

L. Chamorro¹
M. V. de Felipe²
M. M. Soler²
D. Olivares²
D. Huertas¹

Medición de la capacidad intelectual en pacientes esquizofrénicos

¹ Servicio de Psiquiatría
Universidad de Alcalá de Henares
Madrid
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario de Guadalajara
Guadalajara

² Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario de Guadalajara
Guadalajara

Introducción. La medición del cociente intelectual (CI) del paciente esquizofrénico resulta relevante para la intervención clínica con estos enfermos. Poder disponer de un instrumento de manejo sencillo como el test de inteligencia de Cattell permitiría realizar esta medición en la práctica clínica habitual.

Método. En este estudio se presentan los hallazgos de la medición del nivel de CI en un grupo de 35 pacientes esquizofrénicos utilizando el test de Cattell antes y después del tratamiento con risperidona.

Resultados. Al inicio del estudio se observó una inteligencia media de 78,3 puntos (desviación estándar [DE]: 14,3), que puede considerarse en el rango medio-bajo. Tras 1 año de tratamiento con risperidona se produjo una mejoría estadísticamente significativa del CI (media: 84,8; DE: 17,0; $p=0,028$). Esta elevación en el CI se correlacionó positivamente con la mejoría de la sintomatología psicótica medida mediante la PANSS.

Conclusiones. El test de inteligencia de Cattell podría ser un instrumento válido para medir el rendimiento cognitivo de los pacientes esquizofrénicos. El tratamiento antipsicótico con risperidona podría ser efectivo para mejorar la función cognitiva en estos enfermos.

Palabras clave:
Esquizofrenia. Déficit cognitivo. Test de Cattell. Risperidona.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(1):33-38

Intellectual capacity measurement in schizophrenia

Introduction. The measurement of the intellectual capacity (IC) in schizophrenic patients has been found to be of clinical relevance. A user-friendly tool such as the Cattell's intelligence test might facilitate this measurement in daily clinical practice.

Correspondencia:
Lorenzo Chamorro
Servicio de Psiquiatría
Hospital General de Guadalajara
Donantes de Sangre, s/n
19001 Guadalajara
Correo electrónico: lchamorro@sescam.org

Method. In this study, we measured the intelligence quotient (IQ) using Cattell's test in 35 schizophrenic patients before and after treatment with risperidone.

Results. At baseline, the sample showed an average intelligence of 78.3 points (standard deviation [SD]: 14.3), in the low-medium range. After 1 year on risperidone, the IQ significantly improved (mean: 84.8; SD: 17.0; $p = 0.028$). This IQ elevation was positively correlated with the improvement in the psychotic symptoms rated with the PANSS.

Conclusions. Cattell's intelligence test could be a valid instrument to measure cognitive performance in schizophrenic patients. Antipsychotic therapy with risperidone could be effective to improve cognitive functioning in these subjects.

Key words:
Schizophrenia. Cognitive impairment. Cattell's test. Risperidone.

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios demuestran que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia manifiestan un cociente intelectual (CI) menor que poblaciones pareadas sanas¹⁻⁵. No existe un consenso general al definir si esta capacidad intelectual disminuida precede o no a la esquizofrenia y si progresa o no con la evolución de la enfermedad⁴⁻¹¹.

La disminución de la capacidad cognitiva en pacientes esquizofrénicos parece ser más prominente en las funciones cognitivas localizadas en el lóbulo frontal, fundamentalmente la atención, el aprendizaje, determinados tipos de memoria y las funciones ejecutivas¹²⁻¹⁴. Sin embargo, las escalas utilizadas convencionalmente para la evaluación del CI (WAIS, test de Raven) no han demostrado ser muy sensibles en la evaluación de los pacientes con un deterioro de las funciones frontales¹⁵.

La evaluación y medición de los déficit cognitivos en el paciente esquizofrénico despiertan cada vez mayor interés. Por un lado, como investigación básica de las características de la enfermedad esquizofrénica (especificidad, inicio, evolución y correlación con el resto de la psicopatología). Por

otro, como un indicador decisivo del pronóstico funcional (calidad de vida, reintegración en la comunidad, inserción académica/laboral).

En 1999, Green, tras una amplia revisión de los artículos publicados sobre el impacto del déficit cognitivo en el funcionamiento del paciente esquizofrénico encontró que las alteraciones cognitivas predecían mejor el funcionamiento global de los pacientes que los síntomas positivos y negativos¹⁶.

La dificultad con la que nos encontramos los clínicos estriba en que los métodos de evaluación de estos déficit cognitivos supone la realización de pruebas neuropsicológicas estandarizadas que consumen mucho tiempo para su aplicación y con frecuencia deben ser administradas por profesionales adiestrados en su manejo. Recientemente se están tratando de desarrollar nuevos instrumentos de evaluación cognitiva fiables, breves y de fácil administración y que pudieran introducirse en la práctica clínica diaria. En los últimos años se han ido desarrollando nuevas pruebas neuropsicológicas breves para la evaluación cognitiva específicamente de pacientes esquizofrénicos, como el *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS)¹⁷, el *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS)¹⁸ y el *Brief Cognitive Assessment* (BCA)¹⁹. Actualmente nuestro servicio participa en un estudio de validación de una nueva escala de evaluación del deterioro cognitivo en trastornos psicóticos y afectivos de fácil aplicación por su brevedad y sencillez, el *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry* (SCIP)²⁰.

Se ha postulado que las diferentes funciones cognitivas que medirían estas pruebas se relacionan con determinados dominios cognitivos básicos, como la memoria episódica y el lenguaje, y que éstas a su vez se relacionan entre sí a través de un factor «g» de inteligencia. Fuster²¹ destacó que la evaluación del factor «g» de inteligencia a través del test de Spearman²² es la prueba más sensible para detectar una alteración de las funciones del lóbulo frontal.

Spearman definió un factor de inteligencia, o factor «g», que parece representar bien las funciones cognitivas habitualmente localizadas en el lóbulo frontal²²⁻²⁵. Algunos instrumentos como el test de Cattell y la Escala de Matrices Progresivas de Raven han demostrado ser útiles en la evaluación del factor «g» de Spearman y por tanto del deterioro cognitivo en pacientes con lesiones de los lóbulos frontales²⁵⁻³⁰.

Diferentes estudios han comprobado que los déficit cognitivos del esquizofrénico pueden mejorar tras el tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Entre enero de 2001 y diciembre de 2002 realizamos un estudio para determinar el funcionamiento intelectual de pacientes esquizofrénicos mediante un test de sencilla aplicación como es el *Cattell Culture Fair*²⁸, que mide fundamentalmente el factor «g» de Spearman. Además se pretendía comprobar si el valor del CI obtenido mediante dicho test podría mejorar por efecto del tratamiento antipsicótico con risperidona.

El antipsicótico escogido fue la risperidona, un derivado benzisoxazol con acción bloqueante de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂^{31,32}, que ha demostrado una potente eficacia antipsicótica, mejorando tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia. Los cambios en estos últimos pueden reflejarse en una mejoría de las funciones cognitivas y en los resultados del test de inteligencia³³⁻⁴¹. Además se ha descrito con risperidona una baja incidencia de sintomatología extrapiramidal, comparada con los antipsicóticos convencionales^{42,46}, y una baja acción sedativa por su escasa o nula acción anticolinérgica. La eficacia de la risperidona sobre síntomas positivos, negativos y cognitivos y su buen perfil de tolerancia podría favorecer un mejor funcionamiento cognitivo en pacientes esquizofrénicos.

Los objetivos del presente estudio fueron: a) evaluar el nivel intelectual de un grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia utilizando el test *Cattell Culture Fair*, y b) valorar a medio plazo la efectividad del tratamiento antipsicótico con risperidona en la función cognitiva del esquizofrénico.

MÉTODO

Bioética

Todos los pacientes otorgaron su consentimiento antes de iniciar su participación en el estudio. La investigación se diseñó y realizó de acuerdo con los postulados bioéticos de la Declaración de Helsinki⁴⁷.

Selección de pacientes

La población de estudio fue de 35 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: a) edad comprendida entre 18 y 65 años; b) diagnóstico de trastorno esquizofrénico según criterios DSM-IV (códigos 295.30, 295.10, 295.20, 295.90 y 295.60), y c) indicación clínica de un cambio de antipsicótico por haberse observado una escasa o nula respuesta clínica y/o mala tolerancia al tratamiento antipsicótico previo. No se permitió asociar otro antipsicótico a la risperidona.

Se excluyeron las pacientes esquizofrénicas embarazadas o en edad fértil que no adoptasen medidas anticonceptivas, pacientes en período de lactancia con una puntuación menor de 27 en el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)⁴⁸ y pacientes con enfermedades neurológicas u otras enfermedades concomitantes graves que pudieran interferir con los parámetros de la investigación.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, abierto realizado en las consultas externas del Servicio de Psiquiatría del Hospital General Universitario de Guadalajara.

El período de estudio fue de 1 año, realizándose un total de seis visitas evaluadoras (basal, mes 1, mes 3, mes 6, mes 9 y mes 12).

Los instrumentos utilizados fueron test de factor «g» de Cattell, escala 249, escala PANSS⁵⁰, Impresión Clínica Global (ICG) y escala UKU para evaluar efectos secundarios del tratamiento⁵¹.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con risperidona a dosis en el rango de 3-6 mg/día y posteriormente, según criterio del psiquiatra investigador clínico, se ajustó la dosis en el rango de 3-9 mg/día en función de la respuesta clínica de los pacientes. No se autorizó el uso de otros antipsicóticos concomitantes durante un período superior a 2 semanas, aunque sí estaba permitida la prescripción de otros psicofármacos no antipsicóticos.

Mediciones

De la muestra estudiada se describen aspectos sociodemográficos, tipo de trastorno esquizofrénico y su evolución, tratamiento antipsicótico previo, medida del CI al inicio del estudio y su evolución a lo largo del año, gravedad de la psicopatología según la escala PANSS y descripción de las reacciones adversas.

Análisis estadístico

Para el tratamiento estadístico de los datos se creó una base de datos en Access 97 con reglas de coherencia interna y rangos con el fin de obtener una base de datos con los mínimos errores posibles. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS, v. 11.0.

Para el análisis de la evolución de la gravedad del trastorno, así como de las variaciones del nivel intelectual a lo largo del estudio (en la escala 2 del test de factor «g» de Cattell y en las escalas PANSS e ICG), se realizó un análisis de la varianza según tests estadísticos para pruebas no paramétricas, test de Friedman y test de Wilcoxon.

Todas las pruebas estadísticas se interpretaron con un nivel de significación del 5 y 80% de poder.

RESULTADOS

Aunque se incluyeron un total de 35 pacientes, sólo fueron evaluables 32, siendo excluidos 3 de ellos por incumplir los criterios de selección de la muestra (edad, tratamiento concomitante con otro antipsicótico y puntuación en el MEC <27). De los 32 pacientes evaluables completaron el estudio un total de 22 pacientes (1 abandonó en la visita del mes 3, 3 lo hicieron en la visita del mes 6 y 6 en la visita del mes 9).

La edad media de la muestra fue de 34,6 años, la mayoría hombres (81,3%), desempleados (75%), con un nivel de estudios medio (primarios, 30%, y secundarios, 46,7%) y el 62% convivían con sus padres. Puede considerarse que más de la mitad de los pacientes presentaban un nivel de funcionamiento deficiente, con escasa capacidad de autonomía, que se traducía en una gran dependencia de su núcleo familiar como consecuencia de la ausencia de actividad laboral o de otro tipo.

El subtipo más frecuente de trastorno esquizofrénico fue el paranoide (68,8%). El tiempo medio de evolución de la enfermedad esquizofrénica fue de 13,1 años (desviación estándar [DE]: 10,2) (tabla 1).

El consumo de tóxicos actual o pasado fue el siguiente: nicotina, 59,4%; alcohol, 14,3%; metadona, 40,6%; cocaína, 43,8%; anfetaminas, 43%; opiáceos, 43,8%; barbitúricos, 40,6%, y cannabis, 46,9%.

La puntuación media en el MEC fue de 32,8 (DE: 2). Los tratamientos antipsicóticos previos se recogen en la tabla 3.

El principal motivo para la instauración de risperidona (76,9% de los pacientes) fue la mala respuesta al tratamiento anterior. La dosis media final de risperidona fue de 6 mg/día. Diez pacientes (31,3%) no recibían tratamiento psicológico o de apoyo social, 6 seguían psicoterapia cognitivo-conductual (18,8%), 3 terapia de grupo (9,4%), 10 apoyo psicoeducativo (31,3%) y 1 en hospital de día (3,1%).

Catorce pacientes (43,8%) fueron tratados con alguna medicación psicofarmacológica concomitante no antipsicótica (ansiolíticos e hipnóticos, 31,3%, y antidepresivos, 21,9%). En la visita basal, 15 (46,9%) estaban recibiendo tratamiento antiparkinsoniano, mientras que al final del estudio sólo lo necesitaban 7 (21,8%).

Tabla 1	Características del trastorno esquizofrénico	
	Total	Porcentaje
Tipo de esquizofrenia		
Paranoide	22	68,8
Desorganizado	2	6,3
Catatónico	1	3,1
Indiferenciado	3	9,4
Residual	4	12,5
Evolución		
Continua	10	31,2
Episódica sin síntomas residuales	3	9,4
Episódica con síntomas residuales	15	46,9
Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas psicóticos	4	12,5

La media en el test de Cattell fue en aumento de manera significativa (test de Friedman; $p=0,028$), pasando de un CI medio de 78,3 (DE: 14,3) en la visita basal a un CI medio de 84,8 (DE: 17) en la visita final (fig. 1).

En nuestra población de estudio se observó un predominio de la sintomatología negativa sobre la positiva. Al final del seguimiento se observó un descenso estadísticamente significativo (test de Friedman; $p=0,001$) en las puntuaciones de la escala PANSS global y en las subescalas positiva, negativa y de psicopatología general, encontrándose que la puntuación obtenida en todas las visitas era menor con respecto a la visita basal en la escala total y sus subescalas (test de Wilcoxon; $p=0,05$) (figs. 2 y 3).

El descenso en la media de la escala ICG en todas las visitas respecto de la basal fue estadísticamente significativo (test de Friedman; $p=0,001$).

Tan sólo se registraron reacciones adversas consideradas relevantes en 3 pacientes (9,4%), que consistieron en mareo, sofocos y palpitaciones.

Se evaluó la sintomatología extrapiramidal de los pacientes en estudio mediante la escala UKU. Se observó una tendencia descendente de los síntomas extrapiramidales en el transcurso del estudio, pasando la media de 3 puntos (DE: 3,8) en la visita basal a 0,5 (DE: 1,3) tras 12 meses de tratamiento (test de Friedman; $p=0,001$).

CONCLUSIONES

Aunque la muestra de estudio es reducida, se pueden encontrar algunas tendencias en estos datos preliminares. La muestra evaluable estuvo formada mayoritariamente por pacientes esquizofrénicos jóvenes (edad media: 34,6 años; DE: 9,3), la mayoría hombres (81,3%), con una evolución media de la enfermedad de 13 años. En el momento del inicio del estudio presentaban psicopatología esquizofrénica con una PANSS total media de 82,5 puntos (DE: 25,5), pre-

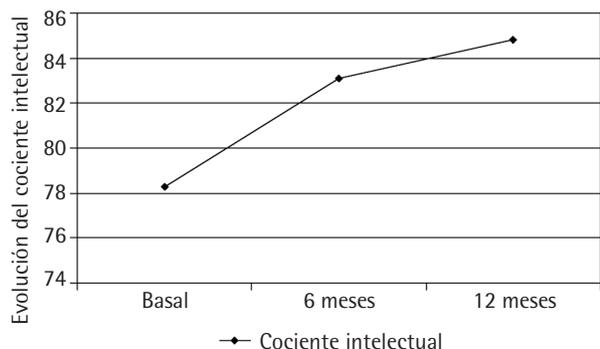


Figura 1 Evolución del test de Cattell.

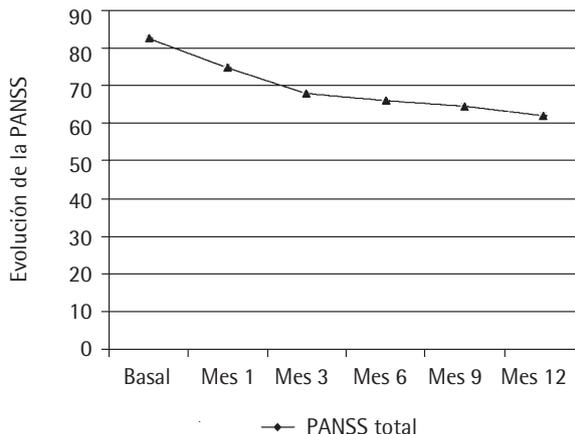


Figura 2 Evolución de la puntuación total de la escala PANSS.

dominando la sintomatología negativa (23,1 puntos) sobre la positiva (17,5 puntos). La mayoría de los pacientes presentaban un curso del trastorno episódico (56,3%) o continuo (31,2%) sin ingresos en el año anterior al inicio del estudio. La mayoría se mantenían solteros y convivían con sus padres (62%); inactivos laboralmente el 75%. Puede, por tanto, considerarse que se trata de un grupo de pacientes esquizofrénicos crónicos, con un grado de funcionamiento sociolaboral relativamente bajo.

El nivel intelectual al inicio del estudio medido mediante el test de Cattell puede considerarse medio-bajo, con un CI medio de 78,3 puntos (DE: 14,3). Al final del estudio el funcionamiento intelectual medido por el mismo test había mejorado hasta un CI de 84,8 puntos (DE: 17). Este cambio

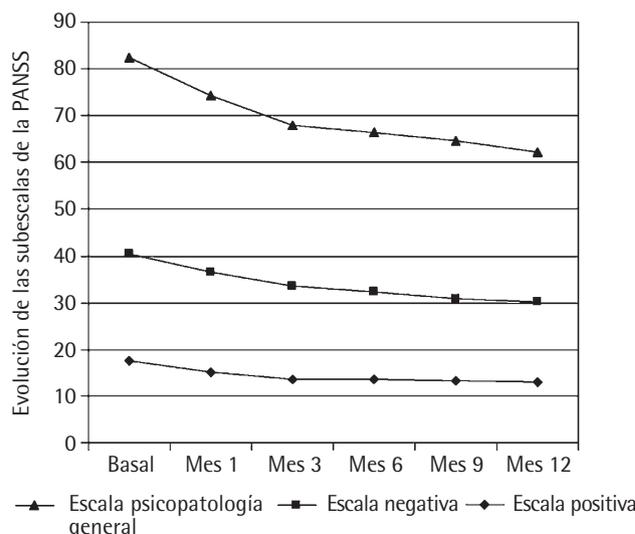


Figura 3 Evolución de las subescalas de la escala PANSS.

con significación estadística ($p < 0,05$) se asociaba a una mejoría en la psicopatología esquizofrénica medida por la escala PANSS, que traducía una mejoría tanto en la subescala negativa como en la positiva. Podemos inferir que esta mejoría en el CI a lo largo de 1 año supone una mejoría del funcionamiento cognitivo del esquizofrénico y que el test de Cattell podría ser utilizado en la práctica clínica habitual por su sencillez y brevedad para disponer de una aproximación al grado de déficit cognitivo del esquizofrénico y determinar su evolución con el tratamiento. No existen estudios previos en los que se haya utilizado este test para valorar el déficit cognitivo en la esquizofrenia. Si se ha utilizado el WAIS, sobre todo algunos subtests, como medida del funcionamiento cognitivo en el esquizofrénico⁵², incluso utilizando puntuaciones globales⁵³, observándose al igual que en el presente estudio un deterioro generalizado medio a través del CI global, verbal y manipulativo, observándose además que las puntuaciones manipulativas son inferiores a las verbales.

La respuesta de los pacientes a risperidona fue efectiva, presentando una mejoría de la sintomatología psicótica, tanto positiva como negativa, que se constata a través de las puntuaciones obtenidas en la escala PANSS a lo largo de las sucesivas visitas de seguimiento. Los resultados del estudio también indican que el tratamiento con risperidona mejoró el nivel intelectual de los pacientes. La tolerabilidad del tratamiento fue buena; sólo se recogieron tres reacciones adversas, no presentándose efectos extrapiramidales significativos en ningún caso.

El presente estudio demuestra que el test de Cattell puede ser válido para conocer el nivel de funcionamiento cognitivo del paciente esquizofrénico y podría servir además para detectar un cambio, pues al menos en este estudio parece sensible a la mejora de dicho funcionamiento cognitivo. También puede concluirse que el tratamiento con risperidona puede ser efectivo para mejorar la función cognitiva en los pacientes con esquizofrenia.

Hay que señalar importantes limitaciones en este estudio. El reducido tamaño muestral podría limitar la validez externa de los hallazgos. Además, la mejoría en el CI a lo largo del seguimiento de 1 año podría deberse a la eliminación del efecto de interferencia de los antipsicóticos convencionales y correctores sobre la función cognitiva. Se precisan estudios con series más amplias para confirmar los resultados presentados, así como para investigar si la mejoría en el CI con el tratamiento de la enfermedad esquizofrénica se correlaciona con un mejor grado de funcionamiento psicosocial objetivo en las áreas académica y laboral.

AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen y agradecen el apoyo financiero de JANSEN-CILAG España al presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aylward E, Walker E, Bettes B. Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizopr Bull* 1984;10:430-59.
2. Nelson H, Pantelis C, Carruthers K, S  ller J, Barnes T. Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1990;20:357-65.
3. Jones P, Rodgers B, Murria A. Child development factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-402.
4. Russell AJ, Munro JC, Jones PB. Schizophrenia and the myth of intellectual decline. *Am J Psychiatry* 1997;154:635-9.
5. Hoff AL, Sakuma M, Wiencke M. Longitudinal neuropsychological follow up study of patients with first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156/9:1336-41.
6. Dworkin R, Lewis JA, Cornblatt BA. Social competence deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:103-8.
7. Crow TJ, Done J, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:61-9.
8. David AS, Malmberg A, Brandt L, Lewis G. IQ and risk for schizophrenia: population-based cohort study. *Psychol Med* 1998;27:1331-23.
9. Kremer WS, Buke SL, Seidman LJ. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19 year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 1998;155:978-95.
10. Davidson M, Reinchenberg A, Rabinowitz J. Behavioural and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 1999;156:1328-35.
11. Gold S, Ardu S, Nopoulos P. Longitudinal study of cognitive function in first episode and recent onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1342-8.
12. Liddle PF, Kichl KA, Smith AM. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med* 1987;17:49-55.
13. Liddle PF, Friston KJ, Cahill C. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179-86.
14. Cuesta MJ, Peralta V, de León J. Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1996;20:15-20.
15. Eislenger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 1985;35:1731-41.
16. Grenn MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1999;153:321-30.
17. Gold M, Queern C, Jannone VN, Buchanan RW. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia: sensitivity, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 1999;156:1944-50.
18. Keefe RS, Golberg TE, Harvey PD. The brief assessment of cognition in schizophrenia: reliability, sensitivity and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004;68:283-97.
19. Velligan DI, Dicocco M, Brow-Thomas C. A brief cognitive assessment for use with schizophrenia patients in community clinics. *Schizophr Res* 2004;71:271-83.

20. Purdon SE. The screen of cognitive impairment in psychiatry (SCIP): instructions and three alternate forms. En: Edmonton AB, editor. Canadá: PNL Inc, 2005.
21. Fuster JM. Human neuropsychology in the prefrontal cortex. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p. 150-84.
22. Spearman C. The abilities of man. New York: MacMillan, 1972.
23. Shallice T, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain* 1991;114:727-41.
24. Hebb DO, Penfield W. Human behavior after extensive removal from the frontal lobes. *Arch Neurol Psychiatry* 1990;44:421-38.
25. Duncan J, Emslie H, Williams P. Intelligence and frontal lobe: the organization of goal directed behaviour. *Cognit Psychol* 1996;30:257-303.
26. Duncan J, Burgess P, Emslie H. Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 1995;33:261-8.
27. Cattell RB. Abilities: their structure, growth and action. Boston: Houghton-Mifflin, 1971.
28. Champaign IL. Institute for personality and ability testing. Measuring intelligence with the culture fair test. The Institute for personality and ability testing, 1973.
29. Raven JC, Court JH, Raven J. Manual for Raven's. En: Lewis HK, editor. Progressive matrices and vocabulary scales. Londres, 1988.
30. Carroll JB. Human cognitive abilities: a survey of factor analytic studies. New York: Cambridge University Press, 1993.
31. Niemegeers CJ. Pharmacology of risperidone, a new antipsychotic with serotonin 5₂ and dopamine D₂ antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:685-93.
32. Leyssen JE, Gommeren W. The biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:661-70.
33. Cornblatt BA, Golden RR, Warner ML. Positive and negative schizophrenic symptoms attention and information processing. *Schizophr Bull* 1985;11:397-408.
34. Grenn M, Walker E. Attentional performance in positive and negative symptom schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:208-13.
35. Strauss ME. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:215-32.
36. Strauss ME, Buchanan RW, Hale J. Relationship between attentional deficits and clinical symptoms in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Res* 1993;47:205-13.
37. Cuesta MJ, Peralta V. Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995;58:227-35.
38. Rossi A, Mancini F, Stratta P. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:40-3.
39. Green M, Marshall BD, Wirshing WC. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997;154:799-804.
40. Kern RS, Gren MF, Marshall BD. Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophr Bull* 1999;25:223-32.
41. Green M, Nuechterlein KH. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull* 1999;25:309-18.
42. Borinson RI, Diamond BI, Pathiraja A, Meibach RC. Clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:213-8.
43. Claus A. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic in subjects. A multicentre double-blind comparative trial. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:295-305.
44. Chouinard G, Saxenoz BM, Nair NP. A Canadian multi-center placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-40.
45. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
46. Peuskens J. Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients: a multinational, multicentre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995;166:712-26.
47. Declaration of Helsinki. World Medical Association. En: Beauchamp TL, Walters L, editores. Contemporary issues in bioethics, third ed. Belmont: Wadsworth Publishing Company, 1989; p. 421-3.
48. Lobo A, Ezquerro J, Gómez FB. Mini Examen Cognoscitivo. Un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas Luso Esp Psiquiatr Cienc Afines* 1979;7:189-202.
49. Test de factor G. Escalas 2 y 3. Manual. Madrid: Investigación y Publicaciones Psicológicas. Ediciones TEA, 1997.
50. Kay SR, Fiszbein L, Opler A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
51. Lingjaerd O, Ahlfors UG, Bech P. The UKU side effect rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76(Suppl. 334):1-100.
52. Cuesta MJ, Peralta V, de León J. Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1996;20:15-20.
53. Castro E, Jiménez O. Utilidad del WAIS en el diagnóstico diferencial de la esquizofrenia. *An Psiquiatr* 2000;16:47-56.