

Natalia Ojeda^{1, 5}
 Pedro Sánchez²
 Javier Peña¹
 Edorta Elizagárate^{2, 3, 5}
 Ana B. Yoller²
 Miguel Gutiérrez-Fraile³⁻⁵
 Jesús Ezcurra²
 Olatz Napal⁴

Un modelo explicativo de la calidad de vida en la esquizofrenia: el papel de la velocidad de procesamiento y los síntomas negativos

¹Facultad de Psicología y Educación
 Universidad de Deusto
 Bilbao, España

²Unidad de Psicosis Refractaria
 Hospital Psiquiátrico de Alava
 Vitoria, España

³Departamento de Neurociencias
 Facultad de Medicina
 Universidad de País Vasco
 Leioa, España

⁴Servicio de Psiquiatría
 Hospital Santiago
 Vitoria, España

⁵CIBERSAM
 Centro de Investigación Biomédica en Red
 de Salud Mental

Introducción. Mejorar la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia es un objetivo fundamental en una enfermedad que resulta devastadora, pero no hay acuerdo sobre qué factores predicen la calidad de vida (CV) en el curso de la enfermedad.

Metodología. En el presente estudio se examinaron a 165 pacientes hospitalizados con esquizofrenia. Se incluyeron medidas de síntomas psiquiátricos (PANSS, insight y síntomas afectivos) y cognitivas. Un análisis factorial confirmatorio estableció una estructura cognitiva compuesta de seis factores, que incluyen atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal, fluidez, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. La calidad de vida fue medida mediante la Escala de Calidad de Vida de Heinrichs-Hanlon-Carpenter.

Resultados. La edad, tiempo de duración de la enfermedad, mayor gravedad de síntomas negativos y la mayoría de factores cognitivos correlacionaron significativamente con los indicadores de CV. Los análisis de regresión mostraron que, muy por encima de los demás factores cognitivos, la velocidad de procesamiento (VP) es un importante predictor de la CV. Además, la interacción de la VP con los síntomas negativos, la edad del paciente y el nivel de deterioro en funciones ejecutivas modificaron el efecto de la VP sobre la CV. Finalmente, los síntomas positivos y otros datos socio-demográficos no guardaron relación con la CV en nuestro estudio.

Conclusiones. Nuestros hallazgos sugieren que la VP y los síntomas negativos predicen la CV en la esquizofrenia.

Palabras Clave:

Esquizofrenia, Calidad de Vida, Neurocognición, Velocidad de Procesamiento, Sintomatología, Análisis Factorial Confirmatorio

Actas Esp Psiquiatr 2012;40(1):10-8

Correspondencia:

Natalia Ojeda
 Facultad de Psicología y Educación, Universidad de Deusto,
 Avda. Universidades, 24. 48007 Bilbao, España.
 Tel.: + 34 94 413 90 00 Ext 2702; Fax: + 34 94 413 90 89
 Correo electrónico: nojeda@deusto.es

An explanatory model of quality of life in schizophrenia: the role of processing speed and negative symptoms

Introduction. Improving the quality of life of patients with schizophrenia is a major goal in managing this devastating disorder, but agreement is lacking about the factors that predict quality of life (QoL) over the course of the disorder.

Methods. We examined 165 hospitalized patients with schizophrenia in this study. We included measures for psychiatric (PANSS, insight and affective symptoms) and cognitive symptoms. Confirmatory factor analysis established a cognitive structure composed of the following six factors: attention, processing speed, verbal memory, fluency, working memory and executive functioning. Quality of life was assessed using the Heinrichs-Hanlon-Carpenter Scale.

Results. Age, duration of illness, presence of more severe negative symptoms and most cognitive factors correlated significantly with QoL indicators. Regression analysis showed that processing speed (PS) was by far the most important cognitive factor that predicted QoL. Moreover, the interaction between PS and negative symptoms, patient age and executive functions modified the effect of PS on QoL. Finally, positive symptoms and other socio-demographic data were not related to QoL in the current study.

Conclusions. Our findings suggest that PS and negative symptoms predict QoL in schizophrenia.

Key words:

Schizophrenia, Quality of life, Neurocognition, Processing Speed, Symptomatology, Confirmatory factor analysis

INTRODUCCIÓN

El hecho de que los pacientes con esquizofrenia padecen un menoscabo en su calidad de vida (CV) ha sido ampliamente documentado¹⁻³. Lograr mejorar la CV en esta enfermedad tan devastadora es el objetivo último de cualquier

intervención o tratamiento en el manejo de la patología. Para poder facilitar una intervención eficaz que mejore la CV de los pacientes, es necesario conocer los factores que determinan la CV en esta enfermedad. Sin embargo, la mayor parte de la literatura reciente en esquizofrenia se centra en la predicción de la funcionalidad, siendo mucho más escasos los estudios que incluyen medidas de CV y/o examinan su rol en relación con el resto de variables de la enfermedad.

Además de la psicopatología, los déficits neurocognitivos contribuyen en la dificultad funcional y la CV², incluyendo la capacidad ocupacional⁴ y el estatus social^{5, 6}. A pesar de que la literatura ha descrito la relación existente entre algunas variables de la enfermedad y la CV, el patrón de interacción entre los diferentes factores y la contribución específica de cada alteración en la CV permanece aún sin clarificar. Algunos autores han informado de una relación entre la CV y variables clínicas como la psicopatología general^{7, 8}, el estado afectivo⁹, los síntomas negativos, y en menor medida, los síntomas positivos^{10, 11}. A pesar de que ha habido algunos hallazgos negativos^{2, 12, 13}, la mayoría de estos estudios han descrito asociaciones significativas entre los síntomas clínicos, mayoritariamente la gravedad de la sintomatología negativa, y la CV. Contradictoriamente, algunos estudios recientes han destacado el papel central de los síntomas positivos en la predicción de la funcionalidad y la CV¹⁴. A pesar de ello, un meta-análisis reciente¹⁵ sugiere que la relación entre síntomas clínicos y CV es solo modesta, y por tanto, se hace necesario buscar otros factores que contribuyan a explicar la CV en esta población. Pero el rol de otras variables como el *insight*¹⁶⁻¹⁸, el tipo de tratamiento farmacológico^{19, 20}, o la situación laboral²¹ tampoco han servido para aumentar significativamente la varianza explicada.

Por otra parte, los pacientes con esquizofrenia presentan un deterioro cognitivo que oscila entre 1 y 2 desviaciones típicas por debajo de la media en la mayor parte de las muestras estudiadas^{22, 23-26}. Este deterioro puede aumentar hasta 3 desviaciones típicas en el caso de muestras crónicas o de edad avanzada²⁷. Si la relación entre cognición y funcionalidad ha sido muy replicada, la relación entre cognición y CV es más controvertida²⁸. Algunos de los estudios que han examinado la relación entre el déficit cognitivo y la CV han confirmado que la cognición contribuye significativamente a explicar la CV tanto objetiva como subjetiva^{2, 13, 28-30}, mientras otros no han encontrado una relación positiva entre estas variables^{7, 8, 31}. Uno de los dominios cognitivos que más consistentemente ha sido relacionado con la CV en la literatura publicada²⁸ es la velocidad de procesamiento (VP). Mientras otras capacidades cognitivas se relacionaron o no con la CV dependiendo del estudio, la VP se relacionó positivamente con la CV en esquizofrenia en todos los estudios en que se midió dicho componente¹⁵. La velocidad de procesamiento (VP) se define como el parámetro de tiempo necesario para llevar a cabo una actividad cognitiva, tanto mental como psicomotora. Nuestro grupo^{32, 33} entre otros autores, ha

encontrado que este parámetro es el mejor predictor de la capacidad funcional de los pacientes con esquizofrenia³²⁻³⁶. Sin embargo, se trata de una habilidad transversal a toda actividad mental, de manera que resulta difícil encontrar otras capacidades cognitivas que no requieran en mayor o menor grado de la VP. Así, caracterizar la contribución específica de cada dominio cognitivo separadamente de la VP ayudaría a entender mejor las interacciones entre habilidades cognitivas así como su peso específico en la predicción de la CV en la esquizofrenia.

Finalmente, escasean en la literatura estudios que hayan examinado simultáneamente la influencia de síntomas cognitivos y síntomas clínicos junto con los factores sociodemográficos^{13, 37}. El equipo de Ritsner^{37, 38} analizó el rol de las variables sociodemográficas incluyendo la edad, el sexo y el nivel educativo en la CV, junto a factores clínicos y cognitivos. Los autores concluyeron que un mejor rendimiento en tareas de funcionamiento ejecutivo, atención, memoria y habilidades motoras se asociaba significativamente con una mayor CV, independientemente de las características sociodemográficas de la muestra y de otros factores relacionados con la enfermedad. Sin embargo, Sota y Heinrichs¹³ encontraron que el rendimiento cognitivo en funciones ejecutivas y memoria predecía la CV en una muestra de pacientes con esquizofrenia crónica, pero en este caso, junto con las variables socio demográficas edad y sexo. Los síntomas clínicos, positivos o negativos, no contribuyeron significativamente a explicar la varianza en su muestra.

Debido a la presencia de estos hallazgos contradictorios, nuestro equipo se planteó estudiar la capacidad predictiva de variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas sobre la CV de una muestra de pacientes con esquizofrenia crónica. Para ello, se buscó trabajar desde una metodología de análisis factorial confirmatorio (AFC) para evitar que el peso de cada dominio cognitivo recayese sobre el rendimiento en un único test, y al mismo tiempo, trabajar una estructura factorial de la cognición tal y como recomienda MATRICS³⁹. Finalmente, buscamos analizar la interacción entre todos los factores y especialmente entre los dominios cognitivos, para aislar la contribución específica de la variable velocidad de procesamiento sobre el resto de dominios cognitivos, clínicos y sobre la CV.

METODOLOGÍA

Muestra

Se reclutaron 165 pacientes ingresados en el Hospital Psiquiátrico de Álava (HPA) que cumplieron los criterios de admisión al estudio: 1) diagnóstico de esquizofrenia siguiendo criterios del DSM-IV TR basados en entrevista clínica con su psiquiatra habitual, 2) rango de edad entre 18 años y 65, 3) no diagnóstico actual de abuso de sustancias según criterios de

Tabla 1 Características sociodemográficas, clínicas y cognitivas de pacientes con esquizofrenia y su grado de correlación con la Calidad de Vida

| | Descriptivos | Correlación con CV |
|-----------------------------|---------------|--------------------|
| | Media + DT | R de Pearson |
| Edad (años) | 33,78 + 10,82 | -0,34** |
| Años de educación (años) | 9,40 + 3,03 | 0,13 |
| Sexo (n:%) | | |
| Hombres | 138 (83,6%) | |
| Mujeres | 27 (16,4%) | |
| Edad de inicio | 22,42+6,21 | -0,07 |
| Años de evolución | 13,44+9,09 | -0,37*** |
| Número de hospitalizaciones | 9,51+7,18 | -0,15 |
| DSM-IV (n:%) | | |
| Paranoide | 123 (78,3%) | |
| Desorganizado | 13 (8,3%) | |
| Catatónico | 8 (5,1%) | |
| No especificado | 13 (8,3%) | |
| PANSS-P | 24,09+10,84 | -0,12 |
| PANSS-N | 26,97+10,70 | -0,63*** |
| PANSS-G | 49,63+14,71 | -0,15 |
| Depresión | 3,21+4,53 | -0,05 |
| Manía | 6,78+11,30 | 0,20* |
| CV | 38,66+26,50 | |
| Velocidad de procesamiento | | 0,51*** |
| Memoria verbal | | 0,34*** |
| Memoria de trabajo | | 0,28** |
| Fluidez verbal | | 0,24** |
| Funciones ejecutivas | | 0,21* |
| Atención | | 0,19 |
| Vocabulario | | 0,31** |

DSM-IV: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV; PANSS-P: Síntomas positivos de la escala de Síntomas Positivos y Negativos; PANSS-N: Síntomas negativos de la escala de Síntomas Positivos y Negativos; PANSS-G: Psicopatología General de la escala de Síntomas Positivos y Negativos; Depresión: Escala de depresión de Calgary; Manía: Escala de Manía de Young; CV: Escala de Calidad de Vida.

Las puntuaciones de los factores cognitivos en la columna de descriptivos no se muestran ya que al estar estandarizadas todas tienen una media 0 y desviación típica 1.

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

DMV-IV TR⁴⁰. En el momento de la inclusión todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento antipsicótico atípico.

Los criterios de exclusión incluyeron presentar historia previa de alteración significativa de conciencia, retraso mental,

ausencia de trastorno del desarrollo, o condición neurológica o endocrina relevante (accidente cerebro-vascular, hipertensión), o déficits sensoriales significativos. Las características sociodemográficas de la muestra resultante se detallan en la Tabla 1.

Todos los participantes fueron voluntarios y se obtuvo por escrito su consentimiento informado para participar en el estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Deusto.

Evaluación

Medidas de psicopatología

Todos los pacientes fueron evaluados mediante entrevista clínica y se les administraron las escalas PANNS⁴¹, versión española⁴², Depresión de Calgary⁴³, Escala de Insight de David⁴⁴, Escala de Manía de Young⁴⁵ y CGI⁴⁶. El cociente de fiabilidad inter-examinadores para las escalas se estableció en un mínimo de Kappa 0,80. Al final del periodo de entrenamiento, los valores de fiabilidad obtenidos se encontraban entre 0,83 y 0,91.

Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica fue llevada a cabo por un neuropsicólogo ciego a los resultados obtenidos por los pacientes en síntomas psiquiátricos y CV. La evaluación neuropsicológica incluyó tests de atención (*BTA*)⁴⁷, memoria verbal (Memoria lógica de la *Escala Weschler de Memoria-III* del WAIS-III)⁴⁸, funciones ejecutivas (*Wisconsin Card Sorting Test-CV64*)⁴⁹, memoria de trabajo (*Dígitos Directos*, *Dígitos Indirectos* y *Letras y Números del Weschler Adult Intelligence Scale-III*)⁵⁰, fluidez verbal (*Fluidez fonológica y semántica*)⁵¹, y velocidad de procesamiento (*Test de colores Stroop Color*⁵², *Clave de números* del WAIS-III y *Trail Making Test- Parte A* ⁵³).

Calidad de Vida

La CV se evaluó mediante la Escala de Calidad de Vida⁵⁴ de Heinrichs-Hanlon-Carpenter. Se trata de una entrevista clínica semi-estructurada que incluye 21 ítems evaluados mediante una escala tipo Likert de 0 a 6 puntos. En esta escala, una mayor puntuación refleja una mejor calidad de vida. Algunos de los dominios explorados incluyen: relaciones interpersonales y sociales, funciones intrapsíquicas y rol instrumental.

Análisis de datos

De acuerdo con la literatura la agrupación de puntuaciones cognitivas por dominios, en lugar de puntuaciones aisladas a cada test, contribuye a una mayor definición del peso de la cognición en relación con el resto de variables. Por ello, se utilizó el análisis factorial confirmatorio (AFC) para examinar las relaciones entre las variables observadas y los constructos subyacentes hipotetizados. El modelo de 6 factores propuesto incluyó velocidad de procesamiento, atención, memoria verbal, memoria de trabajo, fluidez verbal y funciones ejecutivas. Este modelo se comparó con un

modelo monofactorial y con modelos de 5 y 4 factores propuestos en la literatura. El modelo de 5 factores agrupó las tareas de fluidez verbal en el factor de velocidad de procesamiento, manteniendo el resto de factores. El modelo de 4 factores, además de agrupar fluidez en el factor de velocidad de procesamiento, agrupó también las tareas de memoria de trabajo y memoria verbal en un único factor de memoria. Por último, el modelo monofactorial agrupó todos los test en un único factor cognitivo general similar al factor g.

El efecto de la velocidad de procesamiento (VP) sobre la CV fue determinado mediante análisis multivariante. Todas las puntuaciones directas de las pruebas de test cognitivas fueron transformadas en puntuaciones Z para crear las áreas cognitivas compuestas. Aquellas variables en las que una puntuación mayor implicase un rendimiento peor, fueron invertidas, de tal manera que una puntuación más alta significase un mejor rendimiento en todas las pruebas neuropsicológicas.

Teniendo en cuenta el gran número de factores que, de acuerdo con la bibliografía, influyen sobre la CV de los pacientes, estos fueron recogidos en forma de variables. Para los análisis posteriores (análisis de interacción, regresión múltiple) se seleccionaron aquellas variables que presentaron una correlación significativa bilateral con la CV, cuya significación fue establecida en 0,05.

Posteriormente se procedió a una evaluación de la significación del conjunto de interacciones mediante una prueba de significación global (Chunk Test) en base al decremento de R² producido al estimar el modelo máximo sin las interacciones. Se seleccionaron las interacciones significativas incluyéndolas en el modelo junto con aquellas variables de confusión que fueron consideradas influyentes en el paso previo, para realizar una estimación más precisa del efecto de la velocidad de procesamiento sobre la CV. Los análisis de regresión múltiple fueron realizados mediante el paquete estadístico PASW para Windows (SPSS) versión 15.0.

RESULTADOS

Análisis factorial confirmatorio (AFC) de la estructura cognitiva

Los estadísticos de bondad de ajuste indican que el modelo monofactorial (modelo g) no se ajusta a los datos observados para la muestra ($\chi^2=893,1$, $\chi^2/df=7,5$, RMSEA=0,20, NNFI=0,63, CFI=0,68). Por tanto, el modelo de factor único está lejos de representar una estructura latente adecuada que ajuste con los datos obtenidos. El modelo de 5 factores, que combinó la fluidez y la velocidad de procesamiento tampoco mostró índices de ajuste adecuados ($\chi^2=115,9$, $\chi^2/df=2,11$, RMSEA=0,09, NNFI=0,92, CFI=0,94). Por último, de manera similar, el modelo de 4 factores (el cual incluyó la fluidez y la velocidad de procesamiento en un único factor,

y adicionalmente combinó la memoria verbal y la memoria de trabajo en un único factor) no se ajustó adecuadamente a los datos obtenidos ($\chi^2=162,7$, $\chi^2/gl=2,76$, $RMSEA=0,11$, $NNFI=0,89$, $CFI=0,91$). Por el contrario, los resultados indican que el modelo de 6 factores hipotetizado obtiene muy buen ajuste para la muestra ($\chi^2=95,6$, $\chi^2/gl=1,2$, $RMSEA=0,04$, $NNFI=0,99$, $CFI=0,99$). Todas las cargas factoriales fueron significativas, indicando que las variables cargaron en el factor que pretendían medir. En general, la mayoría de las pruebas mostraron unas cargas factoriales altas en sus respectivos factores, desde -0,68 hasta 0,99. Finalmente, la carga factorial media para la muestra completa fue de 0,83.

Influencia de la VP sobre la CV

Para la determinación de la influencia de la velocidad de procesamiento sobre la CV se seleccionaron todas las variables que correlacionaron significativamente con la variable dependiente y que resultaron ser: edad del paciente, tiempo de evolución de la enfermedad, puntuación PANSS en subescala de síntomas negativos, rendimiento observado en fluidez verbal, memoria verbal, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y vocabulario (ver tabla 1). En un primer paso se evaluó la significación del conjunto de las ocho posibles interacciones de todas estas variables con la VP. Al añadir el conjunto de interacciones se produjo un incremento de R^2 del 9,5% que resultó ser significativo ($F=2,28$, $p=0,03$) por lo que se procedió a determinar la significación de cada uno de los términos de interacción y se eliminó del modelo aquéllos que no fueron estadísticamente significativos. De acuerdo con este criterio se seleccionaron las tres interacciones de la edad ($p<0,02$), los síntomas negativos ($p<0,02$) y las funciones ejecutivas ($p<0,02$) con la VP respectivamente.

Una vez determinado el modelo final con las variables de confusión y las de interacción seleccionadas, se procedió al análisis de regresión múltiple para determinar la influencia de la VP en la CV. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla 2. El modelo explica un 60% de la variabilidad de la CV en nuestra muestra y es globalmente significativo ($F=9,12$, $p<0,001$). Una vez controladas las variables de confusión, y teniendo en cuenta la acción de las variables que están modificando el efecto de la VP, se puede apreciar que en la muestra estudiada por cada unidad que mejora la VP en estas personas, la CV mejora un promedio de 49,11 puntos en la escala de CV (IC al 95%: 20,13 a 78,08).

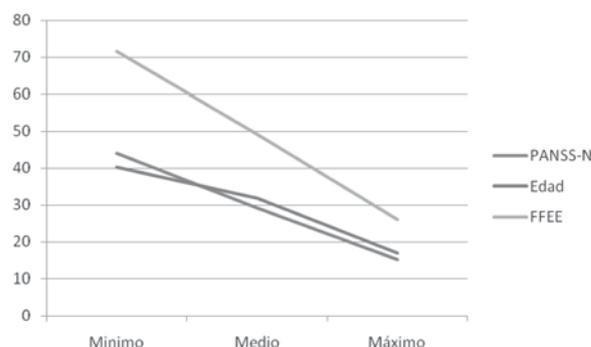
El papel de la edad, la gravedad de los síntomas negativos y del deterioro de las funciones ejecutivas en la modificación del efecto de la VP sobre la CV

El método seguido para estimar la interacción entre cada una de estas tres variables (edad, gravedad de los sín-

tomas negativos y gravedad del deterioro de las funciones ejecutivas) se basó en el propuesto por Figueiras, Domenech y Cadarso³⁷ aplicado a la regresión múltiple y mediante el programa PASW. Para ello, y en cada una de las tres estimaciones, se han escogido tres valores: el mínimo, el máximo y la media de las puntuaciones obtenidas por la muestra en cada una de las escalas estudiadas. Los resultados se exponen en la tabla 3. El mismo fenómeno se reproduce con las tres variables. Existe una clara interacción entre la edad, la gravedad de los síntomas negativos y la gravedad del deterioro de las funciones ejecutivas con la VP a la hora de explicar el efecto de ésta sobre la CV en la esquizofrenia. El efecto de la VP sobre una mejor CV se potencia en los pacientes son más jóvenes (efecto de 40,22 puntos), con ausencia de síntomas negativos (43,22 puntos) o con mejor funcionamiento ejecutivo (71,68 puntos). Por el contrario, el efecto positivo de la VP sobre la CV se atenúa en los pacientes de mayor edad (17,02 puntos), en los que muestran una gravedad extrema de la clínica negativa (15,03 puntos) y en los que sufren un mayor deterioro de las funciones ejecutivas (25,95 puntos). En todos los casos el tamaño del efecto llega a triplicarse cuando comparamos la puntuación mínima y máximas en las escalas estudiadas. No obstante, hay que señalar, que este efecto tiende a desaparecer en los pacientes de mayor edad y con mayor presencia de síntomas negativos. Para un mayor detalle de estas interacciones, véase la Figura 1.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio confirman que la CV se asocia con más de un factor de la enfermedad en pacientes con esquizofrenia. Nuestros datos son además consistentes con la literatura previa que demuestra que el deterioro neuropsicológico y los síntomas negativos son los



PANSS-N: Síntomas negativos de la escala de Síntomas Positivos y Negativos; FFE: Funciones Ejecutivas.

Figura 1

Interacción entre Velocidad de Procesamiento, Calidad de Vida, Síntomas Negativos, Edad, y Funciones Ejecutivas

Tabla 2 El efecto de la Velocidad de Procesamiento en la Calidad de Vida: análisis de regresión múltiple

| Modelo | B | β | t | Sig. | Intervalo de confianza de 95,0 % para B | |
|----------------------|--------|---------|-------|-------|---|-------|
| VP | 49,10 | 1,39 | 3,37 | 0,001 | 20,13 | 78,08 |
| Edad | -0,43 | -0,16 | -0,92 | 0,356 | -1,35 | 0,493 |
| Tiempo evolución | -0,26 | -0,08 | -0,55 | 0,579 | -1,19 | 0,67 |
| PANSS-N | -1,60 | -0,61 | -5,94 | 0,000 | -2,14 | -1,06 |
| Memoria de trabajo | -0,70 | -0,02 | -0,19 | 0,843 | -7,75 | 6,34 |
| Memoria verbal | 2,78 | 0,10 | 0,99 | 0,322 | -2,77 | 8,34 |
| Fluidez verbal | -12,06 | -0,38 | -3,74 | 0,000 | -18,49 | -5,64 |
| Funciones ejecutivas | -4,27 | -0,13 | -1,44 | 0,152 | -10,14 | 1,60 |
| Vocabulario | -0,07 | -0,03 | -0,23 | 0,812 | -0,69 | 0,54 |
| VPxEdad | -0,49 | -0,58 | -1,51 | 0,135 | -1,14 | 0,15 |
| VPxPANSS-N | -0,74 | -0,62 | -2,18 | 0,032 | -1,41 | -0,06 |
| VPxFF.EE | -11,75 | -0,28 | -2,40 | 0,019 | -21,51 | -2,00 |

Models' properties for predicting scores of Quality of Life: R2 = 0,77, F = 9,12, df = 12,73, p < 0,001.

VP: Velocidad de Procesamiento; PANSS-N: Síntomas negativos de la escala de Síntomas Positivos y Negativos; FF.EE: Funciones Ejecutivas; VPxEdad: Término de interacción entre Velocidad de Procesamiento y Edad; VPxPANSS-N = Término de interacción entre Velocidad de Procesamiento y Síntomas Negativos; VPxFF.EE: Término de interacción entre Velocidad de Procesamiento y Funciones Ejecutivas

Tabla 3 Análisis de la Interacción entre Velocidad de Procesamiento y las variables Edad, Síntomas Negativos y Funciones Ejecutivas sobre la Calidad de Vida en pacientes con esquizofrenia

| Valores PANSS-N | Tamaños del efecto y sus intervalos de confianza al 95% | | |
|-------------------|---|---------------------|----------------------|
| | Mínimo=7 | Media=26,97 | Máximo=46 |
| Tamaño del efecto | 43,92 (17,53-70,31) | 29,13 (6,02-52,23) | 15,03 (-11,76-41,81) |
| Valores Edad | Mínimo=18 | Media=35,12 | Máximo=65 |
| Tamaño del efecto | 40,22 (18,28-62,17) | 31,77 (11,87-51,67) | 17,02 (-12,0-46,04) |
| Valores FF.EE | Mínimo=-1,92 | Media=-0,0077 | Máximo=1,97 |
| Tamaño del efecto | 71,68 (28,96-114,40) | 49,20 (20,18-78,22) | 25,95 (2,33-49,57) |

Mínimo: la puntuación mínima obtenida en la muestra en estudio en cada escala; Media: la puntuación media obtenida en la muestra en estudio en cada escala; Máximo: la puntuación máxima obtenida en la muestra en estudio en cada escala; PANSS-N: Síntomas negativos de la escala de Síntomas Positivos y Negativos; FF.EE: Funciones Ejecutivas.

mejores predictores de la CV en esta patología^{7, 55-58}. Pero añaden la existencia de interacciones complejas que necesitan ser analizadas y explicadas.

En contra de algunos estudios previos^{14, 15}, pero de manera consistente con otros más recientes^{2, 13, 28, 56, 59}, el modelo que tenía en cuenta la contribución de la edad del paciente, nivel educativo alcanzado, gravedad de síntomas negativos y cognitivos explicó en nuestra muestra un 60% de la varianza

de la CV. En nuestro caso, los años de evolución de la enfermedad también contribuyeron significativamente al modelo, posiblemente debido a que se trata de una muestra crónica con una media de 10 años de enfermedad.

Tal y como hipotetizábamos la VP cobra una relevancia especial en el modelo. Respondiendo parcialmente a la cuestión que plantea Voruganti⁶⁰ acerca de cuáles son las funciones cognitivas más relevantes en la mejora del funcio-

namiento social, los resultados de nuestro estudio demostraron que la VP ejerce un importantísimo efecto sobre la CV en la esquizofrenia, muy por encima del rol ejercido por el resto de factores cognitivos. Aunque todos los factores cognitivos resultantes del AFC, excepto atención, correlacionaron inicialmente con la CV, este efecto desapareció en el análisis de regresión una vez considerado el peso de la VP. La ausencia de relación entre atención y CV no sorprende ya que ha sido uno de los hallazgos principales del meta-análisis de Tolman et al en 2010²⁸ reafirmando que cada factor cognitivo puede contribuir de manera diferenciada a la patología. Sin embargo, en dicha revisión, el deterioro de los pacientes en funciones ejecutivas se planteaba en la mayoría de los estudios como relevante para la predicción de la CV. En nuestros resultados de AFC, algunos de los test que otros investigadores etiquetan como funciones ejecutivas (por ejemplo FAS), se agruparon como un factor independiente, haciendo que las funciones ejecutivas pierdan su peso en el modelo final de regresión. Nuestros resultados también sugieren que el análisis de correlación empleado en algunos estudios previos, presenta limitaciones y puede sobrestimar la influencia de algunas variables. Cuando los datos son analizados con metodología más detallada, como la ofrecida a través de regresiones múltiples, el efecto de algunas variables desaparece, permitiendo una aproximación más cautelosa a los datos.

Otro de los hallazgos relevantes del presente estudio es el efecto potenciador que la interacción de la VP con otras variables (edad de los pacientes, gravedad de su clínica negativa y gravedad del deterioro de las funciones ejecutivas) tiene sobre la CV. Aquellos pacientes con una mayor presencia de síntomas negativos mostraron una CV menor, independientemente de su VP. Sin embargo, en los pacientes con pocos síntomas negativos el efecto de la VP sobre la CV se triplica en relación con los que tienen la máxima gravedad de los síntomas negativos. La relación entre los síntomas negativos y la VP parece ser muy compleja y está todavía lejos de ser completamente comprendida y explicada. Este mismo fenómeno se repite con la edad y con el nivel de gravedad del deterioro de las funciones ejecutivas. En los pacientes más jóvenes y aquéllos con una mayor preservación de sus funciones ejecutivas el efecto de una mejor velocidad de procesamiento sobre la CV se triplicaba en su magnitud en relación con los pacientes de mayor edad y con peor rendimiento en su funcionamiento ejecutivo.

Por otro lado, la CV no se asoció con los síntomas positivos en nuestra muestra, confirmando datos previos sobre la menor contribución de los síntomas positivos sobre la CV^{7, 56}. Nuestros resultados son también inconsistentes con los obtenidos por Ristner³⁸ acerca de los efectos de las variables sociodemográficas sobre la CV, pero confirman los datos de Sota y Heinrichs¹³ y del meta-análisis de Tolman et al.²⁸, quienes destacaron el papel de variables como la edad del paciente a la hora de entender las interacciones entre cognición, psicopatología y CV. Sin embargo en nuestro caso,

los años de educación previa alcanzada por el paciente no modifico el modelo de interacciones encontradas.

Nuestros resultados contienen implicaciones clínicas relevantes. La influencia de la VP sobre la CV es de una gran magnitud: por cada unidad en la puntuación z de mejora en la velocidad de procesamiento, la CV mejora, como promedio, 49 puntos. Si bien es cierto que una unidad en la puntuación z (una desviación estándar) es mucho a la hora de referirse a la VP, la magnitud de su efecto sobre la escala de CV es sorprendente (la escala de CV de Heinrichs-Hanlon-Carpenter) oscila entre su mínimo=0 y su máximo=126. Si otros estudios replicasen este hallazgo, cualquier intervención ya sea farmacológica, ya sea rehabilitadora sobre la VP, generaría previsiblemente unos beneficios de gran magnitud sobre la CV de las personas que sufren esquizofrenia.

Otro hallazgo de máximo interés es la variación de la magnitud de este efecto dependiendo de las características de los pacientes: en las personas más jóvenes, en las personas con muy pocos síntomas negativos y en personas con una menor afectación en sus funciones ejecutivas, el efecto de la VP sobre la CV es aún muchísimo más evidente. Estos datos nos permiten predecir que las intervenciones que pudieran realizarse sobre la VP, si bien serían eficaces en cualquier paciente, obtendrían unos efectos mucho más marcados sobre la CV en las personas que reúnen las características citadas como son, por ejemplo, quienes sufren primeros episodios psicóticos.

Una vez reconocido el rol de los déficits neuropsicológicos en la CV, sugerimos la inclusión de éstos en la valoración rutinaria de los pacientes con esquizofrenia. Puede proporcionar información predictiva para establecer el estatus futuro de los pacientes, y consecuentemente, ayudar a establecer las estrategias de planificación del tratamiento. Por consiguiente, los programas de rehabilitación cognitiva se podrán añadir y complementar a los nuevos tratamientos farmacológicos. Tal y como propone la iniciativa MATRICS³⁹, las estrategias de tratamiento que posibilitan la mejora de la cognición podrán representar una contribución especialmente relevante y novedosa en la mejora de la CV de los pacientes con esquizofrenia. De hecho, se han empezado a publicar evidencias de la eficacia de estos programas de rehabilitación cognitiva en pacientes con esquizofrenia, con beneficios que no se limitan al funcionamiento cognitivo, sino que se extienden al funcionamiento global y a la sintomatología clínica⁶¹. Dado que los síntomas cognitivos y negativos están diferencialmente relacionados con la CV, en comparación con los síntomas positivos, podrían ser entendidos como objetivos de tratamiento con características y necesidades de intervención específicas.

A pesar de estos hallazgos interesantes, existen algunas limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, el modelo de la estructura cognitiva latente obtenido difiere levemente del propuesto por la iniciativa de MATRICS³⁹ y otros estu-

dios, dado que en nuestro estudio incorpora el factor fluidez verbal en vez de memoria visual. La solidez de los datos que confirman en nuestra muestra la presencia de la fluidez verbal como un factor independiente, apoya la hipótesis de Szoke et al.⁶² acerca de la relevancia de la fluidez verbal como posible endofenotipo de la enfermedad. En segundo lugar, el presente estudio es de carácter transversal. No hay duda de que un diseño longitudinal es siempre preferible en la literatura, pero los estudios transversales, en el contexto de los conocimientos actuales acerca del tema, ayudan en la comprensión de estas relaciones entre variables tan complejas. En tercer lugar, incluimos sólo una medida de CV: la Escala de Calidad de Vida de Heinrichs-Hanlon-Carpenter⁵⁴ y se trata de un instrumento basado en el criterio del clínico. Lo ideal hubiese sido disponer de una medida subjetiva de CV adicional, permitiendo contrastar la información obtenida mediante ambos tipos de instrumentos.

A modo de resumen, una mejor comprensión de los predictores y de los procesos que subyacen la CV ayudará a mejorar el tratamiento en pacientes con esquizofrenia, incluyendo el tratamiento farmacológico, la rehabilitación cognitiva y las intervenciones psicosociales. Dado que los predictores de la CV difieren en su naturaleza, sugerimos intervenciones interdisciplinarias que mejoren la CV tanto de los pacientes como de sus cuidadores.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Ministerio de Sanidad de España, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, y por las becas FIS (PIO70245) y EITB-Maratoia (BIO09/EM/023).

BIBLIOGRAFÍA

- Saleem P, Olié JP, Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: Advantages of amisulpride. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(1):1-8.
- Alptekin K, Akvardar Y, Kivircik Akdede BB, Dumlu K, Isik D, Pirincci F, et al. Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Feb;29(2):239-44.
- Sweers K, De Schepper E, De Hert M. La capacidad de marcha está asociada a la calidad de vida (relacionada con la salud) y nivel de actividad física en pacientes con esquizofrenia: estudio preliminar. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(4):211-6.
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 1996;153(3):321-30.
- Dickerson FB, Ringel NB, Parente F. Subjective quality of life in out-patients with schizophrenia: clinical and utilization correlates. *Acta Psychiatr Scand*. 1998 Aug;98(2):124-7.
- Jones PB, Bebbington P, Foerster A, Lewis SW. Premorbid social underachievement in schizophrenia: Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry*. 1993;162(1):65-71.
- Heslegrave RJ, Awad AG, Voruganti LN. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on quality of life in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 1997 Jul;22(4):235-43.
- Wegener S, Redoblado-Hodge MA, Lucas S, Fitzgerald D, Harris A, Brennan J. Relative contributions of psychiatric symptoms and neuropsychological functioning to quality of life in first-episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Jun;39(6):487-92.
- Tomida K, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Iwamoto K, Yoshida K, et al. Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 02;64(1):62-9.
- Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: A 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res*. 2000 07;44(1):47-56.
- Bow-Thomas CC, Velligan DI, Miller AL, Olsen J. Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. *Psychiatry Res*. 1999 May 31;86(2):131-42.
- Hansson L, Middelboe T, Merinder L, Bjarnason O, Bengtsson-Tops A, Nilsson L, et al. Predictors of subjective quality of life in schizophrenic patients living in the community. A Nordic multicentre study. *Int J Soc Psychiatry*. 1999 Winter;45(4):247-58.
- Sota TL, Heinrichs RW. Demographic, clinical, and neurocognitive predictors of quality of life in schizophrenia patients receiving conventional neuroleptics. *Compr Psychiatry*. 2004 Sep-Oct;45(5):415-21.
- Wittorf A, Wiedemann G, Buchkremer G, Klingberg S. Prediction of community outcome in schizophrenia 1 year after discharge from inpatient treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 02;258(1):48-58.
- Eack SM, Newhill CE. Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2007 09;33(5):1225-37.
- Segarra Echebarria R, Ojeda dP, Zabala Rabadán A, García Ormaza J, Peña Lasa J, Eguíluz Uruchurtu I, et al. Insight in first episode psychosis. Conceptual and clinical considerations. *The European Journal of Psychiatry*. 2010 04;24(2):78-86.
- Nakamae T, Kitabayashi Y, Okamura A, Shibata K, Iwahashi S, Naka F, et al. Insight and quality of life in long-term hospitalized Japanese patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Aug;64(4):372-6.
- Rocca P, Castagna F, Mongini T, Montemagni C, Bogetto F. Relative contributions of psychotic symptoms and insight to quality of life in stable schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010 15;177(1-2):71-6.
- Nuss P, Tessier C. Antipsychotic medication, functional outcome and quality of life in schizophrenia: Focus on amisulpride. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(4):787-801.
- Puschner B, Angermeyer MC, Leese M, Thornicroft G, Schene A, Kikkert M, et al. Course of adherence to medication and quality of life in people with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2009 Feb 28;165(3):224-33.
- Priebe S, Reininghaus U, McCabe R, Burns T, Eklund M, Hansson L, et al. Factors influencing subjective quality of life in patients with schizophrenia and other mental disorders: A pooled analysis. *Schizophr Res*. 2010 08;121(1-3):251-8.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998 07;12(3):426-45.
- Ojeda N, Sanchez P, Pena J, Elizagarate E, Yoller AB, Larumbe J, et al. Verbal fluency in schizophrenia: does cognitive performance reflect the same underlying mechanisms in patients and healthy

- controls? *J Nerv Ment Dis.* 2010 Apr;198(4):286-91.
24. Peña J, Ojeda N, Segarra R, Eguiluz JI, García J, Gutiérrez M. Executive functioning correctly classified diagnoses in patients with first-episode psychosis: Evidence from a 2-year longitudinal study. *Schizophr Res.* 2011 03;126(1-3):77-80.
 25. Simões do Couto F, Queiroz C, Barbosa T, Ferreira L, Firmino H, Viseu M, et al. Caracterización clínica y terapéutica de un muestreo portugués de pacientes con esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2011;39(3):147-54.
 26. Sánchez P, Ojeda N, Elizagárate E, Peña J, Ballesteros J, Yoller AB, et al. Déficit atencionales y respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento: Resultados mediante análisis factorial confirmatorio. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental.* 2010 6;3(2):40-9.
 27. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry.* 2000;157(4):549-59.
 28. Tolman AW, Kurtz MM. Neurocognitive Predictors of Objective and Subjective Quality of Life in Individuals With Schizophrenia: A Meta-Analytic Investigation. *Schizophr Bull.* 2010 Jul 11.
 29. Aksaray G, Oflu S, Kaptanoglu C, Bal C. Neurocognitive deficits and quality of life in outpatients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002 Oct;26(6):1217-9.
 30. Matsui M, Sumiyoshi T, Arai H, Higuchi Y, Kurachi M. Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Jan;32(1):280-7.
 31. Hofer A, Baumgartner S, Bodner T, Edlinger M, Hummer M, Kemmler G, et al. Patient outcomes in schizophrenia II: The impact of cognition. *European Psychiatry.* 2005 08;20(5-6):395-402.
 32. Sánchez P, Ojeda N, Peña J, Elizagárate E, Yoller AB, Gutiérrez M, et al. Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: The role of processing speed. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(6):888-96.
 33. Ojeda N, Peña J, Sánchez P, Elizagárate E, Ezcurra J. Processing speed mediates the relationship between verbal memory, verbal fluency, and functional outcome in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008 04;101(1):225-33.
 34. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):532-42.
 35. Gold JM, Goldberg RW, McNary SW, Dixon LB, Lehman AF. Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatry.* 2002;159(8):1395-402.
 36. Rodríguez-Sánchez JM, Crespo-Facorro B, González-Blanch C, Pérez-Iglesias R, Vázquez-Barquero JL, PAFIP Group Study. Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007 Dec;51:s107-10.
 37. Ritsner MS. Predicting quality of life impairment in chronic schizophrenia from cognitive variables. *Qual Life Res.* 2007 Aug;16(6):929-37.
 38. Ritsner MS, Blumenkrantz H. Predicting domain-specific insight of schizophrenia patients from symptomatology, multiple neurocognitive functions, and personality related traits. *Psychiatry Res.* 2007;149(1):59-69.
 39. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004 12;72(1):29-39.
 40. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th, text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
 41. Kay SR, Fiszbein A, Opfer LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
 42. Peralta Martín V, Cuesta Zorita MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1994 07;22(4):171-7.
 43. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res.* 1990 07;3(4):247-51.
 44. David AS. Insight and psychosis. *British Journal of Psychiatry.* 1990 06;156:798-808.
 45. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía. Validez y fiabilidad de la escala Young. *Medicina Clinica.* 2002;119:366-71.
 46. Guy W. CGI: Clinical Global Impressions. Manual for the ECDEU Assessment Battery. Chevy Chase: National Institute of Mental Health; 1970.
 47. Schretlen DJ. Brief test of attention. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1996.
 48. Wechsler D. The Wechsler Memory Scale-Revised. New York: Psychological Corporation; 1987.
 49. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin card sorting test. Revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.
 50. Wechsler D. WAIS-III Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-III. New York: Psychological Corporation; 1997.
 51. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica. Manual. Barcelona: Masson; 1990.
 52. Golden CJ. Stroop color and word test: A manual for clinical and experimental uses. Chicago: Stoelting Co; 1978.
 53. Reitan R, Wolfson D. The Haldstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. Tucson: Neuropsychology Press; 1985.
 54. Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT, Jr. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull.* 1984;10(3):388-98.
 55. Ho BC, Nopoulos P, Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms for quality of life. *Am J Psychiatry.* 1998 Sep;155(9):1196-201.
 56. Savilla K, Kettler L, Galletly C. Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008 Jun;42(6):496-504.
 57. Ojeda N, Sánchez P, Elizagárate E, Yoller AB, Ezcurra J, Ramírez I, et al. Course of cognitive symptoms in schizophrenia: a review of the literature. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007;35(4):263-70.
 58. Haro JM, Ciudad A, Alonso J, Bousoño M, Suárez D, Novick D, et al. Remisión y recaída en el tratamiento ambulatorio de los pacientes con esquizofrenia. Resultados a 3 años. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008 ;36(4):187-96.
 59. Herman M. Neurocognitive functioning and quality of life among dually diagnosed and non-substance abusing schizophrenia inpatients. *Int J Ment Health Nurs.* 2004 Dec;13(4):282-91.
 60. Voruganti LP, Awad AG, Parker G, Forrest C, Usmani Y, Fernando ML, et al. Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. *Schizophr Res.* 2007 Nov;96(1-3):146-55.
 61. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2007 Dec;164(12):1791-802.
 62. Szöke A, Trandafir A, Dupont M, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry.* 2008;192(4):248-57.