UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

" Efecto de antipsicóticos típicos y atípicos sobre las funciones cognoscitivas y el nivel de cortisol en pacientes esquizofrénicos paranoides "

Tesis
que para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)

Presenta
Martha Elizabeth Rojas Zavala

Comité tutorial

Mtro. Sergio Meneses Ortega (Director)
Dr. Luis Cerdan Sánchez
Dra. Virginia Medina Hernández
Dra. Julieta Ramos Loyo

Guadalajara, Jalisco Octubre de 2015

AGRADECIMIENTOS

Al Mtro. Sergio por haberme dado la oportunidad de trabajar en su laboratorio y haberme permitido desarrollar este tema como tesis. Por ser parte fundamental y guía en mi formación profesional, por su paciencia y por compartir sus conocimientos conmigo.

A todos los miembros de mi comité tutorial por haberme apoyado y guiado en mi tesis, así como por sus comentarios y su paciencia en todo momento.

A Claudia Vega por haberme apoyado en su laboratorio con el análisis de cortisol. A Eli, a Leonor y a la Dra. Medina por haberme apoyado a trabajar en los hospitales así como haberme ayudado con la muestra de pacientes.

A mis compañeras de laboratorio por haber compartido tantos momentos y por su paciencia y amistad. A Cristy quien pacientemente me ayudó en muchas ocasiones, resolviendo dudas y auxiliándome con la estadística. A mis compañeros de generación por haber sido parte de esta gran etapa de mi vida y por su amistad.

A mi familia por todo su apoyo emocional y económico, así como por su comprensión en todo momento durante mi maestría y mientras desarrollaba esta tesis. A mis padres por apoyarme siempre. A mi hermana Aimeé quien fue parte fundamental emocionalmente para mi durante la maestría, quien me ayudó a estudiar, me apoyó siempre y además conoce mi tesis de pies a cabeza.

A Mike por apoyarme en los últimos momentos del desarrollo de mi tesis.

Y a todos los sujetos que amablemente me apoyaron con su colaboración siendo parte de la muestra de mi tesis.

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno psicótico que afecta la actividad global de los pacientes. Se acompaña de diversos síntomas psiquiátricos y un marcado deterioro cognoscitivo. Por su condición, los pacientes esquizofrénicos muestran mayor vulnerabilidad ante los eventos estresantes. El incremento en los niveles de estrés se asocia con una mayor secreción de cortisol, la cual puede activar procesos apoptóticos en el sistema nervioso central e impactar en forma negativa en su desempeño cognitivo.

Para el tratamiento de los síntomas psicóticos se han empleado diversos tipos de fármacos, que pueden dividirse en dos categorías: típicos y atípicos. Estos dos tipos de fármacos difieren en su estructura química, en su mecanismo de acción y en su efecto sobre los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, no se ha determinado aún la relación entre el efecto de estos dos tipos de antipsicóticos sobre la secreción de cortisol y su posible influencia en el deterioro cognitivo que presentan los pacientes esquizofrénicos.

De modo que el objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de cortisol y el desempeño en tareas que evalúan procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas, en una muestra de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos o atípicos, y compararlos con los obtenidos en un grupo control de sujetos sanos.

Material y métodos. Evaluamos a dos grupos de 15 pacientes esquizofrénicos paranoides (diagnosticados bajo los criterios del CIE-10). Uno de los grupos recibió tratamiento con antipsicóticos típicos y el otro con atípicos. Como control, evaluamos a un grupo de 15 personas sanas. Para la evaluación cognitiva aplicamos la prueba de ejecución continua (CPTxx), una tarea de atención visuoespacial, la prueba Stroop, la tarea de reconocimiento de Sternberg, una prueba de memoria visuoespacial y la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin. Para evaluar los niveles de cortisol se obtuvieron muestras de saliva y se utilizó un método inmunológico y espectrofotométrico para su cuantificación.

Resultados. El grupo control mostró una mejor ejecución en las tareas cognitivas y niveles más bajos de cortisol, respecto a los registrados en los pacientes esquizofrénicos. Los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos mostraron un mejor desempeño en la ejecución de las pruebas cognitivas, respecto a aquellos tratados con fármacos típicos, sin embargo, sus niveles de cortisol fueron mayores. En los pacientes tratados con antipsicóticos típicos solamente se obtuvieron correlaciones significativas entre los niveles de cortisol y el tiempo de reacción registrado en la tarea de memoria visuoespacial. En cambio, en los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos no se obtuvieron correlaciones significativas entre los niveles de cortisol y la ejecución de las tareas.

Conclusiones. Nuestros resultados confirman estudios previos que muestran un deterioro en el funcionamiento cognitivo en pacientes esquizofrénicos. En virtud de que los pacientes evaluados en este estudio estaban bajo tratamiento farmacológico, podemos proponer que el tratamiento no revierte los déficits cognitivos, sin embargo, el hecho de que los pacientes tratados con fármacos atípicos presentaran un menor deterioro podría sugerir que el bloqueo tanto de receptores dopaminérgicos como serotonérgicos podría atenuar en mayor medida los déficits cognitivos, en contraste con los fármacos típicos que solamente bloquean la acción dopaminérgica, sin embargo, no podemos descartar que otros factores pudieran también estar interviniendo como por ejemplo, la cronicidad de la sintomatología psiquiátrica, la adherencia al tratamiento, la edad de inicio de los síntomas o la duración de la enfermedad. Contrario a lo esperado, los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos mostraron mayores niveles de cortisol, sin embargo, la falta de correlaciones significativas entre la ejecución de las tareas y los niveles de cortisol obtenidos al momento de la evaluación sugiere que los niveles presentes de cortisol no son indicativos del deterioro crónico que pudiera manifestarse durante el curso de la enfermedad.

ÍNDICE

1. Introducción 1
2. Marco teórico 2
   2.1 Definición de esquizofrenia 2
   2.2 Epidemiología 2
      2.2.1 Prevalencia e incidencia 2
      2.2.2 Diferencias de género 3
      2.2.3 Pronóstico 3
   2.3 Sintomatología 4
      2.3.1 Síntomas positivos 4
      2.3.2 Síntomas negativos 4
   2.4 Tipos de esquizofrenia 5
      2.4.1 Clasificación según los síntomas 5
      2.4.2 Clasificación según el curso de la enfermedad 7
      2.4.3 Clasificación según la respuesta a antipsicóticos 9
   2.5 Etiología 9
      2.5.1 Factores genéticos 10
      2.5.2 Factores ambientales 13
   2.6 Fisiopatología 14
      2.6.1 Alteraciones neuroanatómicas 14
      2.6.2 Alteraciones neuroquímicas 16
         2.6.2.1 Sistema glutamatérgico 17
         2.6.2.2 Sistema dopaminérgico 18
         2.6.2.3 Sistema serotonérgico 22
      2.6.3 Alteraciones neuroendocrinas 26
      2.6.4 Alteraciones cognoscitivas 29
         2.6.4.1 Alteraciones de la atención 29
         2.6.4.2 Alteraciones de la memoria 33
         2.6.4.3 Alteraciones de las funciones ejecutivas 36
   2.7 Diagnóstico 38
   2.8 Tratamiento farmacológico 39

2.8.1 Antipsicóticos típicos. Primera generación 44
2.8.2 Antipsicóticos atípicos. Segunda generación 46
2.8.3 Tratamiento con antioxidantes 48
2.9 Efecto de los antipsicóticos sobre las funciones cognoscitivas 48
2.9.1 Antipsicóticos típicos 48
2.9.2 Antipsicóticos atípicos 48
2.10 Efecto de los antipsicóticos sobre el sistema neuroendocrino 50
3. Planteamiento del problema 52
4. Objetivos 54
5. Hipótesis 55
6. Método 55
6.1 Sujetos 55
6.2 Criterios de inclusión 56
6.3 Criterios de exclusión 57
6.4 Evaluación cognoscitiva 57
6.5 Determinación de los niveles de cortisol en saliva 64
6.6 Procedimiento 66
7. Análisis de datos 68
7.1 Variables 68
7.2 Análisis estadístico 69
8. Resultados 70
8.1 Características de la muestra 70
8.2 Análisis de los niveles de cortisol 72
8.3 Evaluación de las funciones cognoscitivas 73
8.3.1 Pruebas de atención 73
8.3.2 Pruebas de memoria 81
8.3.3 Prueba de funciones ejecutivas 86
8.4 Correlaciones de Pearson entre los niveles de cortisol y la ejecución de tareas 87
8.5.1 Correlación entre los niveles de cortisol y las tareas de atención 88

8.5.2 Correlación entre los niveles de cortisol y las tareas de memoria 89
8.5.3 Correlación entre los niveles de cortisol y la tarea de funciones ejecutivas 90
8.5 Correlaciones entre los niveles de cortisol y los puntajes de las escalas clínicas (PANSS y BPRS) 90
8.6 Correlaciones de Pearson entre las escalas clínicas PANSS y BPRS y la ejecución de las tareas 91
8.6.1 Correlación entre las escalas clínicas PANSS y BPRS y las tareas de atención 91
8.6.2 Correlación entre las escalas clínicas PANSS y BPRS y las tareas de memoria 92
8.6.3 Correlación entre las escalas clínicas PANSS y BPRS y la tareas de funciones ejecutivas 93
9. Discusión 95
10. Conclusiones 104
11. Referencias 105
12. Anexos 115

1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psicótico que puede afectar el funcionamiento general del individuo, caracterizándose por un espectro amplio de disfunciones cognoscitivas y emocionales. De acuerdo con la sintomatología, la esquizofrenia puede manifestarse en forma diversa. La clasificación internacional de enfermedades en su decima edición (CIE 10) clasifica la esquizofrenia en 6 diferentes subtipos: paranoide, hebefrénica, catatónica, indiferenciada, residual y simple. Por otro lado, el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su quinta edición (DSM-V), no especifica ningún subtipo de esquizofrenia.

Sobre los aspectos etiológicos se reconoce la presencia de factores genéticos y ambientales. Los primeros incrementan la vulnerabilidad de los sujetos a eventos estresantes de la vida diaria. De esta manera, el estrés puede actuar como un factor desencadenante de la enfermedad. Además, su presencia puede contribuir a exacerbar las alteraciones cognoscitivas que se presentan en la enfermedad, ya que el incremento sostenido en la secreción de cortisol puede activar procesos apoptóticos que conducen a la muerte neuronal, como ha sido reportado en el caso de la apoptosis hipocampal.

El tratamiento de la esquizofrenia, por lo común, comprende el uso de fármacos antipsicóticos, que pueden ser clasificados como de primera o segunda generación. Se ha reportado que el tratamiento farmacológico no sólo promueve la disminución de los síntomas positivos y negativos, sino que además, en algunos casos, produce una mejoría en las funciones cognoscitivas, lo cual se asocia con un mejor funcionamiento general del individuo. Sin embargo, falta por determinar la asociación entre los mecanismos de acción de los diferentes tipos de fármacos antipsicóticos con el cambio observado en diversos procesos cognoscitivos, así como también el efecto diferencial que estos fármacos pudieran producir en los niveles de cortisol secretados y su relación con el grado de deterioro cognoscitivo que presenten los pacientes.

El presente proyecto se enfoca en analizar el efecto que tiene el tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos sobre las funciones cognoscitivas (atención,

memoria y funciones ejecutivas) y sobre los niveles de cortisol, así como en analizar la posible relación que pudiera presentarse entre el grado de ejecución en tareas que evalúan procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas, con los niveles de cortisol detectados en saliva.

2. MARCO TEORICO

2.1 Definición de esquizofrenia

Históricamente la esquizofrenia fue incluida dentro del paradigma de la locura, no obstante, debido a la importancia y a la necesidad de una definición clínica se empezaron a proponer algunos criterios diagnósticos(Rodríguez-Pulido & González de Rivera, 1993). Kraepelin y Bleuler describieron cuatro criterios diagnósticos: asociación, afecto, ambivalencia y autismo, que fueron incorporados en la octava y novena Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-8, CIE-9). Actualmente los manuales diagnósticos (DSM-V, CIE-10) incluyen la definición y los criterios nosológicos para la esquizofrenia (CIE-10, 1992; DSM-V, 2013).

Así, el Manual Diagnostico Estadístico (DSM-V) define a la esquizofrenia como un trastorno psicótico persistente, cuyos signos y síntomas se asocian a la disfunción general del individuo.

Estos signos y síntomas implican alteraciones en los procesos cognoscitivos tales como la percepción, el pensamiento, el lenguaje, la atención, la organización comportamental y/o la afectividad.

2.2 Epidemiología

2.2.1 Prevalencia e incidencia

La prevalencia en adultos está entre el 0.3 y el 0.7%. De manera general se puede establecer en el 1% de la población mundial. La incidencia anual tiene un rango mayor; entre 0.5 y 5% (DSM-V, 2013). Su prevalencia puede ser variable entre los

distintos países del mundo debido en parte a diferencias en la descripción de los síntomas y en la definición de la enfermedad.

Existen factores de riesgo que se relacionan con la incidencia de esquizofrenia, tales como el periodo del año en que el sujeto nace, existe mayor incidencia en sujetos que nacen en invierno comparados a aquellos que nacen en verano. Así mismo, la incidencia de este trastorno es mayor en niños que crecen en ambientes urbanos o en determinadas minorías étnicas (DSM-V, 2013).

2.2.2 Diferencias de género

La esquizofrenia parece mostrar diferencias de género en varios aspectos. En la revisión epidemiológica realizada por Usall (2003) se menciona que el diagnostico de la enfermedad es más temprano en hombres que en mujeres, y éstas presentan un mejor funcionamiento premórbido y, por lo tanto, un pronóstico más favorable. La prevalencia e incidencia es mayor en hombres que en mujeres.

Los hombres muestran mayor gravedad en los síntomas negativos, y las mujeres muestran una respuesta más favorable al tratamiento farmacológico. Esto se ha asociado a diversos factores, como el peso corporal y los niveles plasmáticos de estrógenos, sin embargo, las mujeres presentan efectos extrapiramidales secundarios más frecuentes que los hombres.

Respecto a las diferencias de género en las funciones cognoscitivas, los hombres manifiestan mayor disfunción cognoscitiva en comparación con las mujeres (DSM-V 2013; Usall, 2003).

2.2.3 Pronóstico

Existen factores asociados al mejor pronóstico de la enfermedad, tales como: la edad de inicio (más favorable si la edad de inicio es avanzada), el inicio abrupto de los síntomas (no gradual), la duración breve de los síntomas, la respuesta favorable a los fármacos, y la adherencia terapéutica y farmacológica, así como síntomas residuales mínimos y un buen funcionamiento premórbido del individuo (DSM-V, 2013).

2.3 Sintomatología

2.3.1 Síntomas positivos

Éstos implican una exacerbación de las funciones normales e incluyen:

Distorsiones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), que son creencias erróneas que implican una interpretación inadecuada de percepciones o experiencias. Tienen contenido diverso, siendo las de persecución, autorreferencia (como las ideas de grandeza, donde la idea de identidad es exagerada) y religiosos las más frecuentes.

La *exacerbación de la percepción* (alucinaciones) puede presentarse en diversas modalidades sensoriales, siendo las auditivas y visuales las más frecuentes. Las alucinaciones pueden ser también olfativas, gustativas y táctiles, y son experiencias percibidas como ajenas al propio pensamiento.

La *distorsión en el lenguaje y la comunicación* (lenguaje desorganizado), se relacionan con la distorsión del pensamiento que se manifiesta a través del lenguaje; así, existe perdida de las asociaciones, siendo su lenguaje incomprensible e incoherente, deteriorando la efectividad de la comunicación.

Desorganización del comportamiento o comportamiento catatónico, incluye posturas extravagantes o mantenimiento de posturas rígidas, lo que ocasiona dificultades en la realización de actividades comunes.

En conjunto, estos síntomas incluyen la dimensión psicótica y la dimensión de desorganización (DSM-V, 2013).

2.3.2 Síntomas negativos

Éstos implican una disminución de las funciones normales e incluyen:

Restricciones en la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), el sujeto muestra falta de respuesta en la expresión facial, pobre contacto visual y ausencia de expresiones corporales.

Disminución en la productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia), que implica menor fluidez y productividad del habla.

La incapacidad para iniciar y mantener actividades dirigidas hacia un fin refleja abulia (DSM-V, 2013).

2.4 Tipos de esquizofrenia

2.4.1 Clasificación según los síntomas

Los subtipos de esquizofrenia se pueden diferenciar por la sintomatología predominante. De acuerdo con este criterio se clasifican en:

I. Tipo paranoide.

La principal característica reside en la presencia de ideas delirantes o alucinaciones, generalmente auditivas. Las ideas delirantes se organizan alrededor de un tema coherente; principalmente son de grandeza, de persecución, religiosas o de somatización, pudiendo ser múltiples. Las alucinaciones pueden estar organizadas respecto a los mismos temas presentes en las ideas delirantes.

Las alucinaciones o ideas delirantes de tipo paranoide deben ser notables, es decir, se encuentra fuera de toda credibilidad.

En este subtipo de esquizofrenia la capacidad cognoscitiva y las funciones afectivas se encuentran relativamente preservadas. El lenguaje incoherente o desorganizado, así como los síntomas catatónicos, pueden estar presentes, pero no deben ser predominantes en el cuadro clínico, así como tampoco deben ser predominantes el embotamiento o la incongruencia afectiva (CIE-10, 1992).

Dentro de los tipos de esquizofrenia, el paranoide es el que tiene el mejor pronóstico.

Algunos otros síntomas asociados a la esquizofrenia paranoide son: ansiedad, ira, retraimiento y tendencia a discutir. Las ideas persecutorias pueden predisponer al sujeto a un comportamiento suicida; de la misma manera, la ira, junto con las ideas delirantes de persecución y/o de grandeza, pueden inducir una conducta violenta (DSM-V, 2013).

II. Tipo hebefrénico (desorganizado).

Es predominante el lenguaje y comportamiento desorganizado, así como afectividad aplanada o inapropiada. El lenguaje es incoherente y el

comportamiento desorganizado interfiere con las actividades de la vida cotidiana. Pueden existir alucinaciones y delirios, pero éstos no están organizados alrededor de un tema particular (vacío de contenido).

Algunos síntomas asociados son: muecas, manierismos y comportamiento raro o errático. Existe deterioro cognoscitivo y marcado trastorno del pensamiento, puesto de manifiesto por un lenguaje desorganizado, errante o incoherente.

Se puede presentar embotamiento o superficialidad afectiva de manera clara y persistente. La afectividad es inadecuada o incongruente (CIE-10, 1992).

III. Tipo catatónico.

Predomina la alteración psicomotora, inmovilidad o actividad motora excesiva, mutismo, peculiaridades del movimiento voluntario, que se manifiestan por la adopción de posturas extrañas, estereotipias, ecolalia o ecopraxia.

Según los criterios del CIE-10, debe existir: estupor (disminución de la capacidad de reacción y reducción de movimientos espontáneos), mutismo, excitación, catalepsia (adopción de posturas inadecuadas o extravagantes), negativismo (resistencia a cualquier intento de ser movilizado), rigidez, flexibilidad cérea (mantenimiento de posturas impuestas desde el exterior), y/o obediencia automática (cumplimiento automático de instrucciones). Uno o más de estos síntomas deben cumplirse durante un periodo de al menos dos semanas.

IV. Tipo indiferenciado.

Presencia de síntomas similares a los de otros subtipos, tales como: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o desorganizado y síntomas negativos. No obstante, no se cumplen los criteritos para ser diagnosticada como esquizofrenia paranoide, desorganizada o catatónica, o bien, existen un número muy elevado de síntomas, que satisfacen los criterios para uno o más de los subtipos de esquizofrenia (paranoide, desorganizada o catatónica) (CIE-10, 1992).

V. Tipo residual.

La fase residual es definida como la fase que ocurre tras la remisión de los síntomas.

En este subtipo ha habido al menos un episodio de esquizofrenia, sin embargo en el cuadro clínico actual no aparecen síntomas psicóticos positivos o

éstos están atenuados (por ejemplo el lenguaje se manifiesta desorganizado pero sólo levemente), no obstante sí manifiestan síntomas negativos. Estos síntomas negativos pueden ser: inhibición psicomotriz o hipoactividad, claro embotamiento afectivo, pasividad y falta de iniciativa, pobreza de la cantidad o del contenido del lenguaje, pobreza de la comunicación no verbal (expresión facial, contacto visual, modulación de la voz o postura), y/o rendimientos sociales escasos o deterioro del aseo y cuidado personal (CIE-10, 1992).

VI. Tipo simple.

Debe haber un desarrollo lento, progresivo y deben permanecer durante al menos un año los siguientes síntomas: un cambio notable en los rasgos de personalidad previos, manifestado por la pérdida de la iniciativa e intereses, conducta vacía y carente de propósito, actitud de retraimiento sobre sí mismo y aislamiento social; se pueden presentar síntomas negativos con aparición gradual, tales como: embotamiento afectivo, pasividad y falta de iniciativa, empobrecimiento de la cantidad o del contenido del lenguaje, pobreza de la comunicación no verbal (expresión facial, contacto visual, modulación de la voz o postura) y/o disminución marcada de los rendimientos sociales, académicos o laborales.

Para este tipo de esquizofrenia, no se deben satisfacer los criterios de otro subtipo de esquizofrenia ni de otro trastorno psicótico, así como cumplir con el criterio de ausencia de demencia u otro trastorno mental orgánico (CIE-10, 1992).

2.4.2 Clasificación según el curso de la enfermedad

El diagnostico de la esquizofrenia requiere de la especificación de un subtipo y de la descripción de la forma en la que ésta evoluciona. Según el DSM-V, las variaciones en el curso de la enfermedad llevan a la siguiente categorización de los síntomas luego de un año de duración del trastorno:

a. *Primer episodio, actualmente en episodio agudo***:** se cumplen los criterios sintomáticos.
b. *Primer episodio, actualmente en remisión parcial*: se mantiene una mejoría después de un episodio anterior y en el que los criterios que definen el trastorno sólo se cumplen parcialmente.

c. *Primer episodio, actualmente en remisión total:* los síntomas específicos del trastorno no están presentes después de un episodio anterior.
d. *Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo:* se determinan después de un mínimo de dos episodios (después de un primer episodio, una remisión y un mínimo de una recidiva).
e. *Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial:* se mantiene una mejoría después de mínimo dos episodios anteriores.
f. *Episodios múltiples, actualmente en remisión total:* sin síntomas aparentes, luego de dos episodios anteriores como mínimo.
g. *Continuo:* los síntomas están presentes durante la mayor parte del curso de la enfermedad, y los períodos sintomáticos por debajo del umbral son muy breves en comparación con el curso global.
h. *No especificado*
i. *Especificar si existe la presencia de catatonia*.

El CIE-10 establece el siguiente tipo de clasificación, codificando la forma evolutiva en:

F20x.1. Episódica con defecto progresivo.

Desarrollo progresivo de síntomas negativos en los intervalos entre episodios psicóticos.

F20x.2. Episódica con defecto estable.

Síntomas negativos persistentes, pero no progresivos en los intervalos entre episodios psicóticos.

F20x.3. Episódica con remisiones completas.

Con remisiones completas o virtualmente completas entre episodios psicóticos.

F20x.4. Remisión incompleta.

F20x.5. Remisión completa.

F20x.8. Otra forma de evolución.

F20x.9. Período de observación menor de un año.

2.4.3 Clasificación según la respuesta a antipsicóticos

De acuerdo a la respuesta de los pacientes al tratamiento farmacológico, se pueden dividir en: refractarios y no refractarios.

Los esquizofrénicos resistentes al fármaco, llamados también esquizofrénicos *refractarios* o *resistentes,* permanecen sintomáticos e incapacitados aún cuando estén recibiendo tratamiento farmacológico.

Inicialmente Kane (citado en: Nasrallah & White, 2006) definió como criterio de refractariedad a los pacientes que no responden a por lo menos 3 fármacos. Posteriormente el criterio se ha reducido a la falta de respuesta a 2 fármacos, persistiendo los síntomas positivos, a pesar de la medicación antipsicótica.

La prevalencia de pacientes refractarios es aproximadamente del 25% de la población esquizofrénica y está relacionada al género (más frecuente en hombres), a la duración de la psicosis no tratada, a los síntomas positivos y es más frecuente en pacientes crónicos.

Los pacientes refractarios tienen mayor atrofia cortical y presencia de comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos (Nasrallah & White, 2006). Se ha reportado que los pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento muestran mayores anormalidades anatómicas, tales como ventriculomegalia, disminución del volumen en corteza frontal, temporal, occipital y el tálamo izquierdo (Cerdán, 1999).

Debido a la permanencia de la sintomatología psicótica es común que los pacientes resistentes presenten mayor gravedad y prevalencia de síntomas psicopatológicos, así como mayores alteraciones en las funciones cognoscitivas y en los patrones de actividad eléctrica cerebral, en comparación a los pacientes no refractarios (Ramos et al., 2001)

2.5 Etiología

La esquizofrenia, como muchas otras patologías, tiene un origen multifactorial.

2.5.1 Factores genéticos

El estudio con gemelos fue de gran utilidad para conocer la importancia del factor genético en el desarrollo de la esquizofrenia. Se ha descrito que el factor de riesgo más relevante es la presencia de antecedentes familiares.

El riesgo de padecer este trastorno varía en relación a la cantidad de genes alterados que comparte un individuo con otro que tiene la enfermedad. Esto explica la alta probabilidad que tiene un gemelo monocigótico de padecer la enfermedad, si su gemelo se encuentra afectado por el trastorno. Se ha estimado que en estos casos la probabilidad es del 50%. En cambio, en el caso de gemelos dicigotos la probabilidad se reduce al 17%. De igual manera, se pueden poseer genes predisponentes a la esquizofrenia sin manifestar la enfermedad pero con la capacidad de poder transmitir la información genética a los hijos (Barlow & Durand, 2001).

No puede explicarse el origen de esta enfermedad por la alteración en un solo gen, sino como el resultado de la interacción de múltiples genes, que están tratando de ser identificados mediante técnicas de genética molecular (Keltner, 2005).

Basándose en las disfunciones que presentan los pacientes en los sistemas de neurotransmisión, diversos autores han buscado mutaciones en los genes que codifican para los receptores dopaminérgicos, así como en los que codifican para otros receptores de neurotransmisores y enzimas (Caamaño & González, 2009; Chumakov et al., 2002; Keltner, 2005; Numakawa et al., 2004; Raventós, 2003).

Se ha reportado que las regiones alteradas asociadas a la esquizofrenia se ubican en los cromosomas 1p-q, 3p, 5p-q, 6p-q, 8p, 11q, 13q, 15q, 18p-q y 22q. Los principales genes que presentan polimorfismos asociados al trastorno se ubican en las regiones 6q, 8q, 11q, 13q y 22q (Caamaño & González, 2009; Chumakov et al., 2002; Keltner, 2005; Numakawa et al., 2004; Raventós, 2003) y codifican para los siguientes elementos:

- Disbindina (DTNBP): El gen de la disbindina se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p22.3). La proteína que codifica pertenece a un complejo de proteínas asociadas a la distrofina, ubicadas en el tejido

cerebral a nivel presináptico y postsináptico. Algunas de las células en las que se expresan estos genes son neuronas glutamatérgicas hipotalámicas. Se ha descrito que la sobreexpresión de este gen incrementa los niveles basales de glutamato extracelular y promueve la salida de neurotransmisor evocado por niveles altos de potasio (K+) e induce la expresión de proteínas presinápticas (SNAP25 y sinapsina 1) (Numakawa et al., 2004).

- Neuroregulina 1 (NRG1): El gen que la codifica se localiza en el brazo corto del cromosoma 8 (8p12-p21). Se relaciona con factores asociados con el neurodesarrollo (en particular la isoforma NRG1 Tipo II, la cual se relaciona con el crecimiento glial), la plasticidad sináptica y la regulación de glutamato(Caamaño & González, 2009; PLM, 2007).
- Gen del receptor D2 de dopamina (DRD2): Se localiza en el cromosoma 11 (11q23) y codifica para el receptor D2. Las alteraciones en este gen se relacionan con la pobre respuesta a antipsicóticos, así como con el deterioro cognoscitivo. Se ha asociado a la presencia de una mayor sintomatología.
- Gen del receptor D4 de dopamina (DRD4): Se localiza en la región 11p15.5 y afecta los sitios de unión para dopamina y para algunos antipsicóticos, contribuyendo tanto a la presencia de la enfermedad como a la respuesta al tratamiento (Keltner, 2005).
- Complejo G72/ D-aminoácido oxidasa (DAAO): El gen G72 se localiza en el cromosoma 13, su *locus* específicamente está en la región 13q22-q34. Mientras que el gen DAAO se localiza en el gen 12 en la banda 24 del alelo largo. Estos genes interactúan entre sí. La importancia de este complejo reside en que el gen G72 es un activador de la DAAO, la cual oxida a la serina, produciendo la activación alostérica del receptor a glutamato del tipo NMDA (Caamaño & González, 2009; Chumakov et al., 2002). De este modo, la ausencia de alguno de estos elementos genera una hipofunción glutamatérgica. Así, las alteraciones en ambos genes aumentan la susceptibilidad para el desarrollo de la esquizofrenia (Chumakov et al., 2002).

- Gen del receptor $5HT2_A$ de serotonina. Su *locus* está en el cromosoma 3 (3q14-q21). Codifica para el receptor serotonérgico 5-HT_{2A}. Se asocia a la respuesta positiva a los antipsicóticos de segunda generación.
- Gen de la COMT: Ubicado en el cromosoma 22 (22q11), que codifica para la enzima catecol-O-metiltransferasa, encargada del metabolismo de la dopamina y de otras catecolaminas mediante su metilación. Existen 2 formas genéticas de catecol-O-metiltransferasa en humanos. La variación genética se ubica en el codón 108. Un cambio en un nucleótido en este codón genera la sustitución de valina (Val) por metionina (Met), dejando 3 posibles combinaciones de catecol-O-metiltransferasa: a) Val-Val, b) Val-Met, y c) Met-Met. La catecol-O-metiltransferasa Val-Val metaboliza dopamina más fácilmente que la Met-Met y que la Val-Met. La Val-Val se localiza principalmente en regiones de la CPF. Los pacientes esquizofrénicos tienen niveles mayores de Val-Val en CPF y de Met-Met en regiones límbicas, por lo que la enzima Val-Val se asocia a los síntomas negativos y cognitivos de este padecimiento. Por otro lado, el menor metabolismo dopaminérgico por parte de la Met-Met en regiones límbicas, genera un estado hiperdopaminérgico en el tracto mesolímbico en la esquizofrenia (Keltner, 2005).
- El gen de prolina deshidrogenasa 1 (PRODH): Se ubica también en el alelo largo del cromosoma 22, en la banda 11. La proteína codificada por este gen se asocia con el neurodesarrollo. Al igual que las demás proteínas codificadas en este *locus* (la prolina deshidrogenasa y la proteína codificada por el gen ZDHHC8), el gen PRODH codifica para la enzima prolina deshidrogenasa. Su posible función se asocia con la conversión de la prolina en Ä1-pirrolina-5-carboxilato y con la transferencia del potencial redox a lo largo de la membrana mitocondrial. El gen está relacionado con la disponibilidad de glutamato.
- El gen disruptor en la esquizofrenia 1 (disrupted in schizophrenia 1) (DISC1): Su *locus* está en el cromosoma 1 (1q42.1) y se ha relacionado con funciones de neurodesarrollo, ya que se asocia a la formación de circuitos neuronales en el hipocampo. Los polimorfismos de este gen se

expresan principalmente en hipocampo y se han asociado a la disminución del volumen hipocampal y al deterioro cognoscitivo. Además de su relación con el neurodesarrollo, se asocia con el citoesqueleto y las vías de señalización mediadas por el AMPc (Caamaño & González, 2009; Diccionario de Especialidades Farmacéuticas del Sistema Nervioso Central, PLM, 2007).

El RNAm de algunos de estos genes se expresa en la corteza prefrontal y otras áreas corticales que pudieran estar afectadas en la esquizofrenia (PLM, 2007).

2.5.2 Factores ambientales

La sugerencia de que los factores ambientales son importantes en la etiología de la esquizofrenia proviene del estudio de sujetos que poseen genes predisponentes a la esquizofrenia y, a pesar de ello, no manifiestan la enfermedad, lo que indica una interacción ambiental (Raventós, 2003).

Estos factores abarcan aspectos prenatales y neonatales, como exposición a gatos y perros (como transportadores de virus) o influenza durante el embarazo, infecciones virales y traumatismos craneoencefálicos (Keltner, 2005). Estos factores pueden actuar a nivel epigenético modificando la expresión genética durante el neurodesarrollo (Raventós, 2003).

Las afectaciones en el neurodesarrollo durante el segundo trimestre del embarazo, frecuentemente asociadas con la presencia de virus en el sistema nervioso central, pueden afectar la migración neuronal. Mesa-Castillo et al. (2007) reportaron hallazgos histológicos que proporcionan evidencia directa de la presencia de partículas virales (principalmente del virus *Herpes simplex hominis* tipo I [HSV1]) en el lóbulo temporal izquierdo de pacientes esquizofrénicos fallecidos, así como en fetos de madres esquizofrénicas que abortaron por diversas causas médicas en el segundo trimestre del embarazo.

De la misma manera, los cuadros psicóticos pueden complicarse por factores psicosociales, es decir, estresores emocionales o patrones de interacción familiar pueden dar inicio a los síntomas psicóticos. Así, se ha identificado que una

inestabilidad en el ambiente de crianza familiar temprano puede activar la aparición de la esquizofrenia en niños con alto riesgo (Barlow & Durand, 2001).

El modelo diátesis-estrés explica que la predisposición genética a desarrollar esquizofrenia se potencializa ante la experimentación de situaciones estresantes ambientales, de la misma manera, sucesos estresantes pueden generar la recaída en sujetos esquizofrénicos (Penn & Mueser, 1995).

Estos marcadores de vulnerabilidad pueden incluir problemas familiares, problemas escolares y poco apoyo social. La vulnerabilidad individua al trastorno, la concurrencia de estrés, la personalidad premórbida y el soporte social son también factores ambientales necesarios para la manifestación de la esquizofrenia (Godoy et al., 1995).

2.6 Fisiopatología

2.6.1 Alteraciones neuroanatómicas

Las alteraciones neuroanatómicas en la esquizofrenia no están asociadas directamente con alguna área cortical en particular. No obstante, algunas anormalidades estructurales han sido frecuentemente reportadas en los lóbulos frontales, en la corteza del cíngulo anterior, en los lóbulos temporales, en los ganglios basales y en los lóbulos parietales (Danckert et al., 2004).

La alteración en la región posterior de los lóbulos parietales induce disfunciones en el control oculomotor (mostrando dificultad en el rastreo ocular), las cuales son independientes de las producidas por el tratamiento farmacológico (Danckert et al., 2004; Dazzan et al., 2004).

Esta alteración en el seguimiento visual de objetos se ha explicado mediante varias hipótesis, por ejemplo, la existencia de un conflicto en la comprensión de las instrucciones verbales, un pobre control del movimiento voluntario, alteraciones de la atención visuoespacial, así como por dificultades en la inhibición de la conducta. Varias de estas alteraciones se han asociado con afectaciones en la corteza parietal, así como en las conexiones cortico-

subcorticales y frontoparietales (Blakemore, Smith, Steel, Johnstone & Frith, 2000; Danckert et al., 2004).

Como se mencionó antes, los pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento muestran mayores anormalidades morfo cerebrales, principalmente en los lóbulos temporales (Cerdán, 1999).

Además de estas alteraciones estructurales asociadas con la fisiopatología de la esquizofrenia, se encuentran otras de gran importancia como el volumen de la materia gris y el tamaño ventricular. En estudios con resonancia magnética funcional (RMNf) se ha encontrado una relación entre las alteraciones estructurales del cerebro con la presencia de trastornos cognoscitivos en pacientes con un primer episodio psicótico, en particular, se ha reportado que la reducción en el volumen de la materia gris, en particular un déficit en el putamen izquierdo, que se extiende hacia el globo pálido y la ínsula, se asocia con las alteraciones motoras y sensoriales que presentan los pacientes (Dazzan et al., 2004).

Se ha reportado que los pacientes esquizofrénicos muestran un incremento en el tamaño de los ventrículos. Esto ha sido observado en estudios post mortem así como en estudios que emplearon técnicas de imagenología. La degeneración cerebral se ha asociado a factores como el género, la edad y el riesgo prenatal (Barlow & Durand, 2001).

Otras estructuras afectadas en la esquizofrenia son aquellas relacionadas funcionalmente con la olfación, como el bulbo olfatorio, las regiones límbicas y paralímbicas, así como también la ínsula, el núcleo accumbens, la corteza prefrontal dorsolateral y orbitofrontal, la corteza temporal anterior ventromedial, el núcleo dorsomedial del tálamo, el giro anterior del cíngulo, el hipocampo y la amígdala (Nguyen, 2010).

Zaidel et al. (1997) analizaron la citoaquitectura hipocampal de pacientes esquizofrénicos y encontraron que las neuronas hipocampales de las regiones CA1 y CA2 del hemisferio izquierdo, y las de la región CA3 del hemisferio derecho son más pequeñas en sujetos esquizofrénicos. Estas neuronas tienen una forma que difiere de la de los sujetos normales, aunque su orientación (organización columnar) es similar a la de los sujetos sanos.

En un estudio posterior, Zaidel (1999) comparó diferentes regiones del hipocampo de pacientes esquizofrénicos, encontrando diferencias histológicas en la forma, tamaño y orientación del soma neuronal, mostrando un patrón simétrico en los pacientes esquizofrénicos, asociado a alteraciones en la morfogénesis. En cambio, en sujetos sanos presenta asimetría en la organización neuronal, sugiriendo una adecuada señalización e interacción neuronal. Se sugiere que estas alteraciones morfológicas ocurren durante la sinaptogénesis y producen patrones de conectividad anormales en la región del hipocampo, generando vulnerabilidad a la patología.

La reducción del volumen hipocampal en la esquizofrenia es un dato consistente en múltiples estudios en los que se han utilizado tanto técnicas histológicas como de neuroimagen. Heckers (2001) propone que el decremento del N-acetil-aspartato es la causa de la reducción en el tamaño del hipocampo, del decremento en la densidad neuronal, así como en la actividad anormal de las células hipocampales. Por otro lado, Gisabella, et al. (2005) y Benes et al. (2007) proponen que la alteración hipocampal en la esquizofrenia se debe a una disfunción en el sistema GABAérgico, principalmente en la región CA3 y CA2, asociado a la disminución en la expresión de genes que codifican para la enzima glutamato descarboxilasa, en particular la GAD67, que participa en la síntesis de GABA.

2.6.2 Alteraciones neuroquímicas

El tallo cerebral contiene cuerpos celulares que producen una multiplicidad de neurotransmisores, incluyendo: acetilcolina, y aminas biogénicas tales como dopamina, norepinefrina y serotonina; así como aminoácidos como el glutamato y el GABA. Las proyecciones de estas células se extienden hacia estructuras subcorticales y hacia toda la corteza cerebral (Previc, 2009).

Los sistemas de neurotransmisión específicamente involucrados en la esquizofrenia son el glutamatérgico, el dopaminérgico (catecolaminérgico, por su estructura química) y el serotonérgico (indolaminérgico, por su estructura química).

2.6.2.1 Sistema glutamatérgico

Los estudios de los últimos años apuntan específicamente a la importancia del glutamato en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Se ha involucrado particularmente al receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), ya que se ha demostrado que tiene un pobre funcionamiento en la esquizofrenia (Meisenzahl, Schmitt, Scheuerecker & Möller, 2007). Un estudio que apoya la asociación de los receptores NMDA con los síntomas psicóticos fue realizado por Graff-Guerrero et al., (2001) quienes encontraron que la administración de fenilciclidina (PCP), que es un antagonista glutamatérgico (bloquea receptores NMDA), induce síntomas positivos y negativos similares a los observados en la esquizofrenia.

También se ha encontrado una participación importante de los receptores ionotrópicos AMPA (GluR 1-4), ya que son mediadores de las corrientes postsinápticas excitatorias, junto con los receptores NMDA, particularmente los NR1 y los NR2A-D, ya que también median los mecanismos de neuroplasticidad que subyacen al aprendizaje y la memoria (los cuales son procesos que están severamente alterados en la esquizofrenia) (Graff-Guerrero, 2001; PLM, 2007).

En el potencial de membrana en reposo, los receptores NMDA están bloqueados por Magnesio (Mg++), los cuales son removidos por la despolarización en la membrana lo cual permite la difusión de calcio (Ca++) al interior de la célula. Una vez en el interior, el Ca++ activa a las cinasas que regulan la expresión de genes. Así, al activarse el receptor NMDA, durante la intensa actividad glutamatérgica presináptica, se genera un aumento permanente en la eficiencia sináptica conocida como potenciación a largo plazo, la cual es un principio fundamental del proceso de memoria. La activación de los receptores NMDA tiene efectos tróficos, particularmente durante etapas tempranas del desarrollo neural. Por el contrario, al ser inactivados los receptores NMDA, o al tener un pobre funcionamiento en la esquizofrenia, se provoca apoptosis neuronal (PLM, 2007). Esto es conocido como la hipótesis de la hipofunción del receptor NMDA (Graff-Guerrero, 2001).

El sistema glutamatérgico también interactúa con el sistema dopaminérgico. Se ha propuesto que puede tener una función excitadora o inhibidora sobre la liberación dopaminérgica (Graff-Guerrero, 2001).

En el tálamo se ha reportado una hipofunción del núcleo reticular, que está constituido por células GABAérgicas, la cual pudiera ser ocasionada por la ausencia de activación glutamatérgica. La evidencia de la disminución glutamatérgica en pacientes esquizofrénicos se demuestra al encontrar bajos niveles de glutamato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos (Graff-Guerrero, 2001).

2.6.2.2 Sistema dopaminérgico

El sistema dopaminérgico es el que ha recibido mayor atención respecto a las alteraciones neuroquímicas de la esquizofrenia, particularmente las alteraciones del receptor D2.

Los ganglios basales (núcleo caudado, putamen, globo pálido) son las estructuras que contienen las mayores concentraciones de dopamina (Previc, 2009), mientras que el resto de las terminales dopaminérgicas se ubican en el sistema límbico (en el tubérculo olfatorio, núcleo accumbens, núcleo intersticialis y núcleo central de la amígdala), y en algunas áreas de la corteza prefrontal (Uriarte, 2009).

Morfológicamente las neuronas dopaminérgicas son muy variadas, pueden ser pequeñas, de longitud intermedia o con prolongaciones largas. La mayor parte de los somas se encuentran en diversos núcleos del tallo cerebral y desde ahí envían fibras a diversas regiones corticales y subcorticales.

Los receptores dopaminérgicos metabotrópicos son proteínas plegadas que constan de 7 dominios transmembranales. Se dividen en dos familias: la familia D1, que incluye a los receptores D1 y D5; y la familia D2, a la cual pertenecen los receptores D2, D3 y D4.

El receptor D1 se ubica principalmente en el cuerpo estriado y en la neocorteza, y se relacionan con funciones cognoscitivas, motoras y cardiovasculares (Uriarte, 2009).

Por su parte los receptores D2 se ubican en el cuerpo estriado, en la sustancia nigra y en la hipófisis. Es el principal tipo de receptor dopaminérgico sobre el que actúan los diversos antipsicóticos, por ello, se le asocia con la respuesta farmacológica (Uriarte, 2009, PLM, 2007).

Los receptores del subtipo D3 se localizan en el tubérculo olfatorio, el núcleo accumbens e hipotálamo.

El subtipo de receptor D4 se sitúan en la corteza frontal, el bulbo raquídeo y el mesencéfalo. La clozapina (que es un antipsicótico de segunda generación) tiene mayor afinidad por este subtipo de receptor.

Finalmente, el receptor del tipo D5 se localiza en el hipocampo e hipotálamo (Uriarte, 2009).

La familia de receptores dopaminérgicos D1 activan la adenililciclasa, mientras que la activación de los receptores de la familia D2 la inhiben. Los receptores del tipo D2 también inhiben el flujo de calcio (Ca++) y activan la corriente de potasio (K+), por lo que disminuyen la síntesis de segundos mensajeros (Uriarte, 2009).

Como se menciona anteriormente, los sistemas dopaminérgicos tienen su origen en el mesencéfalo. Estos sistemas son: el nigro-estriatal, el mesolímbico y el mesocortical. Además, en la región hipotalámica existe el sistema tubero-infundibular (Figura 1). Estos sistemas son descritos en la siguiente tabla (Previc, 2009; Reynolds, 2004; Tekin & Cummings, 2002):

Tabla 1. Sistemas dopaminérgicos cerebrales

Sistema	Vía	Función
Nigro-estriatal o mesoestriatal dorsal	De la sustancia nigra y del área tegmental ventral al estriado.	Control motor, sistema motor extrapiramidal.
Mesolímbico o mesoestriatal ventral	De la sustancia nigra y del área tegmental ventral para inervar el núcleo accumbens, los tubérculos	Modulación de las respuestas de gratificación motivación. Asociado con mecanismos de recompensa.

	olfatorios y el estriado ventral.	La disfunción de esta vía se asocia con los síntomas positivos de la esquizofrenia.
Mesocortical o mesolímbocortical	Se origina en el área tegmental y va al septum, amígdala, hipocampo y áreas corticales límbicas. Conexión dopaminérgica entre el estriado dorsal y la corteza prefrontal, y entre el sistema mesolímbico con el núcleo accumbens y la vía prefrontal ventromedial.	Mecanismos dopaminérgicos en la corteza prefrontal asociados con las funciones cognoscitivas. La disfunción de esta vía se asocia con los síntomas negativos de la esquizofrenia.
Tubero-infundibular	Del hipotálamo a la pituitaria, con proyecciones desde el sistema mesolímbico al núcleo preóptico medial del hipotálamo.	Provee control inhibitorio de la secreción de prolactina en la pituitaria involucrado en la regulación fisiológica con el resto del cuerpo.

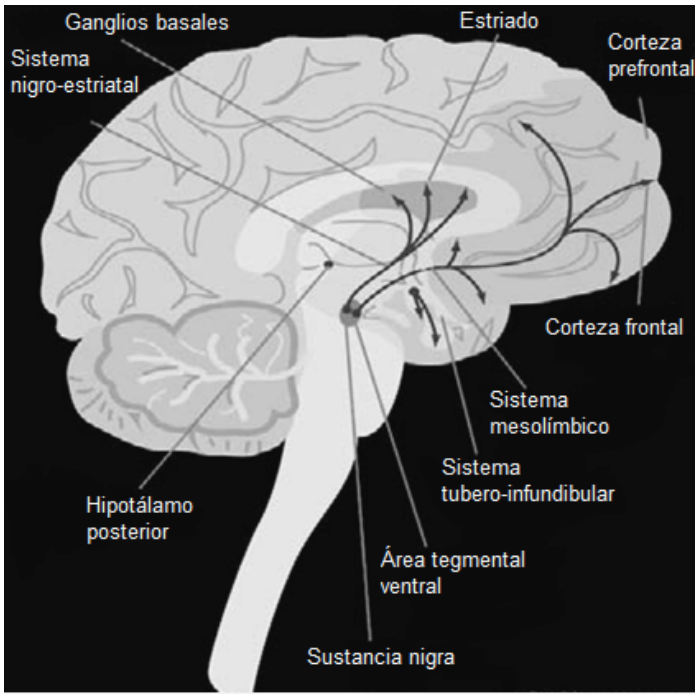

Figura 1. Vías dopaminérgicas. Adaptado de Previc, 2009.

La corteza prefrontal dorsolateral y medial envían proyecciones hacia el estriado, interactuando con el sistema mesolímbico y con el nigro-estriatal.

La hiperactivación de las vías mesolímbica y nigro-estriatal se ha asociado con la despersonalización, por el contrario, la hipoactivación dopaminérgica en la vía mesocortical se ha asociado con la falta de motivación (abulia, adinamia o apatía) (Keltner, 2005; Previc, 2009; Tekin and Cummings, 2002). Es decir, en la esquizofrenia existe hiperfunción del sistema dopaminérgico en regiones subcorticales (causante de los síntomas positivos), e hipofunción dopaminérgica en las vías que inervan la corteza prefrontal (causante de los síntomas negativos).

Se ha reportado una sobreactivación dopaminérgica en la corteza prefrontal la cual pudiera estar asociada a tres factores. El primero es una disminución en la densidad del transportador presináptico de dopamina, por lo tanto, se depende de la catecol-o metiltransferasa (COMT, enzima catabólica) para regular la acción de la dopamina en la sinapsis (Keltner, 2005; Sawa & Snyder, 2002). El segundo es un aumento en la síntesis de dopamina, generando un incremento en la liberación dopaminérgica en las terminaciones presinápticas. El tercer factor, es un ligero aumento en el número de receptores (D1, D2) en la corteza prefrontal (Meisenzahl, Schmitt, Scheuerecker & Möller, 2007).

En síntesis, la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia se puede referir a un incremento en la síntesis de dopamina, a un incremento en la sensibilidad de los receptores o a una disfunción en la degradación de dopamina en la hendidura sináptica. Esto se correlaciona con el incremento en las concentraciones del ácido homovanílico (AVH) en el LCR en varias patologías psicóticas, así, el incremento en la concentración de AHV en el LCR de pacientes esquizofrénicos (vírgenes a tratamiento farmacológico) sugiere un incremento en la degradación dopaminérgica central(Barlow & Durand, 2001; Graff-Guerrero, 2001; Northoff, Demisch, Wenke, & Pflug, 1996).

2.6.2.3 Sistema serotonérgico

El sistema serotonérgico es otro sistema importante en la fisiopatología de la esquizofrenia.

La serotonina es el neurotransmisor con mayor variedad en el número de receptores. Se dividen en 7 familias, las cuales se subdividen en varios subtipos. Los receptores a serotonina son: 5-HT_1 (con los subtipos A, B, C, D, E), 5-HT_2 (con los subtipos A, B, C), 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_5 (con los subtipos A, B), 5-HT_6 y 5-HT_7 (con los subtipos h-5HT_{7a}, h-5HT_{7b}).

Existe una clasificación funcional y estructural de receptores serotoninérgicos: a) el primer grupo está constituido por el receptor 5-HT_3, ionotrópico, conformado por 5 dominios transmembranales que forman un canal iónico que permite el flujo de Na+ y K+, por lo que es de naturaleza excitatoria; y b) el segundo grupo está constituido por el resto de receptores, del 5-HT_1 al 5-HT_7 (excepto el 5-HT_3); éstos están conformados por 7 dominios transmembranales. Son receptores metabotrópicos acoplados a la proteína G que ejercen una acción inhibitoria sobre la adenilato ciclasa (Uriarte, 2009).

Estos receptores se describen con mayor especificidad en la siguiente tabla (PLM 2007; Reynolds, 2004; Uriarte, 2009):

Tabla 2. Clasificación, ubicación y función de los receptores serotonérgicos.

Familia de receptor	Ubicación / Mecanismo de acción	Subtipos	Función
5-HT$_1$	Núcleos del Rafé y células piramidales del hipocampo, CPFdl, cíngulo anterior, corteza parietal y occipital. Inhiben adenilciclasa pre y postsináptica.	5-HT$_{1A}$	Autorreceptores que inhiben la liberación de serotonina. Al ser bloqueados tienen efecto ansiolítico.
		5-HT$_{1B}$ o 5-HT$_{1Dβ}$	La activación de este receptor se correlaciona con la conducta impulsiva y agresiva.
		5-HT$_{1C}$	Su activación produce disminuciónen los niveles de dopamina mesolímbica.
		5-HT$_{1D}$	Divididos en: 5-HT1Dα y 5-HT1Dβ, son autorreceptores que inhiben la liberación de serotonina. Regulan la descarga de dopamina (ya que también se ubican en sustancia nigra y ganglios basales).
		5-HT$_{1E}$	Tienen poca sensibilidad a antipsicóticos. Se ubican en estriado y corteza entorrinal.
		5-HT$_{1F}$	Tienen poca sensibilidad a antipsicóticos. Se ubican también en estriado y corteza entorrinal.
5-HT$_2$	Localizados en CPF. Incrementan el recambio de los fosfoinosítidos (PI), los cuales se	5-HT$_{2A}$	Es el subtipo de receptor serotonérgico más importante en el mecanismo de acción de los antipsicóticos. Al ser bloqueados se disminuyen los síntomas negativos, mejora la cognición y disminuyen los efectos extrapiramidales. Se localizan en células

	vinculan a la fosfolipasa C y generan los segundos mensajeros: diacilglicerol (que activa la proteinquinasa C) y el inositol trifosfato (que libera Ca++ intracelular).		GABAérgicas (bulbo y tubérculo olfatorio, hipocampo, núcleo accumbens y pálido ventral). Los antagonistas de 5-HT2A disminuyen la actividad GABAérgica, favoreciendo así la transmisión glutamatérgica.
		5-HT_{2B}	Contracción del músculo liso del fondo gástrico.
		5-HT_{2C}	La activación de este receptor disminuye los niveles de dopamina en el área mesolímbica e incrementa la liberación dopaminérgica en CPF y núcleo accumbens.
5-HT_3	Se localizan principalmente en el tracto solitario y el área postrema, hipocampo, neocorteza, amígdala, hipotálamo, núcleos motores del tallo cerebral, y en tracto gastrointestinal.	-----	Son receptores ionotrópicos. Estimulan de manera inmediata a la neurona postsináptica.
5-HT_4	Se ubican en el estriado, tubérculo olfatorio, colículos inferiores y	-----	Activan a la adenilato ciclasa mediante la proteína G, incrementando el AMPc e inhibiendo la corriente de K+ activada por Ca++, provocando hiperpolarización lenta.

	superiores.		
5-HT$_5$	Localizados en corteza cerebral, hipocampo, núcleos del rafé y cerebelo.	5-HT$_{5A}$	No se conoce su función.
		5-HT$_{5B}$	No se conoce su actividad.
5-HT$_6$	Ubicados en tubérculo olfatorio, accumbens, estriado, amígdala, corteza frontal e hipocampo.	-----	Tienen efecto antipsicótico.
5-H	En núcleos mediales del tálamo, sustancia nigra, y amígdala principalmente.	h-5HT$_{7a}$ h-5HT$_{7b}$	Tienen efecto antipsicótico.

Existe una importante interacción entre los sistemas dopaminérgico y serotonérgico. La serotonina, al hiperpolarizar los somas de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra, inhibe la liberación de dopamina en el estriado y en la corteza, de tal modo que la hipoactividad dopaminérgica en la corteza prefrontal pudiera deberse a esta inhibición serotonérgica. De manera que los antagonistas serotonérgicos (p.ej., clozapina), al actuar sobre receptores metabotrópicos del tipo 5-HT2$_{A,}$ facilitan la liberación dopaminérgica en la corteza prefrontal al bloquear esta influencia inhibitoria (Graff-Guerrero, 2001; Uriarte, 2009).

Otro mecanismo a través del cual la serotonina pudiera interactuar con los sistemas dopaminérgicos implica al receptor 5-HT$_3$, que al activarse produce un

incremento en el nivel de excitabilidad de las neuronas postsinápticas. Su mecanismo de acción es rápido, debido a que estos receptores constituyen un canal iónico. Así, los antagonistas de 5-HT_3 disminuyen la liberación de dopamina mediada por estrés (Graff-Guerrero, 2001).

2.6.3 Alteraciones neuroendocrinas

Una gran variedad de enfermedades surgen como consecuencia de la interacción entre el sistema inmunológico, el sistema endocrino y el sistema nervioso central. La Psiconeuroinmunoendocrinología estudia la interacción entre estos sistemas.

Esta interacción se ha asociado con la fisiopatología de la esquizofrenia ya que se ha observado que los pacientes presentan anormalidades neuroendocrinoinmunológicas, incluyendo el decremento en la proliferación de linfocitos y de células T, la presencia de anticuerpos, cambios en los receptores sistémicos y cerebrales de citocinas, hipercorticolemia y disfunción del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) (Zhang et al., 2005).

Desde finales del siglo pasado se ha implicado al sistema inmunológico en el desarrollo de la esquizofrenia. La reacción inflamatoria, mediada por las citocinas proinflamatorias, juega un papel importante en la fisiopatología de la EZ y se ha descrito que el estrés favorece la liberación de estas citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α], interleucina [IL-6 e IL-1]). Estas citocinas son producidas por las células del sistema inmunológico, como los linfocitos y los macrófagos. Al alcanzar una concentración plasmática de 10nM, estas citocinas proinflamatorias se unen a sus receptores y estimulan a las células del sistema nervioso central (Pavón, Hernández, Loría & Sandoval, 2004; Zhang et al., 2005). La mayoría de los receptores de citocinas en el cerebro se encuentran en el hipocampo, aunque también se han reportado en el hipotálamo y la hipófisis. Las neuronas y las células gliales de estas regiones cerebrales también son capaces de sintetizar y secretar citocinas mediante vías fisiológicas distintas.

Cuando las citocinas (cerebrales o sistémicas) llegan a una concentración que estimula a los receptores del hipotálamo e hipófisis se genera una sobreactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA).Este eje constituye un

sistema de señales químicas que regulan la secreción de diversas hormonas, mediante ciclos de retroalimentación. Sus principales elementos comprenden al hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales (Cortes, 2011).

La comunicación neuroendocrino-inmunológica es esencial para modular la respuesta del eje HHA (Zhang et al., 2005). El incremento de citocinas asociado al estrés activa al hipotálamo, específicamente al núcleo paraventricular, y éste incrementa la síntesis y liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El incremento de CRH estimula la liberación de ACTH en la adenohipófisis y esta hormona, al llegar a la zona fasciculada de la corteza suprarrenal, estimula las glándulas adrenales para que se secreten glucocorticoides, andrógenos anabólicos y mineralocorticoides.

El cortisol es el principal glucocorticoide y es sintetizado a partir del colesterol en las células de la corteza adrenal. El cortisol a concentraciones bajas actúa como inmunoestimulante durante lapsos cortos, estimulando una pequeña población específica de linfocitos T, conocida como linfocitos cooperadores tipo 2 (TH2), que participan en una respuesta inmunológica de tipo humoral, principalmente mediada por anticuerpos.

Cuando el cortisol llega al sistema nervioso central puede modificar el funcionamiento neuronal al actuar sobre receptores ubicados en la membrana celular o sobre receptores intracelulares que modifican la expresión genética.

En condiciones normales, el cortisol evita la sobreactivación del eje HHA, ejerciendo una acción de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, por lo tanto hay menor liberación de ACTH en hipófisis. Sin embargo, cuando los niveles de cortisol se incrementan, como es el caso del estrés crónico presente en algunas psicopatologías, se produce una desregulación de las interacciones neuroendocrinoinmunológicas. Además, al sobreactivar a los receptores al cortisol en otras estructuras, como el hipocampo, se activan procesos apoptóticos que se reflejan en una disminución del volumen hipocampal (Pavón, Hernández, Loría & Sandoval, 2004) y en las alteraciones funcionales asociadas a esto.

En la esquizofrenia la vía HHA se sobreactiva por citocinas, liberando altos niveles de cortisol (Yilmaz et al., 2006). Zhang et al. (2005) reportaron una

asociación entre los niveles de cortisol con los síntomas negativos de la esquizofrenia, mientras que el nivel de IL-2 se asoció con los síntomas positivos.

Se ha demostrado que en la esquizofrenia se encuentran elevados niveles de cortisol, así como de oxido nítrico (que puede actuar como neurotransmisor atípico, segundo mensajero u hormona) y de adrenomedulina (hormona que regula la función cardiovascular, tiene funciones inmunes en el cerebro). Estos factores interactúan con los receptores al NMDA y al ácido *γ*-amino butírico (GABA) (Ritsner et al., 2005).

Por otra parte, la hipercorticolemia, así como el incremento de dehidroepiandrosterona (DHEA), se correlacionan con la cronicidad de la esquizofrenia (Yilmaz et al., 2006), así como también con la edad del paciente, con el número de hospitalizaciones, el estrés emocional y el efecto de los antipsicóticos y benzodiacepinas; así como con la resistencia ante el tratamiento con antipsicóticos (Ritsner et al., 2005).

Se ha demostrado en pacientes esquizofrénicos tratados con antagonistas de glucocorticoides (mifepristona), una disminución en los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés). El BDNF se expresa en el hipocampo de tal modo que se ha relacionado con procesos de memoria (Mackin, 2007).

Otro de los efectos de los fármacos atípicos es la disminución de los niveles de cortisol y menor apoptosis hipocampal. Por ejemplo, Zhang et al. (2005) demostraron que luego de 12 semanas de tratamiento con risperidona, comparado con haloperidol, se observó una disminución significativa de cortisol y de glucocorticoides y esto se correlacionó con la disminución de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Existen diversos factores que pueden generar alteraciones en los niveles plasmáticos de cortisol, tales como: enfermedades médicas, algunos tratamientos farmacológicos e interacciones medicamentosas. Dentro de estos aspectos se encuentra la edad, ya que ésta puede afectar el funcionamiento del HHA e incrementar la liberación de cortisol en la edad adulta. El género y las hormonas sexuales son otra variable determinante, así como la fase del ciclo menstrual, el uso de anticonceptivos y de globulina transportadora de corticosteroides, la terapia

hormonal, el embarazo, la lactancia y la postmenopausia. Existen factores externos igualmente determinantes, tales como el uso de nicotina (luego de haber fumado por lo menos 2 cigarrillos, el nivel de cortisol incrementa), la dieta y los suplementos energéticos, hábitos de sueño, factores de personalidad (personalidades ansiosas generan mayor liberación de cortisol), la percepción subjetiva del estrés psicológico, el apoyo social y las jerarquías sociales, entre otros (Kudielka, 2009, Maldonado & Carranque, 2004.).

Otros determinantes son los factores genéticos y las enfermedades médicas. Algunas de estas enfermedades incluyen las siguientes: síndrome de Cushing, síndrome de la silla turca vacía, síndrome de fatiga crónica, hiperglucemia, depresión, trastornos de ansiedad (por estrés postraumático, fobia social), déficit de atención con hiperactividad, desordenes del dolor y fibromialgia, diabetes, desordenes de la función gastrointestinal, cáncer de mama y de pulmón, así como desordenes metabólicos y endocrinos (hipo e hipertiroidismo) (Bompadre, 2011; Jurado-Gámez et al., 2001; Lizcano & Rodríguez, 2007).

De entre los tratamientos farmacológicos que pueden alterar la liberación de cortisol se incluyen: tratamiento para hipotiroidismo e hipertiroidismo, antidepresivos y el uso de drogas psicoactivas (Kudielka, 2009, Uriarte, 2009).

2.6.4 Alteraciones cognoscitivas

Además de los síntomas positivos y negativos, los pacientes esquizofrénicos presentan un conjunto de síntomas que incluyen: alteraciones en la atención, en la memoria y en las funciones ejecutivas, principalmente.

2.6.4.1 Alteraciones de la atención

La atención está constituida por múltiples procesos. Morales y Meneses (2003) exponen que la atención se compone de dos procesos, el primero es el nivel de alerta y el segundo es la atención selectiva.

El nivel de alertase refiere a un estado transitorio que determina la capacidad de respuesta a los estímulos ambientales. Involucra la habilidad de

mantener un estado tónico y la respuesta fásica a una señal de advertencia. Por otro lado la atención selectiva se refiere a los procesos relacionados con la selección y procesamiento de los estímulos relevantes (Meneses, 2001; Wang et al., 2005). La taxonomía de la atención puede sintetizarse en la figura 2.

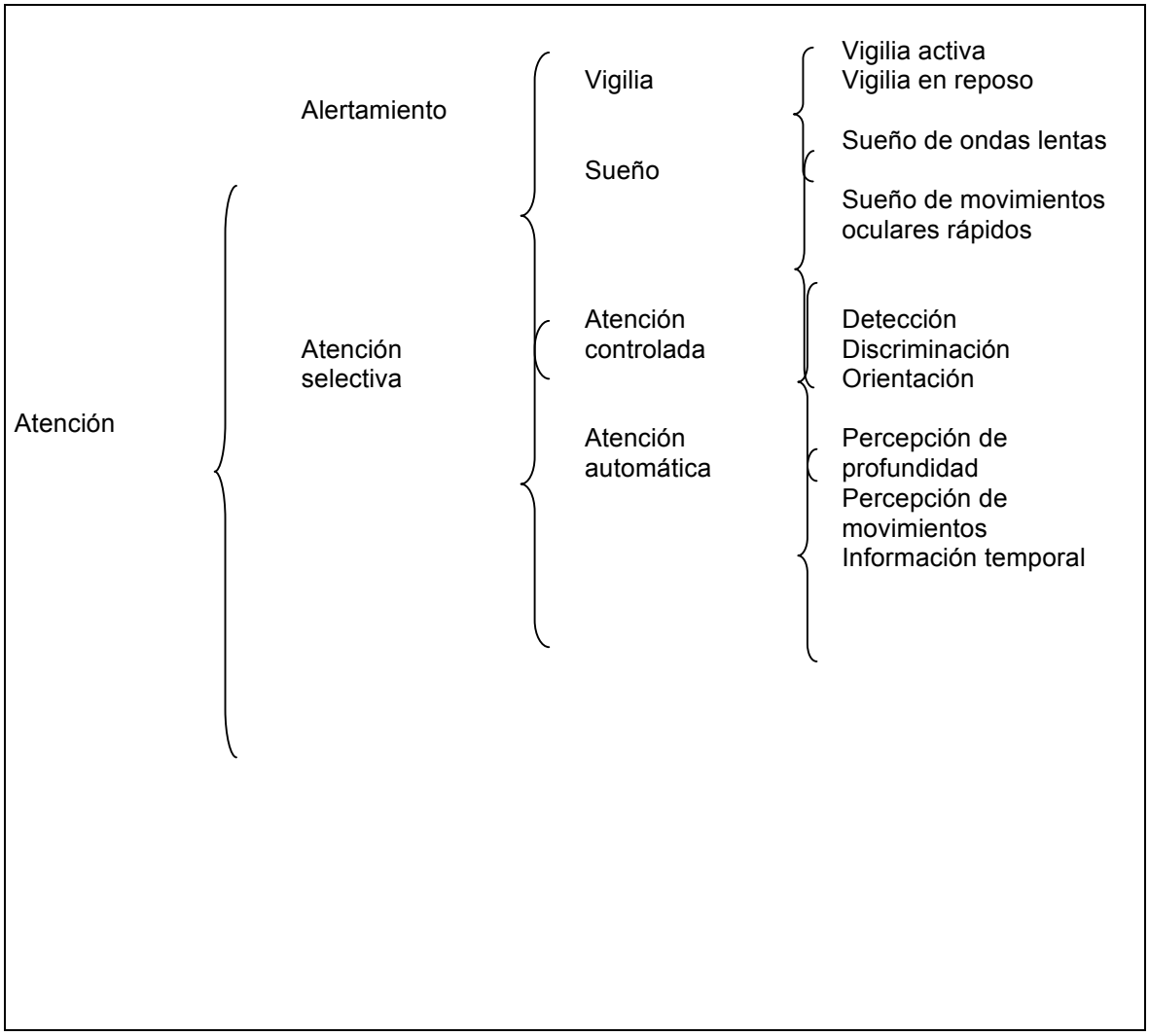

Figura 2. Algunos subprocesos implicados en la atención (Meneses, 2001).

Fan y Posner (2004) describen 3 tipos de funciones atencionales, las cuales incluyen alertamiento, orientación y control ejecutivo. El alertamiento se define como la capacidad para incrementar la respuesta de vigilancia ante la presencia de estímulos. La orientación se refiere a la selección de información especifica ante la entrada multisensorial de estímulos. Finalmente, el control ejecutivo

involucra operaciones mentales más complejas, como son la planeación, toma de decisiones y detección de errores.

Las bases fisiológicas de estos subprocesos son distintas. La principal estructura cerebral implicada en el estado de alerta es el tallo cerebral y sus sistemas neuronales, así como algunos núcleos del tálamo, el locus coeruleus y sus proyecciones norepinefrénicas corticales y subcorticales. La atención selectiva depende de los núcleos del tálamo principalmente, como el núcleo pulvinar lateral del tálamo y los colículos superiores, así como las áreas parietales posteriores (Fan& Posner, 2004; Meneses, 2001, Wang et al., 2005).

Estructuras como el lóbulo parietal superior, el área temporo-parietal y lateral intraparietal mediante conexiones colinérgicas principalmente, se asocian al sistema de orientación atencional (Fan & Posner, 2004).

El control ejecutivo se asocia a estructuras como la corteza cingulada anterior y la región prefrontal cortical lateral, mediante sistemas dopaminérgicos predominantemente (Fan &Posner, 2004).

Algunas estructuras cerebrales que se asocian con los procesos atencionales y se encuentran afectadas en la esquizofrenia son el lóbulo parietal posterior, los colículos superiores, el núcleo pulvinar del tálamo (Posner, 1995; Previc, 2009). El lóbulo parietal posterior se asocia con la habilidad de desenfocar la atención de un estímulo, no obstante, los lóbulos parietales de cada hemisferio se asocian con funciones atencionales distintas, así, el lóbulo parietal derecho se asocia a la atención espacial y al control atencional. Los colículos superiores y las áreas que rodean al mesencéfalo se asocian con desenfocar la atención de un estímulo. El núcleo pulvinar del tálamo se asocia con procesos de orientación (Posner, 1995).

Sin embargo, las neuronas responsables de los procesos de atención se encuentran ubicadas en distintas regiones del sistema nervioso central. Estas neuronas, al establecer patrones de conectividad complejos, constituyen un sistema distribuido, haciendo que el proceso de atención no pueda ser ubicado en una región particular (Meneses, 2001).

Los pacientes esquizofrénicos muestran dificultad para ejecutar tareas que implican diversos procesos de la atención (Barlow & Durand, 2001). Estas

alteraciones se manifiestan desde las primeras etapas de la enfermedad (Posner, 1995).

Danckert et al. (2004) sugieren que las distintas anormalidades atencionales en la esquizofrenia se deben a una menor activación de las áreas implicadas en la atención espacial, en particular a una hiperactivación del lóbulo parietal izquierdo, mientras que las vías atencionales (más asociadas funcionalmente al lóbulo parietal derecho) tienen menor actividad dopaminérgica y esta disfunción conlleva a su vez a una alteración en las acciones motoras intencionales.

Los síntomas cognoscitivos de la esquizofrenia son el resultado del deterioro de diversas áreas cerebrales entre las que se encuentran el lóbulo temporal y el prefrontal. El deterioro puede ser más severo en pacientes con predominancia de síntomas negativos que en pacientes con predominancia de síntomas positivos (Brazo et al., 2002; Rains, 2004).

Algunas de las pruebas utilizadas para la evaluación de la atención son la Prueba de Ejecución Continua, la prueba Stroop, las pruebas de Atención Visoespacial y la prueba de redes atenciones entre otras.

Prueba de Ejecución Continua (CPT). Esta prueba evalúa la atención sostenida ya que el sujeto debe responder a un estimulo prueba durante un periodo prolongado.

Las imágenes de resonancia magnética funcional (RMNf) y estudios con potenciales relacionados a eventos (PRE) con pacientes esquizofrénicos durante la aplicación de esta prueba y de la *prueba de redes atencionales (ANT)*, han demostrado un bajo nivel de activación en las regiones frontales, específicamente en la corteza prefrontal derecha y la corteza del cíngulo derecha, así como también en el tálamo izquierdo, lo cual puede tener relación con los procesos de atención focalizada, la memoria de trabajo, la vigilancia y el control ejecutivo, que se encuentran afectados en la esquizofrenia (Fan & Posner, 2004; Volz et al., 1999).

Prueba Stroop. Esta prueba evalúa la atención selectiva debido a que el sujeto debe atender a distintas dimensiones del estímulo (el color o la palabra).

Yücel et al. (2002) mediante tomografía por emisión de positrones (PET) encontraron un incremento en la activación del giro cingulado anterior en sujetos esquizofrénicos y sujetos sanos al realizar la prueba de Stroop. Los sujetos sanos muestran mayor activación en el giro anterior cingulado límbico y paralímbico, mientras que los pacientes esquizofrénicos muestran activación paralímbica, traduciéndose en alteraciones en la atención selectiva que se manifiestan en una mayor lentitud en el tiempo de reacción e incremento en el porcentaje de errores.

Mediante el uso de técnicas electrofisiológicas, resonancia magnética nuclear y tareas cognoscitivas, Ramos-Loyo y Cerdán-Sánchez (2009), reportaron que pacientes esquizofrénicos muestran alteraciones en la atención, memoria, funciones ejecutivas y en el reconocimiento emocional.

Por otro lado, Meneses-Ortega et al. (2009) reportaron alteraciones específicas de la atención, tales como alteraciones en la atención sostenida, atención dividida y atención visoespacial en pacientes esquizofrénicos que se encontraban en fase aguda. Algunos de estos procesos mejoraron cuando los pacientes fueron tratados con neurolépticos típicos.

2.6.4.2 Alteraciones de la memoria

La memoria es definida como un sistema de codificación, almacenamiento y recuperación de información. Estudios neuropsicológicos han permitido una definición más clara de las fases y los tipos de memoria.

Algunas estructuras implicadas en la memoria son: el hipocampo, la amígdala, la corteza inferotemporal, el cerebelo, el estriado, la corteza prefrontal, el núcleo mediodorsal del tálamo, el encéfalo basal anterior y la corteza perirrinal. El hipocampo interviene en la consolidación de recuerdos de localizaciones espaciales a largo plazo, más no en su almacenamiento. La amígdala se relaciona con el significado emocional de los recuerdos o las experiencias. La corteza inferotemporal se relacionan funcionalmente con la consolidación de recuerdos a largo plazo, aunque no es el lugar definitivo de almacenamiento, ya que el almacenamiento de estos recuerdos a largo plazo se asocia con la corteza sensorial secundaria y con la corteza de asociación. El cerebelo y el estriado se

asocian con el almacenamiento de los recuerdos implícitos del aprendizaje sensoriomotor. La corteza prefrontal (CPF) se asocia con la recuperación de información de memoria semántica de largo plazo y la recuperación de experiencias pasadas de memoria episódica de largo plazo. Se le ha dado especial importancia a la CPF debido a la actividad neuronal de la región del sulcus durante pruebas de memoria de trabajo, así como la actividad de los receptores D1 para dopamina y glutamato en CPF. El núcleo mediodorsal del tálamo desempeña un papel importante en el circuito de memoria y el lóbulo temporal en la consolidación de recuerdos a largo plazo. La función del encéfalo basal anterior es aún controversial, ya que solo algunas de sus estructuras (el septum medial, la banda diagonal de Broca, y el núcleo basal de Meynert) poseen funciones mnémicas. La corteza perirrinal desempeña un papel importante en la formación de recuerdos explícitos a largo plazo (Castner, Goldman-Rakic & Williams, 2004; Goldman-Rakic, 1995; Pinel, 2001).

A lo largo del tiempo se han desarrollado distintas clasificaciones de los tipos de memoria. Las concepciones conexionistas y antilocalizacionistas explican la memoria como resultado de la actividad integrada de todo el cerebro mientras que la visión determinista o localizacionista concibe a la memoria como resultado de un área específica del cerebro (mediante la observación clínica de pacientes con daños focales). Sin embargo, en la actualidad, las clasificaciones de los tipos de memoria se fundamentan en una multiplicidad de sistemas (Guma-Díaz, 2001).

Así, Kolb y Whishaw (2006) describen 2 tipos de memoria:

a) Memoria explicita: descrita como la recolección intencional de experiencias previas. Este tipo de memoria a la vez se subdivide en:
    a. Memoria episódica: consiste en la recolección de eventos de experiencias personales.
    b. Memoria semántica: incluye conocimiento de eventos históricos no biográficos.
b) Memoria implícita: descrita como una forma de memoria no intencional, por ejemplo, tareas que necesitan experiencia para ser aprendidas y que son mejoradas con la práctica (p.ej. el uso del lenguaje).

La memoria también suele ser dividida en:

a) Memoria a corto plazo: es el tipo de memoria que se usa para retener datos por un corto tiempo. Goldman-Rakic (1995) incluye en esta categoría a la memoria de trabajo.
b) Memoria a largo plazo: retención de datos por un periodo prolongado. Puede dividirse en episódica y procedural.

Guma-Díaz (2001), propone una clasificación basada en la manera en la que se explora la memoria (con la finalidad de diferenciar entre una memoria normal o patológica), así, la clasifica en:

a) Por el contenido (entrada)
    a. Información nueva
        i. Material conocido
        ii. Material desconocido
    b. Información previamente almacenada
b) Por la forma de evocación (salida)
    a. Directa
        i. Recuerdo libre
        ii. Recuerdo con pistas
        iii. Reconocimiento
        iv. Metamemoria (habilidad cognoscitiva de hacer juicios sobre sí mismo).
        v. Memoria prospectiva (recuerdo de lo que está pendiente por hacerse, ej. planes, citas, etc.).
    b. Indirecta-Mejoría de la ejecución
c) Por la demanda de esfuerzo (proceso)
    a. Estratégica o con alta demanda de esfuerzo (procesamiento complejo)
        i. Atributo-dependiente
        ii. Regla-dependiente
    b. Automática (sin esfuerzo)

Existen innumerables pruebas neuropsicológicas que evalúan procesos de memoria, entre las que se encuentra la batería de D. Wechsler, la *Wechsler*

Memory Scale-Revised (WMS-R) que evalúa alertamiento-concentración, memoria verbal, visual, memoria general y recuerdo diferido; la batería *Rivermead Behavioral Memory Test* (RBMT) de B.A. Wilson, J. Cockburn, A.D. Baddeley y R. Hiorns; o la modificación de esta prueba: la *Extended Rivermead Behavioral Memory Test* (ERBMT), estas últimas evalúan memoria de la vida cotidiana (Guma-Díaz, 2001).

Las pruebas antes mencionadas son utilizadas generalmente en el ámbito clínico. Para evaluar la memoria con fines experimentales se ha utilizado la *Prueba de Memoria de Reconocimiento a Corto Plazo de Sternberg*. Esta prueba requiere del recuerdo, discriminación y reconocimiento de estímulos a los cuales habrá que responder posteriormente, señalando si un estimulo prueba se encontraba o no en una secuencia previamente presentada al sujeto.

En la esquizofrenia se evidencia un importante deterioro mnésico, por ejemplo, se ha descrito que pacientes esquizofrénicos con una respuesta desfavorable al tratamiento con antipsicóticos típicos, al ser tratados posteriormente con antipsicóticos atípicos (14 semanas con la nueva prescripción de antipsicóticos atípicos), manifiestan mejoría en las pruebas que evalúan memoria en comparación al grupo de pacientes refractarios a los cuales se les modificó el tratamiento típico por otro igualmente típico (haloperidol) (Bilder et al., 2002).

Existe deterioro en la memoria de trabajo verbal en la esquizofrenia asociado a la hipo e hiperactividad neuronal frontal. Las areas frontales afectadas en la esquizofrenia son el giro frontal inferior y superior, la corteza frontal lateral y el polo frontal. Las areas temporales afectadas incluyen al giro temporal anterosuperior, el giro temporal posterosuperior y el giro transverso temporal, así como el lóbulo parietal posterior (Castner, Goldman-Rakic & Williams, 2004; Goldman-Rakic, 1995; Stevens, Goldman-Rakic, Gore, Fullbright & Wexler, 1998).

2.6.4.3 Alteraciones de las funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas se componen de la interrelación de alto nivel de múltiples habilidades cognoscitivas, por lo que no son un proceso cognoscitivo unitario, por

lo cual, distintos procesos ejecutivos se asocian a distintas regiones corticales (Anderson, Jacobs & Anderson, 2008; Stuss & Alexander, 2000).

Tradicionalmente se ha puesto énfasis en la corteza prefrontal y sus conexiones inferotemporales (Fuster, 2002; Fuster, Bauer & Jervey, 1985; Tirapu-Ustárroz, García-Molina, Luna-Lario, Roig-Rovira & Pelegrín-Valero 2008).

Las funciones ejecutivas están implicadas en la optimización de los procesos cognoscitivos orientados hacia la resolución de situaciones complejas. Estos procesos implican componentes como la memoria de trabajo, la orientación y adecuación de los recursos atencionales; la fluidez verbal; la inhibición y monitorización de la conducta y autoconciencia; y la organización secuencial (Stuss & Alexander, 2000; Tirapu-Ustárroz et al.,2008).

En la esquizofrenia, además de los síntomas positivos y negativos, se han reportado déficits en las funciones ejecutivas, en la atención, en el procesamiento perceptual y motor, en la fluidez verbal, y en la memoria de trabajo y semántica (Meltzer & McGurk, 1999).

Estas alteraciones en las funciones ejecutivas se han asociado con los sistemas dopaminérgicos y se manifiestan en los procesos de planeación y en el monitoreo de la conducta; así como en la atención, la memoria de trabajo y la planeación de estrategias (funciones relacionadas con la corteza prefrontal) (Fuster, 2008; Previc, 2009).

Una de las pruebas que evalúan las funciones ejecutivas es la prueba de *Clasificación de Cartas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test; WCST),* que permite determinar la capacidad del sujeto para desarrollar, reajustar y mantener una estrategia.

Se han demostrado diferencias en la ejecución de la prueba WCST entre pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos. Los sujetos esquizofrénicos muestran un deterioro en la ejecución (mayores errores perseverativos y menor número de categorías completadas), sin embargo, muestran mejoría en el desempeño de la prueba si en cada carta se les recuerda las instrucciones de la prueba y además se les proporciona refuerzo verbal (Everett et al., 2001).

Riehemann et al. (2001) reportaron una reducida actividad cerebral en la corteza frontal derecha y en el lóbulo temporal izquierdo en un estudio de

neuroimagen funcional (fMRI) en pacientes esquizofrénicos vírgenes de tratamiento farmacológico al momento de ejecutar la prueba WCST. Esto se asocia a la hipótesis de la hipofrontalidad en la esquizofrenia.

Brazo et al. (2002) aplicaron una batería de pruebas que evaluaban las funciones ejecutivas, la atención y la memoria de pacientes esquizofrénicos, de tipo desorganizado o pacientes con síntomas positivos manifiestos. Se aplicaron el Test de Clasificación de Tarjetas modificado de Nelson (MCST), un test de fluidez verbal, el Test de Realización de Pistas (TMT), el Test de Colores-Palabras de Stroop, el Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT) que evalúa la memoria episódica declarativa; reportando que los pacientes esquizofrénicos, independientemente del subgrupo se caracterizan por un rendimiento peor en todas las pruebas comparado con sujetos sanos.

2.7 Diagnóstico

Existen criterios nosológicos para el diagnostico de la esquizofrenia, los principales son el Manual Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales, en su quinta edición (DSM-V), de la Asociación Psiquiátrica Americana (anexo 1), y los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales, décima edición (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (anexo 2), ambos manuales son muy similares respecto a sus criterios diagnósticos.

Se utilizan también escalas para precisar el diagnostico de la esquizofrenia, como la Escala Psiquiátrica Breve (BPRS) (anexo 3) y la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) (anexo 4).

El DSM-V es una condensación de tipo estadístico que ha ido modificándose mediante la revisión de la literatura, el reanálisis de datos y estudios de campo. Es una clasificación categorial que divide los trastornos mentales en diversos tipos basándose en series de criterios con rasgos definitorios y organizados por categorías.

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

La mayoría de las formas de la BPRS consisten en 16 o 24 ítems psicopatológicos, cada uno de los cuales comprende síntomas de psicosis, depresión y ansiedad. La escala PANSS es auxiliar para la descripción de la predominancia de síntomas positivos, o de síntomas negativos en el paciente.

2.8 Tratamiento farmacológico

La esquizofrenia, al igual que otros estados psicóticos, es tratada farmacológicamente con antipsicóticos, también conocidos como neurolépticos; no obstante, el primer término es mas especifico al referirse al propósito de su empleo (Benassini, 2002).

Todos los antipsicóticos son inhibidores de diversos receptores (dopamina, serotonina, acetilcolina, noradrenalina, histamina, etc.). De acuerdo a su estructura química se dividen en 5 tipos: fenotiacinas, bencisoxazoles, dibenzodiacepinas, butirofenonas y tioxantenos.

Los antipsicóticos pueden clasificarse en dos tipos: típicos (de primera generación) y atípicos (de segunda generación). Varían en función de sus mecanismos de acción y en los efectos secundarios adversos que pueden producir.

El PLM (2007 y 2011) y Mycek (2004) describen la farmacodinamia y farmacocinética de los antipsicóticos de manera general, mientras que la tabla 3 explica de manera más detallada el mecanismo de acción de antipsicóticos específicos de primera y segunda generación.

A. Mecanismo de acción.
    a. Bloqueo del receptor de dopamina. Todos los antipsicóticos bloquean los receptores de dopamina a nivel cerebral y periférico. Se conocen 5 tipos de receptores a dopamina: D1, D2, D3, D4, D5. Aunque los antipsicóticos bloquean estos receptores, la eficacia clínica se relaciona con el bloqueo de receptores D2 en la vía mesolímbica.

b. Bloqueo de receptores de serotonina. Los antipsicóticos de segunda generación pueden ejercer su efecto mediante el bloqueo de los receptores a serotonina del tipo 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{2C}. Los antipsicóticos de segunda generación inducen menos efectos adversos.
c. Bloqueo de receptores colinérgicos, adrenérgicos, e histaminérgicos. Los antipsicóticos de segunda generación también pueden bloquear receptores muscarínicos, alfa adrenérgicos y al receptor H1 de histamina, por lo que tienen baja incidencia de efectos extrapiramidales.

B. Efectos adversos

Los fármacos antipsicóticos pueden producir diversos efectos adversos, entre los que podemos mencionar los siguientes:

Efectos motores:

a. Parkinsonismo. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos se acompaña de un incremento en el nivel de activación de las neuronas colinérgicas, manifestándose así los efectos motores extrapiramidales, como temblor y rigidez. Otros efectos adversos producidos por la sobreactivación colinérgica son: visión borrosa, resequedad de boca, sedación, confusión e inhibición de la actividad del músculo liso, gastrointestinal y urinario. Los antipsicóticos atípicos, al bloquear la actividad colinérgica, disminuyen estos efectos.
b. Discinesia tardía. Debida al aumento de receptores de dopamina, que se sintetizan en respuesta al bloqueo de receptores dopaminérgicos, haciendo que predomine la actividad dopaminérgica sobre la colinérgica, generando movilidad excesiva.

Efectos sobre el sistema nervioso central:

c. Somnolencia, hiperprolactinemia (al deprimir al hipotálamo) generando infertilidad e impotencia.

d. Los efectos anticolinérgicos son: visión borrosa, resequedad de boca, sedación, confusión e inhibición de la actividad del músculo liso gastrointestinal y urinario.
e. El bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos induce hipotensión ortostática, sensación de levedad, etc.

Farmacocinética:

A. Absorción y metabolismo. Los antipsicóticos son absorbidos de manera variable cuando se administran por vía oral. Tienen gran volumen de distribución, fijándose a las proteínas plasmáticas y son metabolizados mediante el citocromo P-450 del hígado.

   Los antipsicóticos administrados por vía intramuscular tienen una liberación lenta, de hasta 3 semanas. Atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica.

Tabla 3. Acciones y efectos de antipsicóticos típicos y atípicos (PLM, 2007; PLM, 2011).

Fármaco e indicaciones terapéuticas	Presentación	Farmacocinética y farmacodinamia
Clorpromazina		
Utilizado en psicosis agudas y/o crónicas, estados hipomaniacos y maniacos, síndromes confusionales, cuadros esquizofrénicos, especialmente esquizoparanoicos, delirios crónicos, manifestaciones agresivas (en niños y adultos), y estados de excitación seniles.	Comprimidos de 25 y 100 mg.	Su absorción se produce de 2 a 4 horas. Se une a proteínas en un 90%. Su vida media es de 10 horas. 35% se elimina por orina, la vía biliar es el medio de eliminación principal.
Flupentixol		
Esquizofrenia crónica y psicosis paranoicas con alucinaciones, delirios paranoicos, alteraciones	Grageas de 0.5, 1.0, y 5.0 mg.	Niveles séricos máximos después de 4 horas de su administración oral. Con una biodisponibilidad del 40% (reducida

del pensamiento, apatía, anergia y aislamiento.		debido al metabolismo de primer paso, es decir, la inactivación que puede sufrir un fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica). Marcada distribución tisular y unión a proteínas de 99%. Con una vida media de 35 horas. Bloquea receptores de dopamina, con mayor afinidad por los receptores D2, y afinidad moderada por los receptores D1.
Trifluoperazina		
Esquizofrenia crónica y aguda, con predominio de apatía y apragmatismo. Antipsicótico con potente actividad antagonista de los receptores dopaminérgicos, en cuadros psicóticos delirantes y alucinatorios. En trastornos emocionales elimina la ansiedad excesiva, su acción es libre de sedación.	Tabletas de 5 y 10 mg.	Se absorbe rápidamente después de su administración oral y se alcanzan los niveles plasmáticos máximos en 2 a 4 horas. Se distribuye ampliamente en el organismo, se une a proteínas en un 90-99%. Es altamente lipofílico, por lo que las concentraciones en cerebro exceden las plasmáticas. Se metaboliza en hígado, y se elimina en orina y leche.
Haloperidol		
Esquizofrenia aguda y crónica, paranoia, confusión aguda, alcoholismo (psicosis de Korsakoff) y alucinaciones hipocondriacas. Alteraciones de la personalidad (paranoide, esquizoide, esquizotípico, conducta antisocial y fronteriza). Agente anti-agitación psicomotora. Coadyuvante en el tratamiento de dolor crónico severo y antihemético.	Tabletas de 5 y 10 mg. y solución	Niveles plasmáticos máximos entre 2 a 6 horas de su administración oral con una biodisponibilidad del 60-70%, y 20 minutos después de su administración I.M. La vida media plasmática es de 24 horas para la administración oral y de 21 horas para la intramuscular. Se une a proteínas plasmáticas en un 92%. Se excreta con las heces (60%) y con la orina (40%). Se metaboliza principalmente en hígado.
Decanoato de haloperidol		
Control de la esquizofrenia crónica y otras psicosis.	Ampolletas inyectables de 50 y 150 mg.	Liberación lenta y sostenida de haloperidol. Las concentraciones en plasma aumentan gradualmente,

		llegando a su nivel máximo de 3 a 9 días. Con una vida media de 3 semanas. Cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y su unión a proteínas es de 92%. Se metaboliza en hígado y se excreta en orina y heces.
Risperidona		
Tratamiento de esquizofrenia, incluyendo el primer episodio psicótico, exacerbaciones agudas, esquizofrenia crónica y otras afecciones psicóticas, en las cuales los síntomas positivos y negativos sean notorios. Se recomienda para la prevención de recaídas.		Semejanza estructural con las Butiferonas. Antagonista altamente selectivo de los receptores 5-HT2A y dopaminérgicos D2. Su biodisponibilidad es de 75%. Se absorbe completamente después de la administración oral, con concentraciones máximas de 1 a 2 horas después de ser administrado. Con una vida media de 3 horas. En plasma, la risperidona se une a la albumina y a la glicoproteína ácida alfa, con una unión del 88%. Se excreta por orina y por heces.
Olanzapina		
Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y otras psicosis en las que son predominantes los síntomas positivos. Mejora síntomas afectivos secundarios de la esquizofrenia; eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica de pacientes que muestran respuesta inicial. Como monoterapia o en combinación con litio o valproato de Mg. está indicada para el tratamiento de la manía aguda.	Tabletas de 5 y 10 mg.	Muestra afinidad por receptores serotonérgicos 5-HTA/c, 5-HT3, 5-HT6, dopaminérgicos D1, D2, D3, D4 y D5, muscarínicos M1, M5, α1 adrenérgicos, e histaminérgicos H1. Se absorbe bien después de su administración oral, alcanzando concentraciones séricas máximas entre las 5 y 8 horas. Se metaboliza en hígado. Vida media de eliminación es de 33 horas. Se excreta en orina principalmente.
Ziprasidona		

Manejo de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, mantenimiento de la mejoría clínica y prevención de recidivas.	Cápsulas de 40, 60 y 80 mg. y solución inyectable de 30 mg.	Elevada afinidad por receptores D2 y afinidad sustancialmente mayor para los receptores 5-HT2a, también interactúa con receptores 5-HT2c, 5-HT1d, y 5-HT1a. Moderada afinidad para receptores de histamina H1 y alfa1 adrenérgicos. Así como acción insignificante para los receptores muscarínicos M1. Concentraciones séricas máximas después de 6-8 horas de la administración oral. Biodisponibilidad del 60% en dosis de 20 mg. Su vida media de eliminación es de 6.6 horas. Unión a proteínas: 99%.

2.8.1 Antipsicóticos típicos. Primera generación

Desarrollados en los años 50s con la introducción de la clorpromazina, que originalmente era utilizado como antihistamínico, siendo la primera sustancia con la propiedad de disminuir los síntomas psicóticos. Posteriormente se introdujo el haloperidol, que hasta antes del desarrollo de los neurolépticos atípicos era el antipsicótico más empleado en todo el mundo.

Los antipsicóticos típicos bloquean los receptores D1 y D4 para dopamina, y tienen menor afinidad por los receptores D2. Pueden también bloquear receptores 5HT2 para serotonina (PLM, 2011). Estos fármacos son capaces de disminuir o incluso desaparecer los síntomas psicóticos al bloquear la actividad de la dopamina en la vía mesolímbica. No obstante inducen efectos adversos tales como:

a) Trastornos motores como: parkinsonismo farmacológico, distonía, acatisia, discinesia, esto debido al bloqueo dopaminérgico del sistema cerebral extrapiramidal en la sustancia nigra.
b) Trastornos neuroendocrinos como amenorrea, ginecomastia, infertilidad, disminución del deseo y la actividad sexual. Estos síntomas han sido

asociados al incremento de prolactina (hiperprolactinemia) debido al bloqueo dopaminérgico en el sistema hipotálamo-hipofisiario.

c) Trastornos circulatorios como hipotensión (sobre todo de tipo ortostático), debido al bloqueo de receptores α para la norepinefrina.
d) Sedación, asociada con el bloqueo de receptores histaminérgicos.

Este tipo de efectos adversos inducidos por antipsicóticos típicos hace difícil su empleo y dificultan el apego al tratamiento. Otro aspecto importante en este tipo de fármacos es que no tienen efecto terapéutico sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia, únicamente sobre los positivos (Benassini, 2002), ni tampoco inducen mejorías en las alteraciones cognoscitivas de pacientes esquizofrénicos (Reynolds, 2004). En la tabla 4 se sintetizan los mecanismos de acción de diversos antipsicóticos de primera generación.

Tabla 4. Acciones y efectos de antipsicóticos típicos (Benassini, 2002; Mycek, 2004; PLM 2007; PLM, 2011).

Grupo químico	Fármaco	Bloqueo de receptores a dopamina	Potencia antipsicótica	Trastornos motores	Trastornos neuro-endócrinos	Dosis promedio para 24 h
Fenotiazinas	Clorpromazina	+ a ++	+ a ++	+ a ++	+ a ++	400 mg
	Trifluoperazina	+++	+++	+++	++	30 mg
	Levomepromazina	+	+	-	-	75 mg
	Perfenazina	++ a +++	++ a +++	++	+ a ++	40 mg
	Tioridazina	+	++	+	+	400 mg
Butirofenonas	Haloperidol	++++	++++	++++	+++	20 mg

Los antipsicóticos típicos se clasifican (además de su composición química) con respecto a su potencia en el tratamiento de los síntomas positivos, en:

- Antipsicóticos típicos de potencia baja, incluyen fármacos como: Clorpromazina y Levomepromazina.
- Antipsicóticos típicos de potencia moderada, incluyen fármacos como: Zuclopentixol, Flupentixol, Perfenazina y Pipotiazina.
- Antipsicóticos típicos de potencia alta, incluyen fármacos como: Trifluoperazina, Haloperidol, Decanoato de haloperidol y Penfluridol

2.8.2 Antipsicóticos atípicos. Segunda Generación

El término se desarrolló en los años 90s al descubrir que la clozapina (fármaco que por entonces estaba prohibido) mejoraba los síntomas de pacientes resistentes (refractarios) y no generaba trastornos motores ni endocrinos (o inducia mínimamente estos efectos) (Reynolds, 2004).

Los antipsicóticos atípicos, similares a la clozapina, cumplen con los siguientes criterios:

a) Su eficacia en la psicosis no se relaciona directamente con su potencia para provocar síntomas motores extrapiramidales o neuroendócrinos por hiperprolactinemia. Debido a la inducción de pocos efectos adversos, la adherencia al tratamiento es mayor comparada con el uso de los antipsicóticos típicos.
b) Producen mejoría en pacientes esquizofrénicos refractarios.
c) Poseen un mecanismo neuroquímico distinto al de los antipsicóticos típicos: bloquean receptores de la variedad D2 para la dopamina.
d) Remiten síntomas positivos y negativos (aunque con una potencia menor comparada a la disminución de síntomas positivos).

Estos fármacos, además de bloquear receptores para dopamina, también bloquean receptores para serotonina. Se evidencia mejoría en los síntomas negativos de la esquizofrenia, y el mecanismo propuesto ha sido a través del bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} en la corteza cerebral, además de la acción sobre los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{2C}, sin embargo, el efecto antipsicótico

ha sido atribuido principalmente al bloqueo del receptor 5-HT2A (PLM 2007; Reynolds, 2004; Uriarte, 2009). En la tabla 5 se resume el mecanismo de acción de algunos antipsicóticos atípicos.

A pesar de que estos fármacos poseen estas ventajas, también producen efectos adversos tales como el aumento de apetito y peso, amenazando la prevalencia de otro tipo de enfermedades médicas tales como la diabetes o la hipertensión arterial. De la misma manera se ha estudiado la agranulocitosis como efecto secundario de la clozapina, este efecto adverso grave detuvo la investigación y uso de la clozapina, sin embargo actualmente sigue siendoutilizado en la clínica, a reserva del uso con pacientes que muestra historia de agranulocitosis inducida por fármacos (Benassini, 2002; PLM, 2007).

Tabla 5. Acciones y efectos de antipsicóticos atípicos (Benassini, 2002; PLM, 2007; PLM, 2011; Meltzer & McGurk, 1999; Mycek, 2004).

Grupo químico	Fármaco	Receptor	Potencia antipsicótica	Trastornos motores	Trastornos endocrinos	Dosis promedio para 24 h
Benzisoxasol	Ripseridona	5-HT1D 5-HT2A 5-HT7 D2 a D4 H1 α1 α2	+++	+ a ++	+	3 a 6 mg
Dibenzodiacepinas	Olanzapina	D2 D4 5-HT2 5-HT2A 5-HT2C H1 α1 M1 a M5	+++	+	0 a +	10 a 20 mg

	Quetiapina	5-HT2A H1 α1	++	0 a +	0	250/500 mg
Benzotiazolilpiperazinas	Ziprasidona	5-HT1A 5-HT1D 5-HT2A 5-HT2C 5-HT6 5-HT7 D2 a D4 H1 α1	+++	+	0 a +	80 a 160 mg
Benzamidas sustituidas	Amisulpiride	D2 D3	++	0 a +	+	200/400 mg

2.8.3 Tratamiento con antioxidantes

Se han asociado los procesos neurodegenerativos con el incremento en la lipoperoxidación y una falla en los mecanismos antioxidantes, debido a las anormalidades en la membrana sináptica (Medina-Hernández, Ramos-Loyo, Luquin, Cerdán Sánchez, García-Estrada, & Navarro-Ruiz, 2007).

Esto se comprobó mediante un análisis cuantitativo de la lipoperoxidación y de la enolasa específica de neurona en pacientes esquizofrénicos refractarios y pacientes esquizofrénicos no refractarios. Los pacientes refractarios mostraron mayor lipoperoxidación, lo cual correlacionó con mayores síntomas afectivos y alucinaciones; mientras que el incremento de la enolasa específica de neurona correlacionó con la disfunción en la fluidez de la conversación y la falta de espontaneidad (Medina-Hernández, Ramos-Loyo, Luquin, Cerdán Sánchez, García-Estrada, & Navarro-Ruiz, 2007).

2.9 Efecto de los antipsicóticos sobre las funciones cognoscitivas

El deterioro cognoscitivo en la esquizofrenia es un factor importante para establecer el pronóstico. Los antipsicóticos ejercen un efecto favorable sobre los síntomas positivos y/o negativos de la enfermedad, sin embargo es importante comparar los efectos de los antipsicóticos típicos y atípicos sobre las funciones neurocognoscitivas.

Luego de un tratamiento de 2 meses con antipsicóticos típicos en un grupo de pacientes esquizofrénicos, y de antipsicóticos atípicos en otro grupo de pacientes, se observó una pequeña pero significativa mejoría en los procesos cognitivos (Keefe, 2007). Sin embargo, existen datos contradictorios, que reportan mejoría cognoscitiva luego del tratamiento con antipsicóticos atípicos, comparado con los fármacos típicos. Por lo que es importante dividir los efectos de ambos antipsicóticos sobre las funciones cognoscitivas.

2.9.1 Antipsicóticos típicos.

La administración de estos fármacos no induce mejorías sobre los déficits cognoscitivos, al contrario, pueden inducir algunos problemas cognoscitivos, particularmente mnésicos (Meltzer & McGurk, 1999), no obstante, en otro estudio no se encontraron diferencias significativas en procesos de memoria en pacientes esquizofrénicos en fase aguda respecto a la ejecución que presentaron en la fase de remisión, una vez que eran tratados con antipsicóticos típicos (Silva-Ruelas, 2006).

2.9.2 Antipsicóticos atípicos.

Estos fármacos producen mínimos efectos extrapiramidales y la disminución de síntomas negativos debido a que están más asociados con la actividad serotonérgica, además producen una mejoría en los síntomas cognoscitivos (Meltzer & McGurk, 1999).

Se ha observado que las funciones cognoscitivas y en particular los procesos atencionales mejoran con el uso de olanzapina, en comparación con el haloperidol. Otras funciones cognoscitivas muestran mejoría con el tratamiento con olanzapina y risperidona (Bilder et al., 2002: Sumiyoshi et al., 2001).

Bilder et. al., (2002) examinaron los efectos cognoscitivos del tratamiento con olanzapina, risperidona y haloperidol mediante una batería de 16 pruebas cognoscitivas que evaluaban memoria, aprendizaje, atención, funciones ejecutivas y habilidades motoras, describiendo que las funciones cognoscitivas mejoran con fármacos atípicos más específicamente con el tratamiento con olanzapina que con risperidona.

Bičíková et al. (2011) reportan diferentes niveles de hormonas en suero (hormona esteroidea, cortisol, dehidropiandrosterona [DHEA], prolactina, tirotropina y colesterol) en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos; y, se observó que los niveles hormonales no disminuyen significativamente después del tratamiento a excepción de los niveles de DHEA, apoyando la hipótesis del posible efecto neuroprotector de la DHEA.

2.10 Efecto de los antipsicóticos sobre el sistema neuroendocrino

Existen varios efectos de los antipsicóticos (particularmente los de segunda generación) sobre el sistema neuroendocrino, tales como la disminución de cortisol y glucocorticoides, o los cambios en las concentraciones de otras hormonas.

Zhang, et al. (2005) reportaron una correlación positiva entre cortisol y síntomas negativos de la esquizofrenia. De esta manera, el desequilibrio existente en pacientes esquizofrénicos del eje HHA se mejora con el tratamiento de antipsicóticos atípicos, debido a que este tipo de fármacos bloquean receptores serotonérgicos y este es el sistema de neurotransmisión que promueve la actividad del eje (HHA) a nivel hipotalámico, hipofisiario y adrenal.

De esta manera, la estimulación que producen los antipsicóticos típicos sobre el receptor 5-HT_{2C} se relaciona con el incremento en la secreción de

prolactina, no obstante, el efecto antagonista sobre este receptor protege de la hiperprolactinemia (en el caso de la olanzapina) (Reynolds, 2004).

Además de los cambios en las concentraciones de cortisol y prolactina (hiperprolactinemia debido a antipsicóticos típicos), se han documentado también cambios inducidos por antipsicóticos atípicos en los niveles plasmáticos de la hormona del crecimiento, involucrada de igual forma en la regulación endocrina, así como en las concentraciones de insulina, leptina y grelina (que pueden inducir la ganancia de peso debido a que están involucradas en el balance energético). Los pacientes esquizofrénicos además de manifestar hipercorticolemia, muestran también hiperinsulinemia (Popovic et al., 2007).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico que afecta la actividad global de los pacientes. Se acompaña de diversos signos clínicos, entre los que destacan: alteraciones de la personalidad, alucinaciones y pérdida del contacto con la realidad. Además de los síntomas clínicos, se ha descrito que los pacientes esquizofrénicos presentan diversas alteraciones cognitivas, dentro de las cuales se encuentran: trastornos de la atención, la memoria, el lenguaje y las funciones ejecutivas. Algunas funciones presentan un deterioro moderado, como es el caso de la atención sostenida, sin embargo, otras funciones, particularmente las que dependen de la integridad de la corteza prefrontal, muestran un deterioro que puede ir de moderado a severo.

Diversos estudios han reportado alteraciones neuroanatómicas en diversas regiones cerebrales, principalmente en los lóbulos frontales, temporales y parietales, así como en los ganglios basales y el hipocampo. Además, se han descrito diversas alteraciones funcionales en la esquizofrenia, dentro de las cuales destaca un bajo nivel de activación en la corteza prefrontal y la corteza del cíngulo, así como también en el tálamo; éstas estructuras están implicadas en los procesos de atención focalizada, la memoria de trabajo, el nivel de alerta y el control ejecutivo, procesos que se encuentran afectados en la esquizofrenia.

Respecto al desarrollo de la enfermedad, se ha propuesto que depende de una combinación de factores genéticos y ambientales. En conjunto, estos factores pueden explicar las alteraciones neuroanatómicas y neuroquímicas que se presentan en el cerebro de los pacientes afectados. Además, como consecuencia de la enfermedad, algunos pacientes presentan un estado de estrés crónico que pudiera indicar una desregulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Esta situación pudiera asociarse con un incremento sostenido en la secreción de cortisol, el cual, al activar mecanismos de degeneración neuronal en diversas estructuras cerebrales, agravaría los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad. Por ello, uno de los objetivos del presente estudio consistió en evaluar diversos procesos cognitivos (atención, memoria y funciones ejecutivas)

en una muestra de pacientes esquizofrénicos paranoides y relacionar su desempeño con los niveles de cortisol obtenidos en muestras de saliva.

Por otra parte, para el tratamiento de la esquizofrenia se utilizan fármacos antipsicóticos. Éstos han sido clasificados como de primera o segunda generación (típicos o atípicos). Estos fármacos difieren en su mecanismo de acción, en la producción de síntomas extrapiramidales, y tienen efectos diferenciales sobre los síntomas positivos y negativos de la enfermedad. Sin embargo, existen dudas respecto a su efecto sobre el funcionamiento cognitivo. Se ha propuesto que el tratamiento con antipsicóticos atípicos produce una mejoría modesta en una amplia gama de procesos cognitivos, mientras que el tratamiento con antipsicóticos típicos produce una mejoría leve o nula. Estas diferencias pudieran ser atribuidas a los distintos mecanismos de acción que poseen estos tipos de fármacos.

A pesar del uso extensivo de los diferentes tipos de antipsicóticos, se sabe muy poco sobre el efecto de la administración crónica de estos fármacos sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y sobre la secreción de cortisol. Algunos trabajos han reportado que los antipsicóticos atípicos inhiben la activación de este eje, generando una disminución en la secreción hormonal. De modo que otro interés del trabajo se centró en determinar el efecto del tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos sobre los niveles de cortisol detectados en saliva.

4. OBJETIVOS

General

- Evaluar diversos procesos cognitivos en una muestra de pacientes esquizofrénicos, tratados con antipsicóticos típicos y atípicos, y relacionar su nivel de ejecución con los niveles de cortisol detectados en saliva.

Específicos

- Analizar el desempeño de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos o atípicos y sujetos sanos en tareas que evalúan procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas.

- Evaluar los niveles de cortisol en muestras de saliva obtenidas de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos o atípicos y compararlos con los obtenidos en un grupo control de sujetos sanos.

- Determinar el grado de relación entre los niveles de cortisol y la ejecución de las tareas en los grupos de esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos o atípicos y en los sujetos control.

- Determinar en los grupos de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos o atípicos el grado de relación entre los niveles de cortisol y los puntajes obtenidos en las escalas clínicas (PANSS y BPRS).

- Determinar en los grupos de pacientes esquizofrénicos el grado de relación entre la ejecución de las tareas y los puntajes obtenidos en las escalas clínicas (PANSS y BPRS).

5. HIPÓTESIS

- Los pacientes esquizofrénicos presentarán niveles de cortisol mayores y un desempeño menor en tareas que evalúan, procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas, respecto a lo observado en sujetos sanos.

- Los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos presentarán menores niveles de cortisol y un mejor desempeño en las tareas cognitivas respecto a los pacientes tratados con antipsicóticos típicos.

- En ambos grupos de pacientes esquizofrénicos, el nivel de cortisol correlacionará en forma negativa con el número de aciertos observado en las tareas y en forma positiva con el tiempo de reacción.

- En los grupos de pacientes esquizofrénicos, los datos clínicos de las escalas BPRS y PANSS correlacionarán de manera positiva con los niveles de cortisol.

- En los grupos de pacientes esquizofrénicos, los datos clínicos de las escalas BPRS y PANSS correlacionarán de manera negativa con el número aciertos y en forma positiva con el tiempo de ejecución observado en las tareas.

6. MÉTODO

6.1 Sujetos

Participaron 30 pacientes diagnosticados con esquizofrenia de tipo paranoide (quince pacientes tratados con antipsicóticos típicos y quince tratados con antipsicóticos atípicos) y, como control, 15 sujetos sanos, pareados con el grupo de pacientes por edad y nivel educativo.

Los sujetos fueron seleccionados de una población de pacientes esquizofrénicos que fueron diagnosticados y tratados en dos centros de atención

psiquiátrica de la ciudad de Guadalajara (el Centro de Atención Integral en Salud Mental Estancia Prolongada y el Centro Comunitario de Salud Mental Núm. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social).

6.2 Criterios de inclusión

Pacientes:

- Pacientes esquizofrénicos de tipo paranoide diagnosticados bajo los criterios del CIE-10.
- Hombres.
- De 18 a 45 años de edad.
- Diestros.
- Visión normal o corregida.
- Escolaridad mínima de 6 años.
- Sin otro diagnóstico psiquiátrico, neurológico o neurodegenerativo en comorbilidad (incluyendo retraso mental), ni antecedentes de abuso de sustancias.
- Buena adherencia al tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos.
- Los fármacos empleados en el tratamiento de los pacientes podían ser:
    - Típicos: haloperidol, trifluoperazina, levomepromazina (indicado mayormente como sedante) y flupentixol.
    - Atípicos: olanzapina, ziprasidona y risperidona.
- En remisión de síntomas positivos.

Grupo control:

- Sujetos sanos.
- Hombres.
- De 18 a 45 años de edad.
- Diestros.
- Visión normal o corregida.
- Escolaridad mínima de 6 años.

- Sin ningún diagnóstico psiquiátrico, neurológico o neurodegenerativo (incluyendo retraso mental), ni antecedentes de abuso de sustancias.
- Pacientes que no hayan sido tratados con terapia electroconvulsiva en los 6 meses previos a la evaluación.
- Pacientes que no estén siendo tratados con antipsicóticos de primera y segunda generación de manera simultánea.

6.3 Criterios de exclusión

- No haber comprendido las instrucciones de las pruebas.
- Abandono del estudio por parte del sujeto.
- Para el grupo de pacientes esquizofrénicos, haber interrumpido el tratamiento farmacológico.
- Para el grupo de pacientes, haber cambiado el tratamiento farmacológico de típico a atípico, o viceversa.
- Pacientes con sangrado a nivel de la mucosa oral (debido a la imposibilidad de analizar el cortisol salival con presencia de sangre).

A los sujetos de ambos grupos se les solicitó que firmaran una carta de consentimiento informado, de acuerdo a los procedimientos aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, basados en los acuerdos internacionales de Helsinki.

6.4 Evaluación cognitiva

Los procesos cognitivos que evaluamos fueron: atención, memoria y funciones ejecutivas. Para ello aplicamos las siguientes pruebas neuropsicológicas:

- Prueba de ejecución continua (CPT) de Rosvold y Mirsky (1956), en su variante CPTXX.
- Prueba de atención visuoespacial (Fan, et al., 2002).
- Prueba de Stroop, con las siguientes variantes: denominar el color de barras y de palabras no congruentes, leer palabras escritas en

tinta negra que denominan colores, leer palabras escritas en un color de tinta que no es congruente con el significado de la palabra, leer palabras en las que el color de la tinta es congruente con el significado de la palabra.

- Prueba de memoria de reconocimiento de Sternberg
- Prueba de memoria visual (espacial).
- Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST).

A continuación describiremos cada una de las tareas que utilizamos en este estudio:

Prueba de ejecución continua (CPT). Está basada en la teoría de detección de señales y tiene como objetivo evaluar los cambios en el nivel de alerta que pudieran presentarse a lo largo del tiempo.

Existen tres variantes de la tarea; la que utilizamos en este estudio fue la variante CPTxx. En ésta se le presentó a los sujetos letras del alfabeto en la parte central de un monitor de computadora. Los estímulos fueron presentados de manera individual y en orden aleatorio. A los sujetos se les dio la instrucción de que oprimieran el botón izquierdo del ratón de la computadora cuando se presentara dos veces la misma letra de manera consecutiva.

La duración de cada estimulo fue de 100 ms., con un intervalo interestímulo variable (entre 600 y 1000 ms). El estimulo prueba se presentó en una proporción del 20%. La duración de la prueba fue de 20 minutos. Las variables que evaluamos fueron el tiempo de reacción y el porcentaje de aciertos, analizados en diez bloques de 2 minutos cada uno (Figura 3).

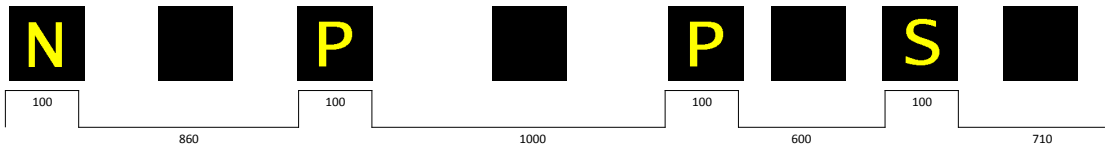

Figura 3. Ejemplo de un segmento de la prueba CPTxx.

Prueba de atención visuoespacial (Fan, et al., 2002).El objetivo de esta prueba es evaluar tres redes atencionales implicadas en diferentes procesos: alerta, orientación y atención ejecutiva.

Los estímulos se presentaron en el centro del monitor de una computadora, colocando a los participantes a una distancia de 65 cm del mismo.

Los estímulos consistieron de 5 flechas horizontales de color amarillo, señalando hacia la izquierda o derecha, sobre un fondo de color negro. Cada flecha proyectó un ángulo visual de 0.55° y estuvieron separadas entre sí por un ángulo de 0.06°. El estímulo total (las 5 flechas o líneas) abarca un ángulo visual horizontal de 3.08° y se ubicó a 1.06° arriba o abajo del punto de fijación.

El estímulo a detectar fue la flecha que se encontraba en la posición central. Este estímulo podía estar apuntando hacia la izquierda o derecha. Los participantes tenían que detectar la dirección de la flecha central y presionar el botón derecho o izquierdo del ratón de la computadora, según la dirección indicada por el estímulo central.

Se intercalaron ensayos en los que las flechas laterales podían tener la misma dirección que la flecha central (condición congruente), con ensayos en los que apuntaban en la dirección opuesta (condición incongruente) o bien, se sustituían las flechas laterales por líneas horizontales (condición neutral).

Cada ensayo consistió de una secuencia de 5 eventos: primero, la aparición del punto de fijación con una duración variable (400-1600 ms); posteriormente, aparecía el estímulo pista, el cual consistió en un asterisco que tenía una duración de 100 ms y que le indicaba a los sujetos si el estímulo prueba se presentaría en la parte superior o inferior del punto de fijación; 400 ms después de haberse presentado la pista, aparecía el estímulo prueba (las 5 flechas), que se presentó durante un tiempo variable entre 500 y 1700 ms; finalizado con la presentación del punto de fijación que duró 3500 ms, que fue la ventana en la cual registramos la respuesta del sujeto (Figura 4). Cada ensayo tuvo una duración promedio de 4000 ms.

A lo largo de la tarea se intercalaron 4 tipos de ensayos de manera aleatoria:

a) Ensayos sin pista; cuando el estimulo prueba se presentó sin que previamente se presentara una pista; es decir, el estimulo prueba se presentó después del punto de fijación.
b) Ensayos con pista doble; cuando se presentaban dos asteriscos, uno arriba y otro abajo del punto de fijación; en este caso el estímulo pista resultaba ambiguo ya que el estímulo prueba podía aparecer arriba o abajo.
c) Ensayos con pista central; en este caso, el estímulo pista apareció en el centro de la pantalla, de modo que no indicaba el lugar donde aparecería el estimulo prueba (arriba o abajo).
d) Ensayos con pista espacial; cuando la pista indicaba el lugar donde aparecería el estimulo prueba (arriba o abajo).

La tarea estuvo constituida por 450 ensayos y tuvo una duración de 30 minutos. La variable que evaluamos fue el tiempo de reacción.

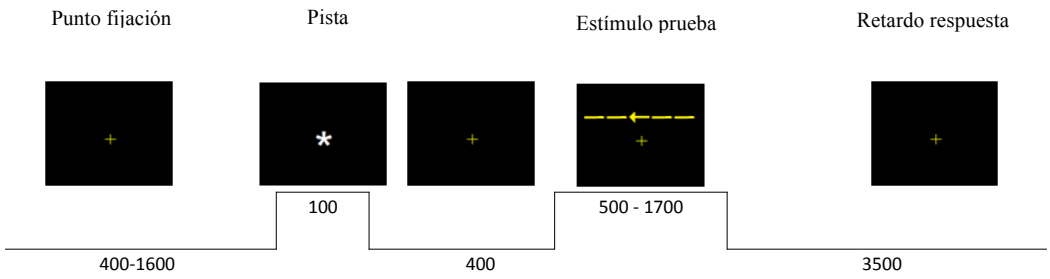

Figura 4. Ejemplo de un segmento ensayo (con pista central y un estímulo prueba neutro) de la prueba de atención visuoespacial.

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

La prueba consta de 5 tarjetas con un tamaño de 17.5 cm por 28 cm. En cada una de ellas se presentaron 100 estímulos.

Tarjeta 1. Contiene rectángulos de distintas longitudes, dibujados en diferentes colores. La tarea consistió en nombrar en voz alta el color de cada estímulo.

Tarjeta 2. Contiene palabras que denominan colores, las cuales están escritas en un color que no corresponde a la palabra (estímulos no congruentes), por ejemplo la palabra “Verde” escrita con tinta de color morado. La tarea consistió en nombrar en voz alta el color con el que estaban escritas las palabras.

Tarjeta 3. Contiene palabras que denominan colores, escritas en color negro. La tarea consistió en nombrar en voz alta las palabras.

Tarjeta 4. Contiene los mismos estímulos que la tarjeta 2, solamente que en este caso el sujeto debía nombrar en voz alta las palabras, independientemente del color con el que estuvieran escritas.

Tarjeta 5. Se presentaron palabras escritas con tinta de distintos colores. En algunos casos, el color con el que estaba escrita la palabra coincidía con la palabra que denominaba (estímulos congruentes), por ejemplo la palabra “Verde” escrita con tinta verde. La tarea consistió en nombrar en voz alta únicamente aquellas palabras que coincidían con el color.

En cada una de estas tarjetas evaluamos el tiempo que tardaron en nombrar los estímulos presentes en las tarjetas.

La figura 5 describe ejemplos de los tipos de estímulos que fueron presentados en cada una de las 5 tarjetas de la prueba de Stroop.

Figura 5. Ejemplo del tipo de estímulos presentados en la prueba de Stroop.

Prueba de Memoria de Reconocimiento de Sternberg. Evalúa la memoria de reconocimiento verbal a corto plazo.

En esta prueba se presentaron en el centro de la pantalla una secuencia aleatoria de letras del alfabeto. Cada letra de la secuencia se presentó en forma

individual con una duración de 100 ms. En cada uno de los ensayos se podía presentar una secuencia constituida por 5, 7 o 10 letras. El intervalo interestímulos fue de 1000 ms.

Al terminar la secuencia de letras se presentaba un estímulo auditivo que tenía una duración de 100 mseg, el cual indicaba el final de la serie, y 1 o 5 segundos después se presentaba una letra de prueba, a la cual el sujeto debía responder. Cuando la letra de prueba estaba contenida en la secuencia de estímulos, debía oprimir el botón izquierdo del ratón de la computadora, en caso contrario respondía con el botón derecho (Figura 6).

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

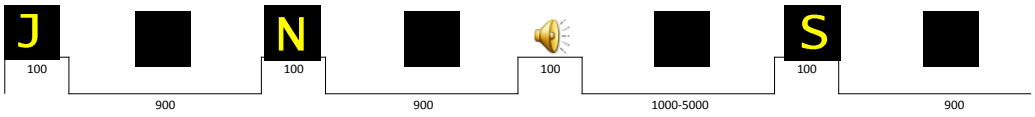

Figura 6. Ejemplo de un ensayo de la prueba de memoria de reconocimiento de Sternberg.

Prueba de memoria visual (espacial). Esta prueba evalúa la memoria visual-espacial a corto plazo.

La prueba consistió en presentar en la pantalla de una computadora una cuadricula de cuatro por cuatro celdas sobre un fondo negro. Posteriormente, en forma secuencial se fueron presentando los estímulos prueba (asteriscos de color blanco) dentro de los espacios de la cuadricula. La duración de cada estímulo fue de 100 ms. Al final de la secuencia se presentaba la pantalla en negro durante un intervalo que podía ser de 2 o de 5 segundos, el cual actuaba como el intervalo de retención y posteriormente, se presentaba la matriz de 4x4. La respuesta de los sujetos consistió en señalar con el ratón de la computadora el lugar y el orden en el que fueron presentados los estímulos prueba. Cuando el sujeto seleccionaba adecuadamente la respuesta, aparecía el asterisco en la posición indicada; en cambio, cuando su selección no era la correcta, se presentaba una X en color rojo.

A lo largo de la tarea se variaba en forma aleatoria el número de estímulos que el sujeto debía recordar (3, 4, 5, 6 y 7), así como el retardo en la respuesta (2 o 5 segundos). En total se presentaron 20 ensayos; 2 para cada condición.

El tiempo destinado a la respuesta del sujeto fue variable y su duración dependía de la cantidad de estímulos presentados en el ensayo, por ejemplo, cuando se presentaron 3 estímulos les dimos un tiempo de respuesta de 5 segundos, en cambio, cuando el número de estímulos fue de 7, les dimos un tiempo de respuesta de 12 segundos. La duración aproximada de la tarea fue de 5 a 7 minutos (Figura 7).

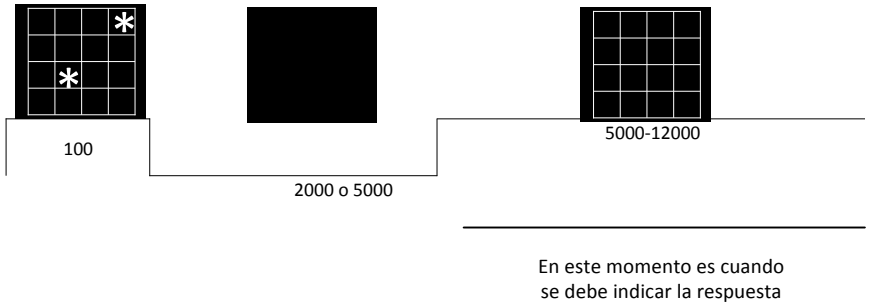

Figura 7. Ejemplo de un ensayo de la prueba
de memoria visual espacial.

Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST). Evalúa la capacidad del sujeto para planear, ajustar y mantener una estrategia.

La tarea consistió en lo siguiente: En la parte superior de la pantalla se presentaron 4 cartas, las cuales contenían estímulos que variaban en función de tres cualidades: el número, la forma y el color. Una de ellas tenía un triángulo rojo, en la segunda se presentaron 2 estrellas verdes, en la tercera 3 cruces amarillas y en la cuarta 4 círculos azules.

Posteriormente, en la parte inferior de la pantalla se presentaron de manera individual cartas de prueba, que mostraban una combinación de elementos única, la cual podía variar en tres dimensiones (número, forma y color), por ejemplo, la carta podía mostrar “un círculo de color azul” (Figura 8).

La tarea del sujeto consistió en seleccionar con cuál de las cartas de la muestra podía ser clasificada la carta de prueba.

Cuando la selección coincidía con el criterio de clasificación, el sujeto recibía como retroalimentación un estimulo auditivo y uno visual, que le indicaban que su respuesta había sido correcta, en caso contrario, se le indicaba mediante otra combinación de estímulos, auditivo y visual, que su selección había sido errónea (Figura 8). En ninguno de los casos se informó a los sujetos sobre el criterio que debían seguir para hacer la clasificación.

Cada uno de los criterios de clasificación (color, forma y número) cambiaban de forma automática cuando se completaban 10 aciertos en la dimensión apropiada en forma consecutiva. Cada uno de los criterios de clasificación se repitió en 2 ocasiones. La prueba finalizaba cuando el sujeto completaba las 6 categorías (60 aciertos) o cuando realizaba 128 ensayos.

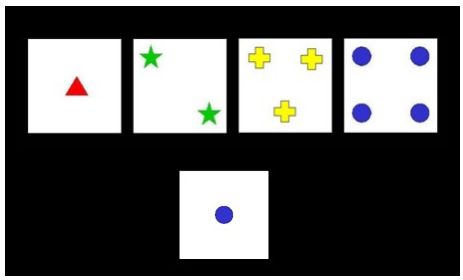

Figura 8. Ejemplo de un ensayo de la prueba de Wisconsin.

Las seis tareas que utilizamos en este estudio se aplicaron en tres sesiones que se llevaron a cabo en diferentes días. El orden de aplicación de las tareas fue aleatorizado y se les dio un tiempo de descanso de 5 minutos entre cada prueba. A excepción de la Prueba Wisconsin, en las otras tareas se les aplicó una secuencia de ensayos de prueba, con el fin de verificar que los sujetos hubieran comprendido las instrucciones.

6.5 Determinación de los niveles de cortisol en saliva

Para colectar la saliva se utilizaron tubos de polipropileno. La toma de las muestras de saliva se realizó una hora después del despertar. Antes de obtener la muestra, el sujeto debía enjuagarse la boca con agua. Además, verificábamos que no hubiera ingerido alimento, ni se hubiese lavado los dientes antes de la toma de la muestra.

Se tomaron tres muestras de saliva en cada uno de los sujetos; cada una de ellas correspondió a los días en los que se realizaron las evaluaciones cognitivas.

Una vez tomadas las muestras, éstas se congelaron (-10ºC) para evitar la degradación del cortisol y se mantuvieron así hasta que se realizó el análisis inmunológico.

El análisis de cortisol se dividió en dos procesos: el análisis inmunológico y la cuantificación mediante un espectrofotómetro.

Las muestras de saliva fueron analizadas con la prueba ELISA, agregando a éstas un anticuerpo o antígeno que se une al cortisol (Gould & Stephano, 2005). El anticuerpo y las enzimas que permiten detectar la compatibilidad entre el anticuerpo y el antígeno vienen en un kit comercial (DSL Salivary Cortisol EIA DSL-10-67100).

Para el análisis de los niveles de cortisol se llevó a cabo el siguiente procedimiento:

- Se centrifugaron las muestras de saliva durante 3 minutos a 1000 rpm para separar las partículas sólidas de la saliva.
- Se colocaron 25 microlitros de cada muestra en los pozos, así como también los controles estándar.
- Para crear el complejo antígeno-anticuerpo, se agregaron 100 microlitros de solución de la enzima conjugada a cada pozo.
- Posteriormente, se añadieron 100 microlitros de suero anti-cortisol a cada pozo.
- Se incubaron los pozos a temperatura ambiente (25 grados centígrados), agitando a 500 rpm durante 45 minutos.
- Con el objetivo de remover las partículas que no se unieron al fondo de los pozos, éstos se aspiraron y lavaron en 5 ocasiones, utilizando la solución de lavado.
- Se agregaron a cada pozo 100 microlitros de una solución de tetramethylbenzidina (TMB cromogen) con el objetivo de pigmentar el complejo antígeno-anticuerpo y así poder leer la absorbancia que produjo la reacción química.

- Se incubaron los pozos a temperatura ambiente por 10 o 15 minutos, agitando a 500 rpm.
- Para detener la reacción se agregaron 100 microlitros de solución de parado a cada pozo.
- Se agitaron los pozos por un periodo de 5 a 10 segundos.
- Para leer la absorbancia de la solución en los pozos, se utilizó un lector de microplatos marca STAT FAX 2100, con un filtro de luz de 450 nanómetros y un filtro diferencial de 630 nm.

Ya que se registró la absorbancia de cada pozo, para determinar la concentración de cortisol (mcg/dL) de cada muestra de saliva, se generó una curva de calibración con las muestras estandarizadas que se proporcionan con el kit utilizando un programa desarrollado para este proyecto por el Ing. David Ochoa en el Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Occidente (Ochoa, 2005). Posteriormente se calcularon las concentraciones de cada una de las muestras con la siguiente fórmula: nmol/L = mcg/dL X 27.6. El análisis de los niveles de cortisol se realizó en el Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Occidente (ITESO) con el apoyo de la Mtra. Claudia Vega Michel.

6.6 Procedimiento

El procedimiento que utilizamos en el estudio fue el siguiente:

1. Un psiquiatra adscrito a los centros hospitalarios especializados realizó el diagnóstico del paciente.
2. Cuando los psiquiatras consideraron que se trataba de un paciente esquizofrénico, de tipo paranoide, que se encontraba en fase de remisión y que cumplía con los criterios de inclusión señalados anteriormente, lo canalizaban a este estudio.
3. Posteriormente se le informó al paciente sobre los objetivos del estudio y los procedimientos, y se le explicaron los puntos señalados en la carta de consentimiento (anexo 5) para que, en caso de aceptar, la firmara.

4. En una sesión se aplicaron las escalas psiquiátricas para evaluar la severidad de los síntomas. Las escalas que aplicamos fueron las siguientes:
    - BPRS (The Brief Psychiatric Rating Scale). Escala diseñada originalmente para valorar la respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes psicóticos. También se ha utilizado para la clasificación de la sintomatología predominante (positiva o negativa), así como para el diagnóstico. Existen múltiples versiones de esta escala con diferentes sistemas de puntuación y con un número de ítems variable (10, 16, 18, 20, 22, 14). Nosotros aplicamos la versión con 18 ítems.
    - Aplicación de la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Está basada en el BPRS, muchos de cuyos ítems fueron incluidos en ésta. Consta de 30 ítems que evalúan el síndrome esquizofrénico desde una doble perspectiva: una dimensional, que evalúa la gravedad del síndrome positivo, del negativo y de la psicopatología general del trastorno esquizofrénico; y otra categorial, que clasifica el trastorno esquizofrénico en positivo, negativo o mixto.
5. Se aplicó la versión abreviada de la Escala Weschler de Inteligencia para Adultos-III (WAIS-III). Se aplicaron las subescalas de vocabulario y cubos como indicador de un CI normal en los sujetos.
6. Se aplicó una entrevista estructurada (historia clínica breve) (anexo 6) a los pacientes esquizofrénicos con la finalidad de descartar problemas médicos o interacciones medicamentosas que pudieran modificar los niveles de cortisol.
7. En los días que se realizó la valoración cognoscitiva, previamente se recolectaron las muestras de saliva para determinar los niveles de cortisol. Estas muestras fueron obtenidas dentro de la primera hora y media después de que los sujetos hubieran despertado, siguiendo el protocolo descrito en la sección anterior.
8. La evaluación cognoscitiva la realizamos en tres sesiones de 50 minutos aproximadamente, las cuales se llevaron a cabo en distintos días.

En la tabla 6 se presenta un resumen del procedimiento.

Tabla 6. Cronología y tiempo aproximado destinado para cada actividad.

Sesión	Orden de actividades		
1a.	a. Firma de la solicitud de consentimiento.	b. Aplicación de BPRS, PANSS y WAIS-III, aproximadamente en 1 hora.	c. Aplicación de historia clínica breve, aproximadamente en 20 minutos.
2a.	a. Recolección de saliva al despertar.	b. Evaluación cognoscitiva con una duración de 50 minutos aproximadamente.	
3a.	a. Recolección de saliva al despertar.	b. Evaluación cognoscitiva con una duración de 50 minutos aproximadamente.	
4a.	a. Recolección de saliva al despertar.	b. Evaluación cognoscitiva con una duración de 50 minutos aproximadamente.	

7. ANALISIS DE DATOS

7.1 Variables

Variables Independientes

Una de las variables independientes que utilizamos en este estudio fueron los grupos de sujetos (pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos y pacientes tratados con antipsicóticos atípicos).

Por otra parte, en cada una de las tareas que aplicamos existen diversas variables independientes. A continuación presentamos las variables independientes correspondientes a cada una de las tareas.

- Tarea de Ejecución Continúa (CPTxx).- Bloques de 2 minutos.

- Tarea de Atención Visuoespacial.- Tipo de estímulos (congruentes, incongruentes y neutros), y tipos de pista (válida, no válida, neutra, sin pista).

- Prueba Stroop.- El tipo de tarea (denominación de palabras escritas en color negro o con colores incongruentes, denominación de barras o del color con el que están escritas las palabras).

- Prueba de Reconocimiento Visual de Sternberg.- El número de estímulos a recordar y el retardo en la evocación.

- Prueba de Memoria Visuoespacial.- El número de estímulos a recordar y el retardo en la evocación.

Variables dependientes:

- Niveles de cortisol en saliva
- Conductuales.- En todas las tareas que utilizamos en este estudio analizamos el tiempo de reacción. Además, en la Prueba de Ejecución Continúa, en la Prueba de Atención Visuoespacial, en las Pruebas de Memoria y en la Prueba de Clasificación de Cartas, analizamos el número de aciertos.

En la prueba de Clasificación de Cartas evaluamos además el porcentaje de respuestas perseverativas, el mantenimiento del set y el número de categorías completadas. Y los puntajes de las escalas BPRS y PANSS.

7.2 Análisis estadístico

En el caso de la edad, la escolaridad, y el cociente intelectual, analizamos las diferencias entre grupos empleando un Análisis de Varianza (ANDEVA) de un factor para grupos independientes.

En el caso de la comparación entre los grupos de pacientes esquizofrénicos para las variables: años de evolución, dosis del fármaco y los puntajes de las escalas BPRS y PANSS aplicamos pruebas t para grupos independientes.

Para analizar las diferencias entre grupos en la ejecución de las tareas conductuales, aplicamos un ANDEVA de dos factores para grupos relacionados. El primer factor fueron los Grupos y el segundo factor fueron las condiciones de la tarea (que variaban según el tipo de prueba, por ejemplo, en el caso de la prueba CPT, el segundo factor estuvo constituido por los bloques de la tarea, mientras

que en el caso de la prueba Stroop fueron las variantes de la tarea: denominación de palabras escritas en color negro o con colores incongruentes, denominación de barras o del color con el que están escritas las palabras).

En el análisis conductual de la tarea de WCST se aplicó un ANDEVA de un factor para grupos independientes. Se aplicaron las comparaciones múltiples de Tukey-Kramer como prueba *a posteriori*.

Para analizar la relación entre los niveles de cortisol, los puntajes obtenidos en las tareas y las escalas clínicas, aplicamos el coeficiente de correlación de Pearson.

Para la correlación entre los puntajes de las escalas PANSS y BPRS con las variables derivadas de la ejecución conductual, así como con los niveles de cortisol en saliva, se utilizó la prueba de correlaciones de Pearson.

8. RESULTADOS

8.1 Características de la muestra

Se evaluaron 45 sujetos en total, de los cuales 30 fueron pacientes esquizofrénicos (15 de ellos tratados con antipsicóticos típicos y 15 tratados con antipsicóticos atípicos); los 15 sujetos restantes pertenecen al grupo control de sujetos sanos.

El promedio de edad, escolaridad y el cociente intelectual de los tres grupos, así como los años de evolución y la dosis del fármaco de los grupos de pacientes esquizofrénicos se muestran en la Tabla 7.

En el caso de la edad, la escolaridad y el cociente intelectual aplicamos un ANOVA de un factor de grupos relacionados y los resultados no mostraron diferencias significativas entre grupos en la variable Edad ($F_{[2,42]}$=1.34; p=0.28); ni en Escolaridad ($F_{[2,42]}$=0.88; p=0.43); pero sí en el indicador de cociente intelectual ($F_{[2,42]}$=8.62; p=0.001) siendo los pacientes tratados con antipsicóticos típicos los que mostraron un menor cociente intelectual respecto al grupo control (p<0.01).

Tabla 7. Se presenta el promedio (± ES) de la edad, escolaridad, cociente intelectual y Años de Evolución de cada uno de los grupos evaluados. Las dosis de medicamento están expresadas en equivalentes a la dosis de clorpromazina (5 mg de haloperidol equivalen a 100 mg de clorpromazina, 5 mg de trifluoperazina equivalen a 100 mg de clorpromazina, 1 mg de risperidona equivale a 100 mg de clorpromazina).

	Control	Esquizofrénicos Tratamiento atípicos	Esquizofrénicos Tratamiento típicos	ANOVA
Edad	28.2 ± 3.6	33.4 ± 5.5	30.5 ± 3.5	n.s.
Escolaridad	12.1 ± 1.9	10.9 ± 1.7	10.4 ± 2.3	n.s.
Indicador de cociente intelectual	100.1 ± 3.2	97.3 ± 2.9	93.4 ± 1.5	$p < 0.01$ *
Evolución (años)		13.7 ± 4.0	10.7 ± 3.6	n.s
Dosis del fármaco (equivalente a clopromazina)		200 – 400 mg	100 – 400 mg	n.s

(*) *Los pacientes tratados con antipsicóticos típicos tuvieron un indicador de C.I. menor que el grupo control.*

Por lo que respecta a los años de evolución, a la dosis de medicamento y a los puntajes de las pruebas PANSS y BPRS, cuando comparamos a los dos grupos de pacientes esquizofrénicos no encontramos diferencias significativas: Años de Evolución ($t_{(14)}$=1.15; p=0.27); Dosis de Medicamento ($t_{(14)}$=-0.74; p=0.47); escala psiquiátrica PANSS en los reactivos que evalúan síntomas positivos ($t_{(14)}$=0.27; p=0.79), en los reactivos que evalúan síntomas negativos ($t_{(14)}$=-0.58; p=0.57), en los reactivos que evalúan la psicopatología general ($t_{(14)}$=-0.18; p=0.86) (Figura 9); y escala psiquiátrica BPRS ($t_{(14)}$=-0.25; p=0.81) (Figura 10).

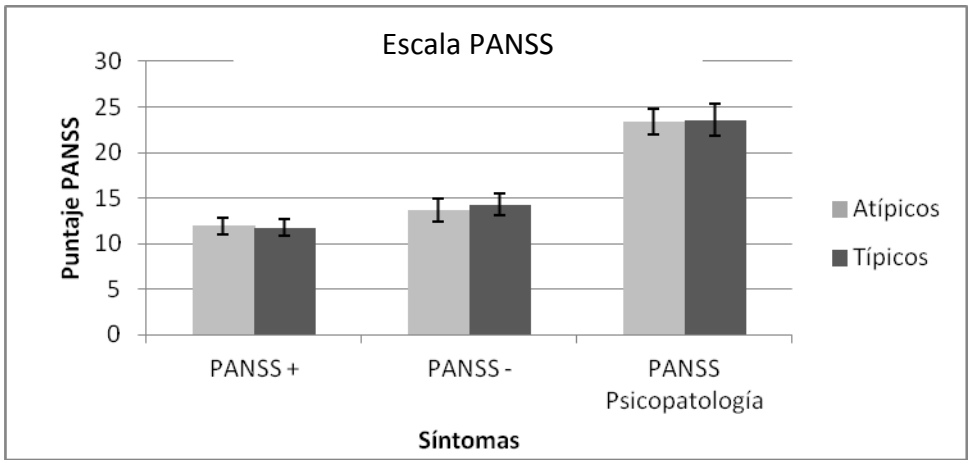

Figura 9. La gráfica muestra el promedio (± 2 E.S.) de los puntajes obtenidos en las Escalas de Síntomas Positivos (PANSS +), Síntomas negativos (PANSS -) y Psicopatología General (PANSS Psicopatología) de la PANSS en los dos grupos de pacientes esquizofrénicos.

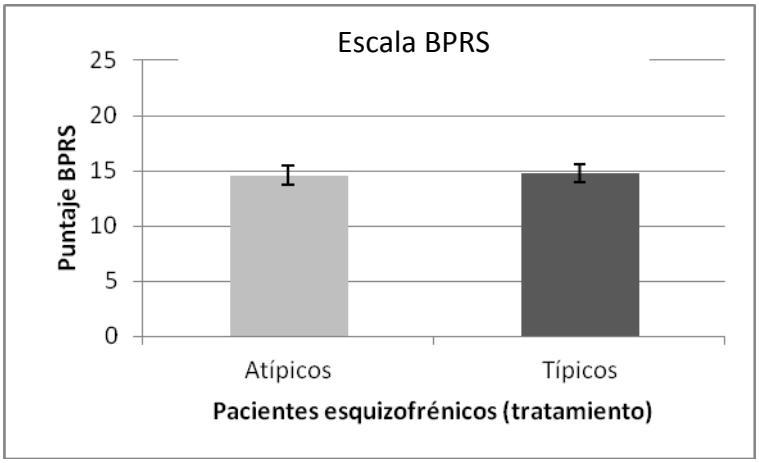

Figura 10. Se muestra el promedio (± 2 E.S.) de la puntuación obtenida en la escala clínica BPRS en ambos grupos de pacientes esquizofrénicos.

8.2 Análisis de los niveles de cortisol

En la figura 11 se muestran los niveles de cortisol (nmol/L) en los tres grupos evaluados. El grupo de pacientes esquizofrénicos tratados con fármacos atípicos presentó el mayor nivel de cortisol.

El análisis mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($F_{[2,42]}$=4.81; p=0.02). El análisis de comparaciones múltiples de Tukey-Kramer mostró que el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos tuvieron mayores concentraciones de cortisol en saliva respecto al grupo control ($p<0.05$). No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los

grupos de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos y atípicos, ni tampoco entre los pacientes tratados con antipsicóticos típicos y el grupo control.

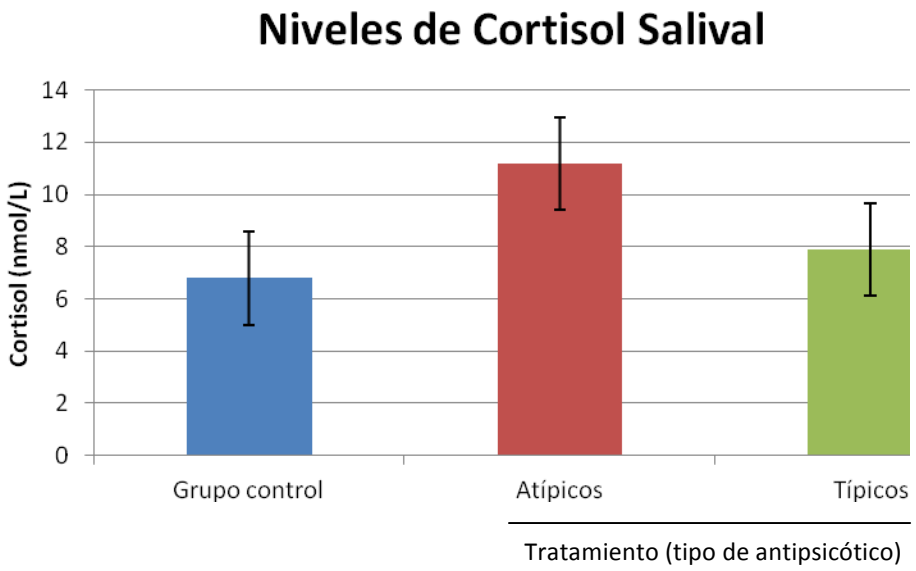

Figura 11. Valores promedio (± 2 E.S.) de los niveles de cortisol registrados en los tres grupos de sujetos.

8.3. Evaluación de las funciones cognoscitivas

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

8.3.1 Pruebas de atención

Prueba de ejecución continua (CPT). Se utilizó la variante CPTxx y la finalidad fue evaluar la capacidad de mantener la atención durante un periodo de 20 minutos.

La figura 12 muestra el número de aciertos obtenidos a lo largo de la prueba de ejecución continua en los tres grupos de sujetos. Para analizar las variaciones temporales en el nivel de ejecución dividimos la tarea en bloques de 2 minutos. En cada uno de estos bloques los sujetos podían tener un máximo de 29 aciertos.

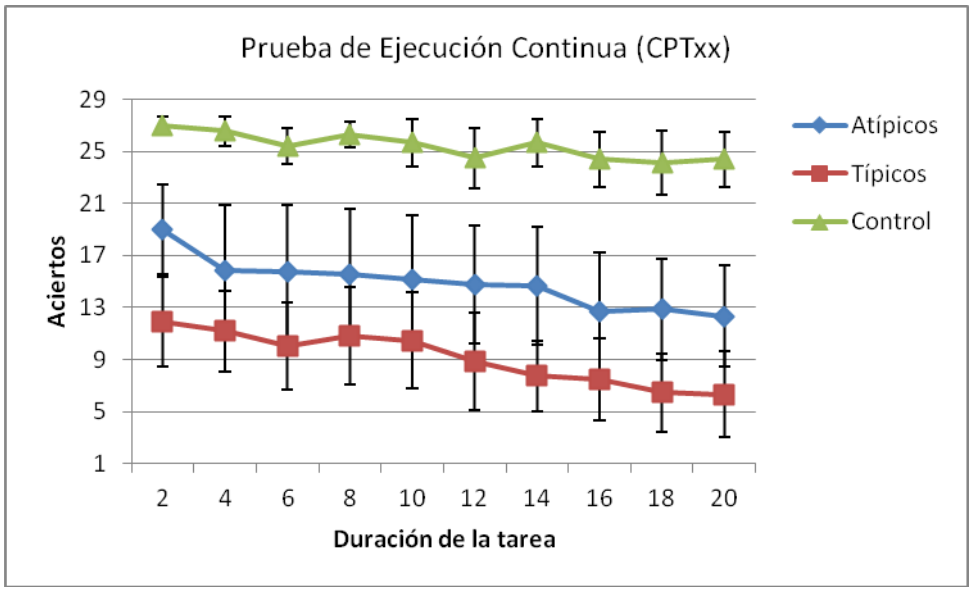

Figura 12. Número de aciertos obtenidos a lo largo de la prueba de ejecución continua. La duración total de la tarea se dividió en bloques de 2 minutos. Para cada punto se señalan dos desviaciones estándar.

El grupo control de sujetos sanos mostró un elevado número de aciertos y mostró un ligero decaimiento en la ejecución a lo largo de la tarea. El grupo de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos mostró una menor cantidad de aciertos en comparación al grupo control, sin embargo mostró una mejor ejecución respecto al grupo de pacientes esquizofrénicos tratados con fármacos típicos.

Los dos grupos de pacientes esquizofrénicos presentaron un número reducido de aciertos desde el primer bloque de 2 minutos respecto a la ejecución del grupo control y mostraron un decaimiento más pronunciado en la ejecución a lo largo de la prueba.

El ANOVA de dos factores mostró diferencias significativas en el factor "Grupos" ($F_{[2,42]}$=298.38; p<0.0001). El análisis *a posteriori* reveló que el grupo control presentó mayores aciertos en comparación con los grupos de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y típicos. A su vez, el grupo tratado con antipsicóticos atípicos presentó mayores aciertos que el grupo de pacientes tratados con fármacos típicos (p<0.01, en todos los casos). No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en la interacción ($F_{[2, 42]}$=0.28; p=0.99).

La figura 13 muestra el tiempo de reacción obtenido en la prueba de ejecución continua en los tres grupos. Se observa una similitud en los tiempos de

reacción entre los tres grupos. En lugar del incremento continuo que habíamos esperado, el tiempo de reacción muestra variaciones aleatorias a lo largo de la tarea en los tres grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de reacción entre los grupos ($F_{[2,42]}$=1.37; p=0.26), así como tampoco en el factor bloques ($F_{[2,42]}$=0.79; p=0.62) ni en la interacción ($F_{[2,42]}$=0.89; p=0.58).

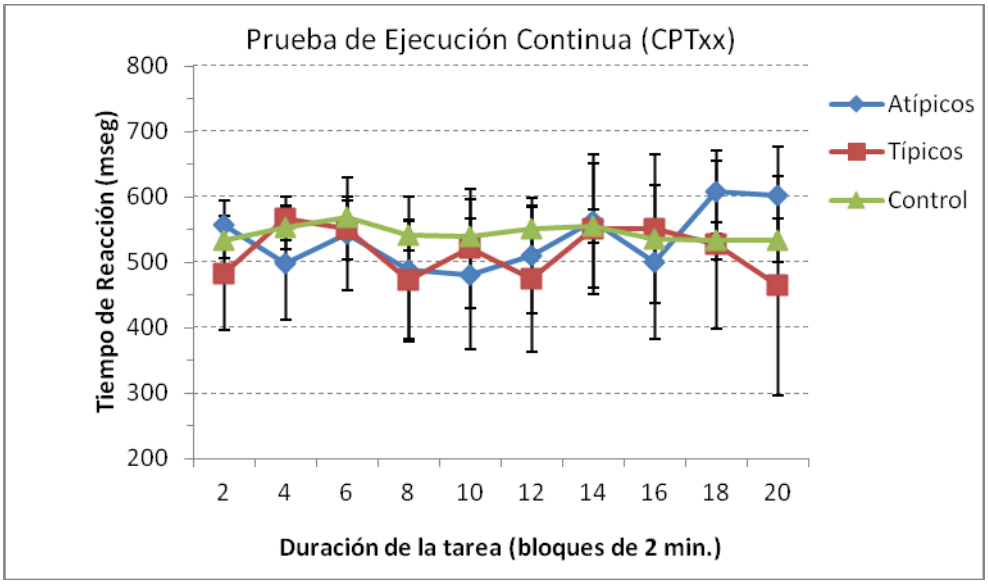

Figura 13. Se muestra el promedio (± 2 E.S.) del tiempo de reacción a lo largo de la tarea en los tres grupos de sujetos.

Prueba de atención visoespacial. Aplicamos esta tarea con la finalidad de evaluar la eficacia de las redes de orientación, alerta y control ejecutivo que están implicadas en la atención.

La figura 14 muestra el tiempo de reacción de los tres grupos de sujetos ante los diferentes tipos de estímulo prueba (congruente, incongruente y neutro), y en los distintos tipos de pistas utilizados en la tarea (sin pista, con pista central, con pista doble y con pista espacial).

El ANOVA reveló diferencias significativas en el factor grupos ($F_{[2,42]}$=329.48; p<0.0001). El análisis *a posteriori* mostró que el grupo control presentó menores tiempos de reacción en comparación con los grupos de pacientes esquizofrénicos, asimismo, el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos mostró menores tiempos de reacción comparado con el

grupo de pacientes tratados con fármacos típicos (control, 657 mseg; atípicos, 876 mseg; típicos, 1103 mseg) ($p<0.01$, en todos los casos).

En los tres grupos de sujetos se pudo observar el efecto distractor de los estímulos incongruentes, notándose un incremento en el tiempo de reacción cuando las flechas laterales apuntaban en la dirección opuesta al estímulo central.

Finalmente, el grupo control y el grupo de pacientes que recibió tratamiento con fármacos atípicos presentaron una reducción en el tiempo de reacción en los ensayos en que se presentó la pista espacial, que indicaba el lugar en el que se presentaría el estímulo prueba.

En virtud de que en esta tarea se pueden calcular en forma independiente los factores relacionados con el Estado de Alerta, la capacidad de Orientación y el Control Ejecutivo, realizamos los siguientes análisis:

a) Cálculo del factor Estado de Alerta.- La eficiencia en la red de Alerta se determinó restándole al tiempo de reacción obtenido en los ensayos en los que se presentó una pista doble, el tiempo de reacción obtenido en los ensayos en los que no se presentó ninguna pista previa. El resultado indica el costo o retardo en el tiempo de reacción asociado a la disminución en la activación de la red de alertamiento.

   Encontramos que solamente el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con antipsicóticos típicos mostró un deterioro asociado al sistema de alerta, presentándose un retardo significativo en el tiempo de reacción en los ensayos en los que no se presentó una pista temporal que les alertara sobre la presencia del estímulo prueba (Figura 15). No hubo diferencias significativas entre los grupos ($F_{[2,42]}=3.00$; $p=0.06$).

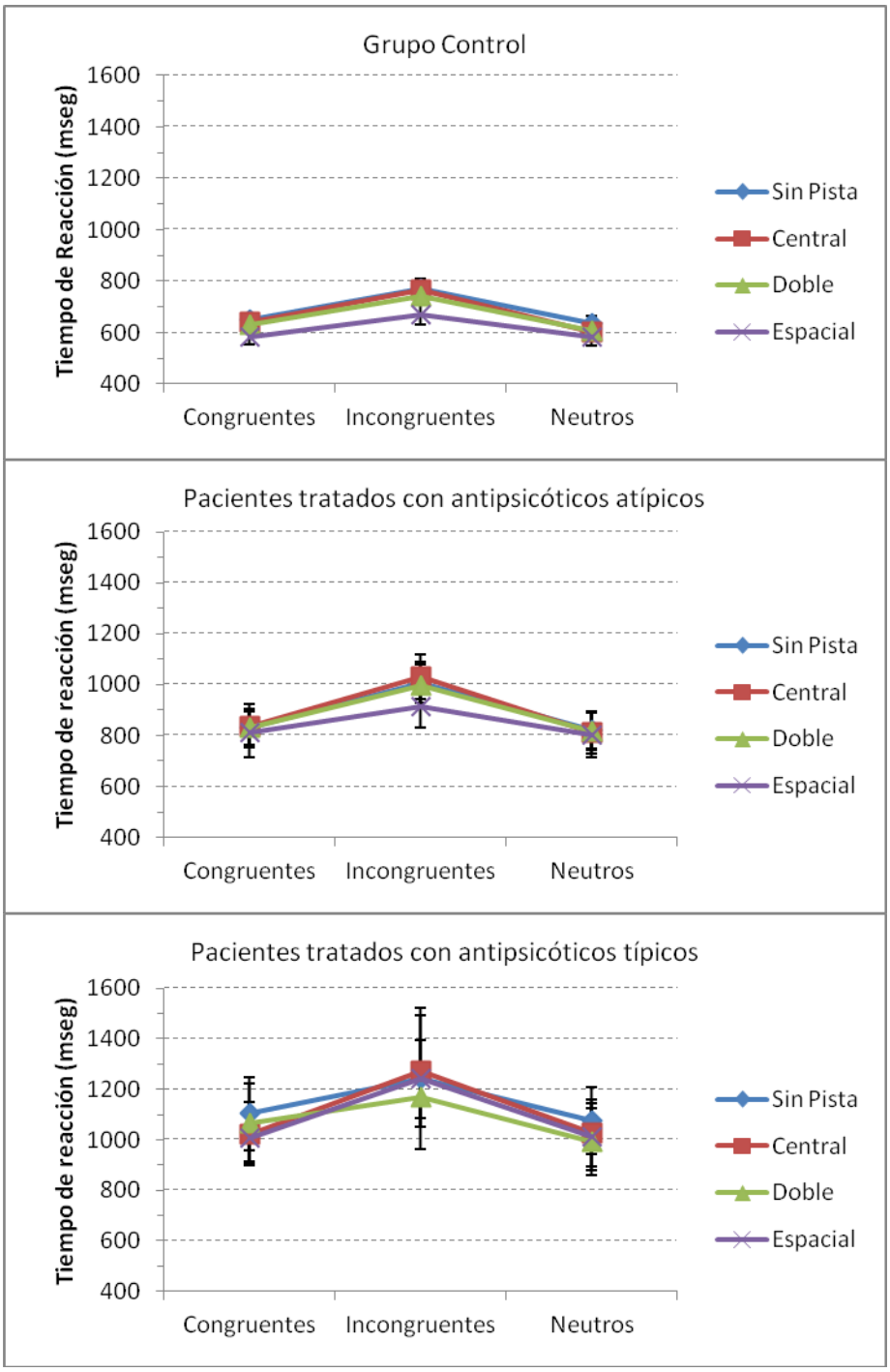

Figura 14. Tiempos de reacción obtenidos ante los diferentes tipos de ensayos que constituyen la tarea de atención visuoespacial en los grupos de sujetos evaluados.

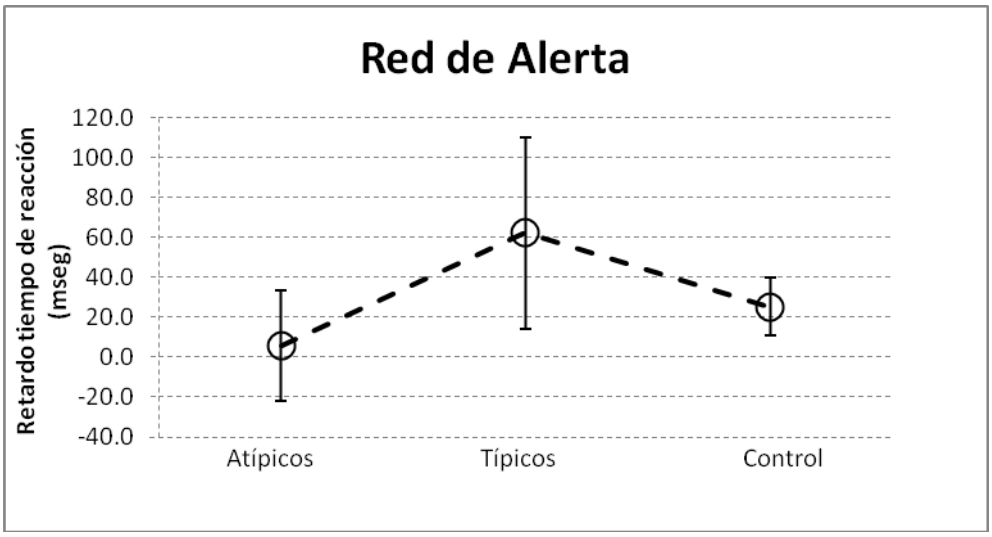

Figura 15. Se muestra el retardo en el tiempo de reacción obtenido en los ensayos en los que no se presentó una pista previa a la aparición del estímulo prueba. Los pacientes que recibieron el tratamiento con neurolépticos típicos mostraron un mayor retardo en el tiempo de reacción.

b) Cálculo del factor Orientación.- La eficiencia en la red de Orientación se calculó restándole al tiempo de reacción obtenido en los ensayos en los que se presentó una pista espacial, el tiempo de reacción obtenido en los ensayos en los que se presentó una pista central. El resultado indica el costo o retardo en el tiempo de reacción asociado con la falta de orientación de la atención hacia el sitio en el que se presentarían los estímulos prueba. No hubo diferencias significativas entre los grupos ($F_{[2,42]}$=2.47; p=0.09). (Figura 16).

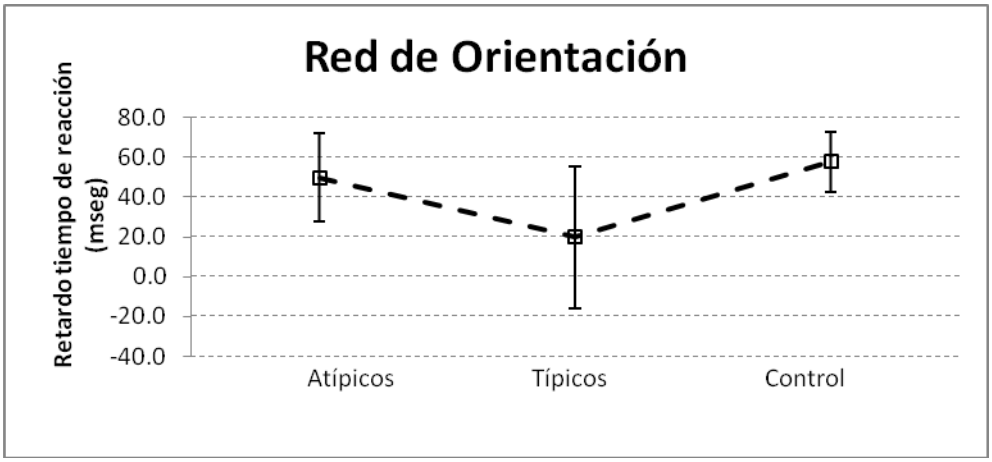

Figura 16. Se muestra el retardo en el tiempo de reacción obtenido en los ensayos en los que no se presentó una pista previa que permitiera a los sujetos orientarse hacia el sitio en el que se presentaría el estímulo prueba.

c) Cálculo del factor Control Ejecutivo.- La eficiencia en la red de Control Ejecutivo fue calculada restándole al tiempo de reacción obtenido en los ensayos en los que se presentaron estímulos prueba congruentes, el tiempo de reacción de los ensayos con estímulos incongruentes.

Encontramos en los tres grupos un costo asociado con la interferencia producida por la presencia de señales distractoras en el estímulo prueba (flechas laterales que apuntaban en dirección contraria al elemento central), el costo fue más notorio en el caso de los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($F_{[2,42]}$=1.15; p=0.32) (Figura 17).

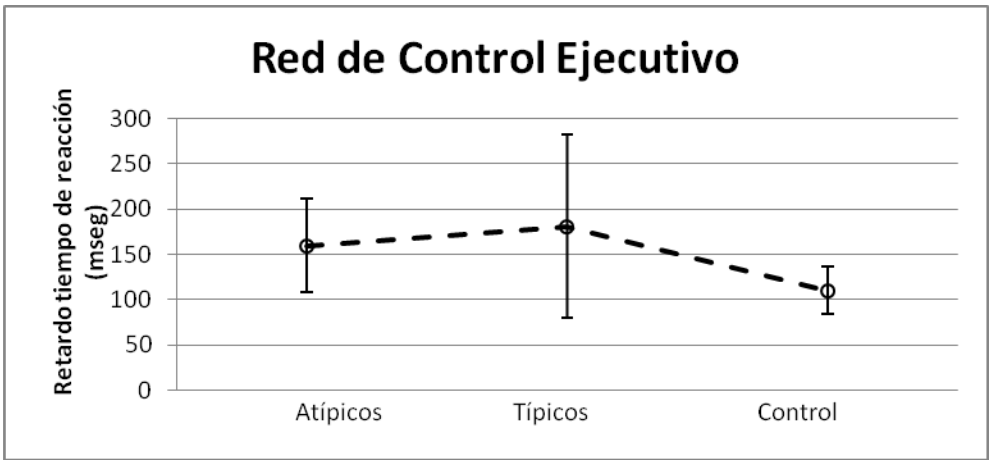

Figura 17. Se muestra el retardo en el tiempo de reacción obtenido en los ensayos en los que el estímulo prueba contenía señales distractoras. Los pacientes esquizofrénicos mostraron un mayor retardo en el tiempo de reacción.

Prueba Stroop. Esta prueba evalúa procesos de atención selectiva. La figura 18 muestra el tiempo que tardaron los sujetos en denominar los estímulos de cada tarjeta.

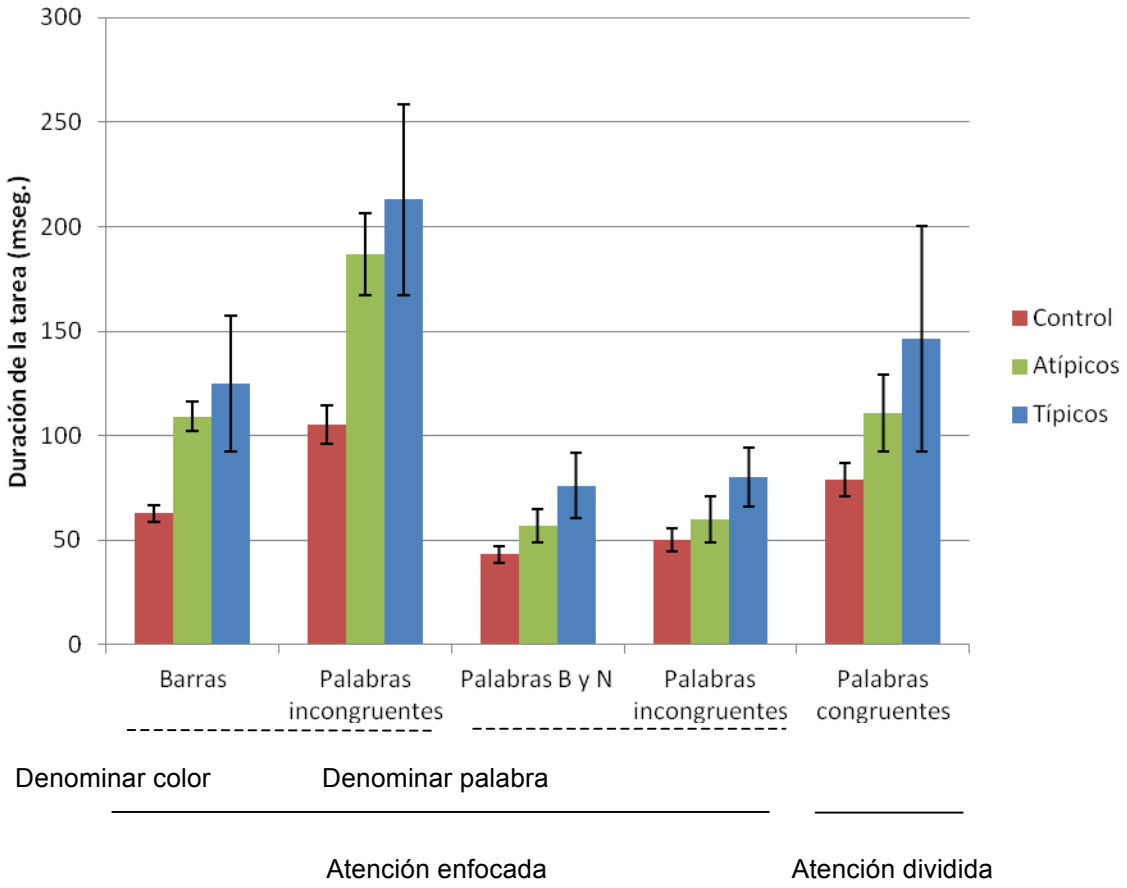

Figura 18. Promedio del tiempo que tardan en denominar cada tarjeta. La tarjeta 1 consiste en denominar los colores de las barras, la tarjeta 2 consiste en denominar los colores con que están escritas las palabras, la tarjeta 3 consiste en denominar palabras en blanco y negro, la tarjeta 4 consiste en denominar el nombre de las palabras, y la tarjeta 5 consiste en denominar solo los estímulos congruentes.

El grupo control requirió menos tiempo para denominar los estímulos en todas las condiciones, seguido del grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, y finalmente el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos típicos. Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas ($F_{[2,42]}$=44.25; p<0.0001). El análisis *a posteriori* reveló que el grupo control presentó menor duración en la ejecución de la tarea en comparación con el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos típicos y atípicos. A su vez, el grupo tratado con antipsicóticos atípicos presentó menor duración respecto al grupo de pacientes tratados con fármacos típicos (p<0.01, en todos los casos).

El efecto de interferencia, que puede calcularse a partir de la diferencia entre la denominación del color con el que están escritas las palabras incongruentes y la denominación de la palabra de estos mismos estímulos, se observa en los 3

grupos, sin embargo, ambos grupos de pacientes esquizofrénicos mostraron una mayor diferencia. En el caso del grupo de pacientes tratados con antipsicóticos típicos la diferencia fue de 131.67 segundos; en el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos fue de 126.94 segundos, mientras que en el grupo control la diferencia fue de 55.26 segundos.

8.3.2 Pruebas de memoria

Memoria de reconocimiento de Sternberg. Esta prueba evalúa la memoria verbal de corto plazo.

El grupo de pacientes esquizofrénicos tratados con fármacos típicos fue el que presentó el menor porcentaje de aciertos ($F_{[2, 42]}$=33.76; p<0.0001). El análisis *a posteriori* reveló que el grupo control presentó mayores aciertos comparado con los grupos de pacientes esquizofrénicos, asimismo el grupo tratado con antipsicóticos atípicos presentó mayores aciertos respecto al grupo de pacientes tratados con fármacos típicos (p<0.01, en todos los casos). Las diferencias fueron mayores cuando el retardo fue de 5 segundos (figura 19). No hubo diferencias significativas entre los ensayos en los que el estímulo prueba se encontraba en la secuencia y los ensayos en los que no se presentaba.

En los tiempos de reacción se presentaron diferencias entre los grupos ($F_{[2,42]}$=4.12; p=0.02) (figura 20). El análisis *a posteriori* reveló que el grupo control presentó menores tiempos de reacción en comparación con el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos típicos (p<0.05).

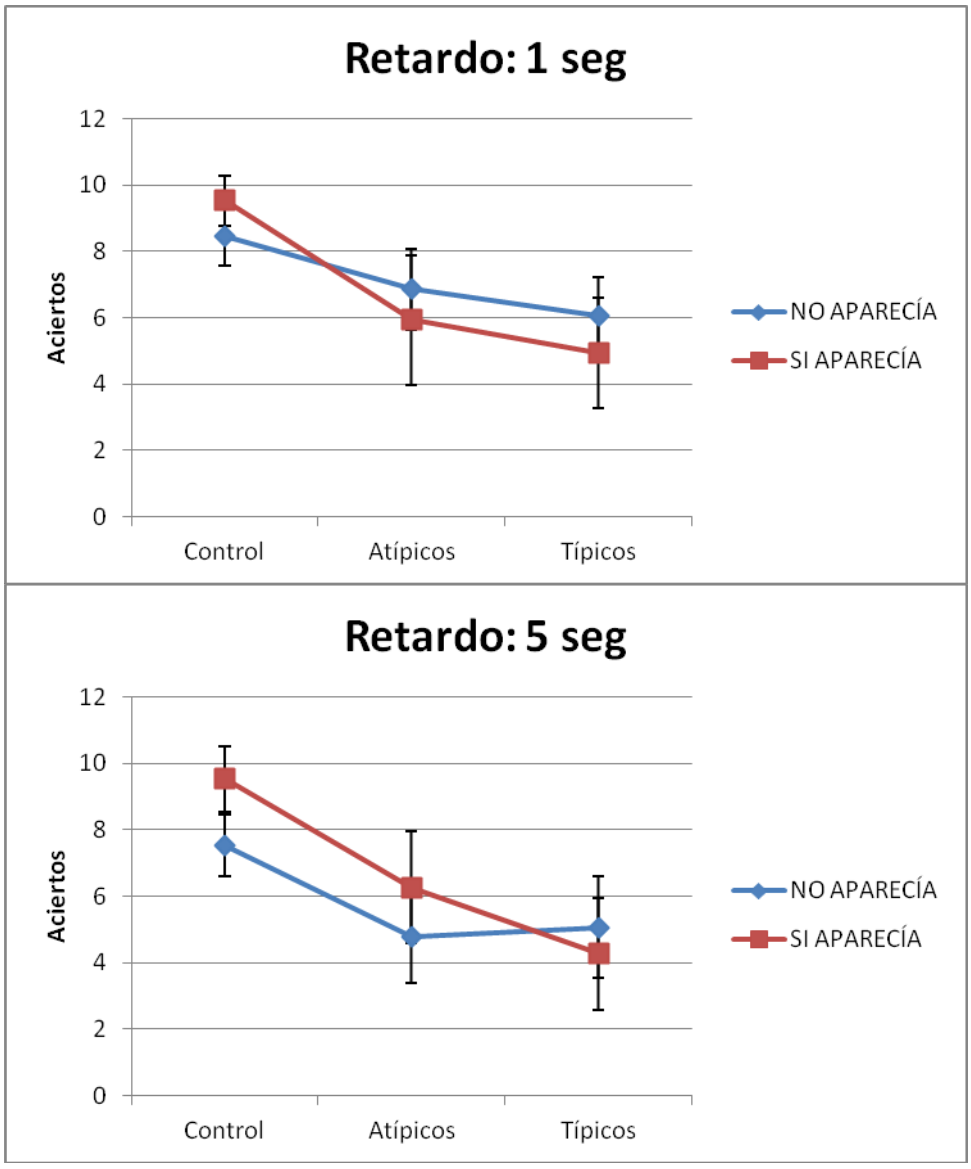

Figura 19. Porcentaje de aciertos en cada grupo de sujetos. La línea azul indica los aciertos en los ensayos en los que el estímulo no aparecía dentro de la secuencia, mientras que la línea roja indica los aciertos en los ensayos en los que el estímulo si aparecía dentro de la secuencia.

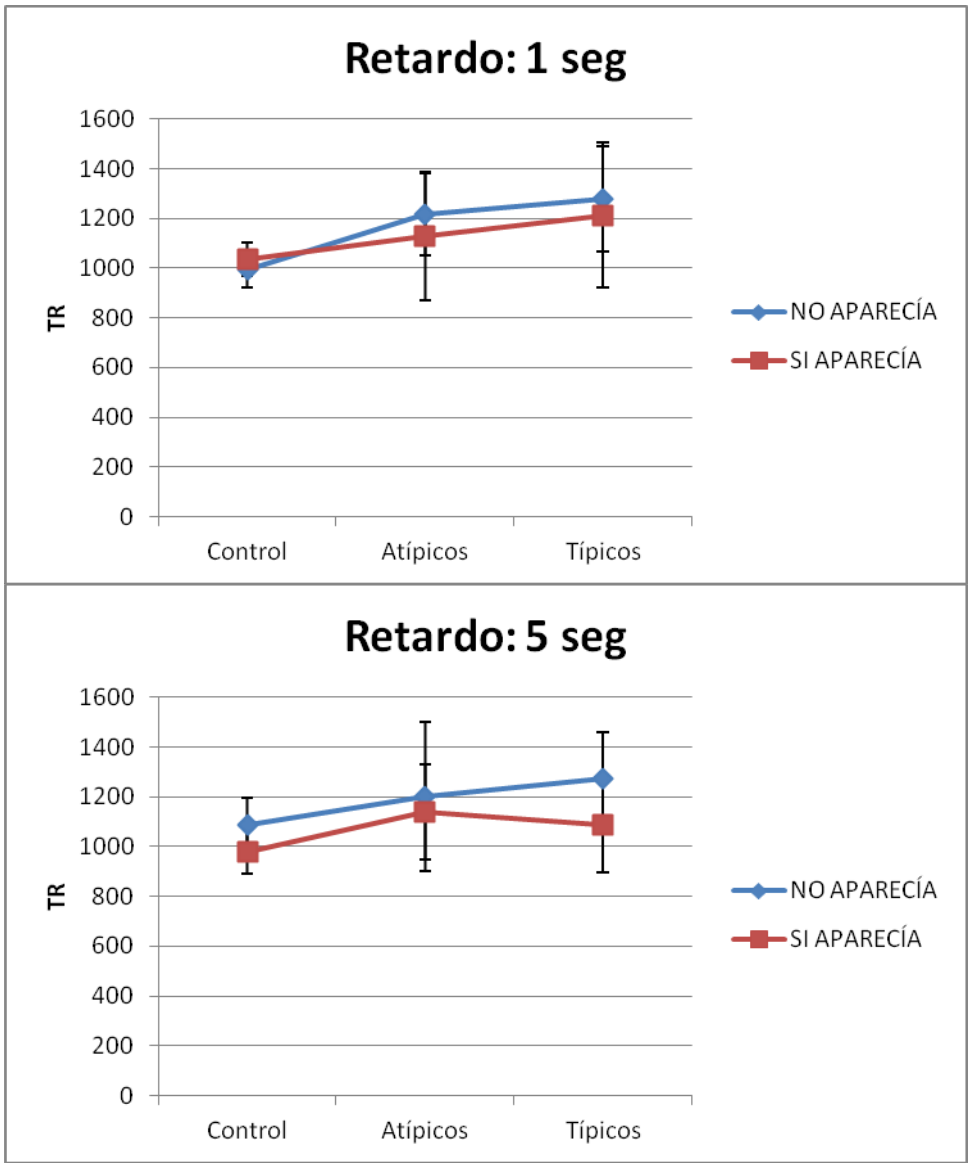

Figura 20. Tiempos de reacción de cada grupo de sujetos. La línea azul indica la cantidad de aciertos en los ensayos en los que el estímulo no aparecía dentro de la secuencia, mientras que la línea roja indica los aciertos en los ensayos en los el estímulo si aparecía dentro de la secuencia.

Prueba de memoria visuoespacial. Esta prueba evalúa la memoria visuoespacial de corto plazo.

La figura 21 muestra el porcentaje de aciertos de cada uno de los grupos. En términos generales se observa que el porcentaje de aciertos disminuye en función de la cantidad de elementos que se tenían que recordar. Independientemente de la carga, los pacientes esquizofrénicos tuvieron un desempeño menor respecto al grupo control, siendo el más bajo el que presentaron los pacientes que recibieron el tratamiento con antipsicóticos típicos.

Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas ($F_{[2, 42]}$=131.98; p<0.0001). El análisis *a posteriori* reveló que el grupo control presentó mayores aciertos comparado con ambos grupos de pacientes; los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos presentaron mayores aciertos comparado con el grupo de pacientes tratados con fármacos típicos (p<0.01, en todos los casos).

Cuando el retardo fue de 5 segundos ambos grupos de pacientes mostraron una menor cantidad de respuestas en comparación a los ensayos en los que el retardo fue menor (1 segundo).

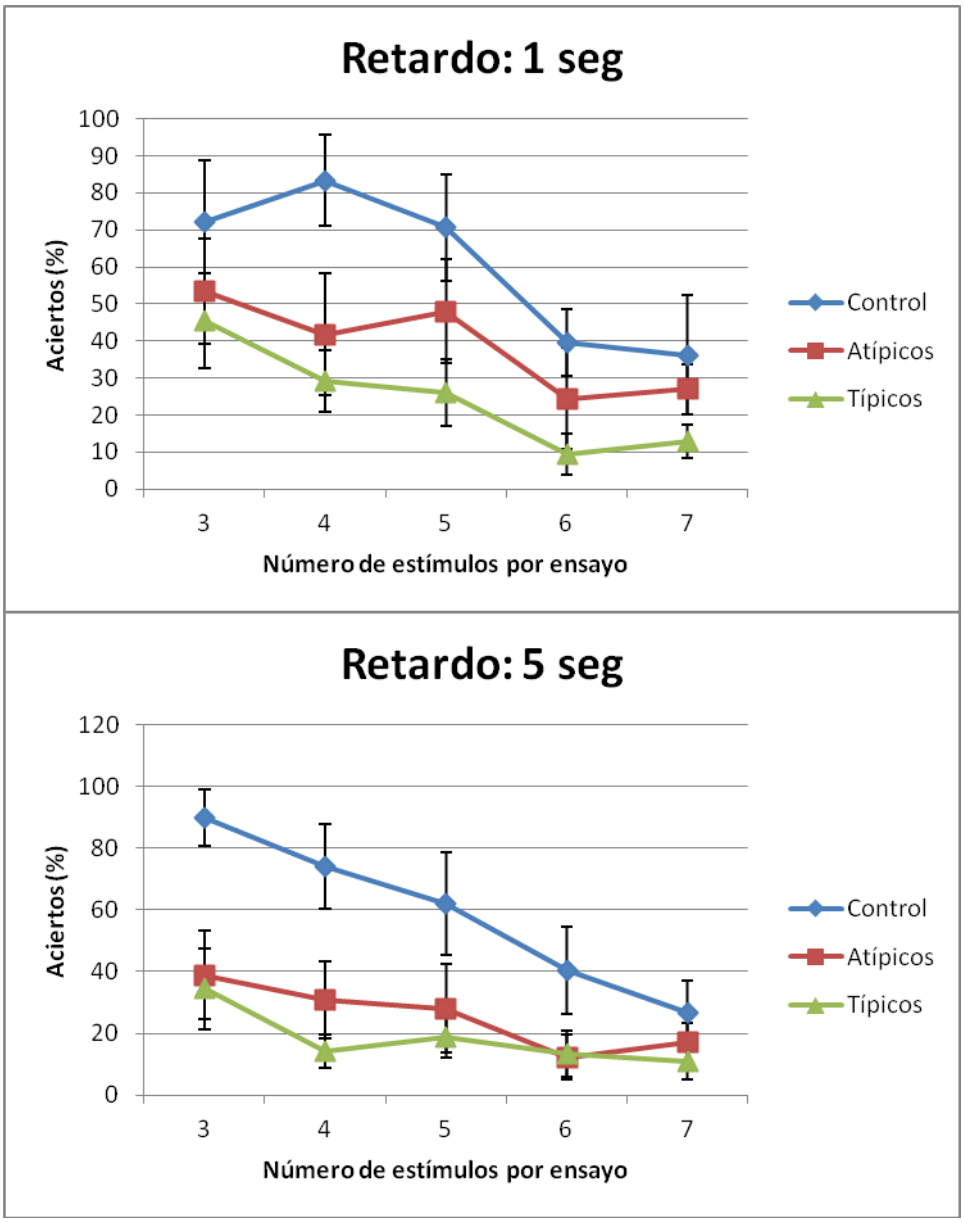

Figura 21. Porcentaje de aciertos de cada grupo ante los diferentes tipos de retardo, 1 y 5 segundos, y la cantidad de estímulos que tenían que recordar.

La figura 22 muestra el tiempo de reacción que cada grupo obtuvo en la ejecución de la prueba de memoria visuoespacial. En los tiempos de reacción las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas ($F_{[2,42]}$=122.37; p<0.0001). El análisis *a posteriori* reveló que el grupo control presentó mayores aciertos comparado con ambos grupos de pacientes; a su vez, los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos también presentaron mayores aciertos comparado con el grupo de pacientes tratados con fármacos típicos (p<0.01, en todos los casos).

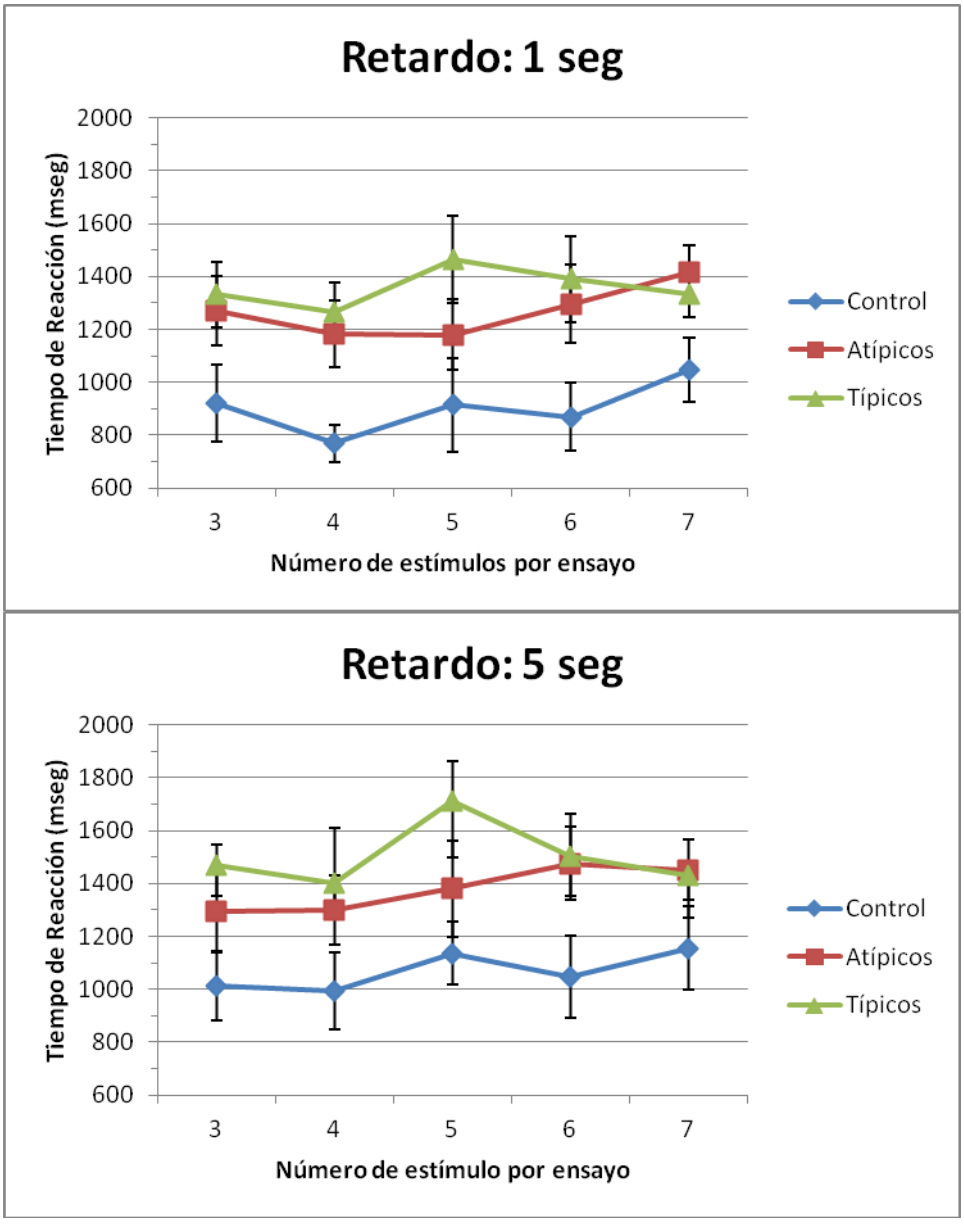

Figura 22 Tiempos de reacción de cada grupo ante los diferentes tipos de retardo (1 y 5 segundos), y los distintos estímulos a memorizar.

8.3.3 Prueba de funciones ejecutivas

Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST). Evalúa la capacidad del sujeto para planear, ajustar y mantener una estrategia.

Para el análisis estadístico de la prueba WCST, se realizó un ANDEVA de un factor para grupos independientes. En el porcentaje de aciertos se alcanzó el nivel de significación estadística ($F_{[2,\ 42]}$=10.51; p=0.0004). El análisis de comparaciones múltiples reveló que el grupo control mostró mayores aciertos comparado al de pacientes tratados con antipsicóticos típicos (p<0.01), de igual forma, el grupo de pacientes tratados con atípicos mostró mayores aciertos que el tratado con típicos (p<0.05) (figura 23). En los tiempos de reacción las diferencias también fueron significativas entre grupos ($F_{[2,\ 42]}$=6.15; p=0.006), el análisis *a posteriori* mostró que el grupo control obtuvo menores tiempos de reacción que el grupo de pacientes con fármacos atípicos (p<0.05) y que el grupo de pacientes con fármacos típicos (p<0.01) (figura 24).

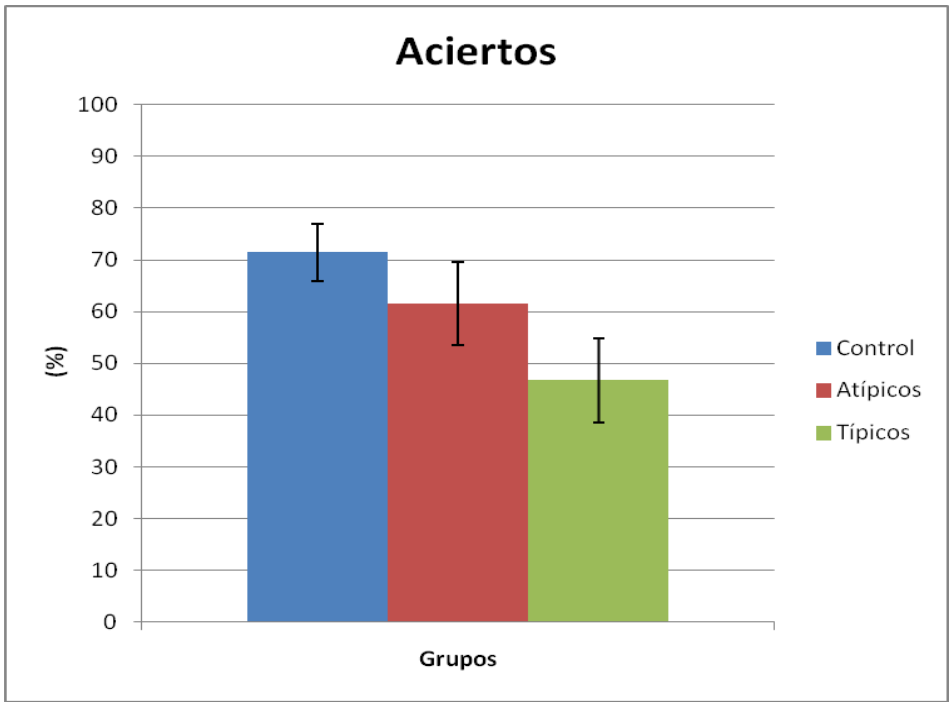

Figura 23. Porcentaje de aciertos obtenidos en la prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin en cada uno de los grupos evaluados.

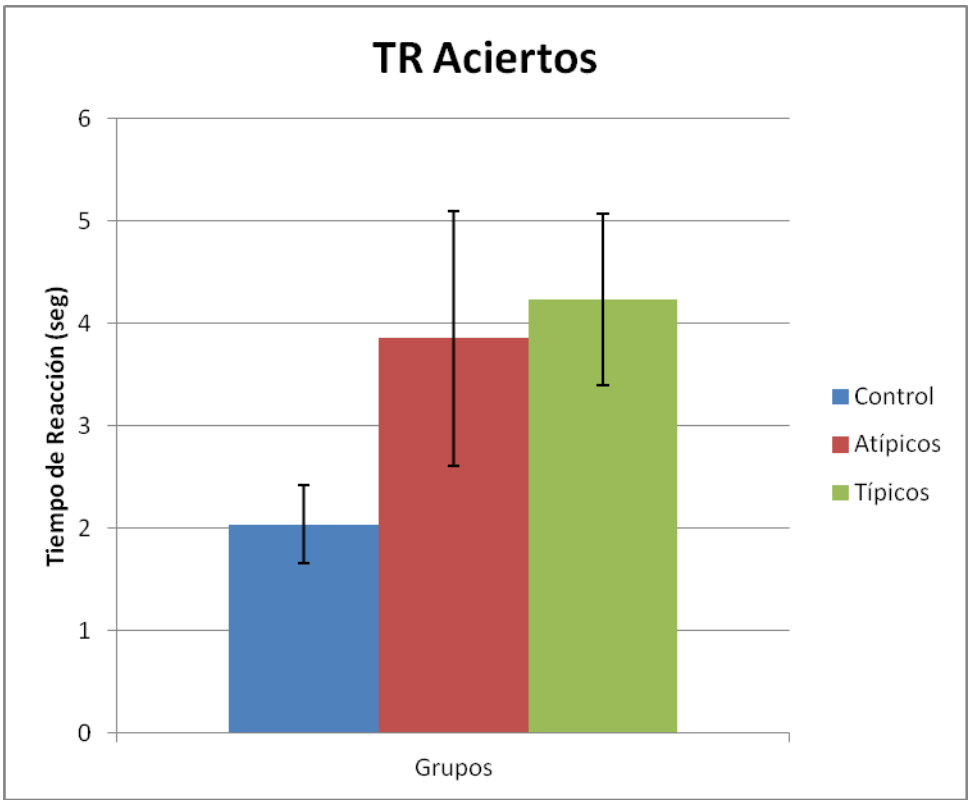

Figura 24. Tiempo de reacción en los ensayos correctos en los tres grupos de sujetos.

También se encontraron diferencias estadísticas en las secuencias terminadas ($F_{[2, 42]}$=8.93; p=0.001); en el análisis *a posteriori* se observa que el grupo control completó un mayor número de secuencias terminadas con respecto al grupo de pacientes tratados con fármacos típicos (p<0.01) y a su vez, el grupo de pacientes con fármacos atípicos completó un mayor número de secuencias terminadas comparado con el de pacientes con antipsicóticos típicos (p<0.05) (figura 25).

Finalmente las en los errores perseverativos entre grupos no se presentaron diferencias significativas ($F_{[2, 42]}$=1.38; p=0.26) (figura 26).

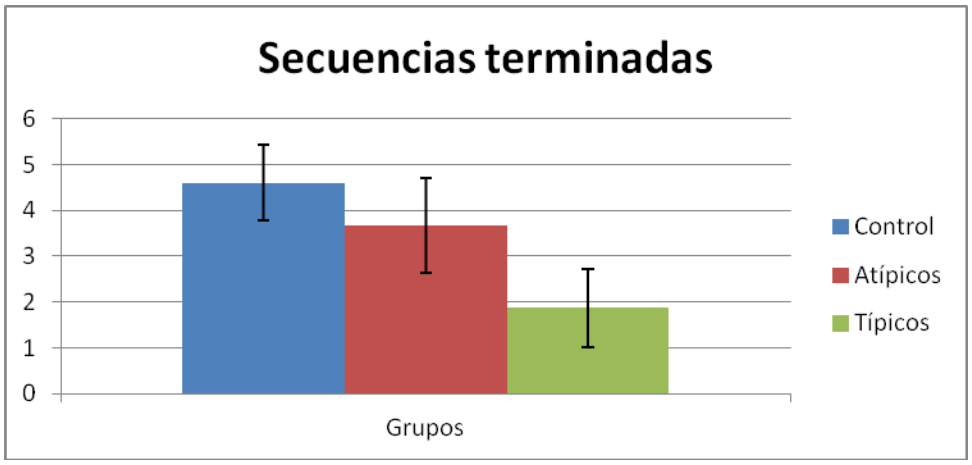

Figura 25. Número de secuencias terminadas en los grupos evaluados.

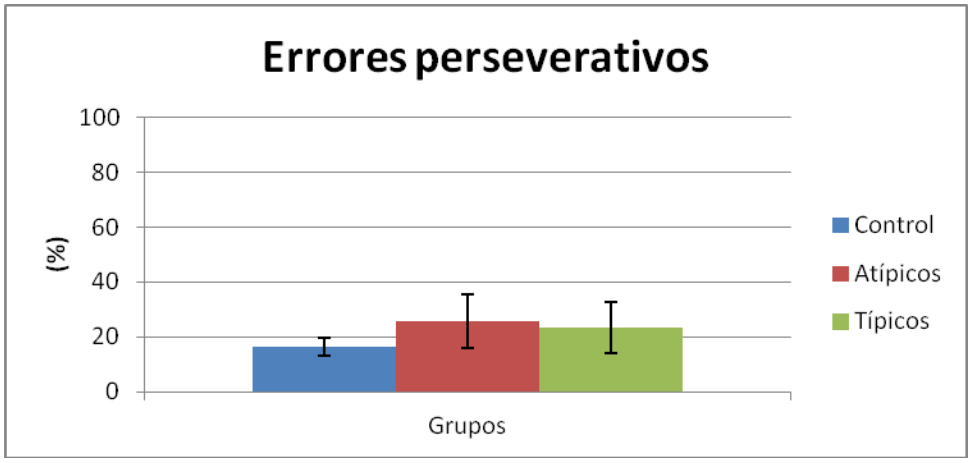

Figura 26. Porcentaje de errores perseverativos en cada uno de los grupos.

8.4 Correlaciones de Pearson entre los niveles de cortisol y la ejecución de las tareas

8.4.1 Correlación entre los niveles de cortisol y las tareas de atención

No se encontraron correlaciones significativas entre los niveles de cortisol en saliva y la ejecución de las tareas de atención. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. La tabla muestra los valores de correlación obtenidos entre los niveles de cortisol y la ejecución en las tareas que evalúan distintos procesos de la atención. En ningún caso se alcanzó el nivel de significancia estadística.

Grupos	Cortisol /			
	CPT		Atención Espacial	Stroop
	Aciertos	T.R.	Aciertos	Duración
Control	0.20	-0.19	0.09	0.06
Antipsicóticos atípicos	-0.10	-0.04	-0.14	0.06
Antipsicóticos típicos	0.01	-0.18	0.16	0.06

8.4.2 Correlación entre los niveles de cortisol y las tareas de memoria

En el grupo control se encontró una correlación negativa significativa entre los niveles de cortisol y el porcentaje de aciertos en la tarea de memoria visuoespacial ($r=-0.67$; $p<0.01$). En el grupo de pacientes con fármacos típicos se encontró una correlación negativa significativa entre los niveles de cortisol y el tiempo de reacción en la tarea de memora visuoespacial ($r=-0.39$; $p<0.01$) (Tabla 10).

Tabla 10. La tabla muestra los valores de correlación negativa obtenidos entre los niveles de cortisol y la ejecución en las tareas que evalúan distintos procesos de memoria.

Grupos	Cortisol /			
	Sternberg		Memoria visuoespacial	
	Aciertos	T.R.	Aciertos	T.R.
Control	0.40	-0.26	-0.67 ++	-0.11
Antipsicóticos atípicos	0.02	0.02	-0.19	-0.04
Antipsicóticos típicos	-0.14	0.04	0.01	-0.39 +

+ p<0.05
++ p < 0.01

8.4.3 Correlación entre los niveles de cortisol y las funciones ejecutivas

En ninguno de los grupos se encontraron correlaciones significativas entre los niveles de cortisol en saliva y algunas de las variables de la prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. La tabla muestra los valores de correlación obtenidos entre los niveles de cortisol y la ejecución en la tarea de Clasificación de Cartas de Wisconsin.

Grupos	Cortisol / Clasificación de Cartas de Wisconsin			
	Secuencias terminadas	T.R.	Errores Perseverativos	Aciertos
Control	0.21	-0.05	-0.10	0.17
Antipsicóticos atípicos	0.09	0.15	0.29	0.05
Antipsicóticos típicos	-0.06	-0.01	-0.15	-0.10

8.5 Correlaciones entre los niveles de cortisol y los puntajes de las pruebas clínicas (PANSS y BPRS)

No se presentaron correlaciones estadísticamente significativas entre los puntajes obtenidos en las escalas clínicas (PANSS y BPRS) y los niveles de cortisol en los grupos de pacientes esquizofrénicos. Los resultados se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. La tabla muestra los valores de correlación obtenidos entre los niveles de cortisol y los puntajes de las Escalas PANSS y BPRS. En ningún caso se alcanzó el nivel de significancia estadística.

Grupos	Cortisol / PANSS +	PANSS -	Psicopatología	Cortisol / BPRS
Antipsicóticos típicos	-0.11	0.12	0.16	-0.11
Antipsicóticos atípicos	-0.22	0.29	-0.50	0.38

8.6 Correlaciones de Pearson entre las escalas clínicas (PANSS y BPRS) y las tareas cognoscitivas

8.6.1 Correlación entre las escalas clínicas y las tareas de atención

En ninguno de los grupos de pacientes esquizofrénicos se encontraron correlaciones significativas entre los puntajes obtenidos en las escalas clínicas (PANSS y BPRS) y la ejecución en las tareas de atención (Tabla 12).

Tabla 12. La tabla muestra los valores de correlación obtenidos entre los puntajes de la PANSS y el BPRS, con los puntajes obtenidos en las pruebas de atención.

Grupos	PANSS + /			
	CPT		Atención Espacial	Stroop
	Aciertos	T.R.	Aciertos	Duración
Antipsicóticos atípicos	-0.25	0.25	-0.07	0.07
Antipsicóticos típicos	-0.22	-0.18	-0.08	-0.20

Grupos	PANSS -- /			
	CPT		Atención Espacial	Stroop
	Aciertos	T.R.	Aciertos	Duración
Antipsicóticos atípicos	-0.25	0.06	0.04	-0.03
Antipsicóticos típicos	-0.15	-0.11	-0.16	-0.36

Grupos	PANSS Psicopatología General /			
	CPT		Atención Espacial	Stroop
	Aciertos	T.R.	Aciertos	Duración
Antipsicóticos atípicos	0.28	0.04	0.20	0.04
Antipsicóticos típicos	-0.09	0.21	-0.03	-0.06

Grupos	BPRS /			
	CPT		Atención Espacial	Stroop
	Aciertos	T.R.	Aciertos	Duración
Antipsicóticos atípicos	0.12	0.21	-0.18	-0.21
Antipsicóticos típicos	0.27	0.22	-0.13	-0.24

8.6.2 Correlación entre las escalas clínicas y las tareas de memoria

Al obtener las correlaciones entre las escalas clínicas (PANSS y BPRS) con los puntajes obtenidos en las tareas que evalúan procesos de memoria, solamente encontramos una correlación negativa significativa entre los ítems de la escala PANSS que evalúa la Psicopatología General y el tiempo de reacción en la tarea de memoria visuoespacial ($r=-0.59$; $p<0.01$). Este efecto solamente se encontró en el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento con antipsicóticos atípicos (Tabla 13).

Tabla 13. La tabla muestra los valores de correlación obtenidos entre los puntajes de la PANSS y el BPRS, con los puntajes obtenidos en las pruebas de memoria.

Grupos	PANSS + /			
	Sternberg		Memoria visuoespacial	
	Aciertos	T.R.	Aciertos	T.R.
Antipsicóticos atípicos	-0.38	-0.45	-0.24	0.13
Antipsicóticos típicos	0.07	0.25	-0.25	-0.09

Grupos	PANSS - /			
	Sternberg		Memoria visuoespacial	
	Aciertos	T.R.	Aciertos	T.R.
Antipsicóticos atípicos	-0.32	-0.40	-0.25	-0.05
Antipsicóticos típicos	-0.21	0.05	-0.20	-0.37

Grupos	PANSS Psicopatología General /			
	Sternberg		Memoria visuoespacial	
	Aciertos	T.R.	Aciertos	T.R.
Antipsicóticos atípicos	-0.01	0.18	0.22	- 0.59 +
Antipsicóticos típicos	0.05	0.19	-0.18	-0.23

Grupos	BPRS /			
	Sternberg		Memoria visuoespacial	
	Aciertos	T.R.	Aciertos	T.R.
Antipsicóticos atípicos	0.21	0.01	0.02	-0.26
Antipsicóticos típicos	0.21	-0.07	0.19	0.17

+ $p < 0.05$

8.6.3 Correlación entre las escalas clínicas y las funciones ejecutivas

Las correlaciones entre las escalas clínicas (PANSS y BPRS) con los puntajes obtenidos en la tareas de Clasificación de Cartas de Wisconsin, solamente encontramos una correlación positiva significativa entre los ítems de la escala PANSS que evalúan los síntomas negativos y el número de errores perseverativos ($r=-0.58$; $p<0.05$). Este efecto solamente se encontró en el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento con antipsicóticos atípicos (Tabla 14).

Tabla 14. La tabla muestra los valores de correlación obtenidos entre los puntajes de la PANSS y el BPRS, con los puntajes obtenidos en la Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin.

Grupos	PANSS + / Clasificación de Cartas de Wisconsin			
	Secuencias terminadas	Aciertos	Aciertos T.R.	Errores Perseverativos
Antipsicóticos atípicos	0.08	0.13	0.03	0.10
Antipsicóticos típicos	-0.11	0.17	0.18	0.23

Grupos	PANSS - / Clasificación de Cartas de Wisconsin			
	Secuencias terminadas	Aciertos	Aciertos T.R.	Errores Perseverativos
Antipsicóticos atípicos	-0.07	-0.06	0.18	0.58 +
Antipsicóticos típicos	0.07	0.24	-0.14	-0.11

+ p < 0.05

Grupos	PANSS Psicopatología General / Clasificación de Cartas de Wisconsin			
	Secuencias terminadas	Aciertos	Aciertos T.R.	Errores Perseverativos
Antipsicóticos atípicos	0.12	0.04	0.02	-0.48
Antipsicóticos típicos	-0.17	-0.10	-0.10	-0.29

Grupos	BPRS / Clasificación de Cartas de Wisconsin			
	Secuencias terminadas	Aciertos	Aciertos T.R.	Errores Perseverativos
Antipsicóticos atípicos	0.09	0.05	-0.26	0.21
Antipsicóticos típicos	-0.30	-0.09	-0.48	-0.41

9. DISCUSIÓN

Los objetivos principales de este trabajo fueron: determinar los niveles de cortisol en saliva y el desempeño cognoscitivo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia paranoide y evaluar el efecto del tratamiento farmacológico con antipsicóticos típicos y atípicos sobre los mismos parámetros.

Encontramos que los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos mostraron mayores niveles de cortisol en saliva respecto a los pacientes tratados con antipsicóticos típicos y respecto al grupo control. Además, en las tareas que evalúan procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas, el grupo de pacientes tratado con antipsicóticos típicos presentó una menor ejecución respecto al grupo tratado con antipsicóticos atípicos y en estos últimos el rendimiento fue menor respecto al grupo control.

En términos generales, en los grupos de pacientes esquizofrénicos no se encontraron correlaciones significativas entre los niveles de cortisol y la ejecución de las tareas, así como tampoco entre los niveles de cortisol y los puntajes de las escalas clínicas (PANSS y BPRS).

A continuación discutiremos los resultados de cada una de las variables analizadas.

a) Niveles de cortisol

El grupo de pacientes tratados con fármacos atípicos mostró mayores niveles de cortisol. Esto no es consistente con datos publicados que refieren que los antipsicóticos atípicos pueden disminuir la concentración de cortisol y glucocorticoides, así como de otras hormonas como la ACTH y la prolactina (Zhang et al., 2005; Popovic et al., 2007; Cohrs et al., 2006). Por otro lado, nuestros resultados concuerdan con los resultados de estudios recientes, en los cuales no se reportan diferencias significativas en los niveles de cortisol en pacientes esquizofrénicos antes del tratamiento con antipsicóticos atípicos y después de 6 meses de tratamiento atípico (Bičíková et al., 2011). No podemos describir las concentraciones de cortisol previas al tratamiento debido a que el

cortisol salival fue medido únicamente después de que los pacientes habían sido tratados con su respectivo fármaco. Dejando abierta la posibilidad a replicar este estudio midiendo las concentraciones de cortisol antes y después del tratamiento.

Zhang, et al. (2005) propusieron que el desequilibrio en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal se mejora con el tratamiento con antipsicóticos atípicos debido al bloqueo de receptores serotonérgicos. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, estos autores encontraron que también los pacientes tratados con antipsicóticos típicos redujeron los niveles de cortisol por lo que la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal pudiera ser de carácter multifactorial ya que el haloperidol no actúa sobre receptores serotonérgicos.

Los antipsicóticos atípicos además de bloquear receptores serotonérgicos bloquean receptores dopaminérgicos, alfa-adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, por lo que existe la posibilidad de que la regulación sobre la secreción de cortisol se asocie al bloqueo de estos receptores.

En varios de los trabajos en los que se ha reportado una disminución en los niveles de cortisol después del tratamiento con neurolépticos atípicos, se han evaluado los cambios en periodos relativamente cortos (1 a 3 meses) después del inicio del tratamiento farmacológico.

Popovic et al., (2007), documentaron cambios en las concentraciones de diversas hormonas debido a la acción de antipsicóticos atípicos, encontrando una disminución en las concentraciones de cortisol, prolactina y en la hormona del crecimiento, sin embargo, en su estudio se hizo un seguimiento solamente hasta los 3 meses de iniciado el tratamiento.

Por lo contrario, en nuestro estudio los pacientes tenían varios meses manteniendo el mismo régimen farmacológico, de modo que pudiera ser que a largo plazo el tratamiento con antipsicóticos atípicos, no mantuviera la regulación sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal debido a un proceso de desensibilización de los receptores ubicados en esas estructuras.

En el corto plazo, tanto los fármacos típicos como los atípicos pueden producir una disminución en los niveles de cortisol, sin embargo, en el largo plazo solamente los fármacos típicos son los que logran controlar la sobreactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Esta respuesta diferencial podría estar asociada

con cambios en la sensibilidad de los distintos tipos de receptores sobre los que actúan los distintos tipos de antipsicóticos.

Bičíková et al. (2011) evaluaron los niveles de cortisol en un grupo de pacientes esquizofrénicos previo al tratamiento con antipsicóticos atípicos (olanzapina y risperidona), y los compararon 6 meses después del tratamiento sin observar diferencias significativas. Estos resultados concuerdan con lo reportado en nuestro estudio, ya que aún después de que los pacientes esquizofrénicos han sido tratados con fármacos atípicos, los niveles de cortisol no disminuyen.

Los pacientes esquizofrénicos no solo manifiestan hipercorticolemia, sino que también una gran cantidad de alteraciones hormonales, las cuales pueden formar parte de la fisiopatología de la enfermedad. Tales alteraciones hormonales incluyen: hormona esteroidea, cortisol, dehidropiandrosterona (DHEA), prolactina, tirotropina y colesterol (Bičíková et al., 2011). De acuerdo al estudio de Bičíková et al. (2011) los niveles de estas hormonas en suero no disminuyen significativamente después del tratamiento con antipsicóticos atípicos; únicamente se observan diferencias en los niveles de DHEA, concluyendo la existencia del posible efecto neuroprotector de la DHEA, más no del resto de las hormonas analizadas en el estudio.

La disminución del volumen hipocampal en pacientes esquizofrénicos es un dato consistente en múltiples estudios. Estudios recientes describen la correlación negativa entre secreción de cortisol y el volumen hipocampal en la esquizofrenia (Mondelli et al., 2010; Mondelli et al., 2011).

En nuestro estudio no observamos correlaciones significativas entre le ejecución de las tareas cognitivas y los niveles de cortisol, por lo que esto no indica deterioro crónico.

b) Ejecución de las tareas

En este estudio encontramos que en las tareas que evalúan procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas, los pacientes esquizofrénicos tuvieron un menor desempeño respecto al observado en el grupo control.

En la prueba de ejecución continua encontramos que ambos grupos de esquizofrénicos mostraron deterioro en la ejecución a lo largo de la tarea, el grupo de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos es el que mostró el menor desempeño conductual. Estos resultados confirman los datos de varios estudios que reportan problemas en el mantenimiento de la atención en pacientes esquizofrénicos (Brazo et al., 2002; Danckert et al., 2004; Volz et al., 1999). Nuestros datos confirman nuestras hipótesis, los pacientes tratados con antipsicóticos típicos son los que mostraron menores aciertos comparado al grupo de atípicos, y además los aciertos disminuyeron a lo largo de la tarea, mostrando decaimiento de la atención sostenida. Sin embargo no encontramos diferencias en los tiempos de reacción, por lo que a pesar de que la atención sostenida disminuía con el tiempo, la velocidad para emitir una respuesta y el nivel de alerta permaneció estable y similar entre los grupos de pacientes y los sujetos sanos.

No obstante, en la prueba de redes atencionales encontramos diferencias en el tiempo de reacción de cada grupo, mostrando que los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos son más lentos para responder. Esto también concuerda con los resultados que obtuvimos al aplicar la prueba Stroop. Los resultados en la esta prueba coinciden con las hipótesis: los grupos de pacientes tratados con fármacos típicos son los que toman más tiempo en responder, y ambos grupos de pacientes son más lentos que el grupo control. Se observa que los sujetos emplearon mayor tiempo en las tarjetas que evalúan atención enfocada. Así, es clara la interferencia que se produce en el sujeto cuando realiza una prueba en la que debe indicar el color de la tinta con la que está escrita una palabra, que no coincide con su significado, y el grupo de pacientes con medicamento de primera generación es quien se ve más afectado.

En la mayor parte de los estudios se ha reportado que los pacientes esquizofrénicos son más sensibles al efecto de interferencia, que se manifiesta en la duración de la tarea, debido a una activación de la corteza cingulada límbica-anterior durante la realización de tareas de atención (Meneses-Ortega et al., 2009; Yücel et al., 2002). Estos datos concuerdan con el hecho de que existen alteraciones neurofisiológicas de la enfermedad que describen la hipoactivación en

corteza prefrontal derecha y la corteza del cíngulo derecha, y en el tálamo izquierdo que se asocian a alteraciones atencionales.

Las alteraciones atencionales en la esquizofrenia pueden ser el resultado de la sintomatología de la enfermedad, así como del uso de medicamento con efecto anticolinérgico, estos medicamentos incluyen a los antipsicóticos de primera y segunda generación. La proyección cortical colinérgica ascendiente desde el núcleo de Meynert se asocia a la función atencional, particularmente en tareas de atención dividida y sostenida (Minzenberg et al., 2004).

Con respecto a las alteraciones de memoria que encontramos, estas apoyan las hipótesis que existen respecto a la falla de memoria en pacientes esquizofrénicos (Bilder et al., 2002; Ramos-Loyo & Cerdán-Sánchez, 2009).

La actividad integral de áreas de la corteza prefrontal se asocia a procesos de memoria espacial (Park et al., 1995). La lista de las areas corticales afectadas en la esquizofrenia es extensa, se incluyen la CPF medial, la corteza cingulada anterior y posterior, el giro temporal superior, el neoestriado, el núcleo accumbens y el núcleo medial dorsal del tálamo (Goldman-Rakic, 1997). Por lo tanto, las deficiencias que muestran los pacientes esquizofrénicos en tareas que evalúan memoria de trabajo espacial (este tipo de pacientes generalmente muestran retardo en la respuesta en tareas de memoria) están ampliamente asociadas a la disfunción en la CPF.

El deterioro en memoria de trabajo en esquizofrenia ha sido relacionado a sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos de neurotransmisión, al regular la excitabilidad de neuronas corticales en CPF. Se ha reportado que el bloqueo crónico de receptores D2 produce deterioro severo en la memoria de trabajo, los antipsicóticos de primera generación bloquean principalmente receptores D2. Por lo que la modulación de antipsicóticos produce cambios en los circuitos funcionales que subyacen a la memoria de trabajo (Castner et al., 2000; Castner et al., 2004). Existe también una menor cantidad de células en la CPF de pacientes esquizofrénicos, generada por la hipoactividad del receptor NMDA (Goldman-Rakic, 1997).

Por lo tanto, nuestros datos apoyan las descripciones de diversos estudios que refieren deterioro en memoria en pacientes esquizofrénicos, particularmente

memoria de trabajo espacial, debido a las alteraciones funcionales y anatómicas de la CPF principalmente. Aunado a ello, se conoce que existe disfunción en el procesamiento visoespacial, que está relacionado con la corteza prefrontal dorsolateral.

Es decir, en pacientes esquizofrénicos además de existir deterioro en memoria de trabajo, existe un déficit en el procesamiento de un estímulo visual en las pruebas de memoria. Por lo que es evidente que este tipo de pacientes muestre un marcado deterioro en pruebas de memoria.

En nuestro trabajo encontramos que además de existir dicho deterioro, existe un efecto diferencial entre el tipo de tratamiento entre pacientes. Así, las diferencias entre los grupos de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y típicos sobre la memoria de trabajo se debe a la diferencia entre la afinidad de receptores. La actividad muscarínico y la ausencia de efecto anticolinérgico en antipsicóticos de segunda generación se relaciona a un mejor desempeño en tareas que evalúan memoria..

Se ha descrito ampliamente la diferencia en el mecanismo de acción entre fármacos de primera y segunda generación, por lo que resulta evidente que las diferencias en el desempeño cognoscitivo se deban a ello. Sin embargo, es importante mencionar que existen diferencias en el mecanismo de acción aún entre el mismo grupo de antipsicótico (McGurk et al., 2005).

Los resultados en nuestro estudio coinciden con numerosos estudios, encontramos diferencias significativas entre grupos en los aciertos y en los tiempos de reacción, lo cual fue esperado de acuerdo a nuestras hipótesis. Además encontramos que el porcentaje de aciertos iba disminuyendo en función a la cantidad de elementos que se debían recordar, así como cuando el retardo para emitir la respuesta era mayor. Por lo que creemos que la manipulación de la información es más precisa en un periodo corto de tiempo y con pocos estímulos a recordar.

En la tarea que evalúa el desempeño en las funciones ejecutivas, el grupo de pacientes esquizofrénicos tratados con neurolépticos típicos, nuevamente fue el que mostró el mayor deterioro en la ejecución que se manifestó en el número de aciertos, el tiempo de reacción y el número de secuencias terminadas. Es decir, el

grupo de pacientes tratados con antipsicóticos típicos son más lentos y con mayor dificultad para clasificar. Los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos presentaron una mejor ejecución, sin alcanzar los niveles observados en el grupo control. Estos datos concuerdan con varios estudios que reportan un deterioro de las funciones ejecutivas en pacientes esquizofrénicos debido a la disminución en la funcionalidad de los lóbulos frontales (Everett et al., 2001; Meltzer & McGurk, 1999; Riehemann et al., 2001)

Una de las hipótesis que planteamos en este trabajo proponía una mejoría en el desempeño de las funciones cognoscitivas en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos, comparada con el grupo de pacientes tratados con fármacos típicos. Nuestros resultados apoyan la hipótesis del mayor deterioro cognoscitivo en pacientes tratados con fármacos típicos, lo cual concuerda con diversos estudios (Bilder et al., 2002; Keefe, 2007; Meltzer & McGurk, 1999).

Así, las alteraciones de las funciones ejecutivas se asocian a la disfunción de la CPF. Además de las alteraciones dopaminérgicas y glutamatérgicas en CPF, existe una serie de anormalidades celulares, estructurales y neuroquímicas. Existen alteraciones en las células excitatorias, tales como incremento en la densidad de células piramidales, decremento de la densidad de espinas dendríticas de neuronas piramidales, alteración de la expresión del receptor NMDA, y reducida expresión de tirosina hidroxilasa en axones aferentes. Estas disfunciones conllevan a alteraciones morfológicas como reducción del volumen de la CPF dorsolateral. Disfunciones en el hipocampo, ganglios, basales y tálamo también explican las alteraciones en funciones ejecutivas (Eisenberg & Berman, 2010).

En pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos el deterioro es menor, esto se asocia al mecanismo de acción de los fármacos de segunda generación, ya que estos actúan sobre los receptores a serotonina, como agonistas de los receptores 5HT1A. El deterioro de los pacientes tratados con atípicos se relaciona también a la interacción de diversos sistemas de neurotransmisión: dopamina, norepinefrina, acetilcolina, glutamato y serotonina (Sumiyoshi et al., 2001).

Las alteraciones en funciones ejecutivas son resultado del tipo de fármaco con el que son tratados los pacientes, así como de factores genéticos, ya que se ha descrito ampliamente que existe alteración de los procesos cognitivos en familiares sanos de pacientes esquizofrénicos (Castner et al., 2000; Castner et al., 2004; Eisenberg & Berman, 2010; Park et al., 1995).

Los procesos neurocognitivos se encuentran severamente afectados en la esquizofrenia. Sin embargo el tipo de fármaco con el que los pacientes son tratados es un factor importante para la mejoría de las alteraciones cognitivas. Existe controversia respecto al hecho de que los fármacos atípicos puedan promover mejoría en los procesos cognitivos, debido a que existen factores externos que deben ser tomados en cuenta, por ejemplo el tamaño de la muestra, el tiempo de tratamiento, la edad de inicio de la enfermedad, y la mezcla de antipsicóticos en el historial de tratamiento de diversos pacientes entre otros. Por lo que existen estudios que apoyan a los antipsicóticos atípicos como tratamiento para promover la mejoría en procesos cognitivos, mientras que otros estudios sugieren que no existen diferencias en los procesos cognitivos entre los pacientes tratados con antipsicóticos típicos y atípicos.

No obstante, nuestros resultados apoyan los hallazgos referentes a que los pacientes esquizofrénicos tratados con fármacos típicos muestran mayores alteraciones en procesos cognitivos.

c) Correlaciones entre los niveles de cortisol, las escalas clínicas y la ejecución

Contrario a lo propuesto en las hipótesis, en este estudio no se encontró una asociación entre los niveles de cortisol y las escalas que evalúan los síntomas clínicos de la enfermedad, así como tampoco entre los niveles de cortisol y el desempeño en las tareas.

En algunos trabajos se ha reportado una correlación positiva entre los niveles de cortisol solamente con la escala de síntomas positivos de la PANSS (Popovic et al., 2007). Mientras que en otros trabajos se ha reportado una correlación positiva entre el puntaje total de la PANSS con los niveles de cortisol

(Zhang et al., 2005), por otra parte, se ha reportado que la escala de síntomas negativos correlaciona con los niveles de interleucinas (Xiu et al., 2012; Zhang et al., 2002; Zhang et al., 2005). En nuestro estudio se encontraron diferencias significativas específicamente en la correlación positiva de la subescala negativa del PANSS con los errores perseverativos de la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin. Por lo que se apoya la opinión de que existe un proceso autoinmune en curso en pacientes con esquizofrenia. Algunos estudios describen que existe una disfunción en la interacción de diferentes citocinas y presencia de citocinas inflamatorias en pacientes esquizofrénicos (Xiu et al., 2012; Zhang et al.,2002). Por lo que creemos que además del cortisol, existen otras hormonas implicadas, por ejemplo, la interacción de diversas citocinas produce una retroalimentación positiva en el núcleo paraventricular del hipotálamo, por lo que la liberación de diversas hormonas y no únicamente de cortisol, se asocia al deterioro cognitivo.

En ciertos estudios los valores de cortisol que se emplean para el cálculo de la correlación se obtienen de restar los niveles pre-tratamiento a los valores post-tratamiento (Popovic et al., 2007; Zhang et al., 2005). En nuestro caso, no pudimos determinar las concentraciones pre-tratamiento en virtud de que hubiera sido necesario retirar el fármaco a los pacientes. Lo mismo sucedió con el caso de las correlaciones entre los niveles de cortisol y la ejecución conductual.

Por lo tanto, otra posibilidad que pudiera explicar la falta de correlación entre los niveles de cortisol y las variables clínicas y cognoscitivas, pudiera estar asociada con el hecho de haber obtenido la muestra de saliva solamente al momento del despertar, cuando los pacientes se encontraban más estables. Se requerirá hacer otros estudios para dilucidar si la exposición a una situación estresante, como puede ser la aplicación de las tareas, induce variaciones en la secreción de cortisol entre los pacientes tratados con antipsicóticos típicos o atípicos. Para ello tendríamos que obtener muestras de saliva antes y después de la aplicación de las tareas.

10. CONCLUSIONES

1. Los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos mostraron un mayor deterioro cognoscitivo comparado con los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

2. Se puede asociar el desempeño cognitivo al tipo de tratamiento, debido a que existen diferencias en los resultados de las tareas cognitivas entre cada unos de los grupos.

3. No se puede asociar el deterioro cognoscitivo a la liberación de cortisol únicamente. Los resultados obtenidos brindan elementos adicionales para asociar las variaciones en la concentración de diversas hormonas con los síntomas clínicos y cognitivos de la esquizofrenia, así como para determinar el efecto de los diversos fármacos sobre los sistemas hormonales.

4. No se puede asociar el nivel de cortisol con el tipo de tratamiento, debido a que el grupo de pacientes esquizofrénicos tratados con fármacos atípicos es el que mostró mayor liberación de cortisol con respecto al grupo de pacientes tratados con fármacos típicos. Los resultados no sugieren que los fármacos interactúen sobre la liberación de cortisol.

11. REFERENCIAS

Anderson, V., Jacobs, R., & Anderson, P.J. (2008) *Executive functions and the frontal lobes*.

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Ed. 5ª. American Psychiatric Publishing.

Barlow, D.H., & Durand V.M. (2001). Cap. 13. La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. *Psicología anormal. Un enfoque integral.* Ed. 2ª. Thomson Learning.

Benassini Félix, O. (2002) Segunda parte. Los psicofármacos. *Manual de psicofarmacología para el médico de atención primaria.* Intersistemas.

Benes, F.M., Lim, B., Matzilevich, D., Walsh, J.P., Subburaju, S., & Minns, M. (2007) Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *PNAS 134*(24), 10164-10169 doi: 10.1073/pnas.0703806104.

Bičíková, M., Hampl, R., Hill, M., Rípová, D., Mohr, P., Putz, Z., et al (2011, April) Neuro- and immunomodulatory steroids and other biochemical markers in drug-naïve schizophrenia patients and the effect of treatment with atypical antipsychotics. *Neuroendocrinology letters 32*(2), 141-147.

Bilder, R.M., Goldman, R.S, Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., et al. (2002) Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry 159*(6), 1018-1028.

Blakemore, S.J., Smith, J., Steel, R., Johnstone, E.C. & Frith, C.D. (2000) The perception of self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: evidence for a breakdown in self-monitoring. *Psychological Medicine30*, 1131-1139.

Bompadre, M.C. (2011) Postmenopausia: relación de las alteraciones del ritmo circadiano del cortisol en la hipertensión arterial. *Revista de la Asociación Médica Argentina124*(1), 11-28.

Brazo, P., Marié, R.M., Halbecq, I., Benali, I., Segard, L., Delamillieure, P., et al. (2002) Patrones cognitivos en los subtipos de la esquizofrenia. *Eur Psychiatry Edición Española 9* 449-457.

Caamaño, L.B., & González, D.J. (2009) Bases genéticas de la esquizofrenia: avances recientes. *Avances en psiquiatría biológica 10*, 101-116.

Castner, S.A, Goldman-Rakic, P.S., & Williams, G.V. (2004) Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology 174*, 111-125 doi: 10.1007/s00213-003-1710-9.

Castner, S.A, Williams, G.V., Goldman-Rakic, P.S. (2000, March) Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science 287*(17), 2020-2022 doi: 10.1126/science.287.5460.2020.

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

Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., Cavarec, L., Palicio, M., Abderrahim, H., et al. (2002) Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid osidase in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA99*.13675–13680 doi: 10.1073.

Cohrs, S., Röher, C., Jordan, W., Meier, A., Huether, G., Wuttke, W., et al. (2006) The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology 185*, 11–18 doi: 10.1007/s00213-005-0279-x.

Cortes, R. C. (2011)Estrés y cortisol: implicaciones en la memoria y el sueño. *Elementos 82*, 33-38.

Danckert, J., Saoud, M., & Maruff, P. (2004) Attention, motor control and motor imagery in schizophrenia: implications for the role of the parietal cortex. *Schizophrenia Research 7,* 241-261.

Dazzan, P., Morgan, K., Orr, K.G., Hutchinson, G., Chitnis, X., Suckling, J., et al. (2004) The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first episode psychoses study *Brain 127*(1), 143-153 doi: 10.1093/brain/awh015.

Diccionario de especialidades farmacéuticas del sistema nervioso central PLM (2007) PLM. Ed. 7ª. Thomson.

Diccionario de especialidades farmacéuticas del sistema nervioso central PLM (2011) PLM. Ed. 7ª. Thomson.

Eisenberg, D.P. & Berman, K.F. (2010) Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology 35*, 258-277 doi: 10.1038/npp.2009.111.

Everett, J., Lavoie, K., Gagnon, J.F. & Gosselin, N. (2001) Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *Journal of Psychiatry and Neuroscience 26* (2), 126-130.

Fan, J., McCandliss, B.D., Sommer, T., Raz, A. & Posner, M.I. (2002) Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of cognitive neuroscience 14*(3), 340-347.

Fan, J. & Posner, M. I. (2004) Human attentional networks. *Psychiat Prax 31*(2), S210-S214.

Fuster, J.M. (2002) Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology 31*, 373-385.

Fuster, J.M. (2008) Chapter 2. Anatomy of the prefrontal cortex. *The prefrontal cortex*. Elsevier.

Fuster, J.M., Bauer, R.H., & Jervey., J.P. (1985) Functional interactions between inferotemporal and prefrontal cortex in a cognitive task. *Brain Research 330*, 299-307.

Gisabella, B., Bolshakov, V.Y., & Benes, F.M. (2005) Regulation of synaptic plasticity in a schizophrenia model. *PNAS 102*(37), 13101-13306 doi: 10.1073/pnas.0506034102.

Godoy, J.F, Muela, J.A., Sánchez-Barrera, M.B., Sánchez-Huete, J.R., Pérez, M., Martínez, J.M, et al. (1995) Marcadores de vulnerabilidad/factores de protección en la prevención de la esquizofrenia. *Psicología conductual 3*(1), 35-46.

Goldman-Rakic, P.S. (1995) Cellular basis of working memory. *Neuron 14*, 477-485.

Goldman-Rakic, P.S. & Selemon, L.D. (1997) Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin 23*(3), 437-458.

González de Rivera, J.L. (1980) Aspectos endocrinos de las enfermedades mentales. *Psiquis 4*, 94-97.

Gould, M., & Stephano, J. L. (2005) Biochemical techniques. A laboratory manual. San Diego University Readers.

Graff-Guerrero, A., Apiquian, R., Fresán, A., & García-Anaya, M. (2001, diciembre) Perspectiva neurobiológica de la esquizofrenia. *Salud Mental 24*(6), 36-42.

Guma-Díaz, E. (2001) La memoria humana. En Alcaraz-Romero, V.M., & Guma-Diaz, E. *Texto de neurociencias cognitivas*, Manual moderno.

Heckers, S. (2001)Neuroimaging studies of the Hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus 11*. 520-528.

Jurado-Gámez, B., García de Lucas, M.D., & Gudín-Rodriguez, M. (2001) Cáncer de pulmón y síndromes paraneoplásicos. *Anales de medicina interna 18*(8) 440-446.

Keefe, R.S., Bilder, R.M., Davis, S.M., Harvey, P.D., Palmer, BW., Gold, J.M., et al. (2007) Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry 64*, 633-647.

Keltner, N.L. (2005) Genomic influences on schizophrenia-related neurotransmitter systems. *Journal of nursing scholarship 37*(4), 322-328.

Kudielka, B.M., Hellhammer, D.H., & Wüst, S. (2009) Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology 34*, 2-18.

Kolb, B., & Whishaw, I.Q. (2006) Part IV. Higher functions. Chapter 18. Memory. *Fundamentals of human neuropsychology*. Ed. 5ª. Médica Panamericana.

Lizcano, F., & Rodríguez, J.S. (abril-junio 2007) Efecto del tratamiento del hipotiroidismo y el hipertiroidismo sobre la actividad del sistema del estrés. *Acta médica colombiana 32*(2) 39-46.

Mackin, P., Gallagher, P., Watson, S., Young, A.H., & Ferrier, I.N. (2007) Changes in brain-derived neurotrophic factor following treatment with mifepristone in bipolar disorder and schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 41*, 321-326.

Maldonado, E.F. & Carranque, G. (2004) Influencia de la calidad subjetiva de sueño sobre los niveles matutinos de cortisol. *Medicina psicosomática y psiquiatría de enlace 69/70*.

McGurk, S.R, Carter, C., Goldman, R., Green, M.F., Marder, S.R., Xie, H. et al. (2005, May) The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry 162*(5), 1013-1016 doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.1013

Medina-Hernández, V., Ramos-Loyo, J., Luquin, S., Cerdán Sánchez, L.F., García-Estrada, J., & Navarro-Ruiz, A. (2007) Increased lipid peroxidation and neuron specific enolase in treatment refractory schizophrenics. *Elsevier 4*(8), 652-658 doi:10.1016/j.jpsychires.2006.02.010.

Meisenzahl, E.M., Schmitt, G.J., Scheuerecker, J., & Möller,H.J. (2007, August) The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *International Review of Psychiatry 19*(4), 337-345.

Meltzer, H.Y, & McGurk, S.R. (1999) Effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin25*(2), 233-255.

Meneses-Ortega, S., Silva-Ruelas, A., & Garibay-Dueñas, R. (2009) Alteraciones de la atención en pacientes esquizofrénicos. En Matute, E. *Cerebro: conducta y cognición*, Universidad de Guadalajara.

Meneses-Ortega, S. (2001) Neurofisiología de la atención: potenciales relacionados a eventos. En Alcaraz-Romero, V.M., & Guma-Diaz, E. *Texto de neurociencias cognitivas*, Manual moderno.

Mesa-Castillo, S., Gómez-Barry, H., & González-Núñez, L. (2007) Presencia de virus en el sistema nervioso central en fetos de madres esquizofrénicas. Estudios con microscopía electrónica en el segundo trimestre de embarazo. *Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana 4*(3) de http://www.revistahph.sld.cu/hph0307/hph030207.html.

Minzenberg, M.J, Poole, J.H., Benton, C., & Vinogradov, S. (2004, January) Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry 161*(1), 116-124 doi: 10.1176/appi.ajp.161.1.116.

Mondelli, V., Pariante, C.M., Navari, S., Aas, M., D'Albenzio, A., Di Forti, M., et al. (2010, January) Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first episode psychosis. *Schizophrenia research*. doi: 10.1016/j.shres.2009.12.021.

Mondelli, V., Cattaneo, A., Belvederi-Murri, M., Di Forti, M., Handley, R., Hepgul, N., et al. (2011, December) Stress and inflammation reduce BDNF expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *Journal of Clinical Psychiatry 72*(12), 1677-1684. doi: 10.4088/JCP.10m06745.

Morales, A.G., & Meneses-Ortega, S. (2003) Evaluación de procesos atencionales y funciones ejecutivas en niños con trastorno de la atención con hiperactividad. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias 5*, 138-158.

Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe P.C. (2004) Cap. 13. Medicamentos neurolépticos. *Farmacología.* Ed. 2ª. McGraw-Hill.

Nasrallah, H.A., & White, R.F. (2006) Esquizofrenia resistente al tratamiento. *Revista de Toxicomanías 49*, 3-15.

Northoff, G., Demisch, L., Wenke, J., & Pflug, B. (1996) Plasma homovanillic acid concentrations in catatonia. *Biological Psychiatry 39*, 436-443.

Nguyen, A.D., Shenton, M.E., & Levitt, J.J. (2010, august) Studies of olfactory dysfunction in schizophrenia patients. Chart.*Harvard Review of Psychiatry 18*(5), 279-292 doi: 10.3109/10673229.2010.511060.

Numakawa, T., Yagasaki, Y., Ishimoto, T., Okada, T., Suzuki, T., Ozaki, N. et al. (2004) Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia Human Molecular Genetics 13(21) 2699–2708 doi:10.1093/hmg/ddh280.

Ochoa, D. (2005). *Salivazos.com (Version 1.2)*. Guadalajara ITESO.

Organización Mundial de la Salud (1992) *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-10).

Pavón-Romero, L., Hernández, M.E., Loría Salinas, F., & Sandoval López, G. (2004, junio) Interacciones neuroendocrinoinmunológicas. *Salud Mental 27*(3), 19-25.

Park, S., Holzman, P.S., Goldman-Rakic, P.S. (1995, October) Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry 57*(10), 821-828 doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950220031007.

Penn, D.L., & Mueser, K.T. (1995) Tratamiento cognitivo-conductual de la esquizofrenia. *Psicología conductual 3*(1), 5-34.

Popovic, V., Doknic, M., Maric, N., Pekic, S., Damjanovic, A., Miljic., D., et al. (2007) Changes in neuroendocrine and metabolic hormones induced by atypical antipsychotics in normal-weight patients with Schizophrenia. *Neuroendocrinology 85*, 249–256 doi: 10.1159/000103868.

Posner, M. I. (1995) Chapter 39. Attention in cognitive neuroscience: An overview. En Gazzaniga, M.S. (Ed.) *The cognitive neurosciences*, Cambridge, MA. The MIT Press, XIV.

Posner, M. I., & Petersen, S. (1990) The attention system of the human brain. *Annual Reviews of Neuroscience 13*, 25-42.

Previc, F.H. (2009) Chapter 2. Dopamine in the brain. *The dopaminergic mind in human evolution and history*. Cambridge University Press.

Pinel, J.P (2001) Capitulo 14. Memoria y amnesia. *Biopsicología*. Ed. 4º. Pearson Prentice Hall.

Ramos-Loyo, J., & Cerdán-Sánchez, L.F. (2009) Disfunciones neurobiológicas y neuropsicológicas en la esquizofrenia. En Matute, E. *Cerebro: conducta y cognición*, Universidad de Guadalajara.

Ramos-Loyo, J., Cerdán, L.F., Guevara, M.A., & Amezcua, C. (2001) Alteraciones en la atención y en el reconocimiento de emociones faciales en esquizofrénicos refractarios y no refractarios al tratamiento, evaluadas a través de un paradigma oddball.*Revista de Neurología 33*(11), 1027-1032.

Rains, D.G. (2004) Capitulo 13. Psicopatología. *Principios de neuropsicología humana*. México Mc Graw Hill.

Raventós, H. (2003) Bases genéticas de la esquizofrenia: “Nurture vs. Nature”. *Actualidades en Psicología 19*(106), 131-138.

Ritsner, M., Gibel, A., Maayan, R., Ratner, Y., Ram, E., Biadsy., H., et al. (2005) Cortisol/Dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology 30*, 1913-1922.

Riehemann, S., Volz, H.P., Stützer, P., Smesny, S., Gaser, C., & Sauer, H. (2001) Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test – a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clinical Neuroscience 251*, 66–71.

Rodríguez-Pulido, F. & González de Rivera, J.L. (1993) Cap. 19. La investigación epidemiológica de la esquizofrenia: algunos problemas metodológicos. En González de Rivera Revuelta, J.L., Rodríguez Pulido, F., & Sierra López, A. (Eds.) *El método epidemiológico en salud mental*. Masson-Salvat.

Reynolds, G. P. (2004) Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology 18*(3), 340-345.

Sawa, A., & Snyder, S.H. (2002, April 26) Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease *Science 296.* Recuperado febrero 08 2011 de http://www.sciencemag.org.

Silva-Ruelas, A.E. (2006) *Características cognitivas de los pacientes esquizofrénicos evaluados en fase aguda y en fase de remisión*. Tesis no publicada de Maestría. Universidad de Guadalajara.

Stevens, A.A., Goldman-Rakic, P.S, Gore, J.C., Fullbright, R.K., & Wexler, B.E. (1998) Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry 55*(12), 1097-1103 doi:10.1001/archpsyc.55.12.1097.

Stuss, D.T., & Alexander, M.P. (2000) Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research 63*, 289-298.

Sumuiyoshi, T., Matsui, M., Nohara, S., Yamashita, I., Kurachi., M., Sumiyoshi., C., et al. (2001) Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *American Journal of Psychiatry 158*(10), 1722-1725.

Tekin, S., & Cummings, J.L. (2002) Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *Journal of Psychosomatic Research 53*, 647-654.

Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., & Pelegrín-Valero, C. (2008) Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Revista de Neurología 46*(12), 742-750.

Tollefson, G.D., Beasley, C.M., Tran, P.V, Street, J.S., Krueger, J.A., Tamura, R.N., et al. (1997, April) Olanzapine versus Haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial*American Journal of Psychiatry 154*(4), 457-465.

Uriarte, B.V. (2009) Cap. 9. Esquizofrenia. *Psicofarmacología.* Ed. 5a. Trillas.

Uriarte, B.V. (2009) Cap. 11. Antidepresivos. *Psicofarmacología.* Ed. 5a. Trillas.

Uriarte, B.V. (2009) Cap. 13. Antipsicóticos o neurolépticos. *Psicofarmacología.* Ed. 5a. Trillas.

Usall, J. (2003) Diferencias de género en la Esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona 30*(5), 276-287.

Volz, H.P., Gaser, C., Häger, F., Rzanny, R., Pönisch, J., Mentzel, et al. (1999) Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the Continuous Performance Test - a functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry Elsevier17*, 1-8.

Wang, K., Fan, J., Dong, Y., Wang, C., Lee, T., & Posner, M. I. (2005) Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophrenia Research 78*, 235-241.

Wei, Z., Bai, O., Richardson, J.S., Mousseau, D.D., & Li, X.M. (2003) Olanzapine protects PC12 Cells from oxidative stress induced by hydrogen peroxide.*Journal of Neuroscience Research 73*, 364-368.

Xiu, M.H., Chen, D.C., Wang, D., Zhang, K., Dong, A., Tang, W., et al. (2012, August) Elevated interleukin-18 serum levels in chronic schizophrenia: association with psychopathology. *Journal of Psychiatry Research 46*(8), 1093-1098.

Yücel, M., Pantelis, C., Stuart, G.W., Wood, S.J., Maruff, P., Velakoulis, D., et al. (2002) Anterior cingulate activation During Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry 159*, 251–254.

Yilmaz, N., Herken, H., Cicek, H.K., Celik, H., Yürekli, M., & Akyol, O. (2006) Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Medical Principles and Practice 16*, 137-141 doi: 0.1159/000098367.

Zaidel, D.W., Esiri, M.M. & Harrison P.J. (1997, June) Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: Investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 154, 812–818.

Zaidel, D.W. (1999) Regional differentiation of neuron morphology in human left and right hippocampus: comparing normal to schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology 34*, 187-196.

Zhang, X.Y., Zhou, D.F, Cao, L.Y, Wu, G.Y, &Shen, Y.C. (2005) Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics.

Neuropsychopharmacology 30, 1532-1538.

Zhang, X.Y., Zhou, D.F, Zhang, P.Y., Wu, G.Y., Cao, L.Y., & Shen, Y.C. (2002) Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophrenia Research 57*, 247-258.

10. ANEXOS

ANEXO 1

Criterios del DSM-V para el diagnóstico de la esquizofrenia:

A. *Síntomas característicos*: dos o más de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratada con éxito). Por lo menos deben estar presentes (1), (2), o (3):
(1) Ideas delirantes
(2) Alucinaciones
(3) Lenguaje desorganizado (p.ej. descarrilamiento frecuente o incoherencia)
(4) Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
(5) Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia.

B. *Disfunción social/laboral*: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más areas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico u ocupacional).

C. *Duración*: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este periodo de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los periodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse solo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del criterio A, presentes de forma atenuada (p.ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. *Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y trastorno depresivo o bipolar*: Estos trastornos con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor o maniaco concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los periodos activo y residual.

E. *Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica*: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p.ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. *Relación con un trastorno generalizado del desarrollo*: Si hay historia de trastornos del espectro autista o de otro trastorno de la comunicación en la infancia, el diagnostico adicional de esquizofrenia solo se realizara si las ideas delirantes o as alucinaciones, además de otro síntomas requerido para el diagnostico de esquizofrenia también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se ha tratado con éxito).

ANEXO 2

F20.0-F20.3. Criterios del CIE-10 para el diagnostico de esquizofrenia (tipo paranoide, hebefrénica, catatónica e indiferenciada):

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

1) Por lo menos uno de los siguientes:

    a. Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento.
    b. Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o pasividad, referidas claramente al cuerpo, a los movimientos de los miembros o a pensamientos, acciones o sensaciones específicas y percepciones delirantes.
    c. Voces alucinatorias que comentan la propia actividad o que discuten entre sí, acerca del enfermo, u otro tipo de voces alucinatorias procedentes de alguna parte del cuerpo.
    d. Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son propias de la cultura del individuo y que son inverosímiles, tales como las que se refieren a la identidad religiosa o política, a capacidades y poderes sobrehumanos (p.ej., Ser capaz de controlar el clima o estar en comunicación con seres de otro mundo).

2) Al menos dos de las siguientes:
    a. Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no muy estructuradas y fugaces, sin contenido afectivo claro, o ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante al menos un mes.
    b. Neologismos, interceptación o bloqueo del curso del pensamiento, que dan lugar a incoherencia o lenguaje circunstancial.
    c. Conducta catatónica, tal como excitación, posturas características o flexibilidad cérea, negativismo, mutismo y estupor.
    d. Síntomas negativos, tales como marcada apatía, empobrecimiento de la expresión verbal y embotamiento o incongruencia de las respuestas emocionales. Debe quedar claro que estos síntomas no se deben a depresión o a medicación neuroléptica.

G2. Criterio de exclusión más frecuente usado:

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

ANEXO 3

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

ESCALA PSIQUIATRICA BREVE (BPRS)

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

Clave de calificación:

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

ANEXO 4

ESCALA DE SINTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS PANSS

Nombre del paciente_____
Fecha_____Edad_____Diagnostico_____

SUBESCALA POSITIVA

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

SUBESCALA NEGATIVA

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

SUBESCALA DE PSICOPATOLOGÍA GENERAL

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

Clave de calificación:

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

ANEXO 5

FORMATO INFORMATIVO Y SOLICITUD DE CONSENTIMIENTO
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS – UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA.
LABORATORIO DE NEUROFISIOLOGÍA DE LA ATENCIÓN

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: ***Efecto de los antipsicóticos típicos y atípicos sobre las funciones cognoscitivas y el nivel de cortisol en pacientes con esquizofrenia paranoide*** cuyo objetivo *es analizar los niveles de cortisol y el desempeño cognoscitivo de pacientes con esquizofrenia paranoide y sujetos sanos, y evaluar el efecto del tratamiento farmacológico con antipsicóticos típicos y atípicos*.
Se me ha explicado que mi participación consistirá en: realizar pruebas que miden el desempeño cognitivo durante 3 sesiones, además de que se obtendrá una muestra de mi saliva.

RIESGOS
No hay riesgos previsibles en esta investigación ni antes ni después de las sesiones. La identidad de todos los participantes que sean registrados se mantendrá anónima.

BENEFICIOS
La evaluación cognitiva es una técnica ampliamente utilizada en el diagnóstico de alteraciones cerebrales. Al participar en este proyecto, la evaluación pudiera servirle como una referencia del estado de salud que guarda su sistema nervioso central.

INFORMACIÓN
1. Los procedimientos que se seguirán, son métodos NO INVASIVOS e indoloros.
2. Tanto el director del proyecto como el responsable de las sesiones y análisis de datos son profesionales en el área de la investigación y están ampliamente capacitados para llevar a cabo este proyecto.
3. La identidad de todos los participantes en los registros se mantendrá ANÓNIMA y CONFIDENCIAL.
4. La información y los resultados de la investigación no serán usados para ningún propósito engañoso.
5. Todos los datos que resulten relevantes para el interés científico serán publicados en revistas especializadas y representará los datos de toda una muestra.

NIVEL DE CONFIANZA
Los materiales de investigación no estarán al acceso de ninguna persona que no forme parte del grupo de trabajo del laboratorio de neurofisiología de la atención, ni serán usados sin el permiso del jefe del mismo.
Si usted tiene preguntas en algún momento acerca de este estudio o los procedimientos, usted debe contactar al investigador responsable Psic. Martha Elizabeth Rojas Zavala. Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara. Calle Francisco de Quevedo 180, col. Arcos Vallarta, Guadalajara, Jalisco C.P. 44130. Teléfono: 38180740 ext. 33373.

PARTICIPACIÓN
Entendiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello me afecte de alguna manera.

CONSENTIMIENTO
He leído este formato. Todas mis interrogantes con respecto a mis intereses particulares han sido respondidas satisfactoriamente. Por consiguiente estoy de acuerdo en participar en este estudio.
Nombre y firma del participante _____
Psic. Martha Elizabeth Rojas Zavala, investigador responsable_____
Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ de 201___

ANEXO 6

HISTORIA CLINICA

Nombre: _____Edad:_____

Escolaridad: _____Ocupación:_____

Fecha y lugar de nacimiento: _____Lugar de residencia: _____

Estado civil: _____Religión: _____ Tel: _____

Fecha de evaluación: _____ Derivada por: Dr.:_____

Lateralidad: _____

MOTIVO DE CONSULTA A PSIQUIATRIA

Síntoma principal: _____

Inicio y evolución del cuadro cínico actual: _____

Tiempo de evolución de la enfermedad: _____

Cuadros clínicos previos: _____

Tratamientos médicos, psiquiátricos y/o psicológicos previos o actuales: _____

_____

No. de internamientos: _____Fecha de primer hospitalización: _____

Medicamento actual prescrito (dosis, frecuencia, periodo de consumo y fecha de consumo de la última dosis):_____

_____

ANTECEDENTES DE NACIMIENTO Y DESARROLLO

Concepción y embarazo (complicaciones):_____

Desarrollo (dificultades del desarrollo):_____

Enfermedades y/o traumatismos: _____

Secuelas: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Personas que viven en la misma casa: _____Como describe el ambiente en casa?_____

Familiar con algún trastorno medico o psiquiátrico: _____

INFORMACION PERSONAL

Consumo de cafeína, alcohol, drogas o cigarro (o abstinencia):_____

_____

COMENTARIOS_____

ORDEN DE APLICACIÓN PRUEBAS: _____