

N. Ojeda²
P. Sánchez¹
E. Elizagárate¹
A. B. Yöller¹
J. Ezcurra¹
I. Ramírez¹
J. Ballesteros³

Evolución de los síntomas cognitivos en la esquizofrenia: una revisión de la literatura

¹ Hospital Psiquiátrico Álava
Vitoria
² Universidad de Deusto
Departamento de Psicología
Bilbao

³ Universidad del País Vasco
Departamento de Neurociencias
Leioa

Los estudios longitudinales son los únicos capaces de dar respuesta a la cuestión de si los déficit cognitivos presentes en la esquizofrenia siguen un curso estable y establecer cuál es su relación evolutiva con otros síntomas clínicos de la enfermedad. Este artículo revisa un total de 30 estudios publicados en pacientes bien con un primer episodio psicótico, como crónicos o geriátricos con un periodo mínimo de seguimiento de 1 año. La disparidad de criterios y metodologías empleadas limita significativamente las conclusiones que pueden extraerse sobre esta materia. Sin embargo, la tendencia global a la que apuntan los resultados sugiere que ya en el inicio de la enfermedad están presentes síntomas cognitivos significativos y medibles que permanecen estables en el periodo posterior entre los 2 y los 5 años y cuyo deterioro se acentúa con la evolución de la enfermedad, especialmente en los pacientes institucionalizados, sin llegar a superar el nivel de deterioro que presentan otras patologías degenerativas. Los autores son conscientes de que la unificación de criterios de investigación y la superación de las limitaciones metodológicas pueden ofrecer en el futuro resultados que modifiquen las conclusiones aquí recogidas.

Palabras clave:
Esquizofrenia. Cognición. Evolución. Estudios longitudinales. Metodología.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(4):263-270

Course of cognitive symptoms in schizophrenia: a review of literature

Longitudinal studies are the only ones capable of responding to the question of whether cognitive deficits present in schizophrenia follow a stable course and establishing its evolutive relationship with other clinical symptoms of the disease. This article reviews a total of 30 studies published in patients with a first psychotic episode or chronic or ge-

riatric patients, with a minimum follow-up period of 1 year. The diversity in criteria and methods used significantly limits the conclusions that can be drawn on this subject. However, the global tendency of the results suggests that significant and measurable cognitive symptoms are present at the onset of the disease and these remain stable in the subsequent period between 2 and 5 years. Their deterioration increases with the course of the disease, especially in hospitalized patients, it not exceeding the deterioration level presented in other degenerative diseases. The authors are aware that unifying research criteria and overcoming the methodological limitations may offer results that change the conclusions herein gathered in the future.

Key words:
Schizophrenia. Cognition. Course. Longitudinal studies. Methodology.

ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO ACERCA DEL CURSO DEL DETERIORO COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA

La presencia de deterioro cognoscitivo en pacientes con esquizofrenia está bien descrita en la literatura. Kraepelin y Bleuer hicieron referencia a las dificultades de atención, memoria y funciones ejecutivas, y la tendencia de los estudios publicados posteriormente fue evaluar y centrarse en la constatación de déficit en estas habilidades concretas. A partir de finales de la década de 1980 se observa un cambio en el foco de interés de los estudios que evolucionan para incorporar evaluaciones neuropsicológicas más extensas, llegando a incluir baterías completas. Los resultados de algunas de estas publicaciones sugieren que el deterioro de los pacientes con esquizofrenia se extiende con gran peso a otras áreas como velocidad de procesamiento¹, tareas visuoespaciales² o fluidez verbal³. Este cambio de enfoque metodológico sirvió para que algunos autores concluyeran que los pacientes presentaban un déficit cognitivo más difuso o que incluso ninguna de las habilidades cognoscitivas medidas se encontraría dentro de límites normales⁴. A partir de ahí se sugirió que la mayoría de los déficit cognitivos que habían sido identificados en la esquizofrenia habían sido objetivados también en otras patologías, aunque en dife-

Correspondencia:
Natalia Ojeda
Universidad de Deusto
Departamento de Psicología
Av. de las Universidades, 24
Bilbao
Correo electrónico: nojeda@fice.deusto.es

rente grado, o, dicho de otro modo, no existiría un déficit neuropsicológico específico de la esquizofrenia⁵. Más recientemente algunos autores⁶ han apostado por centrar la caracterización del perfil no sólo en la selección de las áreas afectadas, sino también en el grado de severidad que presenta cada una de ellas.

La presencia de alteraciones, independientemente del perfil de deterioro, se ha descrito tanto en muestras de primeros episodios psicóticos (PEP)^{7,8} como en pacientes crónicos⁹ y, por supuesto, en muestras de pacientes geriátricos¹⁰. Por tanto, están presentes en las fases tempranas de la enfermedad y sin duda persisten a pesar del tratamiento. Por otra parte, y en consonancia con la que se conoce como hipótesis del neurodesarrollo, se ha sugerido también la posibilidad de que estos déficits estén presentes desde el período premórbido previo al diagnóstico de la enfermedad, actuando como posible factor de riesgo^{11,12}. Pero, ¿aparecen antes que los síntomas clínicos que empleamos para el diagnóstico?, ¿cuál es el curso evolutivo que siguen estos déficits desde su aparición? y ¿guarda dicho curso relación con la evolución del resto de los síntomas clínicos y otras variables médicas o sociodemográficas? La ausencia de datos concluyentes que indiquen una relación directa de la situación cognitiva respecto a los síntomas clínicos, especialmente los síntomas positivos, y al rendimiento funcional del paciente ha limitado la importancia concedida por los clínicos a la cognición en la enfermedad. Abordar esta cuestión supone trasladar el debate sobre las hipótesis de la neurodegeneración y el neurodesarrollo al terreno de lo cognitivo. Y la respuesta podría obtenerse únicamente a partir de estudios longitudinales controlados que partiesen de muestras de PEP (a falta de acceso a muestras epidemiológicas generales en situaciones premórbidas) y con un seguimiento posterior estable, no inferior a 3 o 5 años¹³. La revisión de la literatura indica que no existen estudios publicados con estas características. El gran volumen de las publicaciones que han abordado esta cuestión lo han hecho basándose en los resultados de estudios transversales¹⁴. Pero éstos incluyen el sesgo de que las diferencias generacionales entre las muestras comparadas sean la explicación alternativa a las derivadas de la variabilidad intrasujeto^{15,16}. Existen tres revisiones publicadas hasta la fecha sobre la evolución del deterioro cognitivo en esquizofrenia que incluyen estudios longitudinales. La primera, publicada por Heaton y Drexler (1987)¹⁶, incluyó tanto los escasos estudios longitudinales publicados hasta esa fecha como mayoritariamente estudios transversales. En la segunda, Harvey se limitó en 1995⁴ a estudios sobre muestras geriátricas y por tanto dejó de lado el espectro del deterioro en fases previas. La última revisión publicada por Rund en 1998¹⁷ incluye un total de 15 estudios longitudinales, y concluye que existe una tendencia a la estabilidad del deterioro cognitivo en las muestras analizadas. Hemos contabilizado un total de otros 15 estudios longitudinales publicados desde 1998 y que analizan esta cuestión. Algunos de ellos corresponden a estudios que ya habían publicado datos antes de 1998 y que tras un seguimiento mayor en el tiempo matizan o modifican algunos de sus hallaz-

gos¹⁸. Este artículo revisa, por tanto, los resultados de 30 estudios de diseño longitudinal que han sido identificados en publicaciones científicas, con un seguimiento de las muestras no inferior a 1 año. Para la revisión de la literatura que presentamos se emplearon en las bases de datos los términos de búsqueda: «cognición», «neuropsicología», «esquizofrenia» y «longitudinal». Existe alguna publicación con períodos de seguimiento inferiores, (p. ej., durante 6 meses)¹⁹. Pero en esta revisión se han incluido únicamente estudios con un período mínimo de seguimiento de 1 año y períodos no inferiores a 6 meses entre cada administración de las pruebas cognitivas.

La tabla 1 recoge el listado resumido de estos estudios y algunas de sus características principales. La primera aproximación a los estudios publicados constata la disparidad metodológica existente entre los mismos, que dificulta, si no imposibilita, la comparación directa y la réplica de los hallazgos, lo que nos obliga a mantener una postura de cautela respecto a los resultados apuntados.

La evolución de los déficits cognitivos en primeros episodios psicóticos

Algunos de los primeros estudios publicados en PEP confirmaron la presencia de déficit en el mismo inicio de la enfermedad, pero sugerían que la situación cognitiva mejoraba parcialmente tras los primeros años de seguimiento. Sweeney et al.²⁰ confirmaron esta mejoría significativa en tareas de atención, fluidez verbal, psicomotricidad, y en este caso, también memoria, tanto visual como verbal. Se trataba además de pacientes que no habían iniciado aún ningún tipo de tratamiento y su cuadro clínico no era aún estable. Por ello, la mejoría observada por este grupo en el primer año podría tener relación con el tratamiento y la estabilización de los síntomas positivos. Lo que sí demuestran es la existencia de alteraciones primarias que no están causadas por variables de confusión como la medicación, la institucionalización o la evolución de los síntomas en la enfermedad.

En la misma línea, Hoff et al.^{21,22} presentaron los resultados de un seguimiento a pacientes con PEP a los 2 y 5 años de la primera exploración. Sus resultados tras los 2 años de evolución los pacientes presentaban una capacidad estable en tareas de lenguaje y memoria visual. Sin embargo, las puntuaciones obtenidas en tareas como atención y concentración, velocidad psicomotriz y resolución de tareas conceptuales mejoraron significativamente. Esta mejoría guardaba una relación estadísticamente significativa con la mejoría de los síntomas positivos. Los autores interpretaron la mejoría en cognición como un efecto de aprendizaje y práctica en ambas muestras. Este dato tiene una gran relevancia, ya que la mayoría de los estudios publicados no cuentan con muestra control que avale el mismo efecto de aprendizaje, como es el caso en este estudio²³. Los hallazgos de Hofer²⁴ se sitúan en un terreno intermedio. Los autores evaluaron a 16 PEP con medidas de atención, aprendizaje y

Tabla 1

Relación de estudios longitudinales en cognición en pacientes con esquizofrenia

Estudio	N	Tipo	Tests neuropsicológicos	Seguimiento (años)	Resultados
Moran et al. (1960)	30	Esq	Vocabulario	6	Estabilidad
Smith (1964)	24	Esq	CI	8,4	Estabilidad
Klonoff et al. (1970)	66	Esq	WAIS	8	Mejoría
Flekkooy et al. (1975)	72	Esq	Asociación palabras	16,6	Estabilidad, tendencia a mejoría
Nuechterlein (1985)	14	Esq	CPT, Ds-CPT	1	Estabilidad
Rund (1989)	14	Esq + GC	Memoria CP, dígitos	4	Estabilidad
Bilder et al. (1991)	28	Esq	Batería 4 tests	1	Mejoría
Sweeney et al. (1991)	39	Esq	Batería 7 tests	1	Estabilidad en memoria, fluidez y memoria verbal y visual. Mejoría en memoria de reconocimiento, orientación y psicomotricidad
Nuechterlein et al. (1992)	17	Esq + GC	CPT, SPAN	1	Estabilidad en atención. Menor estabilidad en memoria
Hoff et al. (1992)	17	Esq 1.º episodio	Batería 7 tests	2	Mejoría en atención, concentración, velocidad psicomotriz, resolución y problemas conceptuales. Estabilidad en lenguaje y memoria verbal y espacial. Deterioro en memoria verbal
Rund et al (1993)	22	Esq + GC	<i>Backward masking</i>	2	Estabilidad
Nopoulos et al. (1994)	35	Esq	Batería 5 tests	1 (n = 17) 2 (n = 18)	Estabilidad Mejoría en atención y flexibilidad mental
Harvey et al. (1995)	224	Esq geriátricos	MMSE	1	Estabilidad
Rund y Landro (1995)	22	Esq + GC	T. reacc, CPT, dígitos, memoria corta y largo plazo	1	Estabilidad con tendencia a la mejoría
Waddington et al. (1996)	41	Esq geriátricos	10 preguntas de orientación	5 y 10	Leve tendencia al deterioro
Rund et al. (1997)	14	Esq	Batería 4 tests	1-2	Estabilidad en memoria a largo plazo, flexibilidad y mejoría en memoria a corto plazo
Russell et al. (1997)	34	Esq	WAIS	19	Estabilidad
Gold et al. (1999)	49	Esq 1.º episodio	Batería de 5 tests	5	Mejoría en CI manipulativo, estabilidad en CI verbal y empeoramiento en velocidad psicomotriz
Ho et al. (1998)		Esq		2	Leve mejoría en todas las medidas evaluadas
Hoff et al. (1999)	42	Esq + GC	Batería de 6 tests	2 y 5	Estabilidad
Hofer et al. (2000)	16	Esq 1.º episodio	Batería de 3 tests	2	Estabilidad
Moritz et al. (2000)		Esq	Batería de 4 tests	1	Estabilidad
Friedman et al. (2001)	118	Esq geriátricos + GC y otros	MMSE, CDR	6	Estabilidad hasta edad de 65 años y deterioro para muestras de edad superior
Grawe et al. (2001)	29	Esq	Batería de 6 tests	3	Deterioro respecto a situación en primer episodio
Heaton et al. (2001)	142	Esq + GC	Batería de 9 tests	Media de 3	Estabilidad
Tuninger et al. (2001)	18 de 34	Esq crónicos	Batería de 9 tests	2	Estabilidad
Caspi et al. (2002)	44	Esq 1.º episodio + GC	Batería de 4 tests	Remitido el ep. psicótico	Deterioro en razonamiento espacial y velocidad de procesamiento. Estabilidad en medidas de atención y otros tipos de razonamiento abstracto
Townsend et al. (2002)	83	Esq 1.º episodio	Batería de 7 tests más WAIS y Esc Memoria Weschsler	1	Estabilidad en todas las medidas
Brody et al. (2003)	27	Esq geriátr + GC	MMSE, Camcog, AVD	1 y 5	Deterioro en todas las medidas
Tirling et al. (2003)	37	Esq	Batería de 8 tests	10 y 12	Estabilidad en fluidez y memoria verbal, funciones ejecutivas. Deterioro en habilidades visuoespaciales y memoria visual

GC: el estudio incluye grupo control; Esq: esquizofrenia.

velocidad psicomotriz. Las reevaluaciones a los 2 años sugieren estabilidad general de síntomas y una leve mejoría (no significativa) en tareas de velocidad motora.

En uno de los estudios longitudinales más recientes en PEP, con seguimiento de 2 años²⁵, los autores no encontraron mejoría significativa alguna, ni tampoco relación entre el curso cognitivo y los demás síntomas clínicos. Al contrario, también describen una marcada tendencia a la estabilidad en todas las medidas, excepto en razonamiento visuoespacial y velocidad de procesamiento, con deterioro objetivable. Los autores no incluyeron medidas de memoria verbal, por lo que no pueden replicar los hallazgos de Hoff et al.

A pesar de la trascendencia de los resultados longitudinales en muestras de PEP, el periodo de seguimiento de las muestras es, en general, muy limitado. Existen únicamente dos estudios en nuestro conocimiento que han hecho públicos datos de seguimiento por periodos superiores a los 5 años^{26, 27}. Andreasen²⁶ presentó los datos de un estudio longitudinal donde se incluyen medidas de rendimiento cognitivo, volumen cerebral y sintomatología clínica. La autora confirma la presencia de un rendimiento deficiente desde la aparición de la enfermedad, que incluso podría estar presente en los pacientes antes del inicio de los síntomas clínicos. En el seguimiento inicial al año el grupo encuentra estabilidad en las medidas con leve pero significativa tendencia a la mejoría en medidas de atención y funciones ejecutivas²⁸. Esta tendencia se confirma en los resultados tras los primeros 2 años del inicio²⁹. Este equipo describe un rendimiento estable, con mejoría leve en atención, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de la información. Los datos muestran estabilidad, pero con un leve deterioro en las mismas medidas en relación con el grupo control. Las exploraciones de seguimiento a los 9 y en una submuestra a los 12 y 15 años apuntan a que el curso de la cognición presenta un deterioro lento pero progresivo durante esta fase posterior, a pesar de la intervención terapéutica con la muestra y afectaría a la totalidad de las áreas cognitivas exploradas, siendo más acusado en velocidad de procesamiento, velocidad psicomotriz y memoria. Adicionalmente señalan que no es paralelo al de otras medidas, que también son progresivamente defectuales, como las mediciones de volumen cerebral o en síntomas negativos. Otros autores que han publicado datos de seguimiento de muestras de primeros episodios en periodos de entre 1 y 2 años confirman igualmente esta tendencia a la estabilidad en los primeros años de la evolución^{30,31}. El estudio de Townsend cuenta con la ventaja de haber incluido la mayor batería descrita hasta la fecha en este tipo de investigación y haber controlado en sus análisis factores como el tiempo de psicosis no tratada y el sexo de los pacientes. El grupo presenta un perfil de estabilidad en el rendimiento de medidas de razonamiento, memoria, fluidez y comprensión verbal, atención y velocidad de procesamiento de la información. En este estudio la muestra de pacientes recibió tratamiento con antipsicóticos de nueva generación, cuya interacción con el rendimiento cognitivo parece ser más limitada.

En el estudio de Stirling²⁷ de 2003 se presentan resultados de PEP con evolución a esquizofrenia con un seguimiento de 10-12 años. Los resultados muestran un rendimiento significativamente más bajo que la población normal para la mayoría de las áreas evaluadas (entre 0,5 y 1 desviación típica). Los autores especifican la posibilidad de que exista un patrón diferencial de rendimiento y de curso evolutivo para diferentes áreas cognitivas. Así pues, aunque en pruebas como rompecabezas o historietas del WAIS y MFD (memoria visual) no observan diferencias significativas respecto al rendimiento normal en el momento del PEP, después estas habilidades muestran deterioro en las evaluaciones de seguimiento. Observaron un rendimiento inicialmente bajo en tareas de fluidez verbal, memoria de caras y en funciones ejecutivas, que después tiende a mejorar y a estabilizarse. La observación de deterioro en estas habilidades apunta a áreas cognitivas que no se enmarcan entre las mencionadas clásicamente en el perfil de deterioro de la esquizofrenia: atención, memoria verbal y funciones ejecutivas^{21,32,33}. Una limitación importante del estudio de Stirling es que incluyeron como muestra de PEP a pacientes que habían presentado su primer brote en cualquier periodo anterior a los 2 años antes de iniciar el estudio. Este criterio suele ser definido por otros autores como muestras con un brote psicótico reciente más que un primer episodio y, como ya hemos visto a través de los resultados de estudios de 2 años de seguimiento, este tiempo puede ser suficiente para que la situación cognitiva de los pacientes haya evolucionado desde su situación en el inicio del brote.

LA EVOLUCIÓN DE LOS DÉFICIT COGNITIVOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DE LARGA EVOLUCIÓN O CRÓNICA

El primer estudio longitudinal sobre la cognición en la esquizofrenia fue publicado por Moran et al.³⁴ en 1960, y se centraba en 55 pacientes crónicos. Treinta de éstos fueron reevaluados 6 años más tarde. Los autores concluyeron de sus resultados la estabilidad del rendimiento durante el periodo de seguimiento a pesar de una leve tendencia al deterioro que se concretaba en la inadecuación en el uso del lenguaje. Pero este hecho fue relacionado por los autores con el proceso de envejecimiento normal más que con la patología de los pacientes. Desde el estudio de Moran han sido al menos 17 los estudios publicados cuyas muestras no estaban compuestas exclusivamente por PEP o pacientes geriátricos (v. siguiente apartado). Los resultados son muy diversos: seis estudios refieren estabilidad de los síntomas cognitivos, cuatro constatan mejoría, dos empeoramiento, tres estabilidad con leve mejoría en algunas medidas y dos estabilidad con leve empeoramiento en algunas áreas. En general se observa que los estudios con periodos de seguimiento de 1 año refieren mayoritariamente estabilidad del rendimiento cognitivo^{5,17,35-37}. En otro estudio de 2001³⁸ tampoco observaron un deterioro significativo en pacientes de similares características durante un seguimiento de 2 años. Se trataba en su caso de pacientes no hospitalizados con un curso superior a los 2 años desde

que había sido diagnosticada la enfermedad. El grupo de Nopoulos²⁸ observó estabilidad en la mayoría de las medidas administradas y una leve mejoría en algunas de las medidas atencionales. Sin embargo, esta muestra es parte del mismo estudio sobre la que Andreasen (2004) presentó datos de seguimiento longitudinal a 10 y 12 años, evidenciando un empeoramiento moderado de todas las medidas cognitivas, incluyendo los resultados en atención. Conviene destacar que entre los estudios que también refieren empeoramiento se encuentran aquellos que más años de seguimiento han realizado a las muestras, 12 y 19 años, respectivamente^{27,39}.

La evolución de los déficit cognitivos en estudios de pacientes geriátricos

El interés sobre este tipo de población ha aumentado dado que la cronicidad, gravedad y edad avanzada de esta población debería evidenciar la existencia de procesos neurodegenerativos y apoyar así la hipótesis de un declive progresivo en la enfermedad. Tal y como recoge Barrantes-Vidal⁴⁰, en los estudios prospectivos clinicopatológicos con este tipo de población se ha encontrado que dos terceras partes de los pacientes cumplían criterios diagnósticos de demencia según el DSM-IV. Otros autores sugieren que la severidad del deterioro cognitivo en pacientes mayores con esquizofrenia podría ser, cuanto menos, superior al que presentan los pacientes jóvenes y que el deterioro sería aún más evidente en pacientes institucionalizados, con larga evolución de la enfermedad y pobre pronóstico a largo plazo. En sentido contrario también se han publicado algunos estudios que constatan estabilidad o cambios cognitivos mínimos en muestras de pacientes que han tenido un curso y pronóstico de la enfermedad satisfactorio en términos generales^{38,41,42}. Estos autores, incluso, sugieren que presentar una esquizofrenia podría actuar como factor de riesgo de la probabilidad de desarrollar una demencia. Aunque algunos estudios epidemiológicos de factores predictores de las demencias no han encontrado una relación evidente⁴³ (estudio Eurodem), otros autores insisten en que la presencia de alteraciones de cualquier naturaleza en el sistema nervioso central podría influir aumentando la vulnerabilidad a desarrollar otras enfermedades como la demencia^{44,45}. Una de las dificultades cuando se evalúan pacientes geriátricos con esquizofrenia reside en encontrar muestras cuya puntuación en la valoración inicial no difiera significativamente de la que presentan los sujetos normales u otros grupos con los que se comparan⁴⁶. Este hecho sugiere que de no seleccionar intencionadamente las muestras en el momento de iniciar el estudio para que resulten comparables los pacientes presentarán desde el inicio un rendimiento significativamente inferior al de los grupos de referencia.

Harvey et al.⁴ realizaron un seguimiento inicial de 1 año en una muestra 336 pacientes geriátricos con esquizofrenia hospitalizados. Aproximadamente el 30% de la muestra presentó un nivel de deterioro inicial moderado o severo en la evaluación basal tras 2 años desde el inicio del estudio.

Los autores encontraron también una mayor limitación funcional. Por el contrario, autores como Jeste⁴³ concluyeron que los pacientes con esquizofrenia en fases tardías de la evolución de la enfermedad no presentan un deterioro mayor que las muestras con inicio de la patología en fases más tempranas, apuntando a la estabilidad de los síntomas. Ninguna investigación en muestras geriátricas encuentra mejoría en el seguimiento excepto Gouzoulis et al.⁴⁸, quienes realizaron la primera evaluación de los sujetos durante la fase psicótica de los pacientes, previa al control farmacológico.

De nuevo los estudios que han realizado períodos de seguimiento más largos sugieren que el deterioro cognitivo en los pacientes geriátricos con esquizofrenia es superior al que presenta la población normal de la misma edad (Waddington et al., 1996; Friedman et al., 2001). El estudio longitudinal más reciente en pacientes geriátricos es el publicado por Brodaty et al. (2003) en pacientes con brote tardío de la enfermedad. Tras el seguimiento de 5 años los autores describen una alta incidencia de demencia entre los pacientes evaluados, sugiriendo no sólo el deterioro generalizado, sino también que la psicosis podría ser una señal prodrómica de la aparición de una demencia en los pacientes. La valoración conjunta de los datos de estudios longitudinales en pacientes geriátricos con esquizofrenia sugiere que los pacientes muestran un deterioro inicial que se sitúa en niveles intermedios entre sujetos normales y pacientes con demencia y que conduce a niveles de dependencia muy elevados en pacientes hospitalizados. Adicionalmente hay indicadores que sugieren que en pacientes con brote tardío la psicosis podría ser anticipatoria de un proceso neurodegenerativo tipo demencia.

DISCUSIÓN

La revisión de los estudios publicados constata la gran disparidad metodológica y de resultados existente, lo que dificulta, si no imposibilita, la comparación directa y la réplica de los hallazgos. Aun así, la interpretación de los mismos se ha enmarcado principalmente en las hipótesis del neurodesarrollo y de la neurodegeneración. Podemos concluir que aquellos estudios longitudinales con muestras de pacientes con PEP y crónicos que han realizado períodos de seguimiento superiores a 1 año sugieren la existencia de un deterioro cognitivo evidente ya en el primer episodio, que probablemente mejora o se mantiene estable al estabilizarse la situación clínica, para empeorar posteriormente con el paso de los años y las recaídas clínicas. Los estudios en PEP más recientes y que han incluido mayor número de medidas neuropsicológicas sugieren la posibilidad de que el deterioro esté presente antes del primer diagnóstico. Existe una mayor coherencia en las conclusiones derivadas de estudios en muestras crónicas donde en algunos casos los autores presentan un grado de deterioro significativo a pesar de emplear para la evaluación pruebas cognitivas menos exigentes. En relación con el período de seguimiento conviene señalar que la mayoría de los estudios longitudinales publicados incluyen períodos medios de reevaluación de entre 1 y

2 años. Pero el potencial efecto de aprendizaje está mejor controlado cuando las valoraciones no se repiten en períodos inferiores al año, cuando se emplean tests que cuentan con formatos diferentes para facilitar el retest o cuando se incluyen muestras de sujetos controles, quienes también presentarán el mismo efecto aprendizaje entre valoraciones. Incluso este último caso presenta limitaciones obvias, ya que presupone que la capacidad de aprendizaje y retención retest de los pacientes es equiparable a la de sujetos normales. Los estudios que incluyen seguimientos a partir de los 2 o 5 años muestran en general la tendencia a la estabilidad o leve deterioro de los síntomas cognitivos. Este posible inicio del declive es más evidente en estudios que superan los 5 años de curso longitudinal.

También sorprende que en los estudios más recientes publicados a partir del año 2000 resulta mucho más difícil encontrar resultados que apunten a la mejoría de la situación cognitiva de los pacientes, independientemente del tipo de muestra. Este hecho parece coincidir en el tiempo con la tendencia a incluir protocolos de valoración neuropsicológica más extensos y exigentes. Las principales limitaciones de estos estudios provienen de características relacionadas con la propia enfermedad, sus características clínicas y el tratamiento farmacológico. El análisis de las muestras reclutadas demuestra que con frecuencia se incluyen en el mismo grupo pacientes hospitalizados con pacientes comunitarios (Harvey, 2001) o que los autores no siempre entienden homogéneamente términos como crónicos (Tuninger et al., 2001).

En el seguimiento de la muestra a largo plazo se produce «muerte muestral» que de nuevo imprime sesgos en las características de la muestra que se mantiene en el estudio. Se ha postulado la idea de que sean pacientes que muestran una mayor adherencia al tratamiento, que necesiten un mayor control por parte del equipo terapéutico y, por tanto, mostraría particularidades a nivel clínico, con un curso evolutivo diferencial no representativo del total del grupo. Rund en su revisión publicada en 1998 señalaba su preocupación a la hora de extraer conclusiones en esta materia debido a dificultades diagnósticas. Señala el autor que las diferencias de criterios entre el DSM-III y el DSM-IV (que afecta a los estudios realizados entre 1968 y 1994) podría limitar de entrada la comparación de los estudios publicados durante ese período. Más importante es el sesgo que subrayan Sharma et al. (2002), derivado de la comparación de muestras que cumplen criterios diagnósticos del DSM-IV para esquizofrenia frente a únicamente criterios CIE-10. A diferencia de la CIE-10, para establecer el diagnóstico el DSM-IV exige un tiempo mínimo de 6 meses de presencia de los síntomas, con afectación de la actividad de la vida diaria.

En los estudios en los que se ha explorado más de un área de funcionamiento se evidencia una tendencia a explorar aquellas capacidades que tradicionalmente se han descrito como deficitarias en la enfermedad, es decir, atención, memoria y funciones ejecutivas. Sin embargo, ello ha dejado una laguna bibliográfica en relación con el rendimiento de

estos pacientes en otras habilidades, como, por ejemplo, rendimiento visuoespacial. La ausencia de referencias a estas habilidades ha conducido, en ocasiones, a asumir que el rendimiento en las mismas era normal en la esquizofrenia. Algunos estudios recientes no longitudinales enfatizan la evidencia de que determinados subgrupos de pacientes presentan un deterioro significativo en capacidades visuoespaciales y visuoespaciales (Leiderman et al., 2004), e incluso sugieren un mayor deterioro de las mismas en el curso de la enfermedad respecto a las ya clásicas de atención y memoria (Schwartz et al., 2003). Por otra parte, la mayoría de los estudios que han incluido en sus evaluaciones cognitivas medidas de velocidad de procesamiento de la información o velocidad psicomotriz demuestran la existencia de deterioro significativo en estas funciones desde el inicio de la enfermedad (Ueland et al., 2004; Kravariti et al., 2003). Otro hallazgo que parece encontrarse de forma repetida, e independientemente de la disparidad metodológica, es la persistencia en el tiempo de un peor rendimiento en memoria verbal, sugiriendo que pudiera tratarse de un déficit selectivo en la enfermedad (Hoff et al., 1999).

Adicionalmente existen estudios donde se han empleado los mismos instrumentos para medir aspectos cognitivos diferentes, y una tendencia a emplear medidas menos exigentes en las muestras de pacientes crónicos y geriátricos. El proyecto Matrics, por iniciativa de la Universidad UCLA (Estados Unidos), es el mayor intento realizado hasta la fecha para superar la disparidad de protocolos neuropsicológicos, la falta de consenso sobre qué mide cada prueba y la ausencia de instrumentos con formatos similares para el retest.

AGRADECIMIENTOS

A Astra Zeneca por apoyar la investigación en esquizofrenia que ha permitido la elaboración de esta publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. The Maudsley Early-Onset Schizophrenia Study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 65:95-103.
2. Schwartz BL, Howard DV, Howard JH Jr, Hovaguimian A, Deutsch SI. Implicit learning of visuospatial sequences in schizophrenia. *Neuropsychology* 2003;17:517-33.
3. Bokot CE, Goldberg TE. Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2003;64:73-8.
4. Harvey PD, Lombardi J, Kincaid MM, Parrella M, White L, Powchik P, et al. Cognitive functioning in chronically hospitalized schizophrenic patients: age-related changes and age disorientation as a predictor of impairment. *Schizophr Res* 1995;17:15-24.
5. Rund BR, Landro NI. Memory in schizophrenia and affective disorders. *Scand J Psychol* 1995;36:37-46.
6. Harvey PD, Moriarty PJ, Bowie C, Friedman JI, Parrella M, White L, et al. Cortical and subcortical cognitive deficits in schizophre-

- nia: convergence of classifications based on language and memory skill areas. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24:55-66.
7. Good KP, Rabinowitz J, Whitehorn D, Harvey PD, DeSmedt G, Kopala LC. The relationship of neuropsychological test performance with the PANSS in antipsychotic naïve, first-episode psychosis patients. *Schizophr Res* 2004;68:11-9.
 8. Sharma T, Hughes C, Soni W, Kumari V. Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;169:398-403.
 9. Harvey PD. Cognitive impairment in elderly patients with schizophrenia: age related changes. *Internat J Geriatric Psychiatry* 2001;16:S78-S85.
 10. Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D. Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:399-406.
 11. Silverstein ML, Mavrolefteros G, Turnbull A. Premorbid factors in relation to motor, memory, and executive functions deficits in adult schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;61:271-80.
 12. Elliot R, Sahakian BJ. The neuropsychology of schizophrenia: relations with clinical and neurobiological dimensions. *Psychol Med* 1995;25:581-94.
 13. Bombín I. Análisis de la evolución de los déficit cognitivos en la esquizofrenia: un estudio neuropsicológico transversal. Tesis doctoral presentada en la Universidad de Deusto. Bilbao, 2004.
 14. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, et al. Developmental processes in schizophrenia disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull* 1992;18:387-426.
 15. Strauss ME. The differential and experimental paradigms in the study of cognition in schizophrenia. *J Psych Res* 1978;14:316-20.
 16. Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA, Kuck J, Zisook S, Braff D, et al. Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:469-76.
 17. Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 1998;24:425-35.
 18. Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1336-41.
 19. Hudges C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B, Drozd S, et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;59:137-46.
 20. Sweeney JA, Haas GL, Keilp JG, Long M. Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: one-year follow-up study. *Psychiatric Res* 1991;38:63-76.
 21. Hoff AL, Riordan H, O'Donnell D, Stritzke P, Neale C, Boccio A, et al. Anomalous lateral sulcus asymmetry and cognitive function in first episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:257-72.
 22. Hoff AL, Sakuma M, Razi K, Heydebrand G, Csernansky JG, DeLisi LE. Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:1824-8.
 23. Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:826-33.
 24. Hofer H, Merlo MCG. Neuropsychological performance in first episode patients: evidence for normalisation of cognitive functioning. *Schizophr Res* 2000;41:269.
 25. Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Kaplan Z, Knobler H, et al. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res* 2003;65:87-94.
 26. Andreasen N. Course of cognitive symptoms in schizophrenia: its relation to neuroanatomy and negative symptoms. Conferencia pronunciada en las Jornadas de Neuroimagen en Psiquiatría. Madrid, 2004.
 27. Stirling J, White C, Lewis S, Hopkins R, Tantam D, Huddy A, et al. Neurocognitive function and outcome in first episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res* 2003;65:75-86.
 28. Nopoulos P, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Andreasen N. Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1994;14:29-37.
 29. 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;155:1196-201.
 30. Townsend LA, Ross MGN, Malla AK, Rychlo AD, Ahmed RR. Changes in cognitive functioning following comprehensive treatment for first episode patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatric Res* 2002;113:69-81.
 31. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 199;156:1342-8.
 32. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*, 3.^a ed. New York: Oxford University Press, 1986.
 33. Galderisi S, Maj M, Mucci A, Cassano GB, Invernizzi G, Rossi A, et al. Historical, psychopathological, neurological, and neuropsychological aspects of deficit schizophrenia: a multicenter study. *Am J Psychiatry* 2002;159:983-90.
 34. Saykin AJ, Shatashil DL, Gur RE, Kester B, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological findings in neuroleptic naïve patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:124-31.
 35. Nuechterlein KH. Converging evidence for vigilance deficit as a vulnerability indicator for schizophrenic disorders. En: Alpert M, editor. *Changes and Constancies*. New York: Guilford Press, 1985; p. 175-98.
 36. Moritz S, Krausz M, Gottwalz E, Lambert M, Perro C, Ganzer S, et al. Cognitive dysfunction at baseline predicts symptomatic 1 year outcome in first-episode schizophrenia. *Psychopathology* 2000; 33:48-51.
 37. Tuninger E, Levander S. Neuropsychological impairments in patients treated with depot neuroleptics: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(Suppl. 408):75-80.
 38. Heaton R. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 2001;58:24-32.
 39. Russell AJ, Munro JC, Jones PB, Hemsley DR, Phil M, Murray RM. Schizophrenia and the Myth of intellectual decline. *Am J Psych* 1997;154:635-9.
 40. Barrantes-Vidal N. Neuropsicología y teoría del neurodesarrollo de la esquizofrenia. En: Obiols JE, editor. *Neurodesarrollo y esquizofrenia: aproximaciones actuales*. Barcelona: Ars Médica, 2001.

41. Davidson M, Harvey P, Welsh KA, Powchik P, Putnam KM, Mohs RC. Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996;153:1274-9.
42. Brodaty H, Sachdev P, Koschera A, Monk D, Cullen B. Long-term outcome of late-onset schizophrenia: 5-year follow up study. *Br J Psychiatry* 2003;183:213-9.
43. Jeste DV, Harris MJ, Krull A, Kuck J, McAdams LA, Heaton R. Related Articles, Links Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:722-30.
44. Jellinger KA. Dementia as a complication of schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:707-8.
45. Bush A, Beail N. Risk factors for dementia in people with Down syndrome: issues in assessment and diagnosis. *Am J Ment Retard* 2004;109:83-97.
46. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS. Is it possible to be schizophrenic and neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 1997; 11:437-47.
47. Harvey PD, Parrella M, White L, Mohs RC, Davidson M, Davis KL. Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;35:77-84.
48. Gouzoulis-Mayfrank E, Voss T, Mörtz D, Thelen B, Spitzer M, Meincke U. Semantic hyperpriming in thought disordered patients with schizophrenia: state or trait?- a longitudinal investigation. *Schizophr Res* 2003;65:65-73.