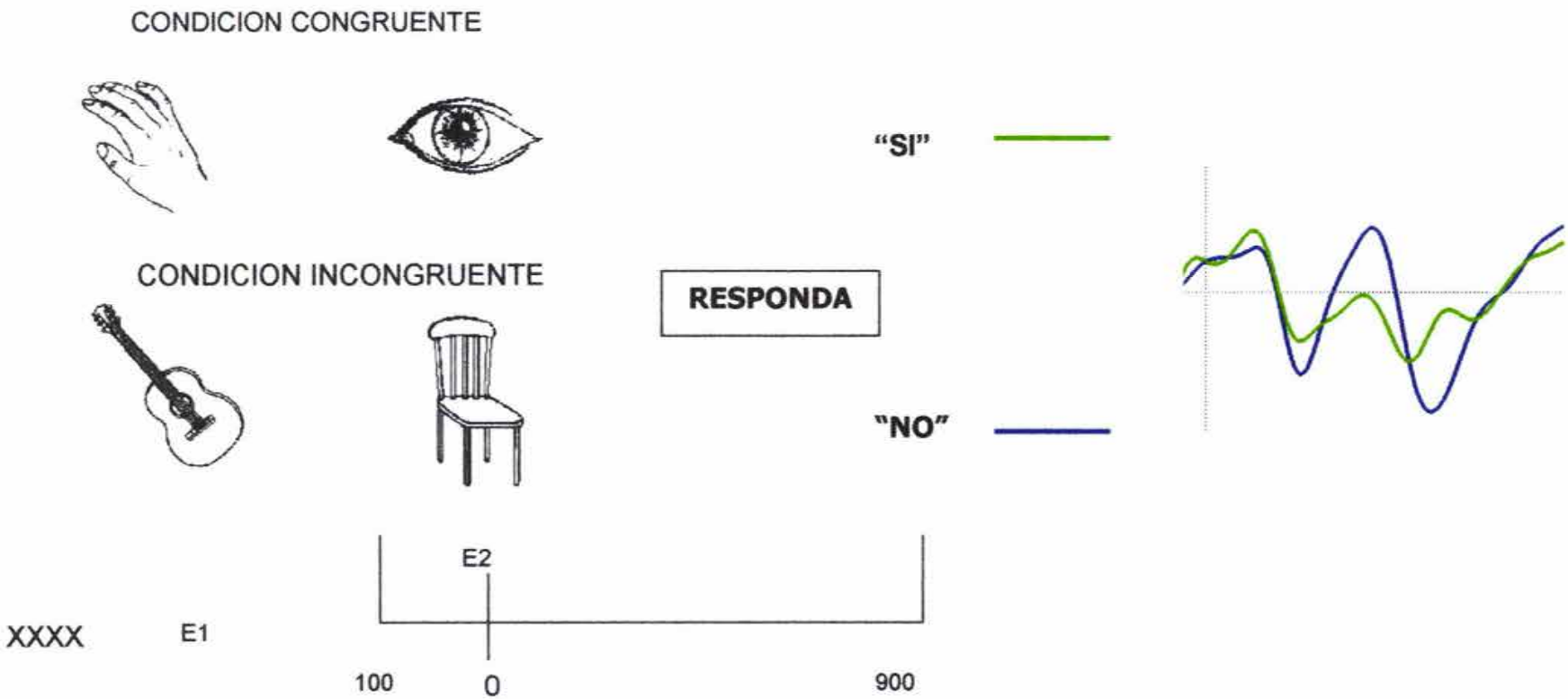


Figura 7.2. En este esquema se muestra la presentación de los estímulos no verbales ante la condición congruente e incongruente. La primera figura (estímulo contexto)aparece en la pantalla 1 seg. Seguido de un ISI (intervalo interestímulo) de 300 mseg. La segunda figura (estímulo blanco) se presenta durante 1 seg. Y es donde se adquieren los PRE´s. La figura de la derecha es la representación del potencial que cada condición debería de generar. La condición congruente genera un potencial positivo (líneas verde) y la condición incongruente un potencial negativo, componente N400 (línea azul). (Tomado y modificado de Castillo, 2001).

ante el cual se registraron los PRE's. Esta segunda figura se presentó dos veces: en una ocasión formó la pareja congruente, y en otra ocasión formó la pareja incongruente.

7.2.2.3 EQUIPO

Se trabajó con un equipo de computación que tiene instalado el programa de captura de señales electroencefalográficas NEUROSCAN (ver figura 7.3), formado de dos componentes principales: el programa STIM para la presentación de los estímulos y el programa de SCAN, para la captura y análisis de los registros electroencefalográficos.

Figura 7.3

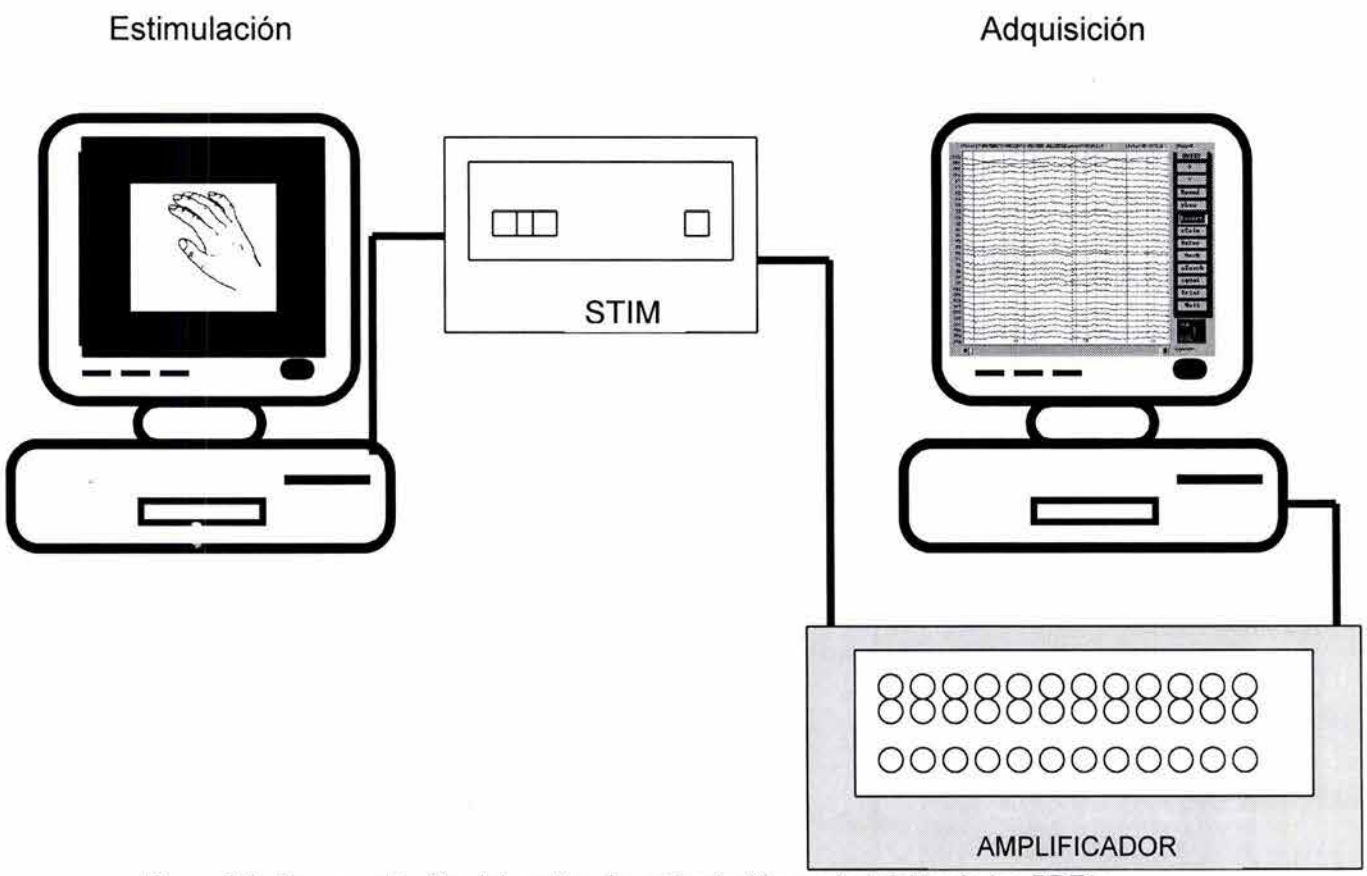


Figura 7.3. Representación del equipo de estimulación y adquisición de los PRE´s.

7.3. PROCEDIMIENTO

Previo a la realización de los diferentes estudios a que fueron sometidos los pacientes y los sujetos neurológica y psiquiátricamente intactos, se tuvo una sesión informativa donde se les explicaba el procedimiento del estudio que se realizaría y las diferentes técnicas a emplearse, y se les presentaba el formato de consentimiento para su participación en el mismo, en el caso de los pacientes, dicha autorización fue firmada por los familiares y cuando el paciente carecía de ellos, lo firmaba su médico tratante.

La realización de los estudios fue alternando los registros electrofisiológicos entre las sesiones de evaluación neuropsicológica. En ambos tipos de estudio, a los sujetos se les presentaron de manera independiente y contrabalanceada las diferentes pruebas. Se procuro que todos los sujetos se sintieran cómodos, las evaluaciones neuropsicológicas fueron realizadas en un consultorio del Hospital Psiquiátrico Dr. Samuel Ramírez Moreno y los estudios electrofisiológicos fueron efectuados en la sala de juntas del Hospital Parcial, área que fue facilitada por el hospital para la instalación del equipo de registro de EEG.

7.3.1 PROCEDIMIENTO NEUROPSICOLOGICO

La evaluación de los sujetos se realizó en 4 sesiones de una hora cada una, integrando las pruebas de forma que la evaluación sea dinámica y atractiva para los sujetos. Fueron necesarias dos sesiones para obtener la historia clínica y los antecedentes del padecimiento. Se realizaron todas las anotaciones pertinentes sobre la ejecución de los sujetos, se procedió a calificar las pruebas y registrar los resultados para su posterior análisis.

7.3.2 PROCEDIMIENTO ELECTROFISIOLÓGICO

Se requirió de un día para la obtención del registro electrofisiológico con duración de cuatro horas por paciente y dos horas para los sujetos controles. Se sentó a los sujetos en una silla cómoda frente al monitor de una computadora a una distancia de 50 cm.

La actividad cerebral se registro en 32 derivaciones (ver figura 7.4) colocadas de acuerdo con el sistema 10-20 Internacional (ver figura 7.4a y 7.4b). Todos los electrodos fueron referidos a ambos lóbulos auriculares cortocircuitados. Se utilizaron derivaciones adicionales para registrar el electrooculograma (EOG). La señal fue amplificada y filtrada entre 0.5-30 Hz (3db). En cada ensayo se registraron 256 puntos de EEG (12 bit de resolución) a una tasa de muestreo de 250 Hz totalizando 1 segundo y fueron almacenados en discos compactos para su posterior análisis. En cada ensayo se registro una línea base pre-estímulo de 100 ms y continuo la adquisición hasta 900 ms. Se eliminaron los segmentos contaminados con movimientos oculares y/o musculares a través de una inspección automática y visual que excediera en amplitud de +50 a -50 μV.

7.3.3 REALIZACIÓN DE LA TAREA

7.3.3.1 P300

Las instrucciones que se le dieron a los sujetos fueron de mantener la vista sobre un punto de fijación en el monitor de la computadora, realizar al mínimo movimientos oculares y corporales. Enseguida se les instruyo que escucharan dos tonos, uno de manera frecuente (1000hz) y que deberían responder oprimiendo un switch solo cuando escucharan el tono infrecuente (2000hz) (ver figura 7.1).

Figura 7.4

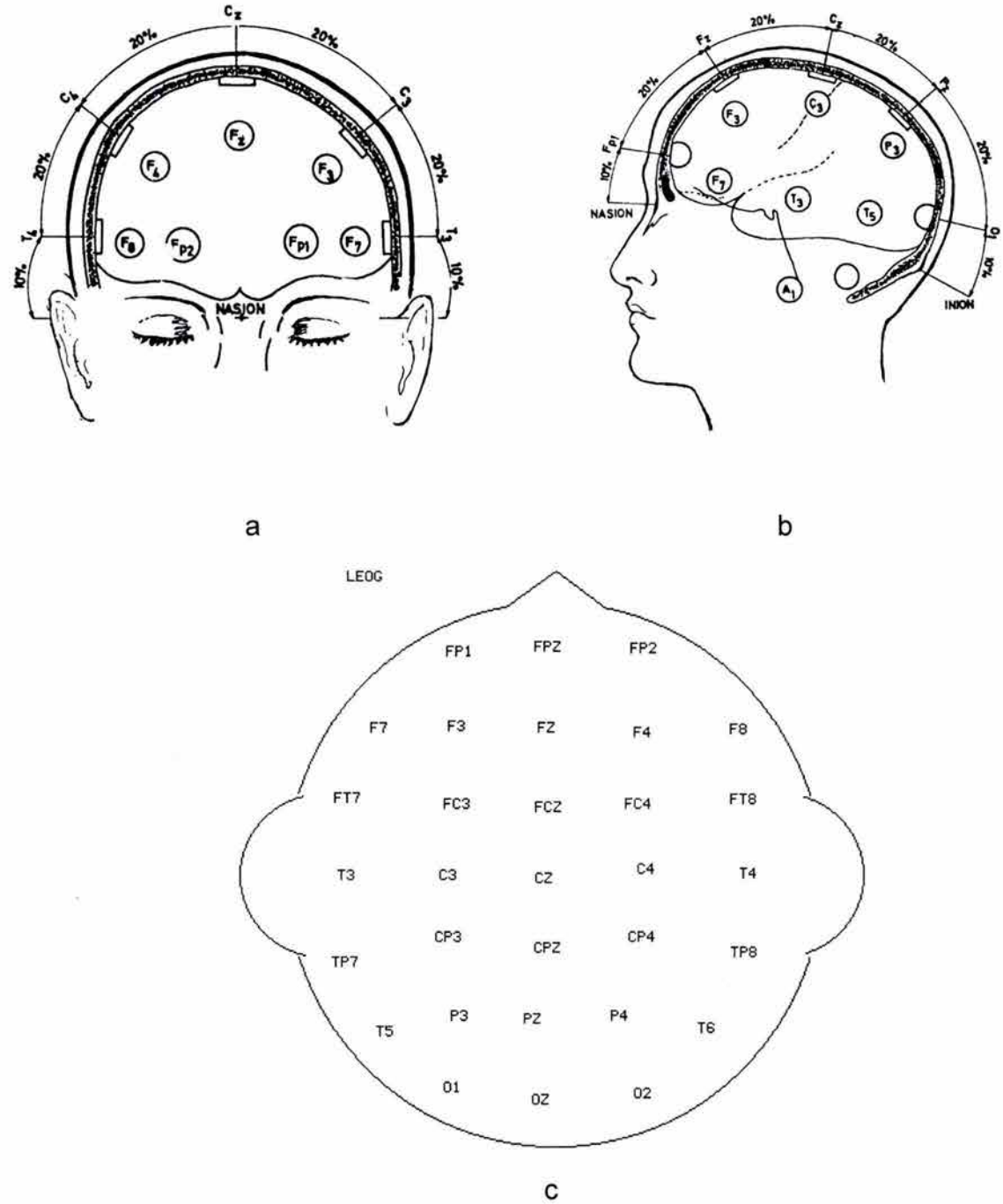


Figura 7.4. Representación de la colocación de electrodos de acuerdo al sistema Internacional 10–20, a) Frontal, b) Lateral izquierdo y c) Figura que representa las derivaciones registradas para la obtención de los PRE´s, los electrodos fueron colocados en zonas frontales, frontocentrales, centrales, centroparietales, pariétales, occipitales y temporales de ambos hemisferios de la corteza (Martínez y Rojas, 1998).

7.3.3.2 N400

En el registro de esta tarea, aparecían: XXXX que eran el punto de fijación en la pantalla que dura hasta que el sujeto decide iniciar la presentación de las parejas de estímulos, se presenta el estímulo contexto y dura 1 seg., seguido por un intervalo interestímulo (ISI) de 300 ms, posteriormente se presenta el estímulo objetivo (Target) que también dura 1 seg. y después aparece la ficha de RESPONDA, ante la cual el sujeto debe contestar si las parejas de estímulos pertenecen a la misma o a diferente categoría semántica. Esta ficha dura 3 seg. en la pantalla y después se reinicia el siguiente ensayo desde las XXXX. La presentación de las parejas de dibujos se encuentra aleatorizada.

Para ambas tareas, en forma simultánea en otra computadora, se capturo la señal de EEG de 32 electrodos monopolares montados en una gorra de Electro-Cap International, USA, referidos a ambos lóbulos auriculares cortocircuitados como lo muestra la Figura 10. Esto fue mediante un convertidor Análogo-Digital de 12 bits de resolución. Un canal de movimiento ocular se registro de manera bipolar para el control de artefacto ocular. Se analizaron los datos con el programa de SCAN de NERUROSCAN, INC. Las impedancias siempre estuvieron por debajo de los 10 Kohms (ver figura 7.3).

CAPITULO 8

8. RESULTADOS

Para la evaluación neuropsicológica como para los estudios electrofisiológicos, se realizó un análisis cualitativo y cuantitativo. Se calcularon la media (x) y la desviación estándar (ds) para cada tarea y se comparo las ejecuciones de cada grupo. Se obtuvo la matriz de correlación entre las diferentes pruebas para observar si las funciones cognoscitivas y el desarrollo de los PRE´s pueden explicar una disfunción localizada para los subtipos postulados por Andreasen.

Con el fin de caracterizar neuropsicológica y electrofisiológicamente a un grupo de pacientes esquizofrénicos se conformó una muestra por un total de 60 sujetos, con una edad promedio de 38.43 años y un promedio de escolaridad de 9.87 años. En la tabla 8.1. se presentan las características de la muestra. De esta muestra se conformaron cuatro grupos.

Tres grupos de pacientes del Hospital Psiquiátrico Dr. Samuel Ramírez Moreno del área de hospitalización, todos con diagnóstico clínico de esquizofrenia crónica y del sexo masculino. Los cuales fueron divididos de acuerdo a la clasificación de Andreasen y colaboradores en: Mixtos, Negativos y Positivos, como ya se menciono en el procedimiento.

Y un grupo conformado por 30 sujetos neurológica y psiquiátricamente intactos pareados en genero, edad, escolaridad y lateralidad. Con un rango de edad de 20 a 60 años, una media de 38.97 años y una desviación de 11.01, y un rango de escolaridad de 4 a 14 años con un promedio de 9.01 con una desviación de 2.36 años, estos datos se muestran en la tabla 8.1.

TABLA 8.1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA.

N=60									
TIPO DE POBLACION	**EDAD**					**ESCOLARIDAD**			
	N	X	d.s.	RANGO		X	d.s.	RANGO	
				MIN.	MAX.			MIN.	MAX.
CONTROLES	30	36.81	13.87	20	60	12.44	2.94	6	16
PACIENTES MIXTOS	10	39.56	9.86	20	57	9.18	2.25	5	13
PACIENTES NEGATIVOS	10	38.93	12.42	21	60	8.87	2.41	6	14
PACIENTES POSITIVOS	10	38.44	10.77	23	60	9	2.42	4	14
TOTAL	60	38.43	11.73	20	60	9.87	2.50	4	16

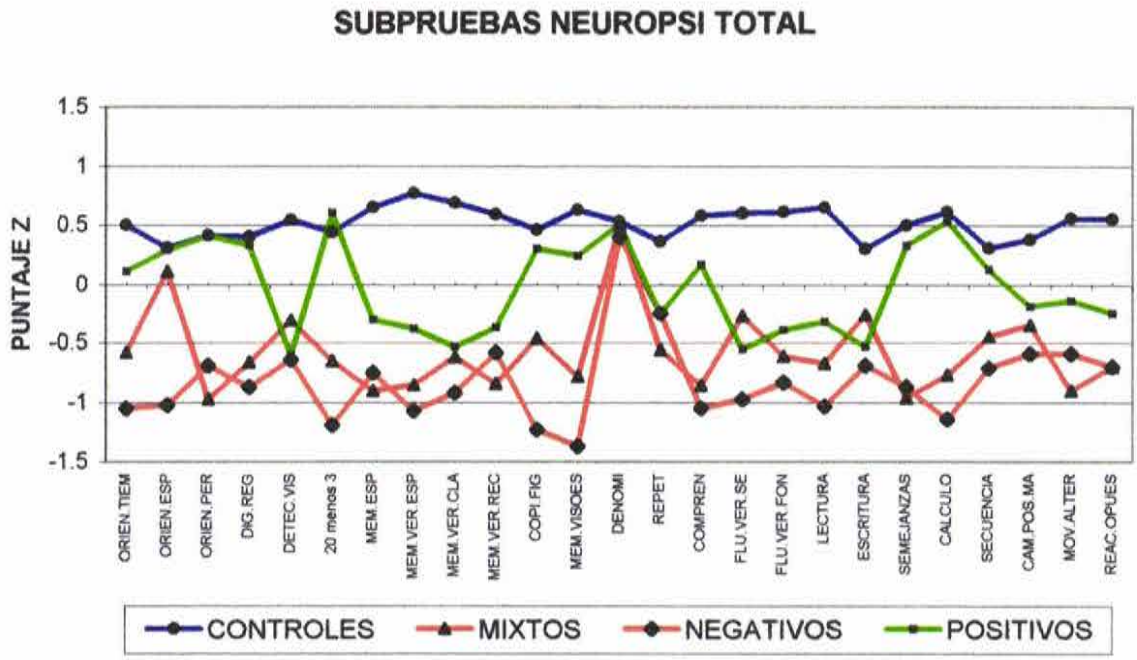
8.1 RESULTADOS NEUROPSICOLÓGICOS

La ejecución de los pacientes y controles en la evaluación neuropsicológica breve en español NEUROPSI, se analizó a través de medidas de tendencia central (medias y desviación estándar). Con el fin de comparar cada uno de los grupos con el grupo control se realizó una prueba de diferencias entre medias (MANOVA) y análisis a posterior con la prueba Tukey, estableciendo como nivel de significancia $p<0.05$. Los resultados mostraron diferencias significativas $F(3,56)=30.32$; $p<.000$, entre los grupos. En la tabla 8.2. se muestran los resultados de todas las tareas en el NEUROPSI, al realizar el análisis del desempeño neuropsicológico de cada grupo mediante puntajes Z, se encontró un perfil cognoscitivo característico para cada grupo. En la tabla 8.2 se muestran las diferencias significativas entre los cuatro grupos para cada una de las subpruebas analizadas.

TABLA 8.2. Puntajes, media y desviación que obtuvieron los cuatro grupos en las subpruebas del Neuropsi. Se señalan las diferencias significativas, p < .05 *, < .01**.

	CONTROLES N=30	GRUPO POSITIVO N=10	GRUPO NEGATIVO N=10	GRUPO MIXTO N=10		
	X (d.s.)	**X (d.s.)**	**X (d.s.)**	**X (d.s.)**	**F**	**Diferencias significativas entre grupos**
Orientación						
Orientación tiempo	2.92 (.27)	2.09 (1.04)	2.38 (1.06)	1.89 (1.05)	5.64**	N, M < C; N, M < P
Orientación espacio	2.00 (.00)	1.82 (.40)	1.75 (.70)	1.78 (.44)	1.60**	N < C; P, M < N
Orientación personal	1.00 (.00)	.73 (.46)	.75 (.46)	.56 (.52)	4.51**	P, N, M < C; N, M < P
Atención						
Dígitos en regresión	4.23 (1.03)	2.82 (1.60)	3.63 (1.30)	2.89 (1.61)	4.23**	N, M < C; N, M < P
Detección visual	13.76 (2.77)	8.27 (4.83)	10.25 (3.45)	8.67 (5.95)	6.71**	P, N, M < C
20 menos 3	4.56 (.58)	3.00 (2.28)	3.50 (2.26)	3.11 (1.76)	3.57*	N, M < C; N, M < P
Memoria verbal						
Inmediata	5.27 (.82)	3.91 (1.13)	3.63 (1.50)	3.33 (.70)	12.5**	P, N, M < C
Espontánea	4.88 (1.39)	1.36 (1.62)	1.75 (1.66)	1.11 (1.69)	23.5**	P, N, M < C
Claves	5.15 (1.59)	2.18 (1.88)	2.13 (.83)	2.56 (1.50)	15.3**	P, N, M < C
Reconocimiento	5.85 (.36)	3.45 (2.42)	3.50 (2.07)	3.44 (2.12)	9.93**	P, N, M < C
Memoria visoespacial						
Copia de la figura semicompleja	11.60 (.67)	9.77 (2.64)	8.06 (3.75)	9.61 (2.27)	6.84**	N, M < C; N, M < P
Evocación de la figura semicompleja	10.56 (1.53)	6.64 (4.45)	4.69 (3.73)	6.22 (2.87)	12.1**	N, M < C; N, M < P
Lenguaje						
Denominación	8.00 (.00)	7.82 (.40)	7.75 (.70)	7.89 (.33)	1.42*	N < C; N < M, P
Repetición	4.00 (.00)	4.00 (.00)	3.75 (.46)	3.56 (.52)	7.21**	M < C; M < N, P
Comprensión	5.77 (.43)	4.73 (1.00)	4.13 (1.24)	4.78 (1.09)	10.2**	N, M < C; N, M < P
Fluidez semántica	19.92 (5.70)	9.73 (6.18)	13.63 (5.09)	13.11 (5.81)	9.61**	P, N, M < C
Fluidez fonológica	13.23 (4.16)	7.73 (5.64)	6.50 (3.42)	5.56 (3.64)	10.5**	P, N, M < C
Lectura	2.88 (.33)	1.80 (1.03)	1.57 (1.51)	1.11 (1.05)	11.4**	P, N, M < C
Escritura	1.95 (.20)	1.80 (.42)	1.56 (.85)	1.54 (.83)	3.67*	N < C; N < P, M
Funciones Ejecutivas						
Semejanzas	5.27 (.96)	3.45 (2.50)	3.50 (2.56)	2.89 (2.80)	4.72**	N, M < C; N, M < P
Cálculo	2.81 (.49)	1.64 (1.02)	1.38 (1.30)	1.22 (1.09)	11.6**	P, N, M < C; N, M < P
Secuenciación	.79 (.41)	.60 (1.26)	.43 (.53)	.22 (.44)	1.68	
Posición de la mano	3.31 (1.15)	2.00 (1.26)	2.38 (1.30)	2.33 (.86)	4.19**	N, M < C; N, M < P
Movimientos alternos	1.92 (.27)	1.36 (.80)	1.13 (.64)	.89 (.60)	11.00**	N < C; N < P, M
Reacciones opuestas	1.73 (.45)	.82 (.60)	1.25 (.46)	1.11 (.78)	8.20**	P, N, M < C; N, M < P
TOTA NEUROPSI	113.90 (9.66)	93.30 (17.60)	66.95 (24.78)	77.35 (15.86)	30.31**	P, N, M < C; N, M < P; N < M

La gráfica 8.1 muestra los perfiles obtenidos por los cuatro grupos.

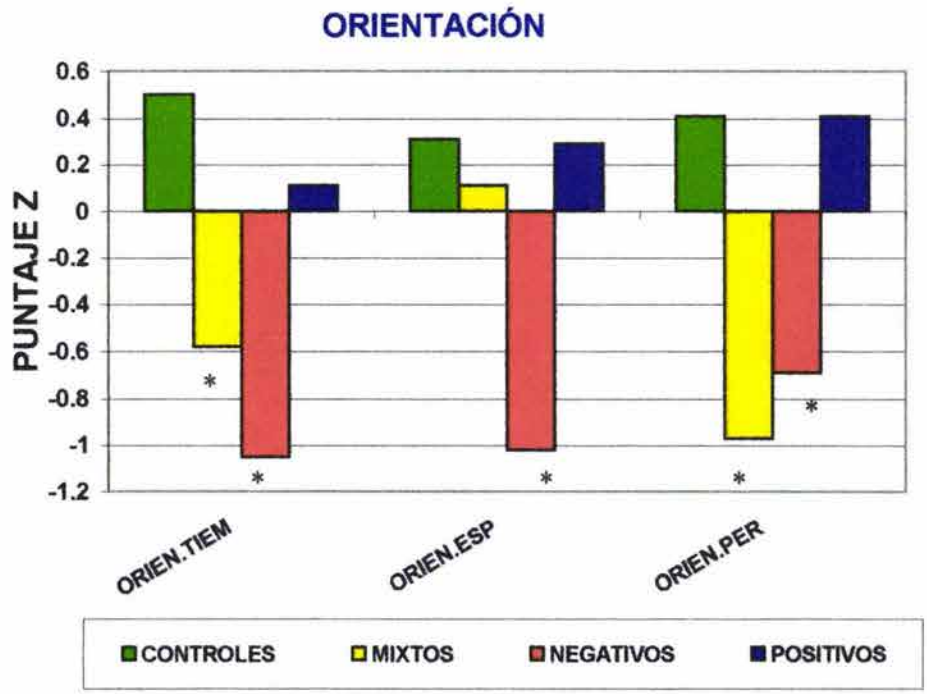


Gráfica 8.1. Perfil Neuropsicológico de los cuatro grupos estudiados.

El análisis detallado de cada una de las áreas cognoscitivas evaluadas a través del Neuropsi, muestra los siguientes resultados:

ORIENTACION. Se encontró que el grupo con síntomas negativos difiere significativamente p<.000 del grupo control en las tres esferas (tiempo, persona y espacio), el grupo con síntomas mixtos se distinguió significativamente p<.001 del grupo control en dos esferas (tiempo y persona), mientras que el grupo con síntomas positivos no presentó diferencias significativas en las tres esferas de la orientación, pero presento una tendencia a realizar ejecuciones semejantes al grupo control, aunque no en todas las subescalas esto se puede observar en la gráfica 8.2.

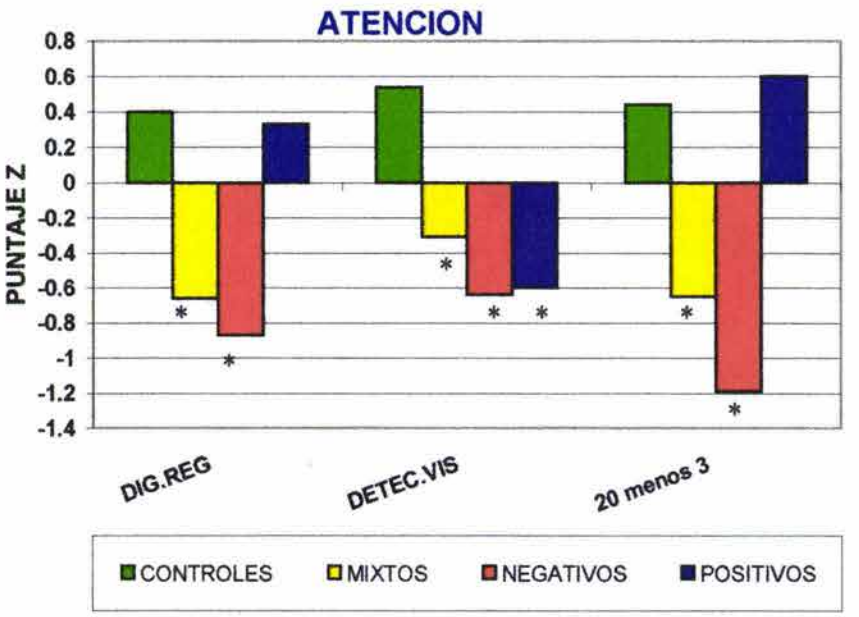
GRAFICA 8.2



Grafica 8.2. Se muestran los diferentes puntajes obtenidos por cada grupo en el área de orientación.

ATENCIÓN. En esta área puede observarse que el grupo negativo tiene una ejecución significativamente menor p<.000, que el grupo control en las tres subescalas, el grupo mixto presentó una ejecución significativamente menor p<.001 que el grupo control, en las tres tareas, y el grupo positivo exhibió una tendencia a parecerse al grupo control en las tareas de dígitos en regresión y 20 menos 3, solo en la tarea de detección visual mostró diferencias significativas p<.005 con respecto a los controles. La gráfica 8.3. muestra los datos anteriores.

GRAFICA 8.3

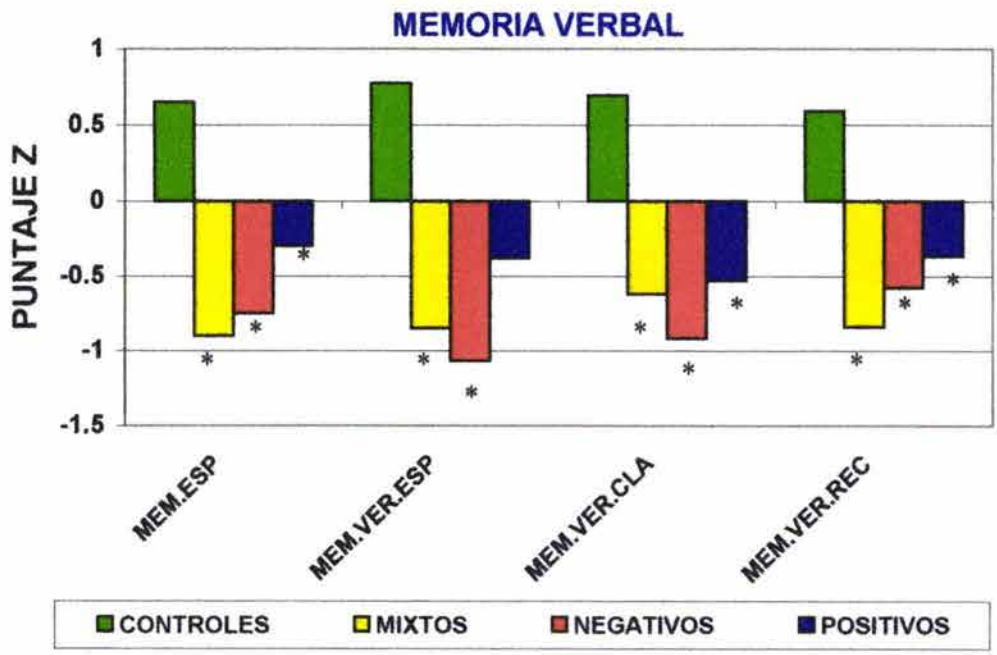


Grafica 8. 3. Representa los puntajes obtenidos por los diferentes grupos en las tareas atencionales.

MEMORIA. Este proceso se dividió en memoria verbal y visoespacial.

Memoria verbal. Se encontraron severas alteraciones en las diferentes subescalas que evalúan este proceso, a través de la memoria verbal espontánea, la memoria verbal por claves y la memoria verbal por reconocimiento, las diferencias las presentaron los grupos mixto ($p<.001$) y negativo ($p<.000$), con excepción de la memoria verbal espontánea donde solo el grupo con síntomas positivos no presento diferencias estadísticamente significativas. La gráfica 8.4. expone los resultados en esta parte de la memoria.

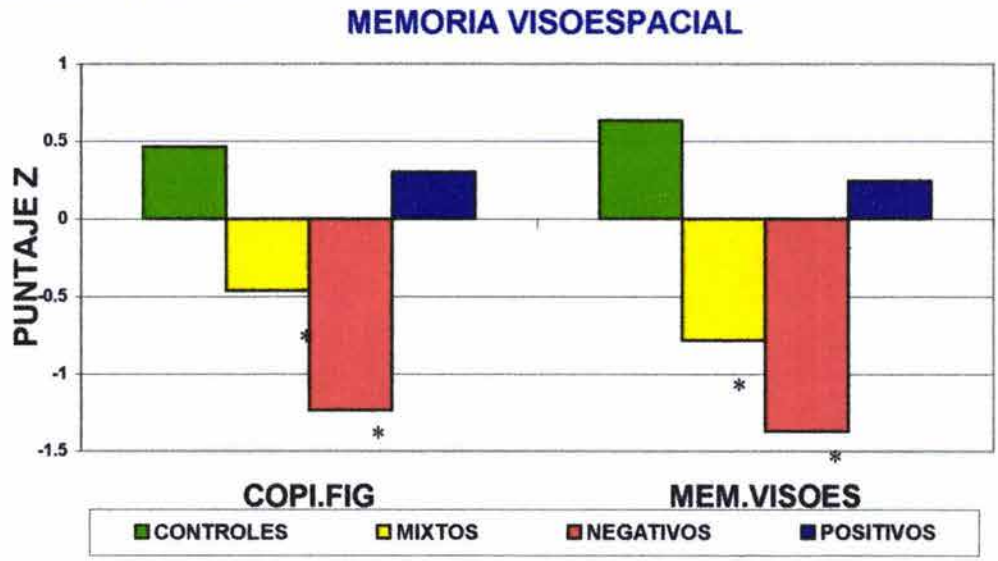
GRAFICA 8.4



Grafica 8.4. Presenta los resultados obtenidos en la memoria en sus diferentes modalidades.

Memoria visoespacial. En este caso se evaluó por medio de la copia de una figura semicompleja y su evocación. La gráfica 8.5 muestra que en ambas condiciones, tanto el grupo mixto como el negativo presentaron diferencias significativas con relación al grupo control ($p<.001$, para la copia, y $p<.000$ para la evocación), y el grupo positivo continuo con la tendencia a funcionar parecido a los controles.

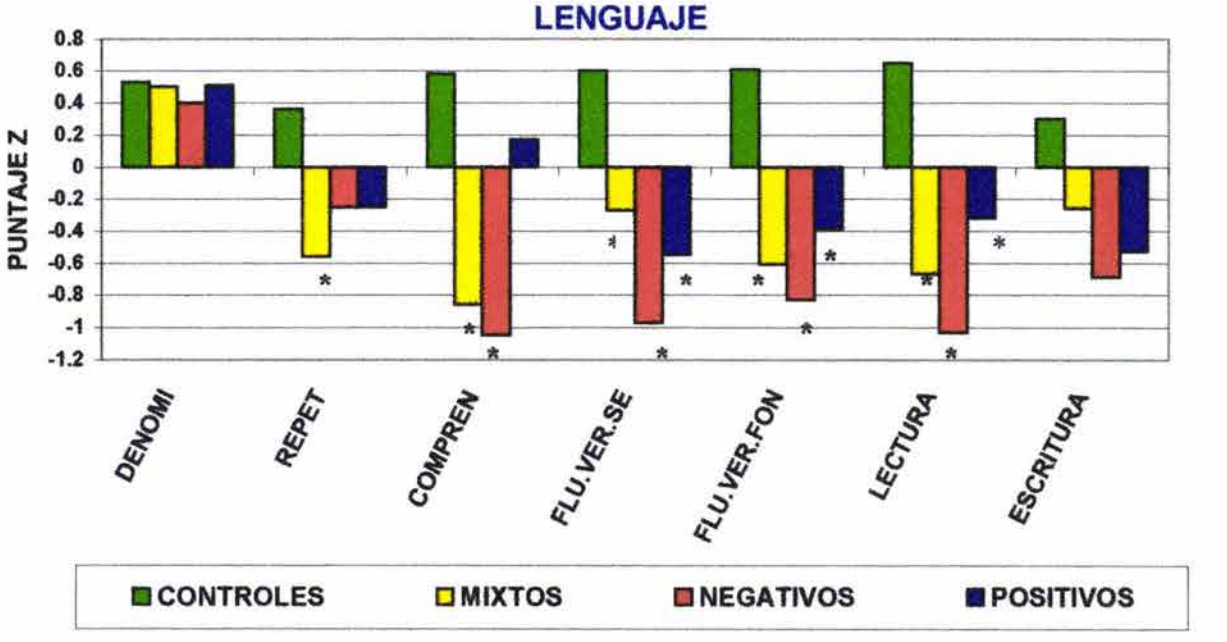
GRAFICA 8.5



Grafica 8.5. Aquí se esquematizan los resultados de los grupos en la memoria visoespacial.

LENGUAJE. En la evaluación del lenguaje, la denominación y la escritura no presentaron diferencias entre los cuatro grupos. En repetición solo el grupo mixto, presentó diferencias significativas (p<000). En la comprensión nuevamente los grupos mixtos y negativos prestaron las diferencias (p<.000); para la fluidez verbal semántica y fonológica así como la lectura los tres grupos de pacientes difirieron de los controles (p<.000). En este proceso solo en la comprensión el grupo positivo continuo con tendencia a parecerse a los controles, resultados que podemos observar en la gráfica 8.6.

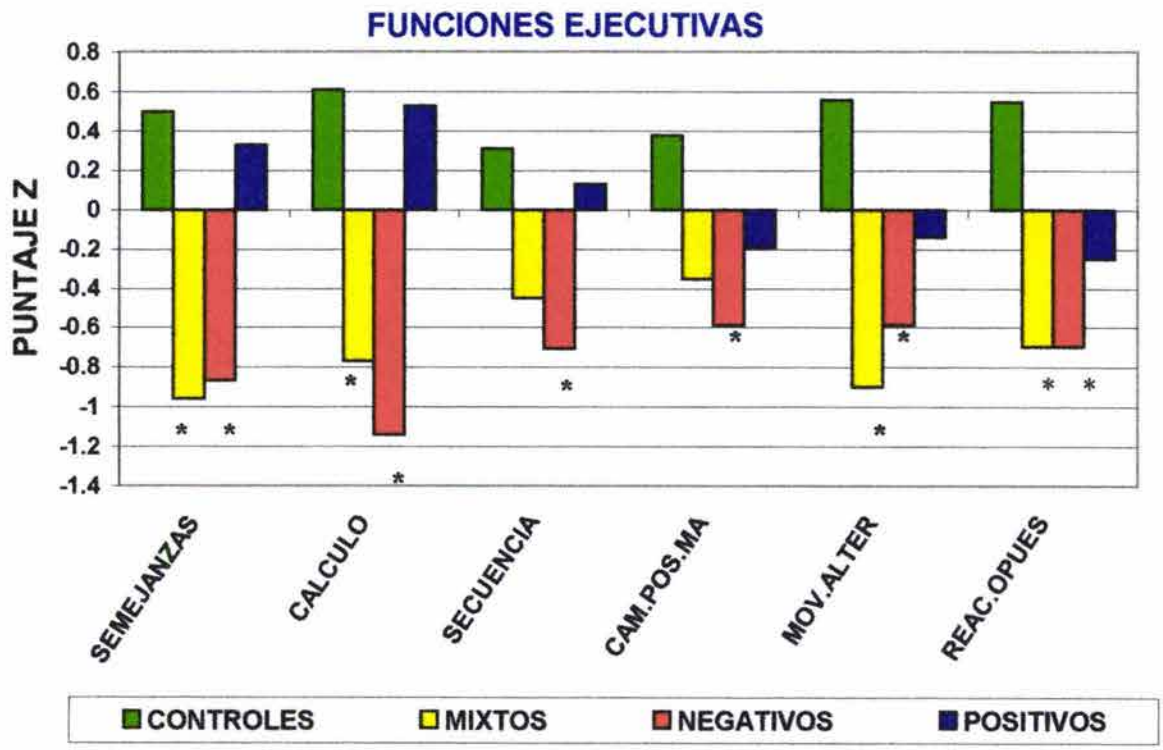
GRAFICA 8.6



Grafica 8.6. Se presentan los resultados obtenidos por los cuatro grupos en las diferentes modalidades del lenguaje.

FUNCIONES EJECUTIVAS. Los resultados de las ejecuciones de los pacientes fueron: en semejanzas, calculo, movimientos alternos y reacciones opuestas, los pacientes mixtos y negativos presentaron diferencias significativas ($p<.000$); en secuenciación y cambios de posiciones de las manos, solo el grupo negativo presento diferencias ($p<.00$). En la gráfica 8.7 se presentan estos resultados, además de que solo en las funciones de semejanzas, calculo y secuenciación, los pacientes positivos continuaron con su tendencia a parecerse a los controles.

GRAFICA 8.7



Grafica 8.7. Presenta los resultados obtenidos en los diferentes grupos en las subpruebas de las funciones ejecutivas.

DEPRESIÓN. El índice de depresión, medido por la escala de depresión de Beck, no reveló diferencias significativas entre los grupos.

Para determinar si existen dimensiones especificas que subyacen a la batería neuropsicológica y examinar la correlación entre los síntomas y estas dimensiones se realizó un análisis factorial utilizando los puntajes de las 25 subpruebas y el total del NEUROPSI. Se aplicó una rotación variamax y se identificaron 5 factores con un valor eigen mayor de uno, los cuales juntos explicaron el 72.5% de la varianza. La tabla 8.3 enlista las pruebas que contribuyeron significativamente a cada factor ($p<.05$). El factor 1 explicó 21.37% de la varianza e incluyó pruebas que evaluaron memoria verbal y funciones relacionadas con la integridad del área temporo-parietal izquierda, el factor 2 explicó 20.22% de la varianza e incluyó pruebas relacionadas con funciones pre-motoras y que se han asociado con la integridad de los lóbulos frontales, el factor 3 explicó el 14.08% de la varianza e incluyo pruebas relacionadas con funciones viso-espaciales asociadas a la integridad de las zonas parietales, el factor 4 explicó el 8.99% de la varianza e incluyo la subprueba de repetición. Y el factor 5 explicó el 7.84% de la varianza e incluyo orientación en persona.

Tabla 8.3. Análisis Factorial que muestra las subpruebas que formaron los 5 factores.

Factor	Subpruebas Neuropsi	
1	Memoria verbal por claves Memoria verbal por reconocimiento Memoria verbal espontánea Fluidez verbal semántica Detección visual Total Neuropsi Curva de la memoria verbal espontánea Lectura Memoria visoespacial	21.37 %
2	Cambios de posición Movimientos alternos Reacciones opuestas Dígitos en regresión Comprensión Total Neuropsi Escritura Copia de la figura semicompleja	20.22 %
3	Denominación Copia de la figura semicompleja Orientación en espacio Cálculo	14.08 %
4	Repetición	8.99 %
5	Orientación en persona	7.84 %
	Total	72.5%

Posteriormente utilizando los 5 factores se realizó un análisis discriminante por etapas para garantizar que solo los factores que contribuyeran substancialmente a la discriminación entraran en el análisis. El análisis por etapas empleó la Wilks Λ (lambda) en cada etapa. Para asegurar que solo entraran predictores relevantes, la probabilidad de F para ingresar se estableció en .2 y para remover en .3 (Hair, et al., 1999). Se calcularon y probaron los coeficientes de clasificación así como la

validación de "dejar uno afuera", en la que los datos de un caso no se incluyen y se calcula el coeficiente para clasificar el caso y esto se repite para cada caso del conjunto.

Cuatro factores entraron al análisis discriminante en el orden que se muestra en la Tabla 8.4. Los centroides de cada grupo (la media del grupo en la función discriminante) fueron significativamente diferentes (control=1.607, mixto=-1.778, negativo=-2.493 y positivo=-.550). La Wilks Λ es una separación estadística, que va de cero a uno, y valores estadísticos más pequeños representan una mejor separación, estos valores se pueden transformar a una estadística de chi-cuadrada para probar su significancia.

Tabla 8.4. Factores que entraron en el análisis discriminante. Se enlistan los factores en el orden en el que ingresaron con su valor asociado y el coeficiente de clasificación de la función.

Coeficientes de clasificación de la función				
Variables	Controles	Mixtos	Negativos	Positivos
Factor 1	2.600	-2.622	-3.487	-1.691
Factor 2	1.408	-1.830	-2.233	-.160
Factor 3	.907	-.605	-2.578	.461
Factor 5	.755	-1.620	-1.198	-2.386
(Constante)	-2.698	-3.346	-4.882	-2.386

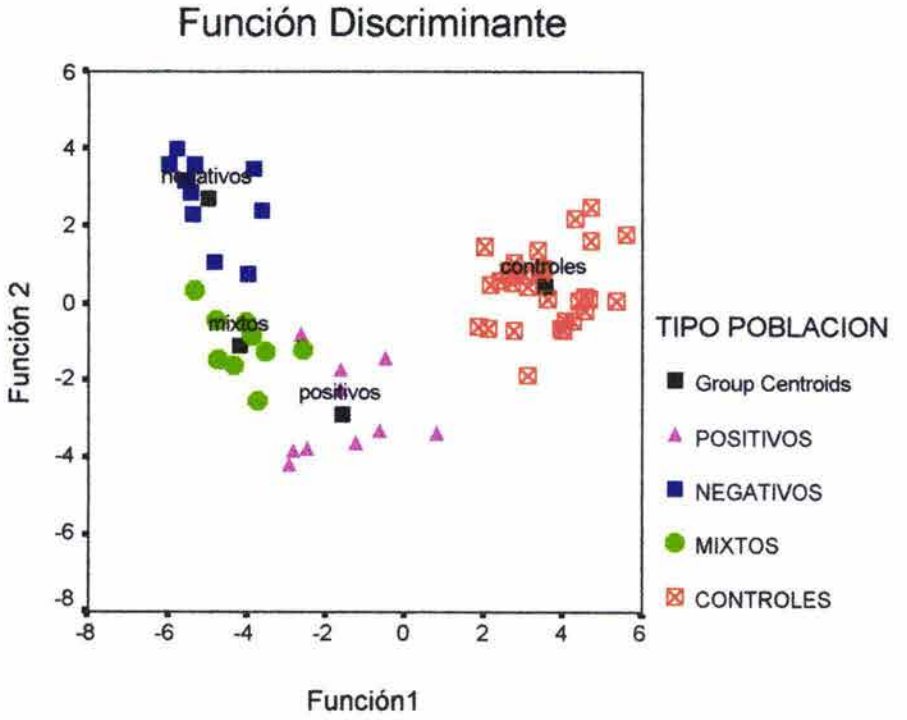
En la tabla 8.5 se incluyen los valores de las funciones discriminantes, se incluye la Wilks Λ, valores de chi-cuadrada y nivel de significancia.

Tabla 8.5. Valores de las funciones discriminantes, se incluyen la Wilks´ Λ, valores de chi-cuadrada y nivel de significancia.

Wilks Λ			
FUNCION DISCRIMINANTE	Wilks Λ	chi-cuadrada	p
1	.134	109.502	.000
2	.610	26.965	.001
3	.836	9.784	.020

Estos datos son representados en la gráfica 8.8, representan la pertenencia a cada grupo basándose en el análisis discriminante.

Gráfica 8.8. Representación de la distribución de los grupos con base al análisis discriminante.



La tabla 8.6 presenta el porcentaje de pertenencia a cada grupo según fue determinado por el análisis discriminante.

Tabla 8.6. Frecuencia y porcentaje de clasificación arrojados por el análisis discriminante, en la que se reporta la pertenencia a los cuatro grupos estudiados. Alcanzando 83.3% correctamente clasificados y 71.7% en la validez cruzada.

Clasificación de pertenencia a grupo					
Población	Controles	Mixtos	Negativos	Positivos	Total
Controles	30	0	0	0	30
Mixtos	0	7	2	1	10
Negativos	0	1	8	1	10
Positivos	1	0	0	9	10
%					
Controles	**100 %**	0	0	0	100
Mixtos	0	**70 %**	20	10	100
Negativos	0	10	**80 %**	10	100
Positivos	10	0	0	**90 %**	100

8.2 RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Se registraron un total de 80 estudios (20 por cada grupo), pero debido al exceso de señal electroencefalográfica contaminada por ruido (movimiento ocular y muscular) en los registros, solo se analizaron las señales de 13 controles, y 10 sujetos por cada grupo de pacientes.

Para los cuatro grupos se obtuvieron los grandes promedios de los PRE´s generados en cada paradigma: P300 (condición frecuente e infrecuente) son mostrados en la figura 8.1 y 8.2; y el N400 (condición congruente e incongruente) se presenta en la figura 8.3 y 8.4, y el efecto N400 se observa en la figura 8.6. En

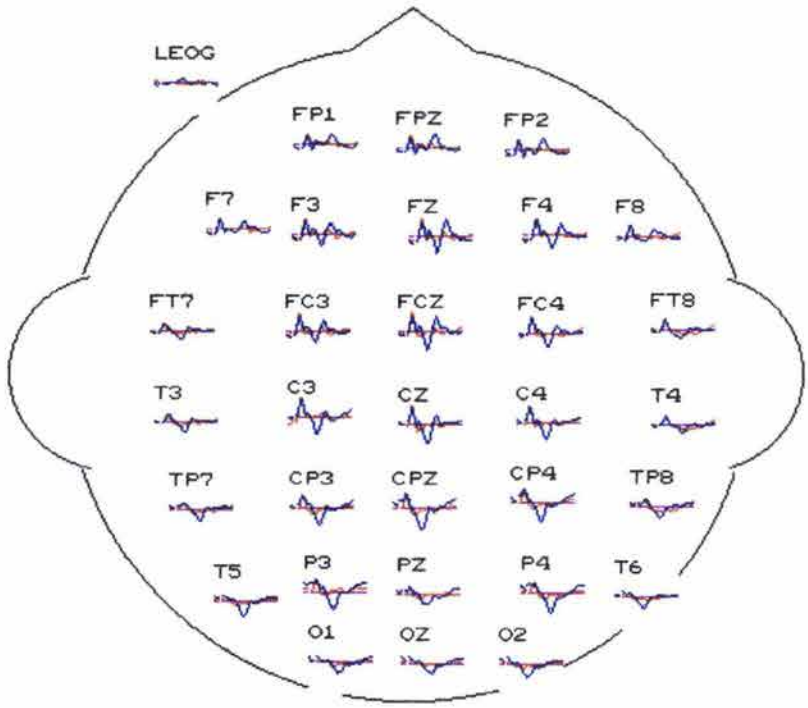
los grandes promedios se identificaron las ventanas de tiempo de cada uno de los componentes positivos y negativos mismos que se presentan en la tabla 8.3. Las ventanas de tiempo predefinidas fueron necesarias para obtener los datos de la amplitud y latencia de los componentes N100, P300, N400 y Efecto N400.

PARADIGMA P300

Se obtuvieron los grandes promedios de los PRE´s generados por la condición frecuente e infrecuente de la tarea P300 para cada grupo. La morfología de los potenciales incluyó una negatividad temprana, con un pico de latencia alrededor de los 100 ms (N100), seguido de una deflexión positiva con un pico aproximadamente a los 200 ms (P200) que no fue constante en todos los sujetos. Este componente fue seguido en algunos casos por una onda negativa alrededor de los 200 ms (N200). A este componente le seguía la onda P300 que es una deflexión positiva que ocurre alrededor de los 300 ms, y cuya distribución fue centro-parietal, con una mayor positividad ante la condición infrecuente en comparación con la condición frecuente, estos datos son observados en la figura 8.1.

El análisis estadístico mostró diferencias significativas en amplitud ($p<.000$), pero no en latencia del N100, en la gráfica 8.9, se presentan las diferencias significativas ($p<.000$) en amplitud a través de una reducción, y la gráfica 8.10 muestra en la latencia un corrimiento del componente P300 ($p<.000$) condición infrecuente para los grupos mixtos y negativos, y en el caso del grupo positivo presentaron una mayor amplitud en el hemisferio izquierdo que en el derecho en comparación con los controles y con los otros dos grupos de pacientes. En la figura 8.2 se muestran las diferencias en la latencia y amplitud de los cuatro grupos.

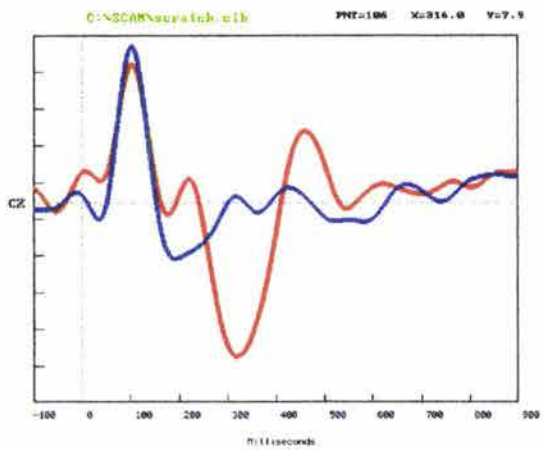
Figura 8.1



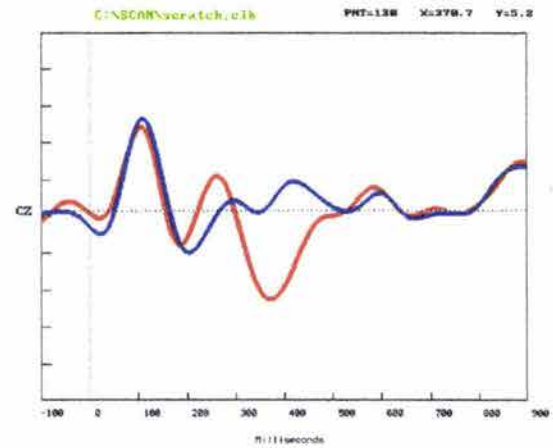
P300 CONTROLES

Figura 8.1. Gran promedio del grupo control (n=13). Se muestran los PRE´s generados ante la condición frecuente (línea roja) y la condición infrecuente (línea azul). En esta figura el eje de las X representa la amplitud (uV) en donde lo negativo es hacia arriba y lo positivo hacia abajo. Los PRE´s fueron registrados 100 mseg. Previos y 900 mseg. Posteriores a la presentación del estímulo. El componente P300 fue generado por los cuatro grupos.

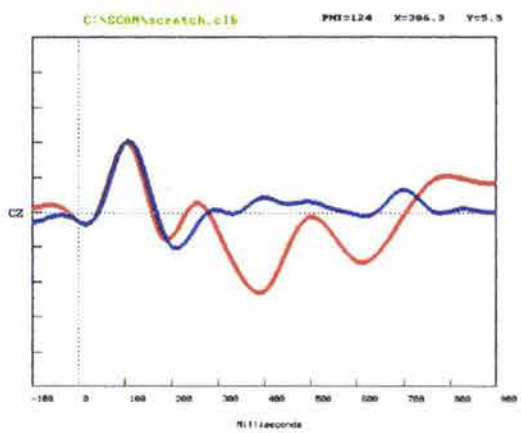
Figura 8.2



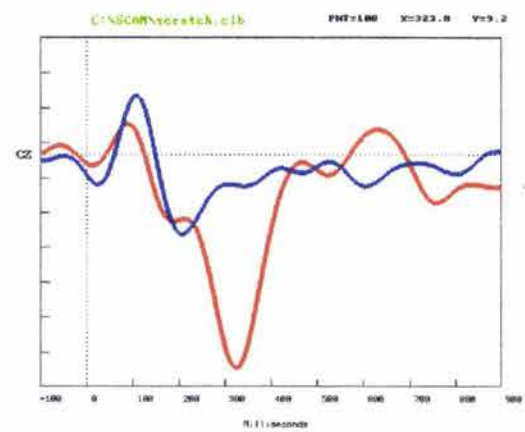
P300 CONTROLES



P300 MIXTOS



P300 NEGATIVOS



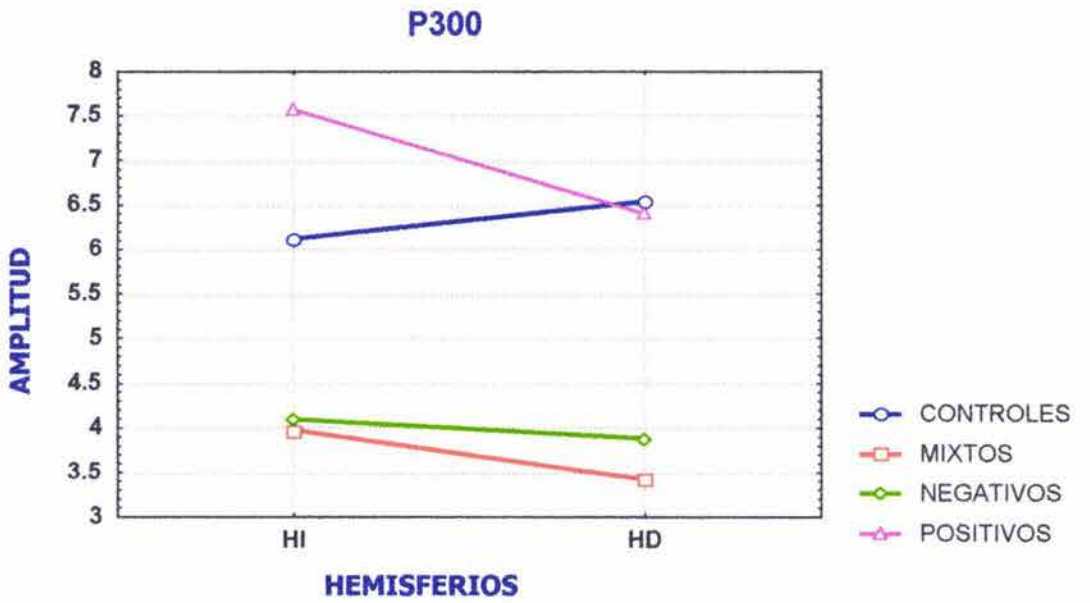
P300 POSITIVOS

Figura 8.2. Se presentan los grandes promedios generados por cada grupo, en azul se muestra la condición frecuente y en rojo la condición infrecuente en la derivación CZ.

TABLA 8.3. Ventanas de análisis predeterminadas para los diferentes componentes.

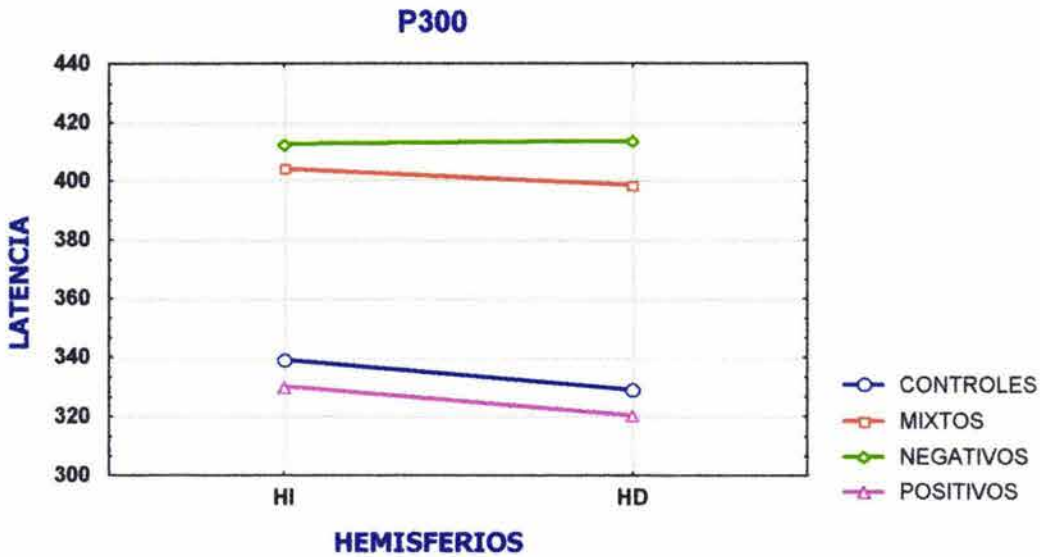
	P300		N400		
	N100	**P300**	**N100**	**N400**	**EFECTO N400**
Controles	50-150	266-366	60-160	344-444	363-463
Mixtos	55-155	320-420	65-165	357-457	363-463
Negativos	50-150	336-436	65-165	400-500	426-526
Positivos	50-150	260-360	60-160	396-496	396-496

Grafica 8.9



Grafica 8.8. Se muestra las amplitudes del componente P300 generadas en cada grupo.

Grafica 8.10



Grafica 8.9. Se muestra la latencia del componente P300 para cada grupo.

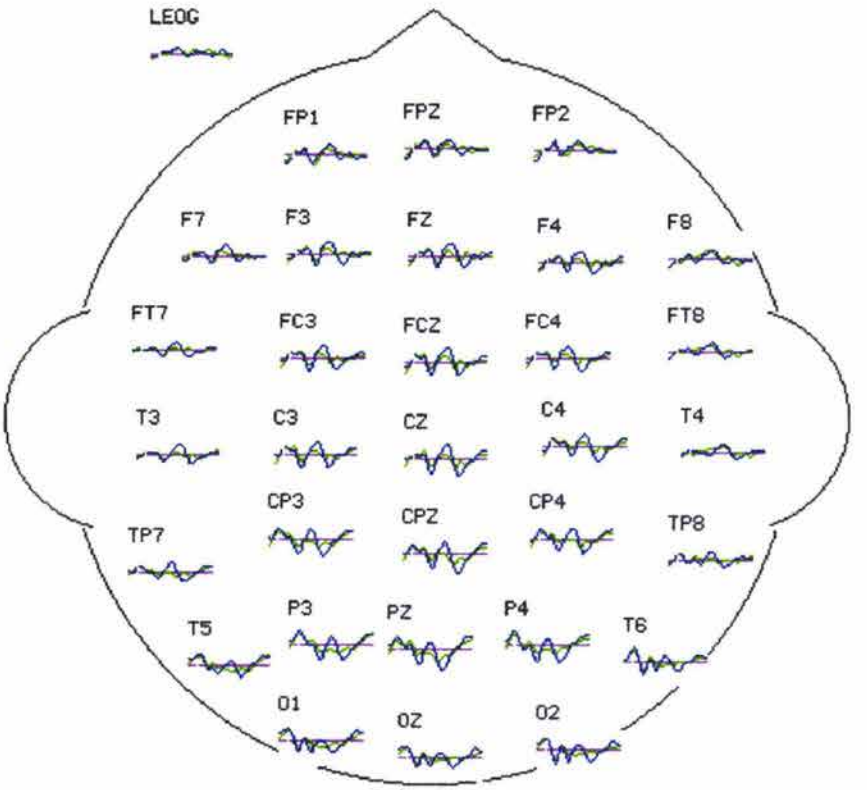
PARADIGMA N400

Para el paradigma N400, se obtuvieron los grandes promedios de los PRE´s generados por la condición congruente e incongruente ante la tarea de categorización semántica para los cuatro grupos lo que se observa en las figuras 8.3 y 8.4. En el análisis de la morfología de los potenciales se incluyo una negatividad temprana, con un pico de latencia alrededor de los 100 ms (N100) y del componente con una negatividad ampliamente distribuida a través de la corteza, con un pico generado alrededor de los 400 ms (N400) con una mayor negatividad ante la condición incongruente en comparación a la condición congruente.

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas en la amplitud ($p<.000$) de la condición incongruente entre el grupo control y los positivos, en comparación de los mixtos y negativos, lo que se observa en la gráfica 8.11. En el caso de la

latencia la gráfica 8.12 presenta que hubo diferencias significativas entre los pacientes positivos y negativos (p<.00) en comparación de los controles y mixtos. Las características del N400 son mostradas en la figura 8.4.

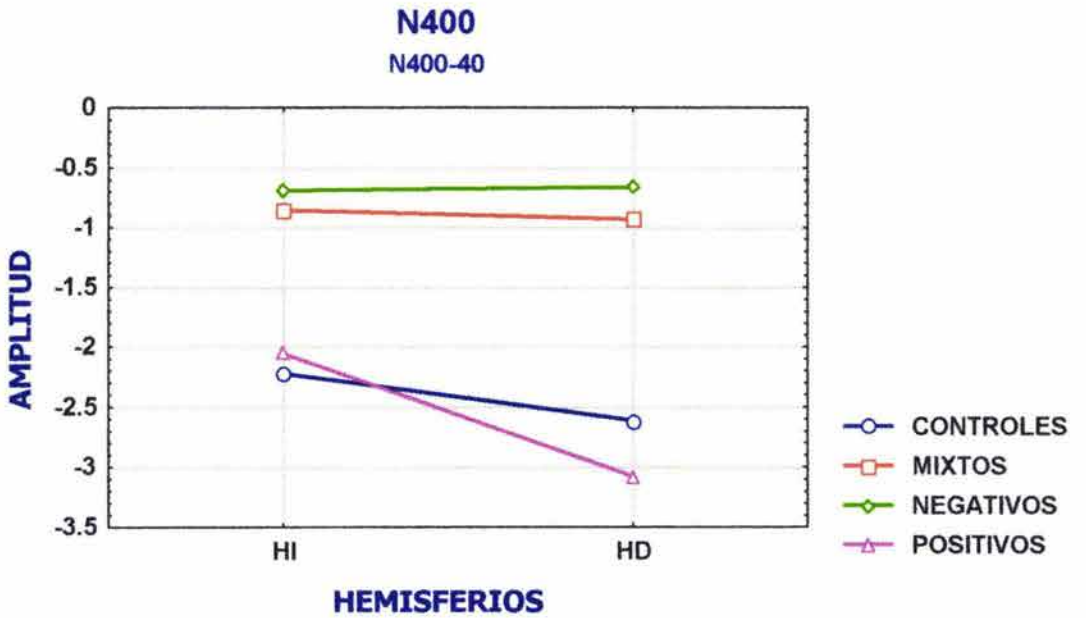
Figura 8.3



N400 CONTROLES

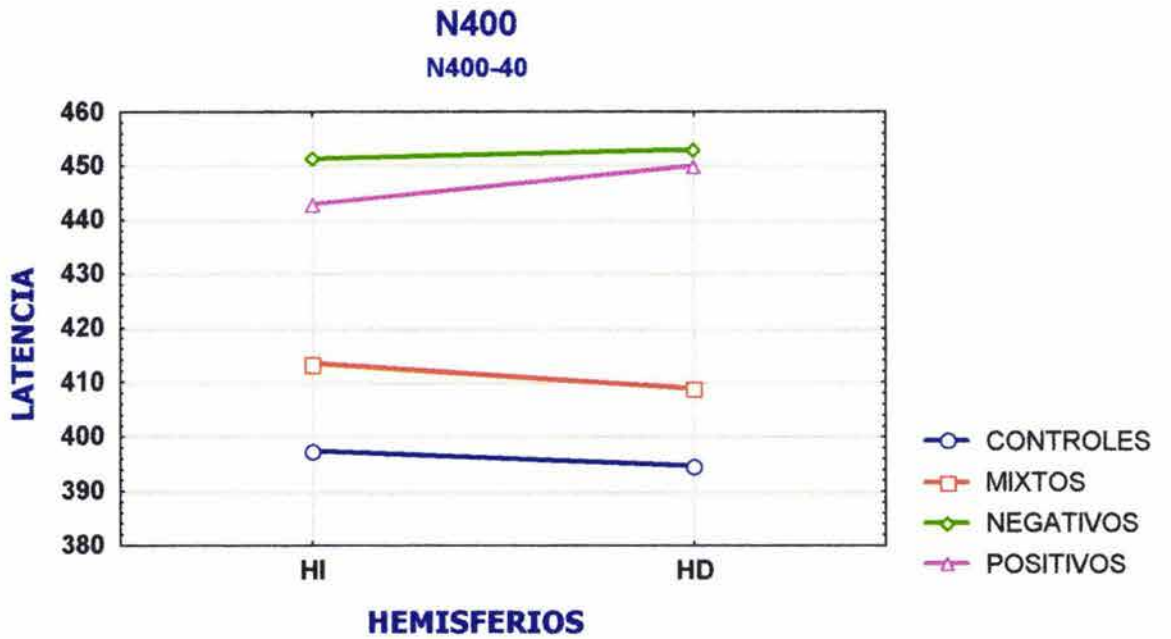
Figura 8.3. Gran promedio del grupo control (n=11). Se muestran el gran promedio del grupo control del componente N400 generados ante la condición congruente (línea verde) y la condición incongruente (línea azul). En esta figura el eje de las X representa la amplitud (uV) en donde lo negativo es hacia arriba y lo positivo hacia abajo. Los PRE´s fueron registrados 100 mseg. Previos y 900 mseg. Posteriores a la presentación del estímulo. El componente N400 fue generado de manera diferencial por los cuatro grupos.

Grafica 8.11



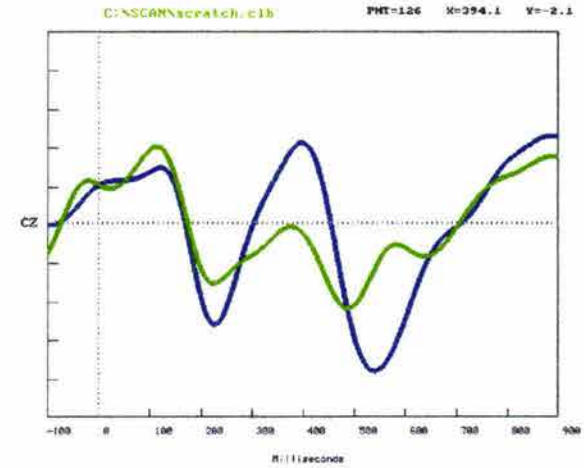
Grafica 8.10. Se muestra la amplitud generada por cada grupo ante la condición incongruente.

Grafica 8.12

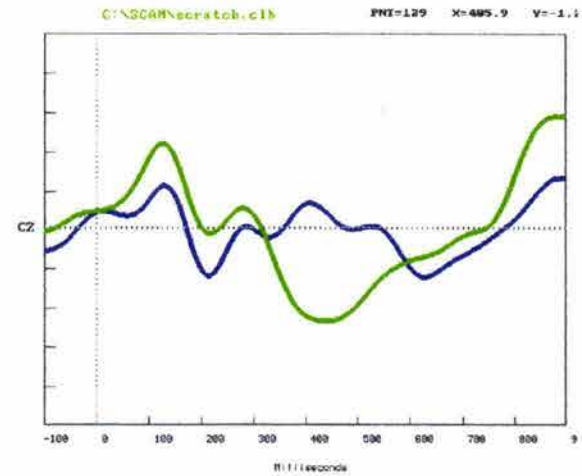


Grafica 8.11. Presenta la latencia en que se genero el componente N400 por cada grupo.

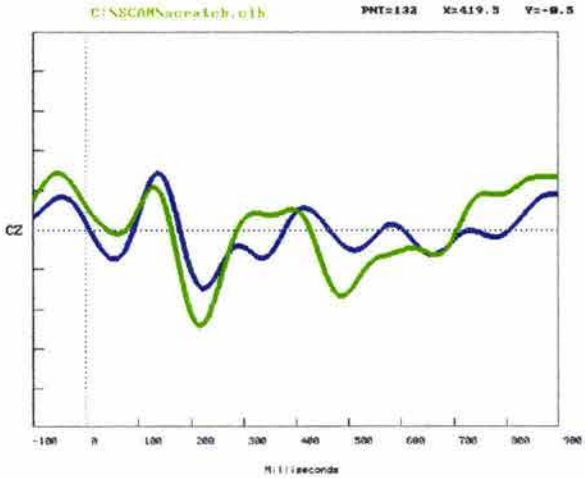
Figura 8.4



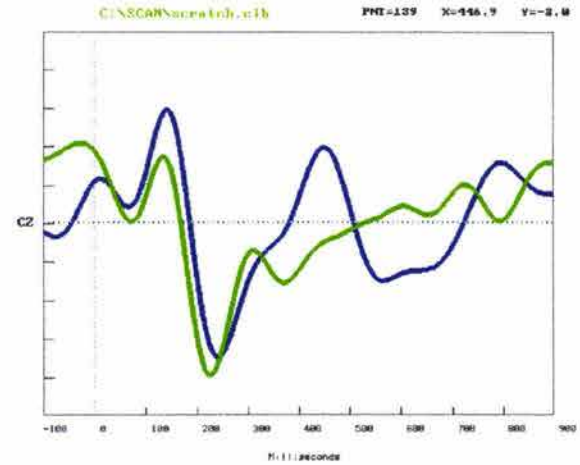
N400 CONTROLES



N400 MIXTOS



N400 NEGATIVOS



N400 POSITIVOS

Figura 8.4. Se exponen los grandes promedios generados por cada grupo para el componente N400. En verde aparece la condición congruente y en azul la condición incongruente para la derivación CZ

EFECTO N400

En el caso del paradigma N400, a diferencia del P300, no se analiza la onda generada, se comparan ambas condiciones como se observa en la figura 8.5a, se analiza el área bajo la curva como lo muestra la figura 8.5b, y se realiza un calculo matemático (resta) obteniéndose una diferencia o efecto N400, que se presenta en la figura 8.5c.

Figura 8.5

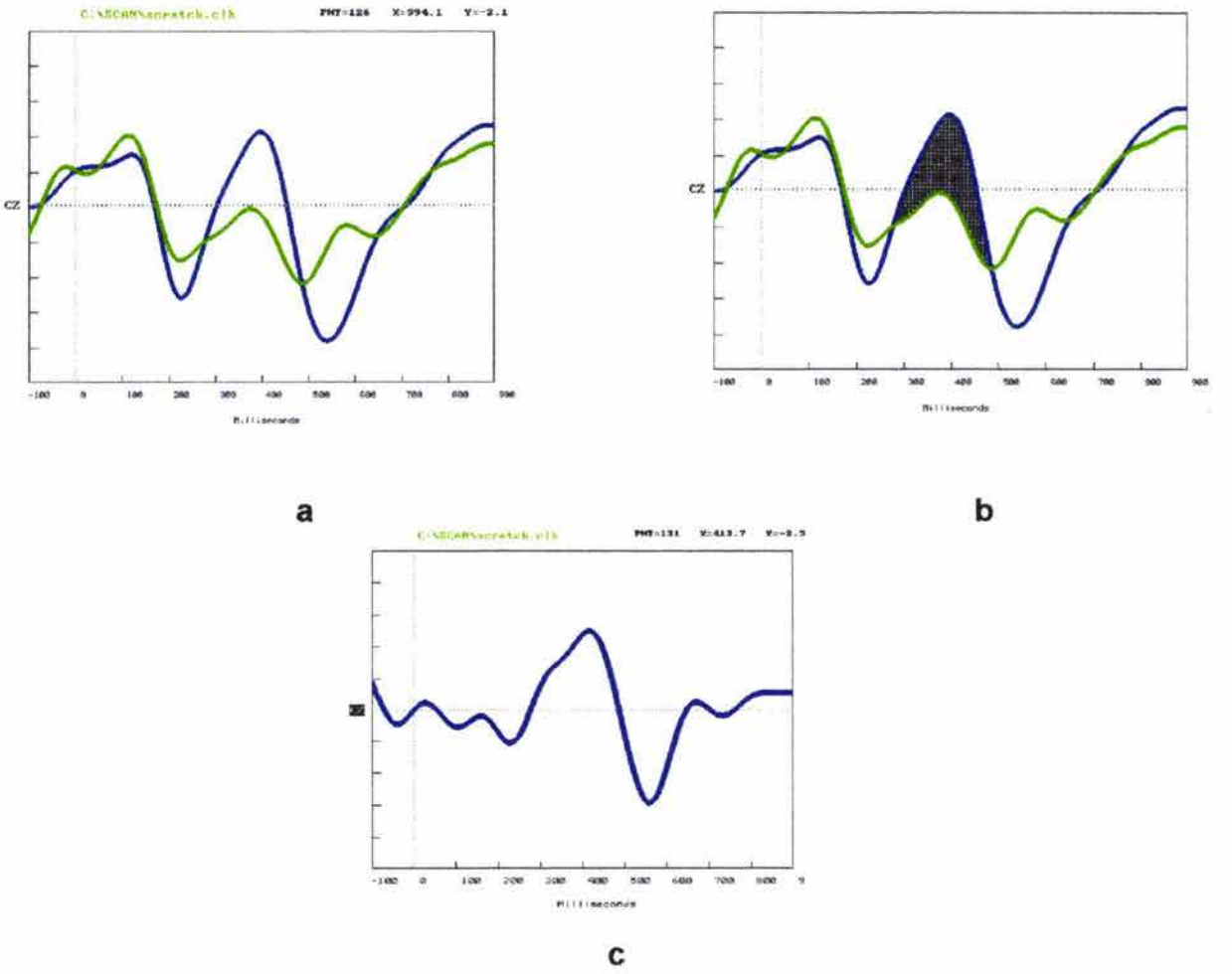
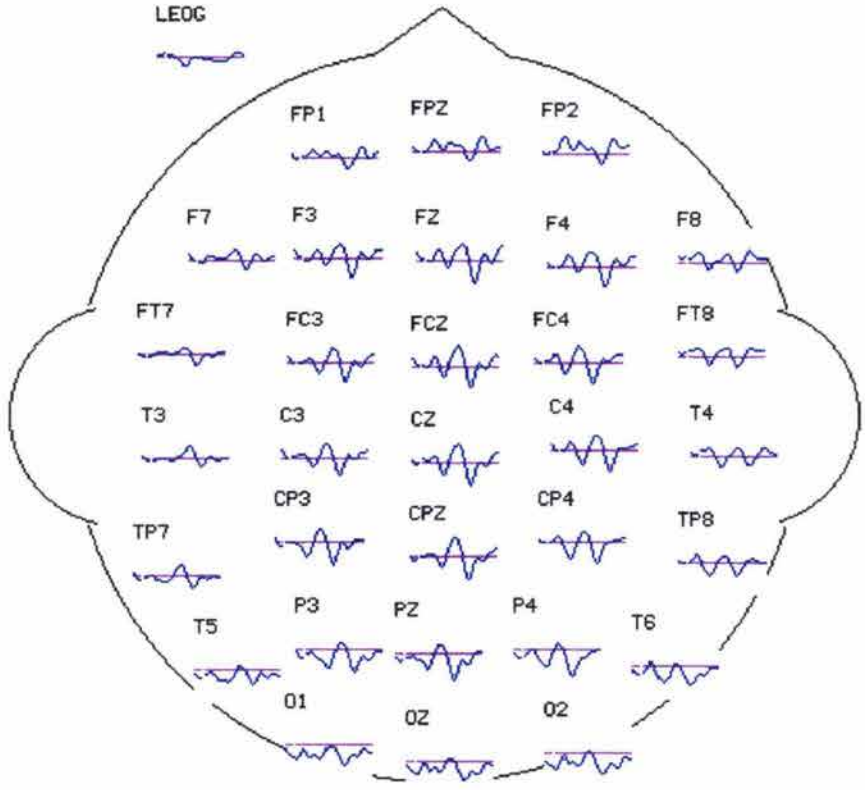


Figura 8.5. Pasos para la obtención del Efecto N400. a) Se observa en verde la condición congruente y en azul la condición incongruente, b) Muestra el área de interés para la realización de la resta y obtención del Efecto N400, y c) Presenta el Efecto N400.

Figura 8.6

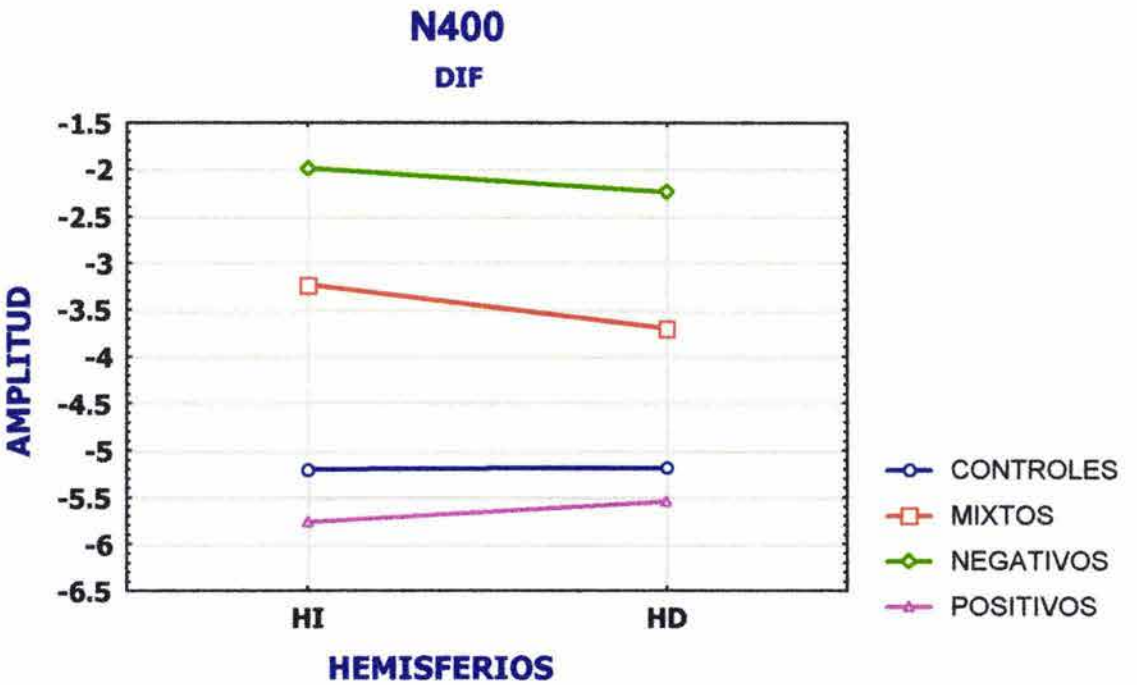


EFECRTO N400

Figura 8.6. Grandes promedios del Efecto N400 generados por el grupo control y que son realizados de manera diferencial por cada grupo.

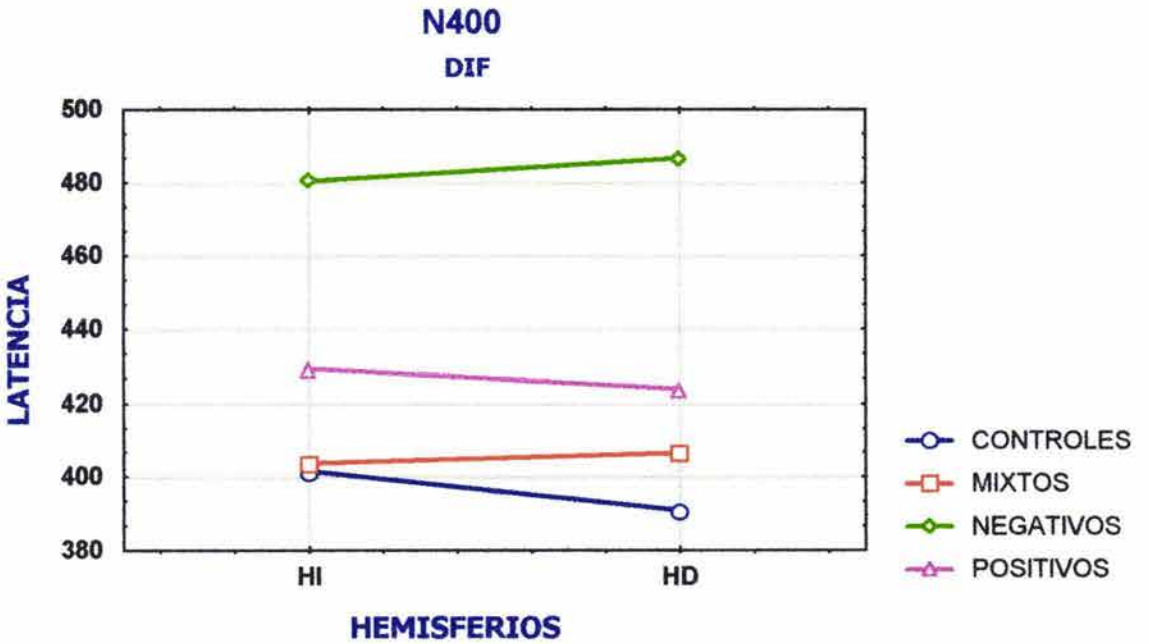
Se obtuvieron las curvas de las diferencias para examinar el efecto N400 generado por los cuatro grupos. En la gráfica 8.13 se observan las diferencias en la amplitud entre los grupos de pacientes y los controles, presentando diferencias significativas ($p<.000$) los grupos mixtos y negativos. Mientras que en la latencia la gráfica 8.14 muestra las diferencias que presentaron los pacientes negativos y positivos con un corrimiento en la latencia.

Grafica 8.13



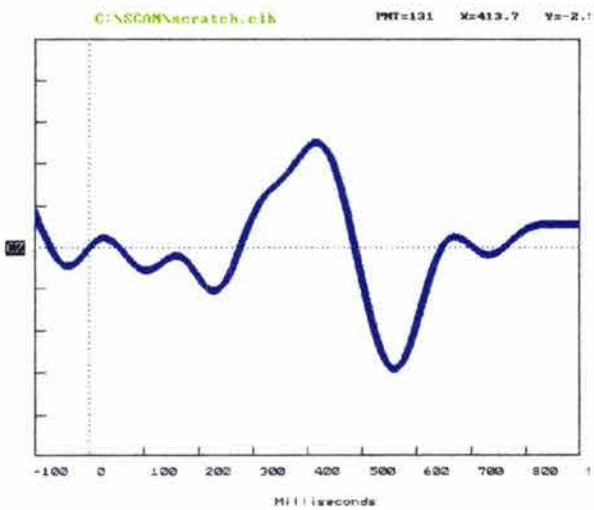
Grafica 8.12. Amplitud de los cuatro grupos.

Grafica 8.14

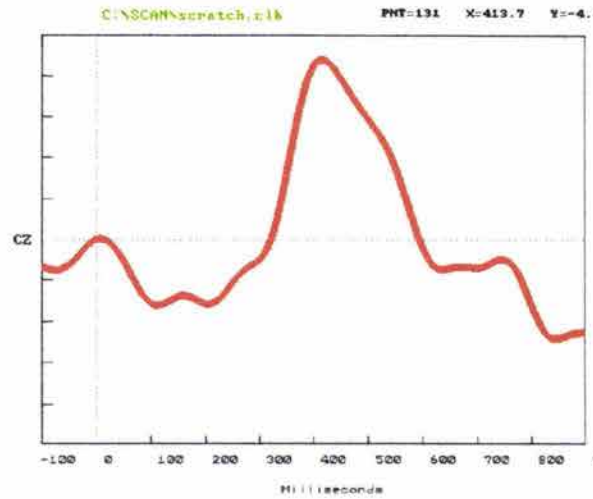


Grafica 8.13. Latencias que presentaron cada grupo.

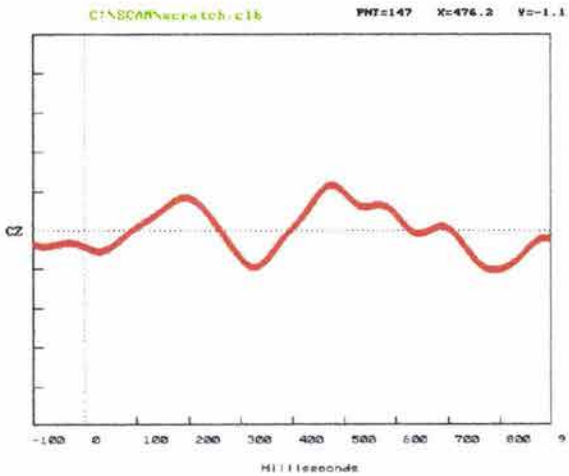
Figura 8.7



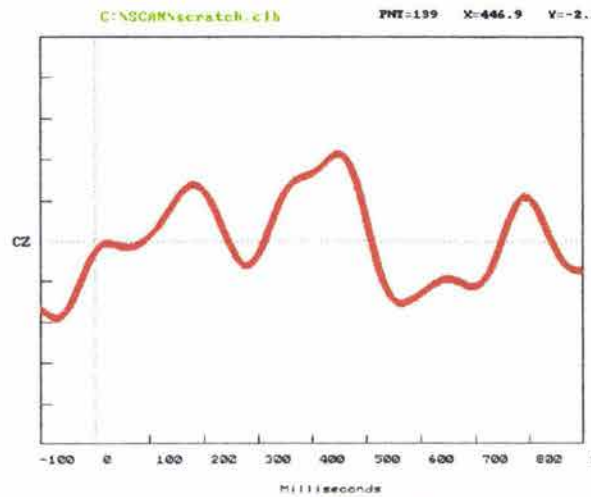
EFECTO N400 CONTROLES



EFECTO N400 MIXTOS



EFECTO N400 NEGATIVOS



EFECTO N400 POSITIVOS

Figura 8.7. Grandes promedios del Efecto N400. En el eje de las X aparece la latencia alcanzada por cada grupo y en el eje de las Y esta la amplitud de la derivación CZ.

TOPOGRAFÍA DEL COMPONENTE P300 Y DEL EFECTO N400.

Así mismo, se llevó a cabo un análisis de la distribución topográfica de la amplitud de las ondas P300 y efecto N400, según las ventanas de tiempo previamente establecidas para cada uno de los componente en cada uno de los grupos que son mostradas en la tabla 8.3, bajo cada uno de los componentes se muestra la ventana de análisis de tiempo para cada grupo. Para P300 la mayor activación se observa en color naranja y para el efecto N400 en azul.

Como resultado del análisis de la actividad electrofisiológica se obtuvieron los topogramas, que representan la distribución de la mayor activación observada por los cuatro grupos en el paradigma P300 como se puede ver en la figura 8.8 y en el efecto N400 se observa en la figura 8.9.

A través del análisis del P300 y efecto N400 se ha observado una tendencia de los pacientes positivos a generar componentes parecidos a los controles.

El análisis mostró que son las áreas centrales y centro-parietales (derivaciones CZ y CPZ) las que general la mayor amplitud.

Todos los pacientes durante la realización de los estudios se encontraron bajo tratamiento farmacológico. Para facilitar su manejo, se realizo la conversión de equivalencias a Clorpromazina (CPZ). En la tabla 8.4 se presentan las medias por grupo y la significancia estadística. Así mismo se presenta la estadística de la cronicidad medida en años.

Figura 8.8

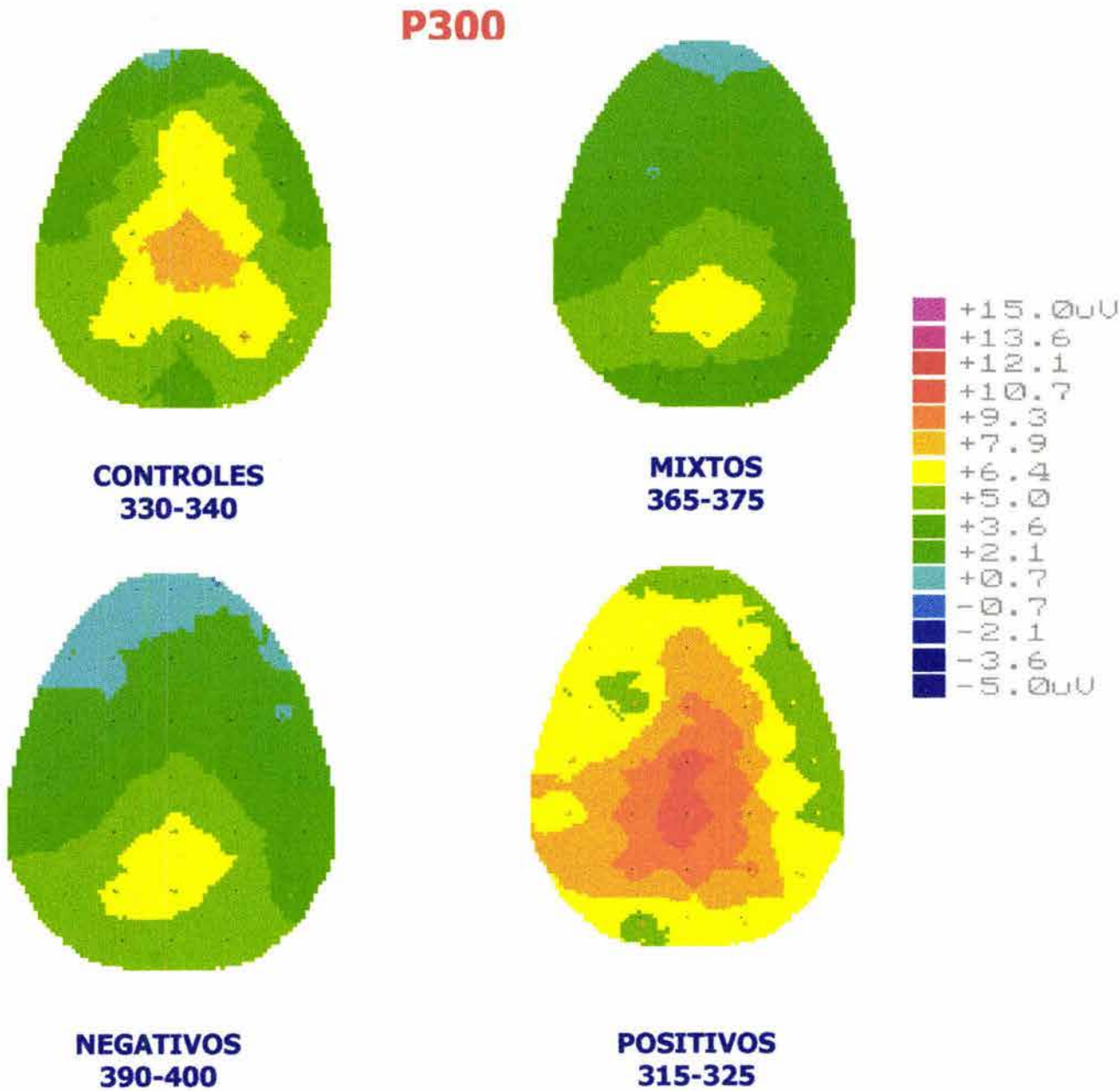


Figura 8.8. Distribución topográfica del P300 generado ante los estímulos auditivos (tonos) en cada uno de los grupos estudiados. Debajo de cada uno de los topogramas se muestran las ventanas de análisis. La mayor activación se observa en color rojo. En el grupo control se observa la mayor activación en regiones centroparietales, el grupo positivo presento una excesiva activación de regiones centroparietales, mientras que los grupos negativo y mixto, presentaron poca activación en las mismas regiones. Existieron importantes diferencias entre los cuatro grupos. Existieron diferencias significativas en toda la distribución.

Figura 8.9

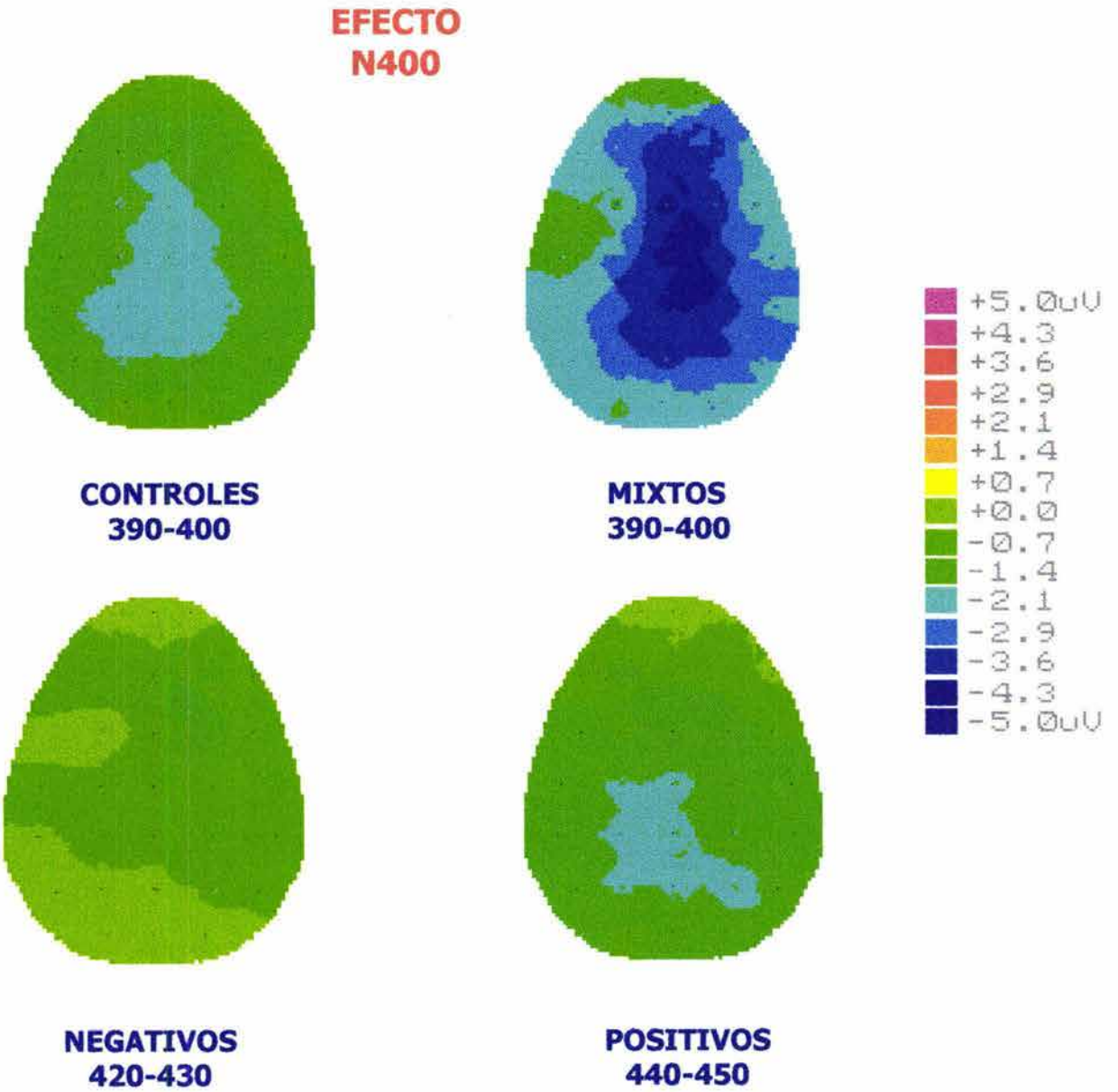


Figura 8.9. Distribución topográfica del Efecto N400 generado ante los estímulos visuales (dibujos) en cada uno de los grupos estudiados. Debajo de cada uno de los topogramas se muestran las ventanas de análisis. La mayor activación se observa en color azul. En el grupo control se observa la mayor activación en regiones centroparietales, el grupo mixto presento una excesiva activación de regiones centroparietales, mientras que el grupo positivo presento una tendencia parecida a la activación del grupo control, pero con un corrimiento en la latencia de 50 mseg., y el grupo negativo presento nula activación en las mismas regiones. Existieron importantes diferencias entre los topogramas de los cuatro grupos.

Tabla 8.4. Muestra las medias por grupo y el nivel de significancia que alcanzaron.

PACIENTES	CRONICIDAD (Años)		TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	
	X (d.s.)	Rango	UNIDADES CPZ X (d.s.)	Semanas X (d.s.)
POSITIVOS	15.54 (8.01)	8 – 32	197.50 (100.31)	15.80 (5.11)
NEGATIVOS	18.60 (8.19)	10 – 32	270.40 (114.18)	16.40 (8.26)
MIXTOS	17.40 (9.11)	6 - 32	169.00 (120)	11.00 (4.83)

Para conocer si existía una correlación entre los puntajes totales del Neuropsi y los PRE´s, se realizo una correlación de Pearson en donde se encontró que existe una correlación entre los puntajes por procesos cognoscitivos y en el total del Neuropsi y la amplitud y latencia de algunas derivaciones (CZ y CPZ). La tabla 8.5 muestra estos datos, en negritas se resaltan los datos que no presentaron correlación.

Tabla 8.5. Correlación de Pearson, p < .05 *. < .01**.

TAREA	p	r
P3CZA	.004	.45**
P3CZL	.000	.61**
P3CPZA	.003	.39*
P3CPZL	.000	.58**
DN4CZA	**.109**	**.25**
DN4CZL	.029	.33*
DN4CPZA	**.097**	**.26**
DN4CPZL	.044	.31*
Orientación	.01	.33**
Atención	.002	.40**
Memoria Verbal	.000	.63**
Memoria Visoespacial	.001	.40**
Lenguaje	.000	.52**
Funciones Ejecutivas	.000	.49**
Total del Neuropsi	.000	.68**

CAPITULO 9

DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue caracterizar neuropsicológica y electrofisiologicamente a un grupo de pacientes esquizofrénicos clasificados de acuerdo a los criterios psiquiátricos postulados por Andreasen y colaboradores (1982, 1995), en esquizofrenia con síntomas: positivos, negativos y mixtos; y estudiar si presentan un perfil característico.

Los principales hallazgos fueron: Se encontró un perfil neuropsicológico característico para cada uno de los grupos de acuerdo a la clasificación psiquiátrica de Andreasen y colaboradores (1982, 1995).

El desarrollo de las tareas en la evaluación neuropsicológica para cada uno de los grupos mostró:

- El grupo con síntomas positivos se caracterizo por presentar ejecuciones parecidas a los controles y déficit que resultaron estadísticamente significativos en las áreas de: atención (detección visual), memoria verbal (espontánea, por claves y por reconocimiento), y lenguaje (fluidez verbal semántica y fonológica, y lectura).
- El grupo con síntomas mixtos presentó alteraciones en las tareas de: orientación (tiempo y persona), atención (dígitos en regresión, detección visual y 20 menos 3), memoria verbal (obtuvo los puntajes más bajos en memoria espontánea y por reconocimiento, además de la memoria verbal espontánea y por claves), memoria visoespacial (copia y evocación), en lenguaje (alcanzo la puntuación más baja en repetición, además déficit en comprensión, fluidez verbal fonológica y lectura), y en las funciones

ejecutivas (semejanzas, calculo, movimientos alternos y reacciones opuestas).

- El grupo con síntomas negativos mostró un déficit generalizado, sus ejecuciones fueron estadísticamente significativas en comparación del grupo control, obteniendo las puntuaciones más bajas.

Se encontró un perfil electrofisiológico característico de cada uno de los grupos en ambos paradigmas:

* P300

- El P300 del grupo con síntomas positivos fue parecido en morfología al grupo control con tendencia a generar el componente con diferencias estadísticamente significativas en la amplitud y sin diferencias significativas en la latencia, como se observa en la ventana de análisis en la tabla 8.3.
- El P300 del grupo con síntomas mixtos presenta una morfología diferencial al grupo control, con una disminución significativa en su amplitud (más de 2μV) y en la latencia (alrededor de 50 mseg).
- El P300 del grupo con síntomas negativos también muestra una morfología diferente del grupo control, exhibiendo diferencias significativas con una disminución en la amplitud semejante al grupo mixto y mayor corrimiento en la latencia (90 mseg.).

* EFECTO N400

- El efecto N400 del grupo con síntomas positivos presenta una morfología con tendencia a parecerse al grupo control, ya que genero un componente con similar amplitud pero con diferencias significativas mostró un corrimiento en la latencia (50 mseg.).

- El efecto N400 del grupo con síntomas mixtos fue generado con una morfología diferente al grupo control, presento diferencias significativas en la amplitud (más de 2μV) y con la misma latencia.
- El efecto N400 del grupo con síntomas negativos mostró un componente con diferencias significativas con una menor amplitud y un corrimiento en la latencia (70 mseg.) en comparación del grupo control.

Con relación a los estudios neuropsicológicos, al analizar los resultados de las diferentes subpruebas del NEUROPSI, que evalúa las funciones cognoscitivas se encontró que los pacientes presentaron un perfil diferente a los controles, así como entre sí. Los pacientes con síntomas negativos difieren más de sus controles que el resto de los pacientes, seguidos del grupo mixto y finalmente los pacientes con síntomas positivos presentaron los menores déficit, y en una parte importante de las tareas mostraron una tendencia a realizar ejecuciones parecidas a los controles.

Al realizar una análisis por áreas cognoscitivas, en orientación y atención, los pacientes con síntomas negativos difieren más que el resto de los pacientes, seguidos de los pacientes mixtos para quienes los déficit presentados no alcanzan a ser significativos, mientras que los pacientes positivos inician presentando una tendencia a funcionar parecido a los controles, y solo en la tarea de detección visual presentan diferencias significativas en las medidas atencionales. Lo anterior indica un compromiso mayor de los procesos atencionales en la esquizofrenia con síntomas negativos y mixtos mientras que en la esquizofrenia con síntomas positivos dicho compromiso es menor.

Lo anterior se confirma a través de investigaciones en las cuales se plantea que los pacientes esquizofrénicos presentan un alto índice de distractibilidad la cual se podría explicar en la mayoría de las veces por lo llamativo que les resultan los estímulos (Cornblatt, 1995). Esta vulnerabilidad a la distracción de los esquizofrénicos también se ha analizado como un déficit en el procesamiento de la

información que se hace evidente a medida que aumentan las demandas de capacidad de procesamiento (Grillon et al., 1990). Otros estudios relacionan estos déficit con un compromiso en la atención voluntaria (Grant y Adams, 1995); en la atención dirigida (David y Cutting, 1994); en la atención selectiva (Cuesta 2002). Más recientemente Groth-Marnat (2000) planteó que dichos déficit deberían conceptualizarse mejor como resultado de un mecanismo supervisor atencional débil, lo que representaría una dificultad para iniciar la respuesta preestablecida a cada uno de los estímulos.

Por otra parte al analizar las ejecuciones en las tareas de memoria, contrario a los planteamientos de Bleuler (1993), quien sugiere que en la esquizofrenia no se observan alteraciones en la memoria, se encontró que los pacientes con síntomas negativos difieren de los controles en un número de medidas mayor que los pacientes con síntomas positivos. Lo anterior plantea un compromiso inespecífico de la memoria en la esquizofrenia y en el caso de la memoria visoespacial los pacientes con síntomas positivos presentan una tendencia a parecerse a los controles. En las tareas de evocación, la repetición no mejora su ejecución. Estos resultados concuerdan con los de investigaciones en las que se sugiere que los esquizofrénicos tienen problemas para filtrar y seleccionar la información irrelevante de la que no lo es, así también con quienes plantean que los esquizofrénicos no son capaces de organizar la información entrante y que esa diferencia explica la discrepancia observada entre el reconocimiento y el recuerdo (Calev, Venabes y Monk, 1993). Por otra parte, Fleming, Goldberg y Gold (1994) consideran que la disfunción cognoscitiva del esquizofrénico puede explicarse como el resultado de la disfunción a nivel del control ejecutivo del sistema de memoria operativa, que se relaciona directamente con el compromiso en la corteza prefrontal (Wexler, 1998); esto podría explicar los resultados del rendimiento de los pacientes en el presente trabajo.

En el caso del lenguaje, sólo en la denominación y la escritura no hubo diferencias significativas, solo está última presento puntuaciones debajo de lo normal; para la

tarea de repetición el grupo con síntomas mixtos presenta las diferencias y en el resto de las tareas el grupo con síntomas negativos presenta las mayores diferencias seguido del grupo mixto. El análisis de las respuestas señala diferencias entre los grupos, lo que coincide con numerosas investigaciones en las cuales se habla de que los esquizofrénicos presentan déficit en la producción del lenguaje, a veces en el aspecto semántico y más a menudo en los aspectos pragmáticos y de discurso o alteraciones unas de tipo deficitario y otras de tipo productivo (Andreasen, 1982, 1987, 1991, 1993, 1995); en otras ocasiones los sujetos presentan un empobrecimiento del lenguaje (Ardila, 1992). Otros autores sugieren que estas deficiencias del lenguaje y el pensamiento reflejan una incapacidad para ejercer un control selectivo sobre las relaciones semánticas entre las palabras (Posner et al., 1998).

La ejecución de los pacientes con síntomas positivos en las pruebas de función ejecutiva muestra un compromiso leve en comparación al desempeño de los pacientes mixtos quienes presentan déficit entre moderados y severos, y los pacientes negativos quienes muestran los problemas más severos en estas tareas, con respecto a los controles. Esto ha sido ampliamente estudiado en diferentes investigaciones en las cuales se sugiere que los pacientes esquizofrénicos presentan una marcada alteración de la actividad dirigida a un fin determinado, utilizan la exploración sucesiva como estrategia para resolver problemas; para estos estudios ha sido frecuentemente utilizado el Wisconsin (Foster, 1996) como medida de formación de conceptos y de flexibilidad cognitiva, y con base a los resultados de esta prueba se sugiere en los esquizofrénicos un compromiso en la capacidad de abstracción, planeación y resolución de problemas (Goldberg et al., 1995, 1999). Todo lo anterior se asemeja a como actúan los pacientes frontales (Weinberger, 1998); esto se observa en la presente investigación en la ejecución de los pacientes con síntomas negativos y moderadamente en los mixtos pero no en los positivos.

Por otro lado al comparar las ejecuciones entre los grupos de pacientes, se puede observar que los esquizofrénicos con síntomas negativos presentan un desempeño significativamente inferior que el de los mixtos y positivos, en la mayoría de las subpruebas utilizadas para evaluar atención, memoria, lenguaje y funciones ejecutiva, lo cual sugiere un deterioro generalizado de las funciones cognoscitivas en los pacientes con síntomas negativos; igualmente puede observarse un compromiso importante en el grupo mixto y más inespecífico en el grupo positivo.

No existen investigaciones en donde se diferencien y definan integralmente las características neuropsicológicas de estos tres grupos de pacientes; pero los resultados de la presente investigación los podemos confirmar a través de las características presentadas en diferentes trabajos acerca de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Al respecto podemos observar en primer lugar, que en el DSM-IV se considera que los síntomas negativos están asociados con un déficit cognitivo superior a la de los pacientes que presentan síntomas positivos. Algunas investigaciones acerca del procesamiento de la información sugieren que los sujetos con esquizofrenia con síntomas negativos se caracterizan por una mayor deficiencia en el procesamiento que los pacientes con síntomas positivos. Foster en 1996 y Laws en 1998, confirmaron que la severidad de las diferencias que tienen los dos grupos de pacientes no es la misma.

Con relación a los estudios electrofisiológicos, se obtuvieron los perfiles de cada grupo. Para ello se registro la actividad eléctrica de un grupo control y tres grupos de pacientes utilizando el paradigma auditivo-atencional P300 (Ostrosky-Solís, 1995) y, por otro lado, la tarea de categorización semántica de pares de dibujos, N400 (Ostrosky-Solís et al., 1998).

Los resultados acerca del procesamiento del P300 mostraron una diferencia en su morfología en la distribución topográfica en los tres grupos de pacientes en comparación del grupo control.

El grupo con síntomas positivos presentó una tendencia a parecerse al grupo control, al observar los componentes generados en la derivación CZ que presenta la mayor amplitud, podemos ver que lo están generando antes (15 mseg) y con mayor amplitud (2 μV) que el grupo control. Teniendo una distribución centro-parietal.

Tanto el grupo con síntomas mixtos como negativos generaron el componente P300 con diferente morfología, los pacientes mixtos generaron la mayor actividad en la derivación CZ con menor amplitud (2 μV) y presentan un corrimiento en la latencia (50 mseg), por otro lado, el grupo con síntomas negativos presenta la mayor amplitud en la derivación CZ con igual amplitud que el grupo mixto pero presento un corrimiento mayor (100 mseg) en relación al P300 del grupo control, presentan una distribución más parietal que central.

Lo anterior refleja un procesamiento diferencial entre los tres grupos, ya que los pacientes con síntomas negativos tardan más tiempo en procesar la misma información que los otros dos grupos de pacientes (Chwilla, 1995).

Para el paradigma N400 también se encontró un perfil de cada grupo. La morfología que presentaron los grupos fue la siguiente: El grupo con síntomas positivos continuo presentando una tendencia a funcionar parecido a los controles teniendo la mayor activación en la derivación CZ y con una distribución centro-parietal, aunque presento un corrimiento en la latencia de 50 mseg., y sin diferencias en la amplitud, lo cual refleja que los pacientes con síntomas positivos involucran áreas similares que los controles para el desarrollo de la tarea, pero requieren más tiempo para procesarla.

El grupo con síntomas mixtos genera el efecto N400 con la misma latencia pero con mayor amplitud (2 μV) que el grupo control, presentando una distribución

centro-parietal, involucrando además mayores regiones que el grupo control y el resto de los pacientes.

En el caso del grupo con síntomas negativos genera una onda con menor amplitud (1 μV) y mayor corrimiento (80 mseg) lo cual no puede ser considerado como efecto N400 ya que al observar la distribución topográfica no se ve ninguna activación, por lo tanto, podremos considerar que el grupo con síntomas negativos no genera dicho componente, estaríamos corroborando los déficit en memoria semántica que presentan estos pacientes (Bobes et al., 1996).

Estos datos muestran que a pesar de los cambios anatómicos y cognoscitivos que ocurren durante el envejecimiento normal (Castillo, 2001), la región centro-parietal, la cual esta involucrada en el procesamiento semántico se mantiene en la esquizofrenia con características diferenciales según el subtipo de que se trate.

En conclusión, la evaluación Neuropsicológica es un estudio altamente especializado para la investigación del funcionamiento cognoscitivo, tanto en condiciones normales como patológicas, y asociado a los PRE´s, que son una herramienta útil para el estudio de procesos cognoscitivos como la atención (detección de estímulos) y la memoria semántica, permitieron encontrar que existe un perfil Neuropsicológico y Electrofisiológico, asociado a los subtipos postulados por Andreasen y colaboradores (1995). El déficit cognoscitivo en los pacientes esquizofrénicos con síntomas negativos, es más global, determinado por un compromiso marcado en todas las funciones cognitivas y caracterizado con retraso en el procesamiento de la información. Los pacientes con síntomas positivos presentan leves déficit específicos: atención (detección visual), memoria verbal, y lenguaje (fluidez verbal tanto semántica como fonológica, y lectura). Los pacientes con síntomas mixtos representan un punto intermedio en el continuo positivo-negativo. La importancia de caracterizar Neuropsicológica y Electrofisiologicamente a los subtipos de esquizofrenia, proporciona información importante sobre el funcionamiento de estos pacientes. La obtención de índices

biológicos que caracteriza a cada subtipo de pacientes esquizofrénicos, proporciona información importante que coadyuva a la realización del diagnóstico preciso y confiable. Estas investigaciones, tienen grandes implicaciones en la implementación de programas de rehabilitación Neuropsicológica y Psicosocial. Los perfiles obtenidos tanto para la neuropsicología como para la electrofisiología, tienen un carácter diferencial según el subtipo de esquizofrenia de que se trate. Existe una correlación entre las características de ambos perfiles que apoyan diferentes hipótesis dependiendo del subgrupo de esquizofrenia.

Estos datos son importantes para la implementación de programas rehabilitatorios que se enfoquen a las áreas específicas afectadas en cada subtipo de pacientes esquizofrénicos (Kurta et al., 2001; Christensen y Uzell, 2000; Moore, 1999).

No obstante, los hallazgos de esta investigación, es importante considerar las limitaciones que se presentaron. Partiendo del hecho de que no existen reportes en la literatura que intenten caracterizar los perfiles neuropsicológicos y electrofisiológicos de los subtipos de esquizofrenia postulados por Andreasen y colaboradores (Levitt et al., 1996), esta investigación puede considerarse como un estudio exploratorio, que intenta conocer la realidad biológica en estas condiciones, con una muestra relativamente pequeña de pacientes. Para contrarrestar los posibles sesgos de la investigación, es necesario replicar este estudio con una muestra de pacientes más grande, y poder así aumentar el poder estadístico. Además, sería conveniente incorporar grupos control de pacientes psiquiátricos no esquizofrénicos, que permitan precisar si estas características son exclusivas de los subtipos de esquizofrenia estudiados. Se sugiere realizar comparaciones con otras clasificaciones de esquizofrenia, comparar agudos y crónicos; tener en cuenta el tratamiento farmacológico, los efectos de la edad, el genero, la escolaridad y cronicidad de los pacientes. Por otro lado, sería importante adquirir y analizar los tiempos de reacción y obtener los generadores como en el caso del componente P300.

REFERENCIAS

Andreasen, Nancy C. (1997). LINKING MIND AND BRAIN IN THE STUDY OF MENTAL ILLNESSES: A PROJECT FOR A SCIENTIFIC PSYCHOPATHOLOGY. Science, vol. 275(5306): 1586-1593.

Andreasen, N.C. MD, PhD; Arndt, S. PhD; Allinger, R. PhD; Del Miller, PharmD, MD; Flaum, M. MD. (1995). SYNTOMS OF SCHIZOPHRENIA. METHODS, MEANING, AND MECHANISMS. Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 52, May. Pp. 341-351.

Andreasen, N.C, Carpenter, W.T. (1993). DIAGNOSIS AND CLASIFICATION OF SCHIZOPHRENIA. Schizophrenia Bulletin, Vol. 19, pp. 199-214.

Andreasen N.C, Flaum, M. (1991). SCHIZOPHRENIA: THE CHARACTERISTIC SYMTOMS. Schizophrenia Bulletin, Vol. 17, pp. 27-49.

Andreasen, N.C. (1987). THE DIAGNOSIS OF SCHIZOPHRENIA. Schizophrenia Bulletin, Vol. 13, pp. 9-22.

Andreasen, N.C. MD; Olsen, S. PhD. (1982). NEGATIVE VS POSITIVE SCHIZOPHRENIA. Arch. Gen psychiatry. Vol. 39, July. pp. 789-794.

Ardila, A. y Ostrosky-Solis, F. DIAGNOSTICO DEL DAÑO CEREBRAL (1993). Ed. Trillas, México, pp. 5-9. cap. I.

Ardila, A. y Rosselli, M. (1992). NEUROPSICOLOGIA CLINICA Tomo I y II. Prensa Creativa. Medellín, Colombia.

Asociación Psiquiátrica Mexicana. (1995). MANUAL DIAGNOSTICO Y ESTADISTICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES. Ed. Masson. Barcelona, España.

Aveleyra, E, Gomez, C, Ostrosky, F, Rigalt, C, Cruz, F. (1996). ADAPATACION DE LOS ESTIMULOS NO VERBALES DE SNODGRASS Y VANDERWART EN POBLACION HISPANOHABLANTE: CRITERIOS PARA LA DENOMINACION, CONCORDANCIA DE LA IMAGEN, FAMILIARIDAD Y COMPLEJIDAD VISUAL. Revista Mexicana de Psicologia, Vol. 13, pp. 5-19.

Banich, M.T. (1997). NEUROPSYCHOLOGY. ED Houghton Mifflin Company, Boston, New York.

Barbarotto, R., Castignoli, G., Pasetti, C., Laiacona, M. (2001). GLOBAL COGNITIVE DECLINE IN SCHIZOPHRENIA WITH REMISSION OF SYMPTOMS?. Brain Cognition, 46(1-2): 29-34.

Binks, S. and Gold, J. (1998). DIFFERENTIAL COGNITIVE DEFICITS IN THE NEUROPSYCHOLOGY OF SCHIZOPHRENIA. The Clinical Neuropsychologist, vol 12, No. 1: 8-20.

Blackwood, D., Glabue, M., Dunan, J., O´Carroll, R., Muir, W. And Ebmeier, K. (1999). ALTERED CEREBRAL PERFUSION MEASURE BY SPECT IN RELATIVES OF PATINES UIT SCHIZOPHRENIA: CORRELATIONS UIT MEMORY AND P300. The British Journal of Psychiatry, vol 175: 357-366.

Bleuler, E. (1993). DEMENCIA PRECOZ. ED. LUMEN, Buenos Aires, Argentina.

Bobes, M.A, Xiao, L.Z, Ibañez, S, Yi, H, Valdes-Sosa, M. (1996). SEMANTIC MATCHING OF PICTURES IN SCHIZOPHRENIA: A CROSS-CULTURAL EPR STUDY. Society of Biological Psychiatry. Vol. 40. pp. 189-202.

Brailowsky, S. (1995). LAS SUSTANCIAS DE LOS SUEÑOS. NEUROPSICOFARMACOLOGIA. Colección la Ciencia desde México,, Ed. FCE, México, D.F.

Brandeis D. and Legmann D. (1996). EVENT-RELATED-POTENTIALS OF THE BRAIN AND COGNITIVE PROCESSES: APPROACHES AND APPLICATIONS. Neuropsychologia, Vol. 24 No. 1, pp. 151-168.

Brandeis, D, Legmann D, Michael, CH. M, Mignore, W. (1995). MAPPING EVENT-RELATED BRAIN POTENTIAL MICROSTATES TO SENTENCE ENDINGS. Brain Topography, Vol. 8, No. 2, pp. 145-159.

Brazo, P., Marie, R., Halbeck, I., Benali, K., Segard, L., Delamilleure, P., Langlois-Thery, S., Van Der, A., Thibaut, F., Petit, M. and Dollfus, S. (2002). COGNITIVE PATTERNS IN SUBTYPES OF SCHIZOPHRENIA. Eur Psychiatry, 17: 155-62.

Brown, K., Gordon, E., Williams, L., Bahramali H., Harris, A., Gray, J., Gonsalvez, C. and Meares, R. (2000). MISATTRIBUTION OF SENSORY INPUT REFLECTED IN DYSFUNCTIONAL TARGET: NON-TARGET ERP´s IN SCHIZOPHRENIA. Psychological Medicine, vol 30(6): 1443-1449.

Bruder Gerard Phd; Kayser Jürgen, Phd; Craig Tenke, PhD; Amador Xavier, PhD; Friedman, BA; Zafar Sharif, MD; Gorman Jack, MD. LEFT TEMPRAL LOBE DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA (1999) ARCH GEN PSYCHIATRY/Vol 56.

Bryson, G., Whelahan, H. and Bell, M. (2001). MEMORY AND EXECUTIVE FUNCTION IMPAIRMENTS IN DEFICIT SYNDROME SCHIZOPHRENIA. Psychiatry Research, 102: 29-37.

Calev, Avraham; Korin, Yaacov; Kugelmass, Sol; and Lerer, Bernard. PERFORMANCE OF CHRONIC SCHIZOPHRENICS ON MATCHED WORD AND DESIGN RECALL TASK. Biol. Psychiatry. 1997:22:699-709.

Castillo Parra, G. (2001). EVALUACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA DEL PROCESAMIENTO SEMANTICO DE PALABRAS Y DIBUJOS: ¿EXISTEN CAMBIOS ASOCIADOS A LA EDAD?. Tesis. Universidad Nacional Autónoma de México.

Castilla del Pino, C. y Ruiz-Vargas, J.M. (1998). ASPECTOS COGNITIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA. Editorial Trotta, Madrid, España.

Cetkovich-Bakmas, M., Romero, E. y Vázquez, G. (2001). DIFUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA PREFRONTAL EN UNA MUESTRA DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS Y BIPOLARES: UN ESTUDIO COMPARATIVO. ALCMEON, Año XII, vol 10, No 2.

Chayo-Dichy, R., Meneses, E., Ostrosky-Solís, F. y Harmony, T. (1990). LOS POTENCIALES RELACIONADOS CON EVENTOS: CNV Y PINV EN SUJETOS NORMALES Y DISLÉXICOS. Salud Mental, 13(1): 19-25.

Chwilla, D.J.; Brown, C.M. and Hagoort, P. THE N400 AS A FUNCTION OF THE LEVEL OF PROCESSING. Psychophysiology, 32 (1995), 274-285.

Cirillo, MA. and Seidman, LJ. (2003). VERBAL DECLARATIVE MEMORY DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA: FROM CLINICAL ASSESSMENT TO GENETICS AND BRAIN MECHANISMS. Neuropsychology Review, 13(2): 43-77.

Cobrun, K., Shillcut, S., Tucker, K., et al (2000). P300 DELAY AND ATTENUATION IN SCHIZOPHRENIA: REVERSAL BY NEUROLEPTIC MEDICATION. Biol Psychiatry, 44:466-474.

Condray, R., Steinhauer, S., Cohen, J., Van Kammen, D. and Kasperek, A. (1999). MODULATION OF LANGUAJE PROCESSING IN SCHIZOPHRENIA: EFFECTS OF CONTEX AND HALOPERIDOL ON THE EVEN-RELATED POTENTIAL. Society of Biological Psychiatry, 45: 1336-1355.

Cornblatt, Barbara A. and Erlenmeyer-Kimling, L. GLOBAL ATTENTIONAL DEVIANCE AS A MARKER OF RISK FOR SCHIZOPHRENIA: SPECIFICITY AND PREDICTIVE VALIDITY.Journal of Abnormal Psychology. 1995, Vol. 94, No. 4, 470-486.

Christensen, A. L. and Uzzell, B.P. (2000). INTERNATIONAL HANDBOOK OF NEUROPSYCHOLOGICAL REHABILITATION. Kluwer Academic/Plenum Publisher. New York.

Cuesta, J.M, Peralta, V. (1995). COGNITIVE DISORDERS IN THE POSITIVE, NEGATIVE, AND DISORGANITATION SYNDROMES OF SCHIZOPHRENIA. Psychiatry Research. Vol. 58, pp. 227-235.

De Vega, M. (1989). INTRODUCCIÓN A LA PSICOLOGÍA COGNITIVA. Ed. Alianza, Madrid, España.

Doyle, M.C.; Rugg, M.D. and Wells, T. (1996). A COMPARISON OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF FORMAL AND REPETITION PRIMING. Psychophysiology, Vol. 33, , pp. 132-147.

Elvevag, B., Fisher, J., Gurd, J. and Goldberg, T. (2002). SEMANTIC CLUSTERING IN VERBAL FLUENCY: SCHIZOPHRENIC PATIENTS VERSUS CONTROL PARTICIPANTS. Psychological Medicine, vol 32(5): 909-917.

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

Fadel D. y Zieher L. M. (2001). FISIOPATOLOGIA DE LA ESQUIZOFRENIA. Mesa Redonda 7º Congreso Internacional de Psiquiatría. Alcmeòn Revista Argentina de Clìnica Neuropsiquiátrica.

Fallgatter, A. (2001). ELECTROPHYSIOLOGY OF THE PREFRONTAL CORTES IN CONTROLS AND SCHIZOPHRENIC PATIENTS: A REVIEW. J Neural Transm, 108: 679-694.

Flod T., Meisenzahl, E., Gallinat, J., Hegerl, U. and Möller, H. (1998). MARKERS FROM EVENT-RELATED POTENTIAL SUBCOMPONENTS AND REACTION TIME FOR INFORMATION PROCESSING DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, vol 248: 307-313.

Ford, J., Mathalon, D., Whitfield, S., Fausman, W. and Roth, W. (2002). REDUCED COMMUNICATION BETWEEN FRONTAL AND TEMPORAL LOBES DURING TALKING IN SCHIZOPHRENIA. Society of Biological Psychiatry, 51: 485-492.

Foster Green, M. PhD. (1996). WHAT ARE THE FUNTIONAL CONSEQUENCES OF NEUROCOGNITIVE DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA?. American Journal of Psychiatry, Vol. 153, No. 3, March. Pp. 321-330.

Foster Green M. and Nuechterlein K. H., (1999). SHOULD SCHIZOPHRENIA BE TREATED AS A NEUROCOGNITIVE DISORDER? Schizophrenia Bulletin 25(2): 309-318.

Galderisi, S., Maj, M., Mucci, A., Battista, G., Invernizzi, G., Rossi, A., Vita, A., Dell Osso, L., Daneluzzo, E. and Pini, S. (2002). HISTORICAL, PSYCHOPATHOLOGICAL, NEUROLOGICAL, AND NEUROPSYCHOLOGICAL ASPECTS OF DEFICIT SCHIZOPHRENIA: A MULTICENTER STUDY. Am J Psychiatry 159: 6: 938-990.

Gallinat, J., Riedel, M., Juckel, G., Sokullu, S., Flod, T., Moukhtieva, R., Mavrogiorgou, P., Nissle, S., Müller, N., Danker, H. and Hegerl, U. P300 AND SYMPTOM IMPROVEMENT IN SCHIZOPHRENIA. Psychopharmacology, 158: 55-65.

Garnica Portillo, R. (1995). ESQUIZOFRENIA: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN LA PRACTICA MEDICA. Clínica Médica Psicofarma. México, pp. 21-33.

Goldberg, E. AKINESIA, TARDIVE DYSMENTIA, AND FRONTAL LOBE DISORDER IN SCHIZOPHRENIA. Schizophrenia Bulletin, 1995, Vol. 11, No. 2, pp. 255-263.

Goldberg T.E., Ph D., Bigelow L.B. M.D., Weinberger D.R. M.D., Daniel D.,G., M.D., and Kleinman J.E. M.D., Ph. D. COGNITIVE AND BEHAVIORAL EFFECTS OF THE COADMINISTRATION OF DEXTROAMPHETAMINE AND HALOPERIDOL IN SCHIZOPHRENIA. (1999) Am J Psychiatry 148:1.

Goldman, R.G.; Alexander, G.E.; Zemishlany, Z.; Mukherjee, S.; Sackeim, H. and Prohovnik, Y. (1996). ACUTE EFFECTS HALOPERIDOL ON CEREBRAL CORTEX BLOOD FLOW IN NORMAL AND SCHIZOPHRENIC SUBJECTS. Biol. Psychiatry, 40:604-608.

Goldstein, G. and Halperin, K.M. NEUROPSYCHOLOGICAL DIFFERENCES AMONG SUBTYPES OF SCHIZOPHRENIA. Journal of Abnormal Psychology, 1996, Vol. 86, No. 1, 34-40.

Grant, I. and Adams, K.M. (1995). NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS. R.D. Press, New York.

Green, M. and Walker, E. NEUROPSYCHOLOGICAL PERFORMANCE AND POSITIVE AND NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA. Journal of abnormal Psychology, 1995, Vol. 94, No. 4, 460-469.

Groth-Marnat, G. (2000). NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT IN CLINICAL PRACTICE. ED. John Wiley & Sons, Inc. New York.

Guillem, F., Bicu, M., Hooper, R., Bloom, D., Wolf, M., Messier, J., Desautels, R. and Debruille, J. (2001). MEMORY IMPAIRMENT IN SCHIZOPHRENIA: A STUDY USING EVENT-RELATED POTENTIALS IN IMPLICIT AND EXPLICIT TASK. Psychiatry Research, 104: 157-173.

Guillem F, Nakaoua B, Rougier A, and Claverie B. (1995). INTRACRANIAL TOPOGRAPHY OF EVENT RELATED POTENTIAL (N400/P300) ELICITED DURING A CONTINUOS RECOGNITION MEMORY TASK. Psychophisiology, Vol. 32: 382-392.

Hair, J., Anderson, R., Tatham, R. y Black, W. (1999). ANALISIS MULTIVARIANTE. México: Prentice Hall.

Hambrecht, M., Lammertink, M., Klosterkotter, J., Matuchek, E. and Pukrop, R. (2002). SUBJECTIVE AND OBJECTIVE NEUROPSYCHOLOGICAL

ABNORMALITIES IN A PSYCHOSIS PRODROME CLINIC. British Journal of Psychiatry, 181: 43: 30-37.

Heidrich, A. and Strik, W. (1997). AUDITORY P300 TOPOGRAPHY AND NEUROPSICHOLOGICAL TEST PERFORMANCE: EVIDENCE FOR LEFT HEMISFERIC DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA. Society of Biological Psychiatry, 41: 327-335.

Herrera MA, González G, Ortega-Soto HA. Manual para la calificación de la Escala para Síndromes Positivo y Negativo (PANSS). División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría. 1990.

Hill, S., Rangland, J., Gur, R. and Gur, R. (2002). NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILES DELINEATE DISTINCT PROFILES OF SCHIZOPHRENIA, AN INTERACTION BETWEEN MEMORY AND EXECUTIVE FUNCTION, AND UNEVEN DISTRIBUTION OF CLINICAL SUBTYPES. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, vol 24, No 6: 765-780.

Himelhoch, S., Taylor, S.F., Goldman, R.S. and Tandon, R. FRONTAL LOBE TASKS, ANTIPSYCHOTIC MEDICATION, AND SCHIZOPHRENIA SYNDROMES. Biol. Psychiatry 1996:39:227-229.

Hirayasu Y., Asato N., Ohta H., Hokama H., Arakaki H. and Ogura C. (1998). ABNORMALITIES OF AUDITORY EVENT-RELATED POTENTIALS IN SCHIZOPHRENIA PRIOR TO TREATMENT. Society of Biological Psychiatry. p.p. 244-251.

Hoff, A. and Kremen, W. (2003). NEUROPSYCHOLOGY IN SCHIZOPHRENIA: AN UPDATE. Current Opinion in Psychiatry, 16: 149-155.

Iwanami, A., Kato, N., Kasai, K., et al. (2002). P300 AMPLITUDE OVER TEMPORAL REGIONS IN SCHIZOPHRENIA. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 252: 1-7.

Jiménez, F., Moyano, E., Pérez, B., y Palomo, A.L. (2002). DIMENSIONES DE LA ESQUIZOFRENIA. Psiq Biol., 9(4):164-74.

Kapur S. MD, Remignton MD. PhD. (1996). SEROTONIN-DOPAMINE INTERACTION AND ITS REVELANCE TO SCHIZOPHRENIA. American Journal of Psychiatry, Vol. 153, No. 4, April. pp. 466-476.

Kendler, K.S., M.D.; MacLean, C.J., Ph.D.; O'Neill, F.A., M.D.; Burke, J., M.B.; Murphy, B., M.B.; Duke, F., M.B.; Shinkwin, R., M.B.; Easter, S.M., M.S.; Webb, B.T., B.S.; Zhang, J., M.S.; Walsh, D., M.B., F.R.C.P.I. and Straub, R.E., Ph.D. SCHIZOPHRENIA VULNERABILITY LOCUS. Am. J. Psychiatry, 153:12. December, 1996, pp. 1534-1540.

Kischka U, Kammer TH, Maier M, Weisbord M, Thimm M, Spitzer M. (1996). DOPAMINERGIC MODULATION OF SEMANTIC NETWORK ACTIVATION. Nuropsychology, Vol. 34, No. 11, pp. 1107-1113.

Kohler, Ch., Gur, R., Swanson, Ch., Petty, R. and Gur, R. (1998). DEPRESSION IN SCHIZOPHRENIA: I. ASSOCIATION WITH NEUROPSYCHOLOGICAL DEFICITS. Society of Biological Psychiatry, 43: 165-172.

Kremen, W., Seidman, L., Faraone, S. and Tsuang, M. (2003). IS THERE DISPROPORTIONATE IMPAIRMENT IN SEMANTIC OR PHONEMIC FLUENCY IN SCHIZOPHRENIA?. Journal of the International Neuropsychological Society, 9: 79-88.

Kurtz Matthew M., Moberg Paul J., Gur Ruben C. y Gur E. Raquel. APPROACHES TO COGNITIVE REMEDIATION OF NEUROPSYCHOLOGICAL DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA: A REVIEW AND META-ANALYSIS. (2001) Neuropsychology Review Vol. 11 No. 4, December 2001.

Kutas, M., and Hillyard, S.A. (1980). READING SENSELESS SENTENCE BRAIN POTENTIALS REFLECT SEMANTIC INCONGRUITY ASSOCIATION. Nature, 30, 161-163.

Kutas, M., and Hillyard, S.A. BRAIN POTENTIALS DURING READING REFLEC WORD EXPECTANCY AND SEMANTIC ASSOCIATION. Nature, Vol. 307, 12, January, 1984.

Laws Keith R., McKenna Peter J. and Kondel K. Tjinder. (1998). ON THE DISTINCTION BETWEEN ACCESS AND STORE DISORDERS IN SCHIZOPHRENIA: A QUESTION OF DEFICIT SEVERITY. Neuropsycologia Vol. 36.

Lawrie, S., Buechel, Ch., Whaley, H., Frith, Ch., Friston, K. and Johnstone, E. (2002). REDUCE FRONTOTEMPORAL FUNCTIONAL CONNECTIVITY IN SCHIZOPHRENIA ASSOCIATED WITH AUDITORY HALLUCINATIONS. Society of Biological Psychiatry, 51: 1008-1011.

Levitt, J.J. M.D.; O'Donnell, B.F. Ph.D.; McCarley, R.W. M.D.; Nestor, P.G. Ph.D. and Shenton, M.E. M.D. CORRELATIONS OF PREMORBID ADJUSTEMENT IN SCHIZOPHRENIA WITH AUDITORY EVENTED-RELATES POTENTIAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL ABNORMALITIES. Am. J. Psychiatry, 153:10, October 1996.

Lezak, M.D. (1995). NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT. Third Edition, Oxford University Press, New York.

Lichtermann, D., Karbe, E. and Maier, W. (2000). THE GENETIC EPIDEMIOLOGY OF SCHIZOPHRENIA AND OF SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDER. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 250: 304-310.

Lowe C. and Patrick R. (1998). TEST/RE-TEST RELIABILITY FO THE CANTAB AND ISOPCD NEUROPSYCHOLOGICAL BATTERIES: THEORETICAL AND PRACTICAL ISSUES. Age and Cognitive Performance Research Center, University and Cognitive Performance Research Center. University of Manchester.

Martinez Villar, C. y Rojas García, B. (1998). TÉCNICAS. ELECTROENCEFALOGRAFÍA. Ediciones Comunicaciones Científicas Mexicanas.

Mathalon, D., Fautsman, W. and Ford, J. (2002). N400 AND AUTOMATIC SEMANTIC PROCESSING ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. Arch Gen Psychiatry, 59: 641-648.

Matsuokal, H., Matsumoto, K., Yamazaki, H., et al. (1999). LACK OF REPETITION PRIMING EFFECT ON VISUAL EVENT-RELATED POTENTIALS IN SCHIZOPHRENIA. Society of Biological Psychiatry, 46: 137-140.

McKay A.P, McKenna P.J, Beentham P, Mortimer A.M, Holbery A, and Hodges J.R. (1996). SEMANTIC MEMORY IS IMPAIRED IN SCHIZOPHRENIAA. Society of Biological Psychiatry, Vol. 39, pp. 929-937.

Meada, H.; Morita, K.; Kawamura, N. and Nakazawa, Y. AMPLITUD AND AREA OF THE AUDITORY P300 RECORDED WITH EYES OPEN REFLECT REMISSION OF SCHIZOPHRENIA. Biol. Psychiatry, 1996, 39:743-746.

Meyer-Linderberg, A., Miletch, R., Khon, P., Esposito, G., Carson, R., Quarantelli, M., Weinberger, D. and Faith, K. (2002). REDUCED PREFRONTAL ACTIVITY PREDICTS EXAGGERATED STRIATAL DOPAMINERGIC FUNCTIÓN IN SCHIZOPHRENIA. Nature Neuroscience, vol 5, No 3: 267-271.

Molina R., V. MD. Ph.D.; Montz A., R., MD, Ph.D.; Perez C., J. J., MD, Ph.D.; Capdevila G., E., MD.; Carreras D., J. L., MD, Ph.D. and Rubia V., F.J., M.D., Ph.D. (1996). SPECT STUDY OF REGIONAL CEREBRAL PERFUSION IN NEUROLEPTIC-RESISTANT SCHIZOPHRENIC PATIENTS WHO RESPONDED OR DID NOT RESPOND TO CLOZAPINE. Am J of Psychiatry, 153:10, October, pp. 1343-1346.

Moore, A.M. (1998). INTRODUCTION TO COGNITIVE REHABILITATION. Theory and Practice. The Guilford Press. New York.

Nestor, P., Kimble, M., O´Donell, B., Smith, L., Niznikiewicz, M., Shenton, M. and McCarley, R. (1997). ABERRANT SEMANTIC ACTIVATION IN SCHIZOPHRENIA: A NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY. The American Journal of Psychiatry, 154(5): 640-646.

Niznikiewicz, M., Kubicki, M. and Shenton, M. (2003). RECENT STRUCTURAL AND FUNCTIONAL IMAGING FINDINGS IN SCHIZOPHRENIA. Curren Opinion in Psychiatry, 16: 123-147.

O´Carroll, R. (2000). COGNITIVE IMPAIRMENT IN SCHIZOPHRENIA. Advances in Psychiatric Treatment, vol 6: 161-168.

O´Leary, D., Flaum, M., Kesler, M., Flashman, L., Arndt, S. and Andreasen, N. (2000). COGNITIVE CORRELATES OF THE NEGATIVE, DISORGANIZED, AND PSYCHOTIC SYMPTOM DIMENSION OF SCHIZOPHRENIA. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 12: 1: 4-15.

Organización Mundial de la Salud (1994). CIE-10. TRASTORNOS MENTALES Y DEL COMPORTAMIENTO. Meditor.

Ostrosky-Solis, F., Ardila, A. y Rosselli, M. (1999) NEUROPSI: A BRIEF NEUROPSYCHOLOGICAL TEST BATTERY IN SPANISH WITH NORMAS BY AGE AND EDUCATIONAL LEVEL. Journal of International Neuropsychological Society.

Ostrosky-Solis, F., Castañeda, M., Perez, M., Castillo, G. and Bobes, A. COGNITIVE BRAIN ACTIVITY IN ALZHEIMER'S DISEASE: ELECTROPHYSIOLOGICAL RESPONSE DURING PICTURE SEMANTIC CATEGORIZATION. Journal od the International Neuropsychologial Society (1993), 4, 415-425.

Ostrosky-Solís F, y Chayo-Dichy R. (1995). POTENCIALES TARDIOS Y FUNCIONES COGNOSCITIVAS.

Ostrosky-Solís, F., Rodríguez, Y., Chayo, R., García de la Cadena, C., Jaime, R., Valdéz, A., Guevara, M.A., Llamosas, C. (1995). MARCADORES MNESICOS DEL ENVEJECIMIENTO NORMAL Y PATOLÓGICO. Revista Pensamiento Y Lenguaje, 1(2b): 367-375.

Palmer, B., Heaton, R. and Jeste, D. (1999). EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOMS AND NEUROPSYCHOLOGICAL DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA. Society of Biological Psychiatry, 45: 791-794.

Pantelis, C., Stuart, G., Nelson, H., Robbins, T. and Barnes, T. (2001). SPATIAL WORKING MEMORY DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA: RELATIONSHIP WITH TARDIVE DYSKINESIA AND NEGATIVE SYMPTOMS. Am J Psychiatry, 158 (8): 1276-85.

Parellada, E. y Bernardo, M. (2000). LÓBULO FRONTAL Y ESQUIZOFRENIA. Psiquiatría Biológica, vol 7, No 3: 115-122.

Patterson, T. STUDIES TOWARD THE SUBCORTICAL PATHOGENESIS OF SCHIZOPHRENIA. Schizophrenia Bulletin, Vol. 13, No. 4, 1997, pp. 555-576.

Powchik, P. ; Davidson, M. ; Haroutunian, V.; Gabriel, S. M.; Purohit, D. P.; Perl, D. P.; Harvey, P. D. and Davis, K. L. (1998). POSTMORTEM STUDIES IN SCHIZOPHRENIA. Schizophrenia Bulletin, 24(3): 325-341.

Quintana, J., Wong, T., Ortiz-Portillo, H., Kovalik, E., Davidson, T., Marder, S. and Mazziota, J. (2003). PREFRONTAL-POSTERIOR PARIETAL NETWORK IN SCHIZOPHRENIA: PRIMARY DYSFUNCTIONS AND SECONDARY COMPENSATIONS. Society of Biological Psychiatry, 53: 12-24.

Rigalt, C. (1995). ANALISIS NEUROLINGÜISTICO Y ELECTROFISIOLOGICO DE LA SINTAXIS EN ESPAÑOL. Tesis. México. Universidad Nacional Autonoma de México.

Rishoud R. B. (1998). A REVIEW OF LONGITUDINAL STUDIES OF COGNITIVE FUNCTIONS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS. Institute of Psychology, University of Oslo. Schizophrenia Bulletin, 24(3):425-435. p.p. 425-432.

Roschke, J., Wagner, P., Mann, K., Fell, J., Grozinger, M. and Frank, C. (1996). SINGLE TRIAL ANALYSIS OF EVENT RELATED POTENTIALS: COMPARISON BETWEEN SCHIZOPHRENICS AND DEPRESSIVES. Biol. Psychiatry, 40:844-852.

Rosenzweig, M. R. y Leiman, A. (1992). PSICOLOGIA FISIOLOGICA. Ed. McGraw-Hill.

Ruckin, D., Sutton, S., Mahanfey, D., Glasser, J. (1996). TERMINAL CNV IN ABSENCE OF MOTOR RESPONSE. Electroencephelography and Clinical Neurophysiology, 63: 444-463.

Saffet, A., Süer, C., Oguz, A., Ozesmi, C., Yilmaz, A. and Yabanoglu, I. (2000). THE EFFECT OF OLANZAPINE, A NOVEL ANTIPSYCHOTIC, ON AUDITORY EVENT-RELATED POTENTIALS IN SCHIZOPHRENIA. Bull Clin Psychopharmacol, vol 10, No 1: 1-8.

Salín Pascual R. (1997). BASES BIOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS DE LA NEUROPSIQUIATRIA. Ed. McGraw-Hill Interamericana.

Salisbury, D., Sheanton, M., Nestor, P. and McCarley, R. (2002). SEMANTIC BIAS, HOMOGRAPH COMPREHENSION, AND EVEN-RELATED POTENTIALS IN SCHIZOPHRENIA. Clinical Neurophysiology, 113: 383-395.

Seaton Brent E., Goldstein Gerald and Allen Daniel N. (2001). SOURCES OF HETEROGENEITY IN SCHIZOPHRENIA: THE ROLE OF

NEUROPSYCHOLOGICAL FUNCTIONING. Neuropsychology Review Vol. 11: 45-67.

Shajahan, P., O´Carroll, R., Glabus, M., Ebmeier, K. And Blackwood, D. (1997). CORRELATION OF AUDITORY O´DDBALL P300 WITH VERBAL MEMORY DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA. Psychological Medicine, vol 27(3): 579-586.

Shelley, A.; Grochowski, S.; Liberman, J.A. and Javitt, D.C. PREMATURE DISINHIBITION OF P3 GENERATION IN SCHIZOPHRENIA. Biol. Psychiatry, 1996: 39: 714-719.

Shura Y, Koga Y, Fujita K, Takeuchi H, Mochida M, Takemasa K. (1996). AN EVENTED-RELATED POTENTIAL STUDY ON THE IMPAIRMENT OF AUTOMATIC PROCESSING OF AUDITORY INPUT IN SCHIZOPHRENIA. Brain Topography, Vol. 8, No.3, pp. 285-290.

Shutara, Y.; Koga, Y.; Fujita, K.; Takeuchi, H.; Mochida, M. and Takesama, K. AN EVENT-RELATED POTENTIAL STUDY ON THE IMPAIRMENT OF AUTOMATIC PROCESSING OF AUDITORY INPUT IN SCHIZOPHRENIA. Brain Topography, Vol. 8, No. 3, 1996, pp. 285-290.

Smith, M.E. & Halgren, E. (1999). DISSOCIATION OF RECOGNITION MEMORY COMPONENTS FOLLOWING TEMPORAL LOBE LESIONS. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 15, 50-60.

Spitzer, H., Desimone, R. & Moran, J. (1998). INCRESED ATTENTION ENHANCES BOTH BEHAVIORAL AND NEURONAL PERFORMANCE. Science, 240, 338-340.

Secretaria de Salubridad y Asistenci (SSA), Programa Nacional de Esquizofrenia, 2003.

Stahl, S.M. (1999). PSICOFARMACOLOGIA DE LOS ANTIPSICOTICOS. AstraZeneca.

Stefánsson, S.B. and Jónsdóttir, T.J. AUDITORY EVENT-RELATED POTENTIALS, AUDITORY DIGIT SPAN, AND CLINICAL SYMPTOMS IN CHRONIC SCHIZOPHRENIC MEN ON NEUROLEPTIC MEDICATION. Biol. Psychiatry, 1996, 40:19-27.

Strik, W., Fallgatter, A., Heidrich, A., Kulke, H. and Muller, T. (2001). AUDITORY P300 FEATURES IN LEONHARD´S CLASSIFICATION. ALCMEON, año XII, vol 10, No 2: 61-76.

Surgudladze, S. and Anthony, D. (1998). COGNITIVE NEUROPSYCHIATRY AND SCHIZOPHRENIA. Current Opinion in Psychiatry, vol 11(1): 39-44.

Tollefson G.D. M.D., Ph.D., Beasly C.M Jr. M.D., Tran P.V. M.D., Street Jamie S. M.D., Krueger J.A. M.B.A., Tamura R.N., Graffeo K.A., Pharm D. Thieme, Martha E. B.B. OLANZAPINA VERSUS HALOPERIDOL EN EL TRATAMIENTO DE ESQUIZOFRENIA Y DE LOS TRASTORNOS ESQUIZOAFECTIVO Y ESQUIZOFRENIFORME: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE COLABORACION INTERNACIONAL. (1997) Am J Psychiatry 154;4 April 1997.

Tran P.V., MD, Hamilton S.H. MS., Kuntz A.J. BS, RPH, Potvin J.H. PhD; Andersen S.W., MS., Beasley Ch. Jr., MD y Tollefson G.D. MD, PhD. ESTUDIO COMPARATIVO DOBLE CIEGO DE OLANZAPINA VS. RISPERIDONA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA Y

OTROS TRANSTORNOS PSICOTICOS. Journal of Clinical Psychopharmacology 1997 17(5), 407-418.

Turetsky, B., Moberg, P., Harper, L., Moelter, S., Agrin, R., Gur, R. and Gur, R. (2002). MEMORY-DELINEATED SUBTYPES OF SCHIZOPHRENIA: RELATIONSHIP TO CLINICAL, NEUROANATOMICAL, AND NEUROPHYSIOLOGICAL MEASURES. Neuropsychology, vol 16, No 4, 481-490.

Turetsky, B.I., Colbath, E.A. and Gur, R.E. P300 SUBCOMPONENT ABNORMALITIES IN SCHIZOPHRENIA: I. PHYSIOLOGICAL EVIDENCE FOR GENDER AND SUBTYPE SPECIFIC DIFFERENCES IN REGIONAL PATHOLOGY. Biol. Psychiatry, 1998, 43:84-96.

Umbricht, D., Javitt, D., Novak, G., et al. (2000). EFFECTS OF CLOZAPINE ON AUDITORY EVENT-RELATED POTENTIALS IN SCHIZOPHRENIA. Biol Psychiatry, 44:716-725.

Veuillet, E., Georgieff, N., Philibert, B., Dalery, J., Marie-Cardine, M. and Collet, L. (2001). ABNORMAL PERIPHERAL AUDITORY ASYMETRY IN SCHIZOPHRENIA.J Neurol Neurosurg Psychiatry, 70: 88-94.

Volk, D. and Lewis, D. (2003). EFFECTS OF MEDIODORSAL RHALAMUS LESION ON PREFRONTAL INHIBITORY CIRCUITRY: IMPLICATIONS FOR SCHIZOPHRENIA. Society of Biological Psychiatry, 53: 385-389.

Weinberger, Daniel R. MD. IMPLICATIONS OF NORMAL BRAIN DEVELOPMENT FOR THE PATHOGENESIS OF SCHIZOPHRENIA. Arch. Gen. Psychiatry. 1997, Vol. 44, July, pp. 660-669.

Weinberger, D.R., MD; Fait B., K., MD; Zec, R.F., Ph.D. PHYSIOLOGIC DYSFUNCTION OF DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX IN SCHIZOPHRENIA. I. Regional Cerebral Blood Flow Evidence. Arch Gen Psychiatry 1996, Vol. 43, Feb, pp. 114-125.

Weisbrod, M., Winker, S., Maier, S., Hill, H., Thomas C. and Spitzer, M. LEFT LATERALIZED P300 AMPLITUDE DEFICIT IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS DEPENDS ON PITCH DISPARITY. Biol. Psychiatry 1997: 41:541-549.

Wexler Bruce E., MD, Stevens Alexander A., PhD; Bowers Alexandra A.; Sernyak Michael J., MD., Goldman-Rakic Patricia S., PhD. (1998). WORD AND TONE WORKING MEMORY DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA. ARCH GEN PSYCHIATRY, vol. 55: 1093-1096.

Williams, L., Gordon, E., Wrigt, J. and Bahramali, H. (2000). LATE COMPONENT ERPs ARE ASOCIATED WITH THREE SYNDROMES IN SCHIZOPHRENIA. Intern J Neuroscience, vol. 105: 37-52.

Woods, B.T.; Yurgelum-Todd, D.; Goldstein, J.M. ; Seidman, L.J. and Tsuang, M.T. MRI BRAIN ABNORMALITIES IN CHRONIC SCHIZOPHRENIA: ONE PROCESS OR MORE?. Biol. Psychiatry, 1996, 40:585-596.

Wright, P., M.R.C.Psych., M.D.; Donaldson, P.T., Ph.D.; Underhill, J.A., M.A.; Choundhuri, K., B.Sc.; Doherty, D.G., Ph.D. and Murray, R.M., D.Sc., F.R.C.Psych. GENETIC ASSOCIATION OF THE HLA DRB1 GEN LOCUS ON CHROMOSOME 6p21.3WITH SCHIZOPHRENIA. Am. J. Psychiatry 153:12. December, 1996.

Zakzanis, K. and Heinrichs, R. (1999). SCHIZOPHRENIA AND FRONTAL BRAIN: A QUANTITATIVE REVIEW. Journal of the International Neuropsychological Society, 5: 556-566.
Zinser, O. (1992). Psicología Experimental. México: McGraw-Hill.