

Efectos de la olanzapina sobre el reconocimiento emocional en pacientes esquizofrénicos refractarios al tratamiento

G. Y. Ibararán-Pernas^a, L. F. Cerdán^b, M. A. Guevara^a y J. Ramos-Loyo^a

^a Instituto de Neurociencias. Universidad de Guadalajara.

^b Centro Comunitario de Salud Mental N.º 1. Instituto Mexicano del Seguro Social. México

Olanzapine effects on emotional recognition in treatment refractory schizophrenics

Resumen

Introducción. El objetivo principal del presente trabajo fue determinar si la olanzapina (OLZ) puede mejorar la capacidad para reconocer expresiones emocionales en las modalidades facial, prosódica y contextual de pacientes esquizofrénicos refractarios (ERT) y si ello pudiera tener relación con su efecto sobre síntomas depresivos.

Método. Participaron 14 ERT a quienes se les aplicaron antes y después de 8 semanas de consumir OLZ la Escala de Calgary de Depresión y las tareas de reconocimiento de emociones faciales, prosódicas y contextuales. Los resultados fueron comparados con un grupo control (CO).

Resultados. Los ERT obtuvieron menores puntajes que los CO ante el reconocimiento de emociones faciales y prosódicas; asimismo mostraron menor empatía ante la película de alegría y expresaron respuestas incongruentes ante las emociones contextuales. Los ERT incrementaron el número de aciertos para el reconocimiento prosódico de alegría y disminuyeron su sintomatología depresiva después del tratamiento con OLZ.

Conclusiones. La OLZ causó una disminución de los síntomas depresivos y mejoró la interpretación de estímulos afectivos prosódicos positivos, condición que podría facilitar la adaptación social en los ERT.

Palabras clave: Esquizofrenia refractaria. Olanzapina. Reconocimiento emocional. Depresión.

Summary

Introduction. The main purpose of this study was to determine if olanzapine (OLZ) can improve the ability to recognize emotional expressions, in the facial, prosodic and contextual modalities in treatment refractory schizophrenics (TRS) and, if this could be related to its effects on depressive symptoms.

Method. 14 TRS participated in the study. The Calgary Depression Scale and tasks for recognition of facial, prosodic and contextual emotions were applied prior to and 8 weeks after consuming OLZ. The results were compared to a control group (CO).

Results. TRS obtained lower scores than the CO on the recognition of facial and prosodic emotions. They also showed less empathy to the happiness film and they expressed incongruous answers on the contextual emotions. The TRS increased the number of correct responses for the prosodic recognition of happiness and they showed a reduction in their depressive symptomatology after OLZ treatment.

Conclusions. OLZ caused a decrease of the depressive symptoms and improved the interpretation of positive prosodic affective stimuli, an aspect that may facilitate the social adaptation of TRS.

Key words: Refractory schizophrenia. Olanzapine. Emotional recognition. Depression.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha renovado el interés por el estudio de los trastornos emocionales de los esquizofrénicos, ya que repercuten considerablemente en las relaciones interpersonales, así como en la adaptación al medio ambiente y, por tanto, en la calidad de vida de es-

tos pacientes¹. Existen evidencias de que los esquizofrénicos presentan déficit en la decodificación de expresiones faciales emocionales y fallas en la descripción verbal de las mismas, además de alteraciones en los estados emocionales y su expresión^{2,6}. Otros estudios han demostrado que estos pacientes exhiben dificultad para identificar aspectos emocionales prosódicos y frecuentemente incurren en errores de juicio social en tanto no logran atribuirle un significado adecuado a las situaciones interpersonales^{7,8}. Además se ha planteado una disociación entre los aspectos perceptivos, experienciales y expresivos de la emoción en la esquizofrenia^{9,10}. Dada la importancia que tiene un adecuado reconocimiento de las expresiones emocionales en el funciona-

Correspondencia:

Julieta Ramos Loyo
Rayo 2611
Col. Jardines del Bosque
44520 Guadalajara, Jal., México
Correo electrónico: jramos@udgserv.cencar.udg.mx

miento social de los esquizofrénicos, adquiere relevancia su estudio y los posibles efectos de los tratamientos farmacológicos sobre los procesos emocionales.

Por otra parte, estudios recientes han puesto de manifiesto que los nuevos medicamentos, denominados neurolepticos atípicos, para el tratamiento de la sintomatología esquizofrénica generan mejoría no sólo en la sintomatología positiva y negativa de estos pacientes, sino también sobre algunas funciones cognitivas^{11,12}. Además se ha descrito que al menos un medicamento atípico, la risperidona, ha producido una mejoría en tareas de percepción emocional en pacientes refractarios¹³.

Entre los medicamentos atípicos destaca la olanzapina (OLZ), ya que además de tener, al igual que otros antipsicóticos atípicos, un mayor espectro de eficacia, una mayor efectividad en el tratamiento de pacientes refractarios a tratamientos convencionales y una menor incidencia de síntomas colaterales que los antipsicóticos típicos, no genera agranulocitosis, la cual representa un riesgo importante durante el tratamiento con clozapina, primer neuroleptico atípico¹⁴. Cuesta, Peralta y Zarzuela¹¹ encontraron que la OLZ fue más eficaz que la risperidona y que los neurolepticos típicos en el tratamiento de síntomas negativos, además de generar una mejoría en los procesos de atención. Purdon¹⁵, por su parte, encontró efectos semejantes de la OLZ sobre procesos de memoria inmediata y reconocimiento visual. Romera y Gurpegi¹⁶ refirieron que un grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos (OLZ o risperidona) mostró mayores habilidades de memoria visual que aquellos tratados con antipsicóticos típicos. Además, la OLZ ha demostrado tener un efecto importante sobre los síntomas depresivos comúnmente presentes en la esquizofrenia^{14,17}.

Los neurolepticos atípicos han sido de gran relevancia en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos refractarios al tratamiento con los neurolepticos típicos (ERT). Dichos pacientes manifiestan síntomas positivos y negativos de manera persistente y constituyen alrededor de un 30% de la población esquizofrénica¹⁸. En investigaciones previas en este subgrupo de esquizofrénicos se encontraron mayores déficit en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales que aquellos pacientes que sí responden al tratamiento típico, aunque correlacionados con la dosis de neurolepticos típicos¹⁹. De igual manera, Joober et al.²⁰ encontraron diferencias significativas entre pacientes respondedores y no respondedores en tareas de memoria lógico-verbal y de aprendizaje asociativo, con menor eficiencia en los ERT. Igualmente, la organización funcional del cerebro, evaluada a través de la actividad cerebral, muestra diferencias en estos pacientes refractarios en comparación a los no refractarios²¹.

Por tanto, dado que la OLZ ha resultado ser útil en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria y ha mostrado tener un efecto tanto sobre procesos cognitivos, como de reconocimiento visual y síntomas depresivos, el propósito del presente trabajo fue determinar si este medicamento puede mejorar la capacidad para reconocer expresiones emocionales en las modalidades facial,

prosódica y contextual de pacientes esquizofrénicos refractarios y si ello pudiera tener relación con su efecto antidepressivo.

MÉTODO

Sujetos

Participaron 14 pacientes ERT del sexo masculino seleccionados de la consulta externa del Centro Comunitario de Salud Mental n.º 1 del IMSS, de Jalisco. Los pacientes fueron diagnosticados por dos psiquiatras experimentados como esquizofrénicos paranoides en base a los criterios internacionales vigentes del DSM-IV²² y la CIE-10²³, para lo cual se aplicó la Escala psiquiátrica breve (BPRS)²⁴ y la Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS)²⁵. Además, los pacientes cubrieron los criterios de esquizofrenia resistente de Keefe, Mohs y Silverman²⁶. Se utilizó un grupo de sujetos control (CO) sanos que fueron pareados de acuerdo a la edad (entre 21 y 42 años), la escolaridad (mínima de 9 años), el sexo (masculino) y la preferencia manual diestra, evaluada a través de la prueba de Annet²⁷. No fueron incluidos en la muestra aquellos pacientes que presentaban otro tipo de padecimiento psiquiátrico o neurológico comórbido o que consumieran algún tipo de droga. Asimismo no fueron incluidos en el grupo control aquellos sujetos con antecedentes de algún tipo de adicción, enfermedad mental, patología del sistema nervioso central o que estuvieran bajo tratamiento psicofarmacológico. Todos los participantes fueron informados acerca del procedimiento y dieron su consentimiento por escrito.

Farmacoterapia

Inicialmente, los pacientes estaban recibiendo neurolepticos típicos (haloperidol y/o decanoato de flufenazina) y un medicamento para corregir síntomas extrapiramidales (biperideno). En la condición previa a la ingesta de olanzapina se llevó a cabo una fase de lavado de 1 semana para el haloperidol y de 1 mes para el decanoato de flufenazina, para posteriormente implementar el tratamiento único con OLZ. De la primera a la cuarta semana se administró una dosis de 10 mg y de la quinta a la octava semana de 20 mg cada 24 h. Dichos criterios fueron aplicados de manera uniforme a todos los pacientes.

Procedimiento

Los pacientes fueron evaluados en dos sesiones, pretratamiento, bajo el tratamiento a base de neurolepticos típicos, y postratamiento, después de 8 semanas de iniciado el tratamiento con OLZ. El grupo control asistió igualmente a dos sesiones con un período interevaluación de 8 semanas, ello con la finalidad de estimar los posibles efectos del aprendizaje. La duración aproximada

de cada sesión fue de 2 h y se llevaron a cabo entre las 10 y las 14 h.

Las tareas fueron aplicadas tanto a los pacientes como al grupo control en forma contrabalanceada en ambas sesiones.

La Escala Calgary para evaluar la depresión en esquizofrenia

Esta escala fue diseñada especialmente para determinar síntomas depresivos en pacientes esquizofrénicos²⁸.

Prueba de identificación de emociones prosódicas

Se realizó mediante la presentación de una grabación de 32 frases seleccionadas a partir de un estudio diseñado para probar la utilidad de los estímulos. Estos estímulos poseen un contenido semántico neutro desde el punto de vista emocional y fueron expresados por dos locutores experimentados (un hombre y una mujer) quienes los pronunciaron con diferentes tonos afectivos, alegría, tristeza, enojo y miedo. Estos estímulos fueron presentados de manera aleatoria a los sujetos. Se solicitó a los sujetos que reportaran el tono emocional con que fueron expresadas las frases. Para ello se les proporcionó una lista con las cuatro posibles emociones. Las respuestas fueron registradas por el experimentador para determinar el número de aciertos y errores.

Prueba de identificación de emociones faciales

Se aplicaron los estímulos de Ekman y Friesen²⁹, los mismos que fueron presentados en un monitor de 15 pulgadas para computadora PC. Cada sujeto estuvo sentado a una distancia de 60 cm mientras aparecían varias fotografías del rostro de 10 personas (cinco hombres y cinco mujeres) con características raciales latinoamericanas. Cada modelo presentó seis emociones básicas (alegría, tristeza, enojo, miedo, sorpresa y desagrado) y una expresión emocionalmente neutra. Los sujetos debieron mencionar la emoción que, a su juicio, representaba cada estímulo y posteriormente presionar una tecla. Para ello también se les proporcionó una lista con las posibles expresiones emocionales representadas en las fotografías. Esta prueba fue sin límite de tiempo y las respuestas fueron anotadas por el experimentador para determinar el número de aciertos y errores, así como el tiempo aproximado que tardaron los sujetos en responder.

Prueba de identificación de emociones dentro de un contexto

Se presentaron cuatro videocintas con duración aproximada de 2 min. Todas ellas fueron presentadas en idioma español, sin música, con varios personajes, en las cuales se entablaba un diálogo y aparecían situaciones

representativas de cada una de cuatro emociones (alegría, tristeza, enojo y miedo). Éstas fueron reproducidas a través de un videocasete y proyectadas en un monitor de computadora de 17 pulgadas. Cada sujeto estaba sentado a una distancia de 1,5 m mientras presenciaba los estímulos, los mismos que fueron presentados en forma aleatoria entre los sujetos. Después se le solicitó que respondiera a un cuestionario en donde se determinó la capacidad para describir la escena de manera general, identificar las emociones expresadas por los personajes principales y secundarios, así como la intensidad percibida con que los personajes experimentaron la emoción. Asimismo, el sujeto debía indicar la emoción que experimentó al presenciar cada una de las videocintas y en qué intensidad.

Análisis estadístico

Se realizaron pruebas no paramétricas con los puntajes de las escalas psiquiátricas obtenidos por los pacientes (BPRS y PANSS), así como con el número de aciertos y errores en las tareas para ambos grupos. Para evaluar las diferencias entre las sesiones pre y postratamiento se utilizó la prueba de Wilcoxon para cada grupo en forma independiente. La prueba de U de Mann-Whitney fue aplicada para realizar la comparación entre los grupos. Se realizó además un análisis de correlación de Pearson entre los parámetros obtenidos en las diferentes tareas y los puntajes encontrados en la escala de depresión. También se utilizó la prueba de chi cuadrado para analizar el número de respuestas congruentes e incongruentes de las respuestas emitidas por ambos grupos ante las tareas de emociones contextuales.

RESULTADOS

La OLZ causó una reducción en los puntajes de la BPRS del 49% ($p=0,008$) y en los puntajes de la PANSS del 33% ($p=0,008$) y del 26% ($p=0,01$), respectivamente, en los pacientes ERT.

Escala de depresión

Se encontró una disminución significativa en cuanto a los puntajes obtenidos por los pacientes en la Escala Calgary al comparar las condiciones pre y postratamiento ($p=0,01$), la misma que correlacionó con la intensidad de la empatía reportada por los pacientes al presenciar las películas que contienen representaciones emocionales de enojo y tristeza ($r=0,50$) durante la fase pretratamiento (fig. 1).

Prueba de identificación de emociones prosódicas

Se identificó una diferencia significativa entre el número de aciertos en el reconocimiento de la prosodia

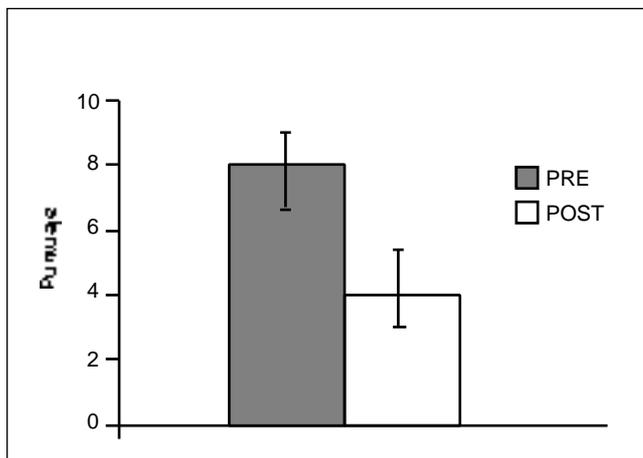


Figura 1. Media y errores estándar de los puntajes de la Escala Calgary de depresión antes (PRE) y después (POST) del tratamiento con olanzapina.

emocional obtenidos por el grupo control en comparación con el grupo de pacientes ($p=0,02$). Al realizar un análisis específico por emoción encontramos diferencias significativas entre controles y pacientes en la fase pretratamiento ante los estímulos de alegría y tristeza ($p=0,009$ y $p=0,006$, respectivamente). También se observó una mejoría significativa en el grupo de pacientes para la identificación del estímulo prosódico de alegría posterior a la ingesta de OLZ ($p=0,008$) (fig. 2).

Prueba de identificación de emociones faciales

Se encontraron diferencias significativas al comparar la ejecución de los pacientes con el grupo control en la identificación de expresiones faciales emocionales ($p=0,03$) (fig. 2). Al análisis particular de cada emoción se aprecian diferencias entre grupos para la identificación

del estímulo de desagrado en la fase pretratamiento ($p=0,04$). No existen diferencias entre grupos al evaluar los tiempos de respuesta ante estos estímulos; no obstante, el grupo control logró mejorar tanto la velocidad de respuesta como el número de aciertos obtenidos ($p=0,02$) de la primera a la segunda sesión ($p=0,05$), lo cual no fue observado en los ERT. No se observaron diferencias significativas por el tratamiento con OLZ.

Prueba de identificación de emociones dentro de un contexto

Encontramos diferencias significativas entre grupos respecto a la intensidad percibida de la emoción expresada por los personajes secundarios en las películas de alegría y enojo ($p=0,009$ y $p=0,04$, respectivamente), siendo ésta menor en los pacientes. También encontramos diferencias entre grupos con relación a la emoción provocada por la película de alegría, con menor magnitud experimentada por el grupo de pacientes ($p=0,05$). En general encontramos que la mayoría de los pacientes lograron identificar la emoción representada en las películas seleccionadas. Sin embargo, al análisis del tipo de respuestas emitidas encontramos un mayor número de verbalizaciones incongruentes en los pacientes en comparación con el grupo control al presenciar las películas representativas de miedo ($p=0,004$), alegría ($p=0,02$) y tristeza ($p=0,002$) (fig. 3). De igual forma algunos pacientes mencionaron no advertir ninguna emoción ante las películas de tristeza, miedo y alegría, aspecto en que difirieron significativamente del grupo control. Finalmente no se encontraron diferencias en cuanto al tipo de respuestas emitidas por los pacientes entre las sesiones pre y post-tratamiento.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio mostraron que el tratamiento de 8 semanas con OLZ indujo un mejor

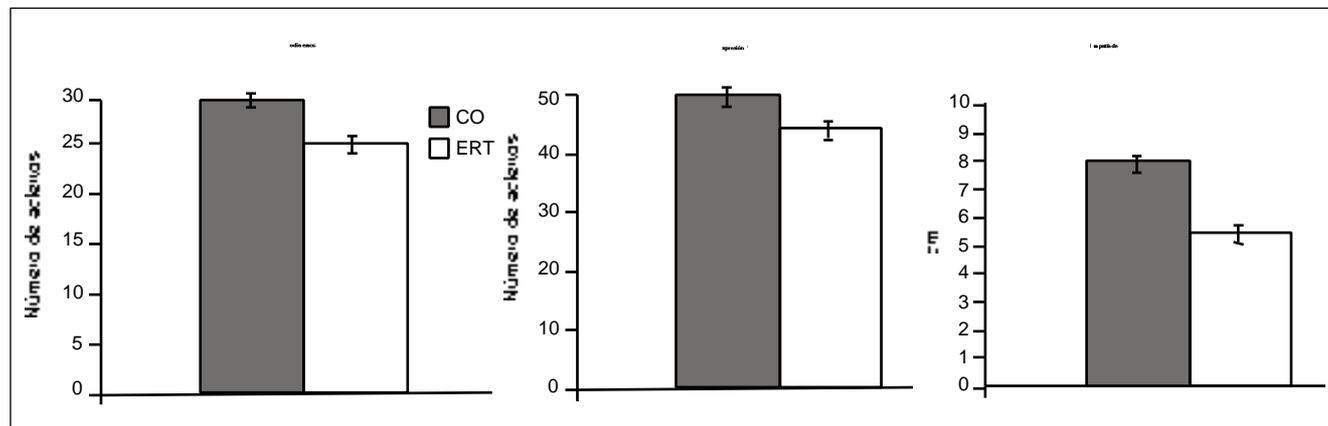


Figura 2. Diferencias entre el grupo control (CO) y el de pacientes esquizofrénicos refractarios (ERT) en el reconocimiento de emociones prosódicas y faciales, así como en la intensidad para experimentar empatía de alegría. (Medias y errores estándar.)

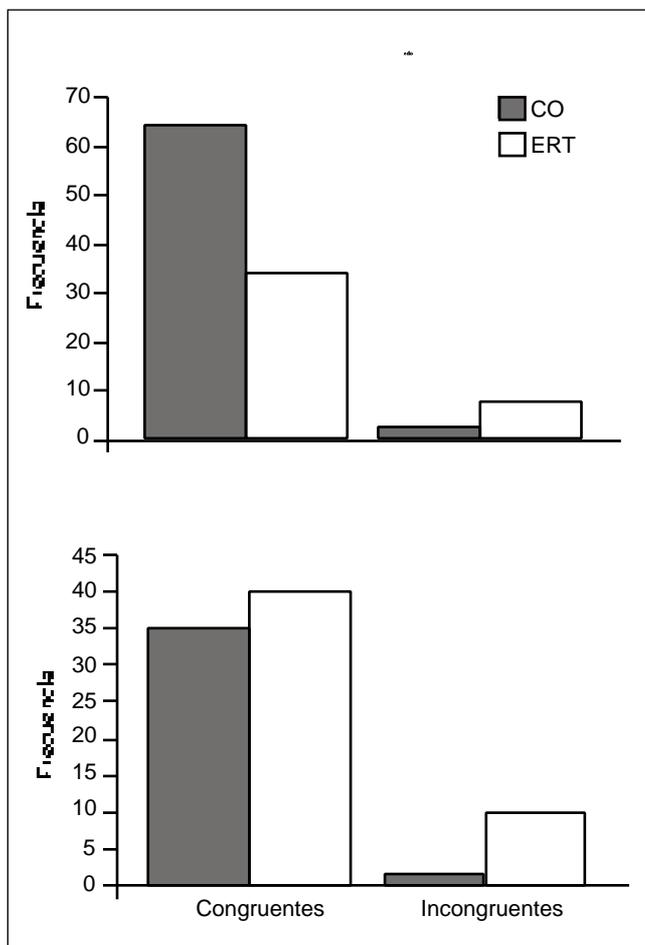


Figura 3. Frecuencia de respuestas congruentes e incongruentes emitidas por el grupo control (CO) y el de pacientes esquizofrénicos refractarios (ERT) ante las películas de miedo y tristeza.

desempeño en el reconocimiento de la expresión prosódica de alegría, además de una disminución significativa de los síntomas depresivos de los pacientes que coinciden con lo observado en otros estudios^{14,17}. También pudo observarse que los puntajes de depresión correlacionaron con la intensidad de la empatía reportada por los pacientes al presenciar escenas representativas de enojo y tristeza en la fase pretratamiento, es decir, a mayores síntomas depresivos mayor fue la habilidad para empatizar con dichas emociones. No se observó un efecto consistente de la OLZ sobre el reconocimiento de otras emociones prosódicas ni faciales. Estos resultados sugieren que la OLZ más que ejercer un efecto sobre los mecanismos específicos del reconocimiento emocional, al mejorar el estado de ánimo (depresivo) del paciente podría facilitar la identificación de expresiones emocionales congruentes con dicho estado, mejorado así el reconocimiento de la prosodia de la alegría.

Otra posibilidad sería que la mejoría en los síntomas positivos y/o negativos después del tratamiento estuvieran relacionados con la mejoría en el reconocimiento de

la prosodia de la alegría. Sin embargo, si la mejoría en los síntomas positivos como las alucinaciones, los delirios o la suspicacia tuvieran relación con la mejoría en el reconocimiento emocional sería de esperar un efecto más global sobre el reconocimiento de las diversas emociones (alegría, tristeza, enojo, etc.) tanto faciales como prosódicas y no un efecto exclusivo sobre la prosodia de la alegría. Por su parte, Kohler et al.³⁰ en una investigación relacionada con las alteraciones en el reconocimiento emocional, la sintomatología y la cognición en la esquizofrenia señalan que el reconocimiento emocional tiene cierta independencia de la sintomatología negativa y que no necesariamente se relacionan con las alteraciones afectivas y el funcionamiento psicosocial, ya que no encontraron una correlación entre el déficit en el reconocimiento emocional y síntomas negativos como el aplanamiento afectivo, la avoliación o la anhedonia. Por su parte, Shaw et al.³¹ tampoco encontraron una correlación entre la ejecución en el reconocimiento emocional ni prosódico con la sintomatología psiquiátrica en pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, en otra investigación, Shaw et al.³² si observaron una correlación negativa entre el afecto inapropiado y el reconocimiento facial. Considerando los hallazgos obtenidos hasta ahora no es posible definir una clara relación entre los cambios en la habilidad para reconocer emociones y la sintomatología, ya sea positiva o negativa.

Parte de los efectos de la OLZ sobre síntomas depresivos parecen deberse al incremento extracelular de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal, además del de serotonina, cuyo efecto se potencia con la administración conjunta de fluoxetina^{14,33,34}. Estos neurotransmisores están implicados en la regulación que ejerce la corteza prefrontal sobre estructuras límbicas corticales y subcorticales relacionadas con el estado de ánimo³⁵.

Por otra parte, los ERT, en comparación con los CO, tuvieron una menor cantidad de aciertos frente a las tareas de reconocimiento de expresiones faciales y prosódicas, menor empatía ante la película de alegría, así como una mayor cantidad de respuestas incongruentes en la evaluación de emociones expresadas dentro de un contexto social. Al realizar un análisis particular para cada emoción representada, se advierten diferencias significativas entre grupos ante los estímulos prosódicos de tristeza y alegría, así como frente al estímulo facial representativo de asco, con menores puntajes en los ERT.

Otros autores^{26,36} han reportado resultados similares a los nuestros en cuanto al reconocimiento de emociones faciales en pacientes con esquizofrenia, mencionando que las fallas para la identificación de estos estímulos varía según el tipo de emoción representada. Esto probablemente explicaría el número de errores obtenidos por los ERT únicamente ante la representación facial de asco. Es importante señalar que en este estudio las tareas fueron aplicadas sin límite de tiempo, lo cual podría explicar el porqué las fallas no parecen ser tan severas, como sería de esperar, en los ERT al compararlos con los CO, ya que se ha observado que el rendimiento de estos

pacientes en el reconocimiento de la expresión facial de alegría es significativamente menor que el de los no refractarios y los controles cuando deben responder dentro de un tiempo determinado¹⁹.

Nuestros resultados sugieren que los pacientes ERT probablemente presenten una disfunción en estructuras cerebrales relacionadas con la identificación y asignación del significado emocional a los estímulos provenientes del medio ambiente, como son la amígdala y las cortezas temporal, cingular y prefrontal³⁷⁻⁴¹.

Por otro lado, Edwards et al.⁷ encontraron alteraciones significativas en un grupo de esquizofrénicos cuando debían reconocer estímulos prosódicos de tristeza y miedo. Este autor menciona que dichas fallas permanecieron estables tanto en fases agudas como de remisión de la enfermedad y que estaban presentes incluso desde el primer brote psicótico, proponiendo la noción de que una disfunción en la amígdala basolateral podría ser considerada como marcador de rasgo para esta patología. Otras evidencias mencionan que los déficit cognitivos y sociales en los esquizofrénicos pueden detectarse desde la infancia y que éstos presentan una desviación progresiva con la edad que se hace más evidente en la adolescencia temprana⁴².

Se encontraron diferencias significativas entre grupos respecto al número de respuestas incongruentes. A este respecto vale la pena mencionar que de acuerdo con los trabajos de Kington, Jones y Hopkin⁴ y Poole, Tobias y Vinogradov⁸ es posible que el paciente esquizofrénico no sólo posea defectos relacionados con la identificación primaria de estímulos emocionales, sino que además exista una alteración en un nivel de procesamiento cognoscitivo posterior y por tanto más complejo e integrativo, en donde intervendrían básicamente los procesos ejecutivos a nivel de la corteza prefrontal. Es decir, aunque los pacientes puedan percibir las emociones en forma más o menos adecuada, tienen dificultades para interpretarlas y generar juicios a partir de este tipo de información, cursando con errores para dar una respuesta congruente con el estímulo recibido.

El grupo de controles incrementó el número de aciertos y disminuyó su tiempo de respuesta ante las expresiones emocionales faciales en la segunda sesión, lo cual sugiere un efecto de aprendizaje que no fue encontrado en los ERT. De ello podemos recalcar la importancia de brindar un entrenamiento para la interpretación de claves sociales a los pacientes con ERT, además del tratamiento farmacológico, ya que si bien este fármaco demostró tener acción sobre la sintomatología depresiva, no parece tener efectos sobre procesos de reconocimiento emocional.

En síntesis, nuestros resultados sugieren que existe una disminución de la capacidad para apreciar e interpretar estímulos emocionales tanto a nivel facial como prosódico en los pacientes ERT en comparación con los sujetos normales, así como una limitación en la elaboración de juicios sociales relacionados con las emociones percibidas dentro de un contexto. La OLZ causó una clara mejoría sobre los síntomas depresivos de los

pacientes, la cual podría estar facilitando a su vez la identificación de estímulos prosódicos de alegría acordes con el propio tono afectivo. Lo anterior, aunado a la reducción de la psicopatología, podría incidir sobre la capacidad de los pacientes para adaptarse a su entorno social y, por ende, en su calidad de vida.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue parcialmente apoyado por CONACyT (28590-H).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mueser KT, Doonan R, Penn DL, Blanchard JJ, Bellack AS, Nishith P, et al. Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1996; 105:2271-5.
2. Flack WF, Laird JD, Cavallaro LA. Emotional expression and feeling in schizophrenia: effects of specific expressive behaviors on emotional experiences. *J Clin Psychol* 1999; 55:11-20.
3. Garrido-Casas G. Especialización hemisférica y procesos emocionales en pacientes esquizofrénicos y depresivos (tesis de doctorado). España: Universidad Autónoma de Madrid, 1997.
4. Kington LA, Jones LA, Hopkin EJ. Impaired eye expression recognition in schizophrenia. *J Psychiatric Res* 2000; 34: 314-47.
5. Schneider F, Gur RC, Gur RE, Shtasel DL. Emotional processing in schizophrenia: neurobehavioral in relation to psychopathology. *Schizophr Res* 1995;17:167-75.
6. Walker E, McGuire M, Bettes B. Recognition and identification of facial stimuli by schizophrenics and patients with affective disorders. *Br J Clin Psychol* 1984;23:37-44.
7. Edwards J, Pattison P, Jackson H, Wales R. Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48:235-53.
8. Poole J, Tobias F, Vinogradov S. The functional relevance of affect recognition error in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:649-58.
9. Kring AM, Neale JM. Flat affect in schizophrenia does not reflect diminished subjective experience of emotion. *J Abnorm Psychol* 1993;102:507-17.
10. Kring AM, Neale JM. Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential and psychophysiological components of emotion? *J Abnorm Psychol* 1996;102:249-57.
11. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 2001; 48:17-28.
12. Purdon SE, Jones B, Stip E, Labelle A, Addington D, David S, et al. Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 1999;35: 551-60.
13. Kee KS, Kern R, Green M. Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr Res* 1998;31:159-65.
14. Tollefson G, Beasley C, Tran P, Street J, Krueger JA, Tamura J, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreni-

- form disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
15. Purdon SE. Measuring neuropsychological change in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2000;25:108-16.
 16. Romera MI, Gurpegui M. Procesamiento visuo-perceptivo en los pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos típicos y los tratados con atípicos. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29:19-24.
 17. Tollefson GD, Sanger TM, Beasley CM, Tran PV. A double-blind, controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapina versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. *Soc Biol Psychiatry* 1998;43:803-10.
 18. Brenner HD, Merlo MCG. Definition of therapy resistant schizophrenia and its assessment. *Eur Psychiatry* 1995;10:11-8.
 19. Ramos J, Cerdán LF, Guevara MA, Amezcua C. Alteraciones en la atención y el reconocimiento de emociones faciales en esquizofrénicos refractarios y no refractarios al tratamiento, evaluadas a través de un paradigma odd-ball. *Rev Neurol* 2001;11:1027-32.
 20. Joober R, Randolph C, Green M. Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs. non-responder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophr Res* 2002;53:229-38.
 21. Ramos J, Cerdán LF, Guevara MA, Amezcua C, Sanz A. Abnormal EEG patterns in treatment-resistant schizophrenic patients. *Int J Neurosci* 2001;109:47-59.
 22. Asociación Psiquiátrica Americana. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV. Barcelona: Masson, 1995.
 23. Organización mundial de la salud. CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor, 1992.
 24. Overall JE. Brief psychiatric rating scale. *Psychol Reports* 1962;10:799-812.
 25. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
 26. Keefe R, Mohs R, Silverman JM. Characteristics of Kraepelinian schizophrenia and their relation to premorbid social functioning. En: Angrist BO, Shultz CH, editores. *The neuroleptic non responsive patient: characterization and treatment*. Washington: American Psychiatric Press, 1990.
 27. Annet M. The binomial distribution of right, mixed and left handedness. *Q J Exp Psychol* 1967;61:303-21.
 28. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Rating depression in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:561-5.
 29. Ekman P, Sorenson ER, Friesen W. Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science* 1969;164:86-8.
 30. Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur E, Gur RC. Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol Psychiatry* 2000;48(2):127-36.
 31. Shaw RJ, Ringo DL, Dong M, Lim KO. Recognition of facial expression and emotional prosody in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;39(7):578.
 32. Shaw RJ, Dong M, Lim KO, Faustman WO, Pouget ER, Alpert M. The relationship between affect expression and effect recognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;37:245-50.
 33. Westerink BHC, Kawahara Y, de Boer P. Antipsychotic drugs classified by their effects on the release of dopamine and noradrenaline in the prefrontal cortex and striatum. *Eur J Pharmacol* 2001;412:127-38.
 34. Zhang W, Pery K, Wong D, Potts B, Bao J, Tollefson GD, et al. Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:250-62.
 35. Grace, AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Rev* 1999;31:330-41.
 36. Pérez-Rincón H, Cortés J, Díaz-Martínez A. El reconocimiento de la expresión facial de las emociones. *Salud Mental* 1999;22:17-23.
 37. Allen D, Goldstein G, Weiner C. Differential neuropsychological patterns of frontal and temporal lobe dysfunction in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48:7-15.
 38. Devinsky O, Morrell M, Vogt B. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain* 1995;118:279-306.
 39. Gur RE, McGrath C, Chan RM, Schoeder L, Turner T, Turetsky BI, et al. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1992-9.
 40. Kosaka H, Omori M, Murata T, Iidaka T, Yamada H, Okada T, et al. Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res* 2002;57:87-95.
 41. Taylor SF, Liberzon I, Decker LR, Koeppe R. A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58:159-72.
 42. Frangou S, Murray R. *Schizophrenia*. London: Martin Dunitz Ltd, 1996.