



Hermanas
Hospitalarias

Informaciones **Psiquiátricas**

Nº. **236**

2.º Trimestre

2019

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LOS CENTROS DE LA CONGREGACIÓN DE HERMANAS
HOSPITALARIAS DEL SAGRADO CORAZÓN DE JESÚS

Fundada en 1955 por el **Dr. D. Parellada**

DIRECTOR

Dr. Pedro Roy Millán

JEFE DE REDACCIÓN

Sr. J.L. Arroyo Cifuentes

CONSEJO DE DIRECCIÓN

Sor Elisa Sánchez Santamaría

Dr. J.A. Larraz Romeo

Dr. M. Martín Carrasco

Dr. J.I. Quemada Ubis

Dr. F. del Olmo Romero-Nieva

Dr. C. Franquelo Cruz

Dr. E. Rojo Rodes

CONSEJO DE REDACCIÓN

Dr. J. Orrit Clotet

Dra. M. Centeno Casanovas

Sr. J. Tristany Claret

Dr. E. Díaz-Albo Hermida

Dr. S. Sarró Maluquer

Dr. C. Martín Lorenzo

Dr. J. Gómez de Tojeiro Roce

ASESORES CIENTÍFICOS

Prof. Dr. E. Álvarez Martínez

Prof. Dr. C. Arango López

Prof. Dr. J.L. Ayuso Mateo

Prof. Dr. A. Bulbena Vilarrasa

Prof. Dr. J.L. Carrasco Parera

Prof. Dr. M. Casas Brugué

Prof^a. Dra. M^a Paz García Portilla

Prof. Dr. J.L. González Rivera

Prof. Dr. M. Gutiérrez Fraile

Prof. Dr. P. McKenna

Dr. I. Madariaga Zamalloa

Dr. M. Martínez Rodríguez

Prof. Dr. L. Ortega Monasterio

Dra. E. Pomarol-Clotet

Prof. Dr. J. Sáiz Ruiz

Prof. Dr. L. Salvador Carulla

Dr. Manuel Sánchez Pérez

Dr. J. Tizón García

Prof. Dr. M. Valdés Miyar

Prof. Dr. E. Vieta Pascual

SEDE PROVINCIAL BARCELONA

Av. Jordà, 8

08035-Barcelona

Tel.: 93.418.69.33

e-mail: informacionespsiquiatricas@hospitalarias.es

www.informacionespsiquiatricas.com

www.hospitalarias.es

Las referencias de esta revista se publican periódicamente en: IME/Índice Médico Español; PSICODOC/Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid; CINDOC (ISOC) (CSIC) (IBECS)/ Consejo Superior de Investigaciones Científicas; Psiquiatria.com.

Depósito Legal. B. 675-1958 / ISSN 2385 – 7463

Normas para la presentación y publicación de trabajos

Las siguientes normas de publicación se adaptan a los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas, establecidos por el estilo Vancouver: <http://www.ICMJE.org>

Informaciones Psiquiátricas aceptará para su publicación, previo informe favorable del Consejo de Redacción, aquellos trabajos que versen sobre temas de Salud Mental, Psiquiatría, Psicología o Medicina Psicosomática, y que se ajusten a las siguientes normas:

1. Los tipos de trabajos que podrán ser aceptados en la Revista son los siguientes: Originales, Revisiones, Comunicaciones Breves y Notas Clínicas. A juicio del Comité de Redacción podrán aceptarse aportaciones sobre temas de actualidad, cartas al director, crítica de libros...
2. Los trabajos serán inéditos y no deberán estar pendientes de valoración o publicación en otra revista.
3. Los trabajos pueden remitirse a la Secretaría de INFORMACIONES PSIQUIÁTRICAS, a través del correo electrónico informacionespsiquiatricas@hospitalarias.es o mediante acceso directo en www.informacionespsiquiatricas.com
4. Los trabajos deberán presentarse escritos a doble espacio. Todas las páginas deben estar numeradas de forma consecutiva, empezando por la portada.
5. En la portada deberán constar, exclusivamente, los siguientes datos:
 - Título del artículo.
 - Los nombres de los autores y sus afiliaciones institucionales.
 - El nombre del/de los departamento(s) e instituciones a los que debe atribuirse el trabajo.
 - Descargos de responsabilidad, si los hay.
 - Información para contactar con el autor (Nombre, dirección postal, número de teléfono y dirección electrónica).
6. En la segunda página figurará, nuevamente, el título del trabajo, un resumen del mismo y se deberán añadir de 3 a 6 palabras clave para la elaboración del índice de la revista, todo ello en español e inglés.
7. La estructura del texto se acomodará a la sección donde deberá figurar el trabajo en caso de su publicación. El texto de los artículos originales de investigación deberá estar dividido en los siguientes apartados y por el orden que se citan:
 - Introducción.
 - Métodos.
 - Resultados.
 - Discusión.
8. Los trabajos deberán ir acompañados de la correspondiente bibliografía, que se presentará en hoja u hojas aparte. Las referencias bibliográficas se citarán numéricamente en el texto y atenderán a las siguientes normas:
 - a) Se dispondrán las citas bibliográficas según orden de aparición en el trabajo, con numeración correlati-

va, y en el interior del texto constará siempre dicha numeración.

b) Las citas de artículos de revistas se efectuarán de la siguiente manera:

- Apellidos e inicial de los nombres de todos los autores en mayúsculas.
- Título del trabajo en su lengua original.
- Abreviatura de la revista, de acuerdo con la norma internacional.
- Año, número de volumen: página inicial-página final. Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C, Dewey DA, Sheves P, Cavicchia S, et al. Antidepressants in "depressed" schizophrenic inpatients. A controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 1989;46(10):922-8.

c) Las citas de libros comprenderán por el siguiente orden:

- Apellidos e inicial de los nombres de los autores en mayúsculas.
- En: Título original del libro.
- Apellidos e inicial de los (ed).
- Ciudad, Editorial, Año: página inicial-página final. Thomas P, Vallejo J. Trastornos afectivos y bulimia nerviosa. En: Trastornos de la alimentación: anorexia nerviosa, bulimia y obesidad. Turón J (ed). Barcelona, Masson; 1997: 164-177.

d) Las citas de páginas web comprenderán por el siguiente orden:

- Apellidos e inicial de los nombres de todos los autores en mayúsculas.
- Título del trabajo en su lengua original.
- Tipo de soporte entre claudators.
- Año y ciudad de publicación (si consta), fecha de edición y/o consulta (recomendado).
- URL

Simon G, Roy-Byrne P, Solomon D. (2018). Bipolar depression in adults: Choosing initial treatment. [en línea]. Washington. [Consultado el 1 de febrero de 2018]. <http://www.uptodate.com/home>

9. La iconografía que acompañe al texto (tablas, dibujos, gráficos...) deberá tener la suficiente calidad para su reproducción, estar enumerado correlativamente y se adjuntará al final del mismo.
10. La Redacción de INFORMACIONES PSIQUIÁTRICAS comunicará la recepción de los trabajos y, en su caso, la aceptación de los mismos y fecha de su publicación. El Consejo de Redacción podrá rechazar los trabajos cuya publicación no estime oportuna, comunicándolo, en este caso, al autor principal. Los trabajos publicados quedarán en propiedad de la Revista.

- 9 **¿CÓMO SE EVALÚA LA COGNICIÓN SOCIAL EN ESQUIZOFRENIA EN ESPAÑA?**
David Gil-Sanz / Rosario Bengochea-Seco / Marta Arrieta-Rodríguez / Iciar Santacoloma-Cabero / Eduardo González-Fraile
- 29 **HIPERPROLACTINEMIA INDUCIDA POR PSICOFÁRMACOS EN PERSONAS CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL INGRESADAS EN UN CENTRO RESIDENCIAL**
E. González-Pablos / J.A. López-Villalobos / J.M. Valles-de la Calle / P. Paulino-Matos / F.J. García-Sánchez / N. Miguel de Diego / I. Esquer-Terrazas / C. Martín-Lorenzo
- 49 **PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DE EDAD AVANZADA. DETERIORO COGNITIVO Y FACTORES RELACIONADOS**
Emilio González-Pablos / Rosa Sanguino-Andrés / José A López-Villalobos / Federico Iglesias-Santa Polonia / Guillermo Hoyos-Villagrà / Clara González-Sanguino / Carlos Martín-Lorenzo
- 69 **TRASTORNO NEUROCOGNITIVO INDUCIDO POR CONSUMO DE ALCOHOL**
Celia Mareca Viladrich
- 88 **CAMBIOS CEREBRALES FUNCIONALES A NIVEL LONGITUDINAL, ENTRE LA MANÍA Y LA EUTIMIA EN EL TRASTORNO BIPOLAR**
FIDMAG informa

¿CÓMO SE EVALÚA LA COGNICIÓN SOCIAL EN ESQUIZOFRENIA EN ESPAÑA?

David Gil-Sanz

Centro Hospitalario Padre Menni. Avenida Cantabria 52, 39012, Santander.
Universidad Europea del Atlántico. Calle Isabel Torres 21, 39011, Santander.
dgil.cantabria@hospitalarias.es

Rosario Bengoechea-Seco

Centro Hospitalario Padre Menni. Avenida Cantabria 52, 39012, Santander.
rbengoechea.cantabria@hospitalarias.es

Marta Arrieta-Rodríguez

Centro Hospitalario Padre Menni. Avenida Cantabria 52, 39012, Santander.
marrieta@mennisant.com

Iciar Santacoloma-Cabero

Centro Hospitalario Padre Menni. Avenida Cantabria 52, 39012, Santander.
psico1@mennisant.com

Eduardo González-Fraile

Universidad Internacional de La Rioja. Avenida de la Paz 137, 26006, Logroño.
eduardo.gonzalez@unir.net

Resumen

La cognición social es una de las áreas más estudiadas en esquizofrenia en los últimos años. Sin embargo, un problema que afecta a buena parte de los estudios realizados es que han utilizado pruebas sin validar para evaluar los diferentes dominios que la componen. El presente estudio tiene el objetivo de llevar a cabo una revisión sistemática para conocer cuáles son las pruebas más utilizadas en España para evaluar los dominios de la cognición social, ver si están validadas en español y si hay información sobre sus propiedades

psicométricas. Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos PubMed, SCOPUS y PsycInfo con los términos “Social cognition AND (Schizo* OR Psychos*) AND Spain”. Se identificaron un total de 62 estudios en los que se utilizaron hasta 34 pruebas diferentes. De éstas, sólo 12 están validadas en español. Una conclusión que se desprende de estos datos es la necesidad de utilizar pruebas adaptadas al español en los estudios que se lleven a cabo en nuestro medio.

Palabras clave: cognición social; evaluación; validación; propiedades psicométricas.

Abstract

HOW IS ASSESSED SOCIAL COGNITION IN SCHIZOPHRENIA IN SPAIN?

Social cognition is one of the most researched topics in schizophrenia in recent years. However, a problem that affects a good part of the studies carried out is that they have used unvalidated tests to evaluate the different domains that compose it. The present study aims to carry out a systematic review to know which tests are most used in Spain to assess the domains of social cognition, see if they are validated in Spanish and if there is information about their psychometric properties. A search was carried out in the PubMed, SCOPUS and PsycInfo databases with the terms "Social cognition AND (Schizo * OR Psychos *) AND Spain". A total of 62 studies were identified in which up to 34 different tests were used. Of these, only 12 are validated in Spanish. A conclusion that emerges from these data is the need to use tests adapted to Spanish in the studies that are carried out in our environment.

Key Words: social cognition; evaluation; validation; psychometric properties.

Introducción

En las dos últimas décadas la cognición social ha sido una de las áreas más estudiadas en esquizofrenia. Los avances científicos en este campo han permitido concluir que el déficit en cognición social es un rasgo estable en esquizofrenia, presente en todas las fases de la enfermedad y posible marcador de riesgo para la transición a psicosis (1-3). Dada su relevancia y su estrecha relación con el funcionamiento psicosocial de los pacientes, incluso en mayor medida que la sintomatología o los déficit cognitivos básicos (4,5), la cognición social se ha posicionado como un objetivo más de intervención en esquizofrenia (6), por lo que se han desarrollado diferentes programas de entrenamiento. Algunos ejemplos son: Social Cognition and Interaction Training (7), adaptado a nuestro medio por Lahera et al (8), Social Cognitive Skills Training (9), Integrated Neurocognitive Therapy (10), e-motional Training (11) o Programa de Entrenamiento en Cognición Social (12). Si bien estos programas se han mostrado eficaces para la mejora de la cognición social, son necesarios más estudios sobre su efectividad, en especial sobre el mantenimiento a medio-largo plazo de los beneficios logrados.

El estudio de la cognición social en esquizofrenia también presenta algunos problemas. Uno de ellos, quizás el más grave, hace referencia al uso de pruebas sin validar para evaluar los diferentes dominios de la cognición social (13). Con la intención de abordar este problema, el equipo de Pinkham desarrolló el estudio Social Cognition Psychometric Evaluation (SCOPE; 14-16). Este estudio tenía un doble objetivo: obtener una definición consensuada sobre los dominios que integran la cognición social en esquizofrenia, y revisar y valorar las propiedades psico-

métricas de las pruebas más utilizadas para evaluarlos. En cuanto al primero, se obtuvo un acuerdo sobre la existencia de cuatro dominios: procesamiento emocional (incluyendo reconocimiento y manejo de emociones), teoría de la mente, estilo atribucional y percepción social (14). En cuanto al segundo, el primer dato que destacan los autores del estudio es que en la revisión de las pruebas utilizadas encontraron un total de 108 pruebas diferentes, de las que seleccionaron 21. De estas 21 pruebas analizaron las siguientes características: fiabilidad (test-retest, inter-jueces y consistencia interna), distribución de las puntuaciones (valoración de los efectos suelo y techo), utilidad como medida repetida, validez convergente y discriminante, validez de criterio, facilidad de administración y tolerancia. Teniendo en cuenta estos criterios, el equipo de Pinkham propuso el uso de 11 pruebas (ver Tabla 1), si bien concluyeron que en general las pruebas valoradas presentaban pobres resultados en fiabilidad (15,16).

En España no hay un acuerdo ni un criterio claro respecto a qué pruebas son las más adecuadas para valorar la cognición social en esquizofrenia. En línea con el estudio SCOPE, el objetivo principal del presente estudio consistió en realizar una revisión sistemática para conocer cuáles son las pruebas más utilizadas en España para evaluar los cuatro dominios de la cognición social identificados en el estudio SCOPE, su validación a nuestro medio y sus propiedades psicométricas.

Métodos

En primer lugar se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos PubMed, SCOPUS y PsycInfo con los términos “Social cognition AND (Schizo* OR Psychos*) AND Spain”,

a fecha de 30 de noviembre de 2018. Los resultados obtenidos fueron: 161 registros en PubMed, 342 en SCOPUS y 200 en PsycInfo. En segundo lugar, se procedió a hacer un análisis más detallado de cada resultado para ver si cumplía los criterios establecidos: 1) valorar alguno de los cuatro dominios referidos anteriormente, 2) incluir una muestra de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, 3) ser un estudio realizado en España y 4) ser un estudio original, es decir, se excluyeron las revisiones sistemáticas y los meta-análisis. Dos evaluadores revisaron de manera independiente los 703 artículos encontrados para seleccionar aquellos que cumplieran los criterios referidos, así como para eliminar los artículos duplicados. De esta manera, se seleccionaron un total de 62 estudios.

Resultados

Dominios valorados

En consonancia con la literatura internacional, los dominios más estudiados son el procesamiento emocional (33 estudios) y la teoría de la mente (30 artículos). Dentro del primero, el reconocimiento de emociones fue el tema más valorado (27 artículos). Nueve estudios valoraban el estilo o sesgo atribucional y seis el dominio de percepción social. Por último, mencionar que también en nueve estudios se hacía referencia al constructo general de cognición social sin especificar ningún dominio en concreto.

Pruebas utilizadas

En los 62 artículos revisados se han utilizado un total de 34 pruebas diferentes: 11 para valorar el procesamiento emocional, 16

para la teoría de la mente, 3 para el estilo atribucional, y 2 tanto para la percepción social como para el constructo de cognición social. En la tabla 2 se presenta un listado de todas las pruebas, así como los estudios en los que se han empleado.

Procesamiento emocional

Recordemos que de los 33 artículos que incluyen en su valoración el procesamiento emocional, 27 se centran en el reconocimiento de emociones, que se evalúa mediante 11 pruebas distintas. Las más utilizadas son:

- Pictures Of Facial Affect (POFA; 17): se trata de un conjunto de 60 fotografías en blanco y negro de 10 actores (6 hombres y 4 mujeres) que valoran las seis emociones básicas (alegría, tristeza, enfado, sorpresa, asco y miedo). La prueba ofrece una puntuación total y una puntuación para cada emoción por separado. La puntuación total ha mostrado una consistencia interna de 0.810 con población anglosajona. La prueba no cuenta con validación con muestra española.
- Test de Inteligencia Emocional Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT; 18): esta prueba está compuesta por cuatro módulos: percepción emocional, facilitación emocional, comprensión emocional y manejo emocional. En el módulo de percepción emocional se pide a los sujetos que identifiquen las emociones en fotografías de caras de personas (subtest de Caras), así como los sentimientos sugeridos por diseños artísticos y paisajes (subtest de Imágenes). En el subtest de Caras se presenta una imagen que expresa una emoción básica y los sujetos deben valorar en una escala de 5 puntos con qué intensidad representa esa imagen la emoción correspondiente. Esta

prueba está validada en español con población general por Extremera y Fernández-Berrocal (19), quienes obtuvieron una fiabilidad total de 0.95. Los análisis factoriales de la versión española replicaron la estructura original del instrumento, compuesto por una puntuación total, dos áreas, cuatro habilidades básicas y ocho subtarefas.

- NimStim Set of Facial Expressions (20): se trata de un conjunto de 672 imágenes de 43 actores (18 mujeres y 25 hombres), que expresan las 6 emociones básicas más la emoción de calma. También cuenta con fotografías con expresión neutra. Todas las imágenes cuentan con un grado de acuerdo superior al 79%, un índice medio de Kappa de 0.79 y una validez media de 0.84. En uno de los estudios llevados a cabo en España se utilizaron fotografías con un grado de acuerdo mínimo del 75% en población española (21).

El resto de pruebas encontradas se han utilizado en dos o menos estudios. Merecen una especial reseña las imágenes neutras de la colección Karolinska Directed Emotional Faces (22), utilizadas en el estudio de Romero-Ferreiro et al (23) y validadas por Aguado et al (24). Por último, mencionar la Prueba de Evaluación del Reconocimiento de Emociones (PERE; 25), que recientemente también ha sido validada en población española, con buenos datos sobre fiabilidad inter-jueces y fiabilidad test-retest. Se trata de una prueba formada por 56 fotografías, 8 por cada emoción básica más 8 neutras, con un grado de acuerdo superior al 89%. Esta prueba está disponible de manera gratuita en <http://www.proyectoscores.es/pere.php>

En cuanto al manejo de emociones, la única prueba utilizada es el módulo de manejo emocional del Test de Inteligencia Emocional Mayer-Salovey-Caruso. Este módulo está

compuesto por dos subtests que valoran cómo manejan los sujetos las emociones de otras personas (subtest de Manejo social) y cómo regularían sus propias emociones (Subtest de Manejo emocional). En el subtest de Manejo social los sujetos leen una historia corta sobre otra persona, y deben valorar cómo de efectivas serían 4 opciones diferentes para manejar la emoción que aparece en la historia. Cada opción debe calificarse desde “muy ineficaz” hasta “muy eficaz”.

Teoría de la Mente

De las 16 pruebas encontradas para valorar teoría de la mente las más utilizadas son:

- Test de las insinuaciones: adaptación al español del Hinting Task (26), prueba que incluye 10 historias breves desarrollada de manera específica para valorar la teoría de la mente en esquizofrenia. En todas las historias aparecen dos personajes y, al final de cada una, uno de los personajes deja caer una indirecta bastante clara. Al sujeto se le pregunta qué ha querido decir realmente el personaje de la historia con el comentario que ha hecho. Cada historia se puede puntuar con 2, 1 o 0, por lo que la puntuación total de la prueba va de 0 a 20. En la validación en español (27) se observó que una versión reducida compuesta por 5 historias tenía mejores propiedades psicométricas, tanto en sujetos control como en pacientes con esquizofrenia, presentando una consistencia interna (alfa de Cronbach) de 0.73 y 0.78 respectivamente.
- Test de los ojos (Eyes Test; 28): se considera una prueba para evaluar la teoría de la mente afectiva, diseñada originalmente para ser utilizada en autismo o Asperger. Consiste en 36 fotografías de ojos masculinos y femeninos con 4 respuestas de

opción múltiple, incluidos pensamientos y sentimientos. Se pide a los sujetos que infieran los estados mentales a través de la mirada. La prueba ofrece una puntuación global (de 0 a 36), que ha mostrado una consistencia interna de 0.704. Esta prueba está validada en español con población general (29), obteniéndose una fiabilidad test-retest de 0.63 valorada en un intervalo de un año.

- Historias extrañas de Happé (30): se trata de un conjunto de 16 historias cortas, 8 historias control y 8 historias sobre teoría de la mente. Las historias sobre teoría de la mente valoran la comprensión del doble engaño, los errores de interpretación, el uso de la persuasión y las mentiras piadosas. Cada historia finaliza con una pregunta, que requiere una inferencia sobre los pensamientos, sentimientos o intenciones del personaje de la historia. Existe una adaptación al español de Pousa, si bien no cuenta con una validación (31).
- Test de las meteduras de pata (Faux-Pas Test; 32): la prueba original valora la teoría de la mente cognitiva y afectiva mediante 20 historias, 10 con meteduras de pata y 10 historias control. En cada historia se presenta una metedura de pata (faux-pas), entendiéndose por tal un comentario o acto que ofende sin querer a otra persona. Después de cada historia, al sujeto se le plantean seis preguntas, incluyendo dos preguntas control para ver si ha comprendido correctamente el contenido de la historia. En la adaptación al español (33) se desarrolló a su vez una versión abreviada de la prueba, compuesta por 5 historias con metedura de pata y 5 historias control. Se obtuvieron buenos valores de fiabilidad y de consistencia interna, tanto con sujetos control como en pacientes.

- Historias de falsa creencia de primer y de segundo orden: se han utilizado sobre todo las historias de Sally y Anne (34) (de primer orden) y The Ice-Cream Van (35) (de segundo orden). En la Tabla 2 se recogen todas las referencias sobre pruebas de este tipo que se han empleado en los diferentes estudios. Estas historias no están validadas en español.
- Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ; 38): la prueba consta de 15 situaciones que el sujeto tiene que imaginar que le suceden a él. En cada situación se plantean 5 preguntas, mediante las que se valora el sesgo de hostilidad y la tendencia a responder agresivamente ante las situaciones, así como el grado de culpa, intencionalidad y enfado que le produce cada situación.

Como en el caso del reconocimiento de emociones hay otras pruebas menos utilizadas que también están validadas en español, como el Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC; 36). Se trata de una película de unos 15 minutos de duración, en la que cuatro personajes quedan para cenar. Durante la visualización de la película, los sujetos deben responder a 46 preguntas con cuatro opciones de respuestas sobre las emociones, los pensamientos y las intenciones de los personajes. También se incluyen 6 preguntas control sin contenido de cognición social para controlar variables como la memoria o la comprensión de las escenas. La prueba integra información visual, auditiva y verbal, y ofrece tres tipos de información: sobre-mentalización, infra-mentalización y ausencia de capacidades de mentalización. La MASC está validada en español por Lahera et al (37) en sujetos control y sujetos con síndrome de Asperger. La adaptación al español mostró buenos datos de consistencia interna (alfa de Cronbach = 0.86) y de fiabilidad test-retest, si bien ésta se valoró sólo con 5 sujetos de cada grupo.

Estilo atribucional

Para valorar este dominio se han utilizado tres pruebas distintas. Las más utilizadas son el Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire y el Internal, Personal and Situational Attributions Questionnaire, ninguna de los cuales está validada en español:

- Internal, Personal and Situational Attributions Questionnaire (IPSAQ; 39): en este caso se presentan 32 situaciones positivas y negativas y se pide al sujeto que busque una explicación causal para cada una de ellas, pidiéndole además que categorice esa causa como interna, personal o situacional. Esta prueba valora dos sesgos cognitivos: un sesgo externalizante (culpar a sí mismo menos para eventos negativos que para eventos positivos) y un sesgo personalizante (tendencia a usar atribuciones externas personales en lugar de situacionales para eventos negativos).
- Cuestionario de estilo atribucional (ASQ; 40): se presentan 12 situaciones, 6 positivas y 6 negativas, y se pide a los sujetos que indiquen cuál puede ser la causa principal que explique esa situación. A continuación deben señalar mediante tres escalas diferentes de tipo Likert de 7 puntos, el grado en que creen que esa causa es interna, estable y global. La prueba ofrece 8 puntuaciones distintas. Esta prueba ha sido adaptada al español con datos adecuados de fiabilidad y validez (41).

Percepción social

Las dos únicas pruebas utilizadas para valorar la percepción social han sido:

- Situational Feature Recognition Test-2 (SFRT-2; 42): se presentan 9 situacio-

nes familiares y no familiares, junto con un listado de 14 acciones y 14 objetivos para cada situación, seis de los cuales se relacionan con la situación y 8 que no. Se pide a los sujetos que indiquen las acciones y los objetivos que crean que tienen relación o son relevantes para cada situación. Recientemente se ha llevado a cabo una adaptación y validación en español con población control y pacientes con esquizofrenia, con buenos resultados de consistencia interna de (0.66 y 0.90 respectivamente) y de validez (43). En esta adaptación la lista de 14 acciones y objetivos se ha reducido a 12.

- Escala de Percepción Social (44): la escala está compuesta por cuatro fotografías seleccionadas del conjunto de imágenes del programa de percepción social de la Terapia Psicológica Integrada (IPT; 45). Dos fotografías tienen una alta complejidad cognitiva y dos un alto contenido emocional. En cada fotografía los sujetos deben identificar los estímulos principales que aparecen (¿qué detalles o estímulos puedes ver en esta fotografía?), interpretar la situación (¿qué está sucediendo en la fotografía?) y asignarle un título (¿qué título podría resumir los aspectos más relevantes de la fotografía?). No hay datos respecto a las propiedades psicométricas de esta prueba.

Cognición social

Por último, comentar las dos pruebas que se han utilizado para evaluar el constructo de cognición social de manera conjunta, y no tanto cada dominio por separado:

- Escala GEOPTE (46): prueba diseñada originalmente en español para su uso en esquizofrenia. Consta de 15 ítems formulados como preguntas cortas a las que se res-

ponde mediante una escala con 5 opciones de respuesta (1: no, 2: un poco, 3: regular, 4: bastante, 5: mucho). Hay 7 ítems que valoran funciones cognitivas básicas y 8 que se centran en la cognición social. La escala debe ser respondida por el propio paciente y por un informante (cuidador o familiar) de forma independiente, aunque luego se obtiene una única puntuación combinación de ambas respuestas. En cuanto a las propiedades psicométricas, la escala presenta buenos datos de consistencia interna (alfa de Cronbach = 0.86) y de validez de constructo.

- Escala de Cognición Social (47): esta prueba está diseñada de manera similar a la Escala de Percepción Social anteriormente reseñada. En este caso, se han utilizado tres fotografías, combinando como en el caso anterior los criterios de complejidad cognitiva y carga emocional. Después de cada fotografía los sujetos deben responder a 12 ítems. Tres hacen referencia a la identificación de estímulos que aparecen en la escena, dos se centran en la identificación de emociones, uno cataloga la escena en su conjunto como "agradable", "no agradable" o "neutral", y por último, hay seis ítems que valoran las acciones, intenciones o atribuciones en una escala tipo Likert. Esta escala presenta una consistencia interna (alfa de Cronbach) de 0.70.

Discusión

Casi el 60% de los estudios localizados (37 de 62) se han realizado en el periodo entre 2013 y 2018, por lo que la primera conclusión que se puede extraer de la revisión llevada a cabo es que el interés por el estudio de la cognición social en España está aumentando en los últimos años.

La segunda conclusión hace referencia al número de pruebas utilizadas en estos estudios. Si bien en menor medida que en el estudio SCOPE, en la revisión de los instrumentos utilizados en España para evaluar la cognición social también se comprueba que hay una amplia variedad de pruebas. Recordemos que se identificaron hasta 36 pruebas diferentes. De éstas, la mayoría se han utilizado para la valoración de dos dominios específicos: procesamiento emocional (sobre todo reconocimiento facial de las emociones) y teoría de la mente. Menos interés parece haber suscitado el estudio del estilo atribucional (9 estudios lo han valorado) y solo seis estudios incluyeron la percepción social en su protocolo de evaluación. Esta diferencia en el número de estudios que han valorado cada uno de los dominios incluidos en la revisión estaría en consonancia con lo encontrado en la literatura general, en la que el reconocimiento de emociones y la teoría de la mente son también los dos dominios más estudiados en esquizofrenia.

En cuanto al uso de pruebas que estén validadas en español, se puede concluir que la mayoría de las investigaciones realizadas en España se han llevado a cabo con pruebas que no estaban adaptadas a nuestro idioma, sobre todo en el caso del reconocimiento de emociones y el estilo atribucional. En el primero, una de las pruebas más utilizadas (POFA) no cuenta con propiedades psicométricas sobre cada una de las imágenes utilizadas, ni se ha realizado la validación de la prueba en población española. Asimismo, la Tabla 2 permite ver la variedad de pruebas utilizadas, muchas de las cuales no han sido validadas en nuestro contexto. Lo mismo ocurre para el estilo atribucional. Ninguna de las dos pruebas más usadas (AIHQ e IPSAQ) cuenta con versiones validadas en español. Por otra parte, el Cuestionario de

Estilo Atribucional sólo se ha utilizado en dos estudios, a pesar de ser la única prueba que está validada en nuestro idioma. La cuestión mejora si nos fijamos en la evaluación de la teoría de la mente. Para valorar este dominio contamos con versiones en español de las pruebas más utilizadas: Test de las insinuaciones, Test de los ojos y Test de las meteduras de pata. Sin embargo, como ocurre para el reconocimiento de emociones, en la Tabla 2 también podemos ver que se han utilizado numerosas pruebas para valorar la teoría de la mente y, de nuevo, sin que muchas de ellas estén adaptadas y validadas a nuestro idioma. En el caso de la percepción social, de las dos pruebas utilizadas el SFRT-2 está validado en español y la Escala de Percepción Social, a pesar de ser una prueba desarrollada en español, no presenta datos de fiabilidad o de validez.

En función de estos datos, se puede concluir que la evaluación de la cognición social en España (a excepción de la teoría de la mente) se ha llevado a cabo en la mayoría de estudios con pruebas que no están adaptadas al español, ni cuentan por tanto con datos sobre propiedades psicométricas con población española. En consonancia con las conclusiones del estudio SCOPE, podemos afirmar que la variedad de pruebas utilizadas y la falta de estandarización de las mismas puede hacer que se obtengan resultados que se relacionen más con la medida en sí que con datos fiables acerca de la cognición social (14). En consecuencia, una recomendación evidente que surge de la presente revisión es que se utilicen pruebas validadas en español en los estudios que se hagan en nuestro país. Asimismo, en algunas pruebas que ya están validadas sería conveniente obtener datos sobre sus propiedades psicométricas con muestras más amplias. Este es el caso del Test de las meteduras de pata o

del Test de las insinuaciones. También sería recomendable poder validar en español las pruebas de estilo atribucional que más se están utilizando (AIHQ e IPSAQ) y contar con más instrumentos que valoren el dominio de la percepción social. Sin lugar a dudas, esto contribuiría a que fuera un dominio más estudiado en nuestro contexto.

Referencias

1. Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical literature. *Schizophr Bull.* 2013;39(5):979-92.
2. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(10):620-31.
3. Lee TY, Hong SB, Shin NY, Kwon JS. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2015;164(1-3):28-34.
4. Fett AK, Viechtbauer W, Domínguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):573-88.
5. Kalin M, Kaplan S, Gould F, Pinkham AE, Penn DL, Harvey PD. Social cognition, social competence, negative symptoms and social outcomes: Interrelationships in people with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2015;68:254-60.
6. Horan WP, Green MF. Treatment of social cognition in schizophrenia: current status and future directions. *Schizophr Res* 2017 [In press]. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.013>
7. Roberts DL, Penn DL. Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res.* 2009;166(2-3):141-7.
8. Lahera G, Benito A, Montes JM, Fernández-Liria A, Olbert CM, Penn DL. Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;146(1):132-136.
9. Horan WP, Kern RS, Shokat-Fadai K, Sergi MJ, Wynn JK, Green MF. Social cognitive skills training in schizophrenia: an initial efficacy study of stabilized outpatients. *Schizophr Res.* 2009;107(1):47-54.
10. Mueller DR, Roder V. Integrated psychological therapy and integrated neurocognitive therapy (INT). En: Roder V, Medalia A, eds. *Neurocognition and Social Cognition in Schizophrenia Patients. Basic Concepts and Treatment.* Basel, Suiza: Karger; 2010, p. 118-44.
11. Vázquez-Campo M, Maroño Y, Lahera G, Mateos R, García-Caballero A. e-Motional Training®: pilot study on a novel online training program on social cognition for patients with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn.* 2016;4:10-7.
12. Gil-Sanz D, Fernández-Modamio M, Benigochea-Seco R, Arrieta-Rodríguez

- M, Pérez-Fuentes G. Efficacy of the Social Cognition Training Program in a sample of outpatients with schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016;10(3):154-62.
13. Yager JA, Ehmann, TS. Untangling social function and social cognition: a review of concepts and measurement. *Psychiatry*. 2006;69(1):47-68.
 14. Pinkham AE, Penn DL, Green MF, Buck B, Healey K, Harvey PD. The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. *Schizophr Bull*. 2014;40(4):813-23.
 15. Pinkham AE, Penn DL, Green MF, Harvey PD. Social Cognition Psychometric Evaluation: results of the initial psychometric study. *Schizophr Bull*. 2016;42(2):494-504.
 16. Pinkham AE, Harvey PD, Penn DL. Social Cognition Psychometric Evaluation: results of the final validation study. *Schizophr Bull*. 2018;44(4):737-48.
 17. Ekman P, Friesen WC. *Pictures of facial affect*. Palo Alto (CA): Consulting Psychologist Press; 1976.
 18. Mayer JD, Salovey P, Caruso D. *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT)*. Version 2.0. Toronto, Canada: Multi-Health Systems; 2002.
 19. Extremera N, Fernández-Berrocal P, Salovey P. Spanish version of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT). Version 2.0: reliabilities, age and gender differences. *Psicothema*. 2006;18:42-8.
 20. Tottenham N, Tanaka JW, Leon AC, McCarry T, Nurse M, Hare TA, et al. The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Res*. 2009;168(3):242-9.
 21. Romero-Ferreiro MV, Aguado L, Rodríguez-Torresano J, Palomo T, Rodríguez-Jiménez R, Pedreira-Massa JL. Facial affect recognition in early and late-stage schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2016;172(1-3):177-83.
 22. Goeleven E, Raedt RD, Leyman L, Verschuere B. The Karolinska directed emotional faces: a validation study. *Cogn Emot*. 2008;22:1094-118.
 23. Romero-Ferreiro V, Aguado L, Torío I, Sánchez-Morla IM, Caballero-González M, Rodríguez-Jiménez M. Influence of emotional contexts on facial emotion attribution in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;270:554-559.
 24. Aguado L, Román FJ, Fernández-Cahill M, Diéguez-Risco T, Romero-Ferreiro V. Learning about faces: effects of trustworthiness on affective evaluation. *Span J Psychol*. 2011;14:523-34.
 25. Gil-Sanz D, Fernández-Modamio M, Bengochea-Seco R, Arrieta-Rodríguez M, González-Fraile E, Pérez-Fuentes G, et al. PERE: una nueva herramienta para valorar el reconocimiento de las emociones básicas y su aplicación en esquizofrenia. *Rev Psicopatol Psicol Clin*. 2017;22:85-93.
 26. Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social

- inference: investigating theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1995;17(1):5-13.
27. Gil D, Fernández-Modamio M, Bengochea R, Arrieta M. Adaptation of the Hinting Task theory of the mind test to Spanish. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012;5(2):79-88.
 28. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001;42:241-51.
 29. Fernández-Abascal EG, Cabello R, Fernández-Berrocal P, Baron-Cohen S. Test-retest reliability of the 'Reading the Mind in the Eyes' test: a one-year follow-up study. *Mol Autism.* 2013;4:33.
 30. Happé FG. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped and normal children and adults. *J Autism Dev Disord.* 1994;24:129-54.
 31. Pousa E. Measurement of theory of mind in healthy adolescents: translation and cultural adaptation of F. Happé's theory of mind stories. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2002.
 32. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci.* 1998;10:640-56.
 33. Fernández-Modamio M, Arrieta-Rodríguez M, Bengochea-Seco R, Santacoloma-Cabero I, Gómez de Tojeiro-Roce J, García-Polavieja B, et al. Faux-Pas Test: a proposal of a standardized short version. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2018 [In press].
 34. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition.* 1985;21:37-46.
 35. Baron-Cohen S. The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *J Child Psychol Psychiatry.* 1989;30:285-97.
 36. Dziobek I, Fleck S, Kalbe E, Rogers K, Hassenstab J, Brand M, et al. Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *J Autism Dev Disorder.* 2006;36:623-36.
 37. Lahera G, Boada L, Pousa E, Mirapeix I, Morón-Nozaleda G, Marinas L et al. Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation. *J Autism Dev Disord.* 2014;44:1886-96.
 38. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire: a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry.* 2007;12:128-43.
 39. Kinderman P, Bentall RP. A new measure of causal locus: the internal, personal and situational attributions questionnaire. *Personal Individ Differ.* 1996;20:261-4.

40. Peterson C, Semmel A, von Baeyer C, Abramson LY, Metalsky GI, Seligman M. The Attributional Style Questionnaire. *Cognit Ther Res*. 1982;6:287-99.
41. Sanjuán P, Magallares A, González JL, Pérez-García A. Estudio de la validez de la versión española del cuestionario de estilo atribucional ante situaciones negativas. *Rev Psicopatol Psicol Clin*. 2013;18:61-71.
42. Corrigan PW, Silverman R, Stephenson J, Nugent-Hirschbeck J, Buican BJ. Situational familiarity and feature recognition in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1996;22:153-61.
43. Gómez-Gastiasoro A, Peña J, Zubiaurre-Elorza L, Ibarretxe-Bilbao N, Ojeda N. Spanish adaptation and validation of the situational feature recognition test 2 (SFRT-2) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Res*. 2018;270:225-31.
44. García S. Rehabilitación de enfermos mentales crónicos: entrenamiento en percepción social. Valencia: Universidad de Valencia; 2003.
45. Brenner HD, Hodel B, Roder V, Corrigan P. Treatment of cognitive dysfunctions and behavioural deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1992;18:21-6.
46. Sanjuán J, Prieto L, Olivares JM, Ros S, Montejo A, Ferrer F, et al. GEOPTE Scale of social cognition for psychosis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003;31:120-8.
47. Fuentes I, García S, Ruiz JC, Dasi C, Soler JM. La Escala de Cognición Social (ECS): estudio piloto sobre la evaluación de la cognición social en las personas con esquizofrenia. *Rehabilitación Psicosocial*. 2011;8:2-7.
48. Maroño-Souto Y, Vázquez-Campo M, Díaz-Llenderozas F, Rodríguez-Alvarez M, Mateos R, García-Caballero A. Randomized clinical trial with e-MotionalTraining® 1.0 for social cognition rehabilitation in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018;9:40.
49. Navarra-Ventura G, Fernández-Gonzalo S, Turon M, Pousa E, Palao D, Cardoner N, et al. Gender differences in social cognition: a cross-sectional pilot study of recently diagnosed patients with schizophrenia and healthy subjects. *Can J Psychiatry*. 2018;63(8):538-46.
50. Ochoa S, López-Carrilero R, Barrigón ML, Pousa E, Barajas A, Lorente-Rovira E, et al. Randomized control trial to assess the efficacy of metacognitive training compared with a psycho-educational group in people with a recent-onset psychosis. *Psychol Med*. 2017;47(9):1573-84.
51. Marcos-Pablos S, González-Pablos E, Martín-Lorenzo E, Flores LA, Gómez-García-Bermejo J, Zalama E. Virtual avatar for emotion recognition in patients with schizophrenia: a pilot study. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:421.
52. Fernández-Gonzalo S, Turon M, Jordan M, Pousa E, Hernández-Rambla C, García R et al. A new computerized cognitive and social cognition training specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder

- in early stages of illness: a pilot study. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):501-9.
53. Lahera G, Herrera S, Fernández C, Bardón M, de los Angeles V, Fernández-Liria A. Familiarity and face emotion recognition in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2014;55(1):199-205.
54. Bergé D, Carmona S, Salgado P, Rovira M, Bulbena A, Vilarroya A. Limbic activity in antipsychotic naïve first-episode psychotic subjects during facial emotion discrimination. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;264(4):271-83.
54. Pomarol-Clotet E, Hynes F, Ashwin C, Bullmore ET, McKenna PJ, Laws KR. Facial emotion processing in schizophrenia: a non-specific neuropsychological deficit? *Psychol Med.* 2010;40(6):911-9.
56. Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, Sánchez P, Iriarte MB, Elizagarate E, Garay MA et al. Combining social cognitive treatment, cognitive remediation, and functional skills training in schizophrenia: a randomized controlled trial. *NPJ Schizophr.* 2016;2:16037.
57. Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, Sánchez P, Uriarte JJ, Elizagarate E, Gutiérrez M et al. Mechanisms of functional improvement through cognitive rehabilitation in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2018;101:21-7.
87. Hurtado MM, Triviño M, Arnedo M, Rolán G, Tudela P. Are executive functions related to emotional intelligence? A correlational study in schizophrenia and borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 2016;246:84-8.
59. Albacete A, Bosque C, Custal N, Crespo JM, Gilabert E, Aliach A et al. Emotional intelligence in non-psychotic first-degree relatives of people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;175(1-3):103-8.
60. Rodríguez-Jiménez R, Dompablo M, Bagney A, Santabárbara J, Aparicio AI, Torio I, et al. The MCCB impairment profile in a Spanish sample of patients with schizophrenia: effects of diagnosis, age, and gender on cognitive functioning. *Schizophr Res* 2015;169(1-3):116-20.
61. Torio I, Bagney A, Dompablo M, Campillo MJ, García-Fernández L, Rodríguez-Torresano, et al. Neurocognition, social cognition and functional outcome in schizophrenia. *Eur J Psychiatr.* 2014;28:201-11.
62. Sánchez-Torres AM, Basterra V, Rosa A, Fañanás L, Zarzuela A, Ibáñez B, et al. Lifetime cannabis use and cognition in patients with schizophrenia spectrum disorders and their unaffected siblings. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;263(8):643-53.
63. Romero-Ferreiro MV, Aguado L, Rodríguez-Torresano J, Palomo T, Rodríguez-Jiménez R. Patterns of emotion attribution are affected in patients with schizophrenia. *Span J Psychol.* 2015;18:E59.
64. Gil-Sanz D, Diego-Lorenzo M, Ben-gochea-Seco R, Arrieta-Rodríguez M,

- Lastra-Martínez I, Sánchez-Calleja R, et al. Efficacy of a social cognition training program for schizophrenic patients: a pilot study. *Span J Psychol* 2009; 12(1):184-91.
65. Rebores A, Gómez GJ, Lemos S, Esteban E, Oncins J, Pereyra L. Training emotion recognition program in schizophrenia patients. *Rehabilitación Psicosocial* 2011;8:8-14.
66. Gur RC, Sara R, Hagendoorn M, Marom O, Hughett P, Macy L et al. A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. *J Neurosci Methods*. 2002;115(2):137-43.
67. Lahera G, Herrera S, Reinares M, Benito A, Rullas M, González-Cases J, Vieta E. Hostile attributions in bipolar disorder and schizophrenia contribute to poor social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(6):472-82.
68. Martínez-Domínguez S, Penadés R, Segura B, González-Rodríguez A, Catalán R. Influence of social cognition on daily functioning in schizophrenia: study of incremental validity and mediational effects. *Psychiatry Res*. 2015;225(3):374-80.
69. Kerr SL, Neale JM. Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *J Abnorm Psychol*. 1993;102(2):312-8.
70. Lahera G, Ruiz A, Brañas A, Vicens M, Orozco A. Reaction time, processing speed and sustained attention in schizophrenia: impact on social functioning. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10(4):197-205.
71. van't Wout M, Aleman A, Kessels RP, Laroi F, Kahn RS. Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophr Res* 2004;68(2-3):271-81.
72. Catalan A, Artaza MGD, Bustamante S, Orgaz P, Osa L, Angosto V et al. Differences in facial emotion recognition between first episode psychosis, borderline personality and healthy controls. *Plos One*. 2016;11(7): e0160056.
73. Young, A., Perrett, D. I., Calder, A., Sprengelmeyer, R. H. y Ekman, P. *Facial expressions of emotion: Stimuli and Test (FEEST)*. Londres, Reino Unido: Pearson; 2010.
74. Villalta-Gil V, Meléndez-Pérez I, Russell T, Surguladze S, Radua J, Fusté M, et al. Functional similarity of facial emotion processing between people with a first episode of psychosis and healthy subjects. *Schizophr Res*. 2013;149(1-3):35-41.
75. Suslow T, Droste T, Roestel C, Arolt V. Automatic processing of facial emotion in schizophrenia with and without affective negative symptoms. *Cogn Neuropsychiatry*. 2005;10(1):35-56.
76. Gur RC, Sara R, Hagendoorn M, Marom O, Hughett P, Macy L, et al. A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. *J Neurosci Methods*. 2002;115(2):137-43.

77. Fernández-Egea E, Parellada E, Lomeña F, Falcon C, Pavia J, Mane A, et al. 18FDG PET study of amygdalar activity during facial emotion recognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260(1):69-76.
78. López-Navarro E. Contributions of executive functions components to affective and cognitive theory of mind in outpatients diagnosed with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;269:124-5.
79. Canal-Rivero M, López-Moriñigo JD, Barrigón ML, Perona-Garcelán S, Jiménez-Casado C, David AS, et al. The role of premorbid personality and social cognition in suicidal behaviour in first-episode psychosis: a one-year follow-up study. *Psychiatry Res*. 2017;256:13-20.
80. Fernández-Gonzalo S, Jodar M, Pousa E, Turon M, García R, Rambla CH, et al. Selective effect of neurocognition on different theory of mind domains in first-episode psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202:576-82.
81. Bengochea-Seco R, Gil-Sanz D, Fernández-Modamio M, Arrieta-Rodríguez M. Theory of mind in schizophrenia and its relationships with other variables. *Rehabilitación Psicosocial*. 2011;8:15-22.
82. Ayesa-Arriola R, Rodríguez-Sánchez JM, Gómez-Ruiz E, Roiz-Santiañez R, Reeves LL, Crespo-Facorro B. No sex differences in neuropsychological performance in first episode psychosis patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:149-54.
83. Ayesa-Arriola R, Setién-Suero E, Neergaard KD, Ferrero A, Fatjó-Vilas M, Ríos-Lago M et al. Evidence for trait related theory of mind impairment in first episode psychosis patients and its relationship with processing speed: a 3 year follow-up study. *Front Psychol*. 2016;7:592.
84. Peña J, Sánchez P, Elizagarate E, Ibarretxe-Bilbao N, Ezcurra J, Caballero L, et al. Clinical (but not cognitive) recovery in schizophrenia through the experience of fictional cinema. *Schizophr Res Cogn*. 2015;2:189-94.
85. Ibañez A, Aguado J, Baez S, Huepe D, López V, Ortega R, et al. From neural signatures of emotional modulation to social cognition: individual differences in healthy volunteers and psychiatric participants. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014;9:939-50.
86. Ortega-García H, Tirapu-Ustarroz J, López-Goñi JJ. Valoración de la cognición social a través del test de la mirada. *Avances en Psicología Latinoamericana*. 2012;30:39-51.
87. Frith CD, Corcoran R. Exploring "theory of mind" in people with schizophrenia. *Psychol Med*. 1996;26:521-30.
88. Wimmer H, Perner J. Belief about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*. 1983;13:103-28.
89. Perner J, Frith U, Leslie AM, Lee-kam SR. Exploration of the autistic child's theory of mind: knowledge,

- belief and communication. *Child Dev.* 1989;60:688-700.
90. Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Nadel J, Chevalier JF, Widlocher D. Attribution of mental states to others by schizophrenic patients. *Cogn Neuropsychiatry.* 1997;2:1-18.
91. Fernández-Gonzalo S, Pousa E, Jodar M, Turon M, Duñó R, Palao D. Influence of the neuropsychological functions in theory of mind in schizophrenia: the false-belief/deception paradigm. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201:609-13.
92. Duñó R, Pousa E, Miguelez M, Ruiz A, Langohr K, Tobeña A. Poor premorbid linked to deterioration in theory of mind skills: a study in stabilised schizophrenic patients. *Rev Neurol.* 2008;47:242-6.
93. López-Herrero P, Mendoza-Lara E, Muñoz-López J, Fresneda-López MD, Carballo-García G. A study of theory of mind in a group of a schizophrenic patients using a mental verb extension task. *Psychopathology.* 2007;40:405-17.
94. Catalan A, Angosto V, Díaz A, Martínez M, Guede D, Pereda M, et al. The relationship between theory of mind deficits and neurocognition in first episode-psychosis. *Psychiatry Res.* 2018;268:361-7.
95. Langdon R, Coltheart M. Mentalising, schizotypy and schizophrenia. *Cognition.* 1999;71:43-71.
96. Gavilán JM, García-Albea JE. Executive dysfunction in schizophrenia and its association with mentalizing abilities. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2015;8:119-29.
97. Pousa E, Duñó R, Blas-Navarro J, Ruiz AI, Obiols JE, David AS. Exploratory study of the association between insight and Theory of Mind (ToM) in stable schizophrenia patients. *Cogn Neuropsychiatry.* 2008;13:210-32.
98. Pousa E, Duñó R, Brébion G, David AS, Ruiz AI, Obiols JE. Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res.* 2008;158:1-10.
99. Gallagher HL, Happé F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith CD. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of "theory of mind" in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia.* 2000;38:11-21.
100. Fletcher PC, Happé F, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RS, et al. Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition.* 1995;57:109-28.
101. López-Herrero P, Mendoza-Lara E, Santos-Ortega AM. Categorización de verbos mentales y diseño de una prueba extensiva de verbos de actividad mental en adultos. Publicaciones de la Facultad de Educación y Humanidades del Campus de Melilla. 2008;38:133-44.
102. López-Herrero PL, Mendoza-Lara E. Identification of the influence of IQ on theory of mind skills in a group of schizophrenics. Publicaciones de la

- Facultad de Educación y Humanidades del Campus de Melilla. 2014;44:13-31.
103. Sarfati Y, Hardy-Baylé MC. How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med.* 1999;29:613-20.
 104. Vírveda-Antoranz A, Portela-Vicente M, Gayubo-Moreo L, García-Recio A. Neuropsychological assessment and deficit within of mind: preliminary comparison between schizophrenia and Asperger's syndrome. *Psiquiatría Biológica.* 2004;11:219-
 105. Hernández JV, Ricarte JJ, Ros L, Latorre JM, Working memory and changes in the attribution of hostility on accidental social situations in paranoid schizophrenic patients. *Revista de Psicología Social.* 2013;28:361-72.
 106. Sanjuán P, Fraguas D, Magallares A, Merchán-Naranjo J. Depressive symptomatology and attributional style in patients with schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2009;3:31-8.
 107. Fuentes I, García S, Ruiz JC, Soler M, Roder V. Social perception training in schizophrenia: a pilot study. *Rev Int Psicol Ter Psicol.* 2007;7:1-12.
 108. Sánchez-Gutiérrez T, García-Portilla MP, Parellada M, Bobes J, Calvo A, Moreno-Izco L, et al. Smoking does not impact social and non-social cognition in patients with first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2018;199:64-74.
 109. Martín Contero MC, Secades Villa R, López Goñi JJ, Tirapu Ustarroz J. Empathy, social cognition and subjective quality of life in schizophrenia. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* 2017;40:211-9.
 110. Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, San L, Polavieja P, Gilaberte I. Remission in schizophrenia: results from 1-year-follow-up observational study. *Schizophr Res.* 2009;108:214-22.
 111. Bobes J, Ciudad A, Alvarez E, San L, Polavieja P, Gilaberte E. Recovery from schizophrenia: results from 1-year-follow-up observational study of patients in symptomatic remission. *Schizophr Res.* 2009;115:58-66.
 112. Alvarez JC, Touriño R, Abelleira C, Fernández J, Baena E, Giráldez A, et al. Social cognition and schizophrenia: differences between users of psychosocial rehabilitation day center and from a supported employment program. *Rehabilitación Psicosocial.* 2013;10:4-9.
 113. Rodríguez Sosa JT, Gil Santiago H, Trujillo Cubas A, Winter Navarro M, León Pérez P, Guerra Cazorla LM, et al. Social cognition in patients with schizophrenia, their unaffected first degree relatives and healthy controls. Comparison between groups and analysis of associated clinical and sociodemographic variables. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2013;6:160-7.

Tablas

Tabla 1. Pruebas propuestas para la valoración de la cognición social en el estudio SCOPE

Dominio	Test
Procesamiento emocional	Bell Lysaker Emotion Recognition Test (BLERT) Penn Emotion Recognition Test (ER-40) Reading the Mind in Eyes Test
Teoría de la mente	The Awareness of Social Inferences Test (TASIT), parte III Hinting task Ambiguous Intentions and Hostility Questionnaire, version abreviada
Estilo atribucional	Relationships Across Domains (RAD), version abreviada Intentional Bias task
Percepción social	Trustworthiness test, version abreviada Profile of Nonverbal Sensitivity: MiniPons Social Attribution Test-Multiple Choice (SAT-MC)

Tabla 2. Pruebas utilizadas en España para valorar los dominios de la cognición social

Dominio y pruebas	Estudios que la han utilizado
Procesamiento emocional	
Pictures of Facial Affect (17) *Test de Inteligencia Emocional Mayer-Salovey-Caruso (18) *NimStim Stimulus Set (20) Penn Emotion Recognition Task (66) Facial Emotion Identification Test (69) *Karolinska Directed Emotional Faces (22) Degraded Facial Affect Recognition Task (71) Facial Expression of Emotion (73) Face Test (75) Brain Behavior Laboratory (76) *PERE (25)	Vázquez-Campo et al (11), Maroño-Souto et al (48), Navarra-Ventura et al (49), Ochoa et al (50), Marcos-Pablos et al (51), Fernández-Gonzalo et al (52), Lahera et al (53), Bergé et al (54), Pomarol-Clotet et al (55) Peña et al (56,57), Hurtado et al (58), Albacete et al (59), Rodríguez-Jiménez et al (60), Torio et al (61), Sánchez-Torres et al (62) Gil-Sanz et al (12,64), Romero-Ferreiro et al (21,63), Reboreda et al (65) Lahera et al (67), Martínez-Domínguez et al (68) Lahera et al (67,70) Romero-Ferreiro et al (23) Catalan et al (72) Villalta-Gil et al (74) Reboreda et al (65) Fernández-Egea et al (77)
Teoría de la mente	
*Test de las Insinuaciones (26) *Test de los Ojos (28)	Vázquez-Campo et al (11), Gil-Sanz et al (12,27), Maroño-Souto et al (48), Ochoa et al (50), Lahera et al (67), Martínez-Domínguez et al (68), López-Navarro (78), Canal-Rivero et al (79), Fernández-Gonzalo et al (52,80), Bengochea-Seco et al (81) Navarra-Ventura et al (49), Reboreda et al (65), Martínez-Domínguez et al (68), López-Navarro (78), Fernández-Gonzalo et al (52,80), Ayesa-Arriola et al (82,83), Peña et al (84), Ibañez et al (85), Ortega-García et al (86)

.../...

.../...

Dominio y pruebas	Estudios que la han utilizado
*Test de las Meteduras de Pata (32) Historias extrañas de Happé (29) Historias de falsa creencia (34,35, 87-90) *MASC (33) Tarea de secuencias gráficas (95) Tarea de chistes gráficos (99) Tarea de historias verbales (100) Prueba extensiva de verbos mentales (101) Comic Strips (103)	Vázquez-Campo et al (11), Fernández-Modamio et al (33), Maroño-Souto et al (48), Navarra-Ventura et al (49), Peña et al (57,84), Ibañez et al (85) Vázquez-Campo et al (11), Maroño-Souto et al (48), Navarra-Ventura et al (49), Fernández-Gonzalo et al (52), Peña et al (56,57) Navarra-Ventura et al (49), Canal-Rivero et al (79), Fernández-Gonzalo et al (52,80,91) Duñó et al (92), López-Herrero et al (93) Peña et al (84), Catalan et al (94) Gavilán y García-Albea (96), Pousa et al (97,98) Gavilán y García-Albea (96) Gavilán y García-Albea (96) López-Herrero y Mendoza-Lara (102) Vírveda-Antoranz et al (104)
Estilo atribucional	
AIHQ (38) IPSAQ (39) *Cuestionario de Estilo Atribucional (40)	Vázquez-Campo et al (11), Maroño-Souto et al (48), Lahera et al (67), Hernández et al (105) Ochoa et al (50), Fernández-Gonzalo et al (52), Peña et al (56, 84) Peña et al (56), Sanjuán et al (106)
Percepción social	
*Situational Feature Recognition Test-2 (42) Escala de Percepción Social (44)	Gómez-Gastiasoro et al (43), Peña et al (56,57) Gil-Sanz et al (64), Fuentes et al (107)
Cognición social	
*Escala GEOPTE (46) *Escala de Cognición Social (46)	Sánchez-Gutiérrez et al (108), Martín Contero et al (109), Ciudad et al (110), Bobes et al (111) Alvarez et al (112), Rodríguez-Sosa et al (113)

PERE: Prueba de Evaluación del Reconocimiento de Emociones

MASC: Movie for the Assessment of Social Cognition

AIHQ: Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire

IPSAQ: Internal, Personal and Situational Attributions Questionnaire

* Pruebas validadas en español

HIPERPROLACTINEMIA INDUCIDA POR PSICOFÁRMACOS EN PERSONAS CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL INGRESADAS EN UN CENTRO RESIDENCIAL

E. González-Pablos

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

J.A. López-Villalobos

Complejo Asistencial Universitario de Palencia

J.M. Valles-de la Calle

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

P. Paulino-Matos

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

F.J. García-Sánchez

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

N. Miguel de Diego

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

I. Esquer-Terrazas

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

C. Martín-Lorenzo

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

ch.palencia@hospitalarias.es

Resumen

Introducción:

En personas con Discapacidad Intelectual (DI) que presentan alteración de la conducta es frecuente el uso de psicofármacos. Estos fármacos pueden provocar efectos secundarios. Así, la elevación de prolactina está frecuentemente asociada al uso de antipsicóticos y puede generar problemas clínicos.

Objetivo:

Conocer el nivel de prolactina en un grupo de personas con DI y alteración de la conducta que toman psicofármacos. Conocer su relación con las distintas variables: tipo de fármaco, sexo, edad, grado de discapacidad

intelectual y diagnósticos psiquiátricos concurrentes.

Población:

80 personas con discapacidad intelectual y alteración de la conducta ingresadas en un centro residencial. Edad media 50 años. 53 mujeres, 27 hombres. El 38.8% presentan una DI moderada, el 33.8% leve, el 25% severa y el 2.5% no especificada.

Método:

Prueba analítica para determinar el nivel de prolactina. Tratamiento farmacológico de cada paciente. Estudiar diferencias significativas entre nivel de prolactina y sexo, edad, grado de DI, diagnósticos psiquiátricos concurrentes, y diferentes fármacos.

Resultados:

El 78.8% de los pacientes estudiados toma antipsicóticos, de los que el 52.4% toma uno y el 47.6% toma dos o más. El 54% fueron tratados con antipsicóticos de 2ª generación. El nivel medio de prolactina fue en monoterapia de 38.9 ng/ml y en politerapia de 49.4 ng/ml; antipsicóticos de 2ª generación: 44.6 ng/ml, antipsicóticos de 1ª generación: 43.1 ng/ml. Además, el 63.8% toma benzodiazepinas y el 58.8% antiepilépticos.

Existen diferencias significativas en el nivel medio de prolactina y consumo de antipsicóticos y benzodiazepinas, pero no con los diferentes tipos de antipsicóticos, o con tomar uno o más, o con cada uno de los distintos fármacos.

Realizada una regresión logística para predecir niveles de prolactina elevados, las benzodiazepinas presentan una razón de odds 3.02 y tomar antipsicóticos una razón de odds de 12.70.

Conclusiones:

El nivel de prolactina elevado está asociado a la toma de antipsicóticos y de benzodiazepinas. La toma de antipsicóticos predice una posibilidad de elevar la prolactina de 12.7 veces, que el no tomarlos, y la toma de benzodiazepinas de 3.02 veces superior.

Palabras clave: Prolactina elevada, Discapacidad Intelectual, Alteración de la Conducta, Psicofármacos.

Abstract

HYPERPROLACTINEMIA INDUCED BY PSYCHOTROPIC DRUGS IN PEOPLE WITH INTELLECTUAL DISABILITY LOCATED IN A RESIDENTIAL CENTRE

Introduction:

In people with Intellectual Disability (ID) who exhibit behavior disorders, the use of psychoactive drugs is frequent. These medications can cause side effects. Thus, the elevation of prolactin is frequently associated with the use of antipsychotics and can generate clinical problems.

Objective:

To know the level of prolactin in a group of people with ID and behavior alteration who take psychotropic drugs. Acknowledge the relation with different variables: type of drug, gender, age, degree of intellectual disability and comorbid psychiatric diagnoses.

Population:

80 people with intellectual disabilities and behavior disorders located in a residential centre. Average age 50 years. 53 women, 27 men. 38.8% have moderate ID, 33.8% mild, 25% severe and 2.5% unspecified.

Method:

Analytical test to determine prolactin serum levels. Pharmacological treatment of each patient. Study significant differences between prolactin level and sex, age, degree of ID, concurrent psychiatric diagnoses, and different drugs.

Results:

78.8% of patients studied take antipsychotics, of which 52.4% take one and 47.6% take two or more. 54% were treated with 2nd generation antipsychotics. The mean level of prolactin was of 38.9 ng/ml in monotherapy and of 49.4 ng/ml in polytherapy; 2nd generation antipsychotics: 44.6 ng / ml, 1st

generation antipsychotics: 43.1 ng / ml.

In addition, 63.8% take benzodiazepines and 58.8% antiepileptic drugs.

There are significant differences in the mean level of prolactin and consumption of antipsychotics and benzodiazepines, but not with the different types of antipsychotics, or with taking one or more, or with each of the different drugs.

A logistic regression was performed to predict elevated prolactin levels, benzodiazepines presented an odds ratio of 3.02 and antipsychotics, an odds ratio of 12.70.

Conclusions:

The elevation of prolactin is associated with the taking of antipsychotics and benzodiazepines. Taking antipsychotics predicts a possibility of elevating prolactin by 12.7 times, than not taking them, and taking benzodiazepines by 3.02 times higher.

Key Words: Elevated prolactin, Intellectual Disability, Behavior Disorder, Psychotropic drugs.

Introducción

La utilización de psicofármacos en personas con Discapacidad Intelectual y alteración de la conducta es bastante frecuente, particularmente para tratar comorbilidad psiquiátrica asociada o en casos de conducta agresiva o autolesiva (1,2,3).

En los últimos años existe un notable interés en el estudio de los efectos secundarios de estos fármacos, sobre todo de los antipsicóticos, y sus repercusiones sobre la calidad de vida de los pacientes que los consumen, particularmente en esquizofrenia y trastorno bipolar (4,5,6,7,8,9).

Entre los efectos secundarios de estos fármacos, en el área endocrina tiene importancia la elevación de la prolactina. Se trata de un hecho frecuente y bastante desconocido, que puede ser importante y afectar a la salud de los pacientes.

La prolactina es una hormona secretada en la adenohipófisis. Su función fundamental es iniciar la lactancia, aunque se cree que tiene una importante función inmunomoduladora. Inhibe la producción de estrógenos y testosterona, por lo que está implicada en la función reproductiva. Se conocen hasta 300 funciones distintas (10).

Se consideran niveles normales de prolactina por debajo de 25 ng/ml en mujeres y de 20 ng/ml en hombres. Por encima de estas cifras se consideran niveles elevados y se suelen clasificar por niveles de gravedad: leve por debajo de 50 ng/ml, moderada con niveles entre 50 y 100 ng/ml y grave por encima de 100 ng/ml (11).

La secreción de prolactina está controlada por el hipotálamo a través de diversos neurotransmisores. La dopamina (DA), la serotonina (5-HT), el ácido gamma amino butírico (GABA) y los sistemas opiáceos están implicados en esta regulación. La secreción de

prolactina es inhibida por las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares. La 5-HT estimula la liberación de prolactina. Las benzodiacepinas realizan su efecto a través del receptor GABA, aumentando la acción de este neurotransmisor (12).

Aunque las causas de elevación de la prolactina pueden ser muchas, la más frecuente es por uso de fármacos y, entre ellos, los más importantes son los antipsicóticos. Niveles muy elevados de prolactina suelen ser causados por prolactinomas (tumor pituitario) (13).

Los antipsicóticos típicos, convencionales, de primera generación o clásicos, son antagonistas de los receptores de dopamina. Se incluyen en esta categoría: clorpromacina, levomepromacina, flufenacina, tioridacina, haloperidol, etc. Son fármacos eficaces para tratar los síntomas psicóticos y la conducta agresiva. Producen efectos secundarios frecuentemente, aunque en relación con la dosis y diferente para cada fármaco: neurológico, sedante, hipotensor, metabólico, etc.

Los antipsicóticos atípicos, nuevos o de segunda generación, bloquean no sólo los receptores de dopamina sino también los receptores de serotonina y otros en algunos casos: muscarínicos, histamínicos, etc. Se incluyen: risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, etc. Son fármacos eficaces sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, sobre los síntomas afectivos, etc. Los efectos secundarios son menores en líneas generales y su uso ha supuesto un avance en el tratamiento (14,15).

Los fármacos antipsicóticos actúan bloqueando los receptores D2 de la vía tubo-infundibular de la hipófisis, provocando un aumento de prolactina proporcional a la ocupación de los receptores. El aumento de la prolactina se inicia al comenzar el tratamiento, se mantiene mientras continúe y

desaparece lentamente a la interrupción de este. Este incremento es superior en las mujeres, incluso recibiendo dosis más bajas de antipsicóticos (16,17). Entre un 42-93% de mujeres y un 18-72% de hombres en tratamiento con antipsicóticos presentan hiperprolactinemia (18). En todos los trabajos, las mujeres presentan cifras más elevadas de prolactina (19).

Todos los antipsicóticos pueden producir este efecto aunque el grado varía en función de su grado de fijación a los receptores D2 e interacciones con otros receptores diferentes. En la práctica existen grandes diferencias entre los fármacos.

Los antipsicóticos de primera generación son los que más elevan la prolactina. La clorpromazina actúa muy rápido y se mantiene en el tiempo. El haloperidol causa elevación de prolactina en el 72% de los sujetos. La flufenazina también eleva la prolactina (20).

En los antipsicóticos de segunda generación existen grandes diferencias entre ellos en este sentido, en función de la diferente afinidad por los receptores 5HT2 y D2 y el grado de penetrancia en la barrera hematoencefálica. Así, amisulpiride, risperidona y paliperidona son los que más elevan la prolactina. Amisulpiride hasta en un 90% de los casos (21,22). Risperidona hasta en un 72-100% de los casos. Olanzapina, quetiapina y clozapina elevan muy poco la prolactina, o lo hacen de forma transitoria y leve (23). Ziprasidona y sobre todo aripripazol no aumentan la prolactina e incluso pueden bajarla (24). Es interesante un reciente metaanálisis que sitúa a paliperidona y risperidona como los que más producen hiperprolactinemia y aripripazol y quetiapina como los que menos la elevan (25). Cuando se combinan ambos tipos de antipsicóticos, el efecto del típico predomina sobre el del atípico, aumentando la prolactina (26).

Los niveles elevados de PRL tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina en hipotálamo, que se traduce en disminución de la hormona luteinizante en la hipófisis y disfunción gonadal secundaria, es decir disminución de estrógenos en mujeres y testosterona en hombres. Este hipogonadismo va a ser la causa de los problemas de salud más importantes (27).

En mujeres puede producir, con una prevalencia variable: galactorrea, irregularidad menstrual, infertilidad secundaria, hirsutismo y acné. En hombres, con menos prevalencia: infertilidad, ginecomastia, galactorrea, descenso de masa muscular y vello corporal. En ambos sexos, la disfunción sexual está presente entre el 30 y 60% de los pacientes (28).

Los estrógenos regulan la formación y reabsorción óseas y, en casos de hipogonadismo, se produce pérdida de tejido óseo. También existen receptores de prolactina en los osteoblastos, por lo que se cree que la prolactina actúa sobre la mineralización ósea. La afectación de la densidad mineral ósea (DMO) supone un riesgo elevado de fracturas (29,30). En algún estudio observaron una reducción de la densidad mineral ósea y se estima que a partir de los 8 años de tratamiento antipsicótico con prolactina elevada puede haber riesgo de osteoporosis (31). Se aumenta el riesgo de fracturas hasta en 2.6 veces a la población general (32). Pero es necesario tener en cuenta que intervienen muchos más factores: dieta, vitamina D, calcio, sedentarismo, exposición solar, diabetes, tratamiento con corticoides, etc.

Algunos autores sugieren la posibilidad de que la hiperprolactinemia puede aumentar el riesgo de cáncer de mama y de próstata. Otros indican un aumento del riesgo cardiovascular, efectos metabólicos, incremento de peso, enfermedades autoinmunes, etc. (33).

Todas las guías de uso de los antipsicóticos han ido incorporando mecanismos de control y recomendaciones (34,35). En España existe un consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia que recomienda determinar la prolactinemia anualmente (36). Todas las guías, ante un caso de paciente en tratamiento con antipsicótico con síntomas de hiperprolactinemia, coinciden en que es necesario solicitar niveles de prolactina y actuar en consecuencia. Existen dos recientes publicaciones sobre el tema (26,33) con recomendaciones precisas.

Como los efectos de la elevación de la prolactina son variados, silentes en algunos casos, de manifestación clínica diversa y a veces muy tardía, es precisa una actitud activa de búsqueda por parte de los terapeutas. Además las personas con DI son una población de riesgo porque, por su estado de funcionamiento, tienen unos recursos cognitivos más bajos y una capacidad de introspección y autoanálisis más limitada, siendo muy difícil en la práctica que exista una demanda individual específica por una alteración clínica en este sentido. Por todo ello nos parece de interés el apoyo al diagnóstico precoz de la hiperprolactinemia que puede aportar el presente trabajo.

Objetivos

Estudiar el tratamiento psicofarmacológico que sigue una población de personas con DI y alteración de la conducta, ingresadas en un centro residencial.

Estudiar el nivel de prolactina en una población de personas con DI en relación con el tratamiento psicofarmacológico.

Conocer el nivel de prolactina de las personas con DI estudiadas con cada grupo de psicofármacos y con cada antipsicótico.

Conocer si existe alguna relación del nivel de prolactina con las variables: edad, género, nivel de discapacidad, otros diagnósticos psiquiátricos concurrentes y fármacos.

Conocer que psicofármacos se asocian al incremento de prolactina.

Intentar predecir niveles de prolactina por encima de los normales en relación con psicofármacos.

Metodología

Población:

Un número de 80 personas adultas diagnosticadas de Discapacidad Intelectual y alteración de la conducta según CIE-10 (37), ingresadas en un centro residencial.

La población objeto de estudio lo forman personas que padecen algún grado de discapacidad intelectual ingresadas en el Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias de Palencia. Se trata de un área residencial que atiende a personas con discapacidad intelectual con patología psiquiátrica o neurológica asociada o con problemas de conducta añadidos o con dificultades de integración en otros medios residenciales o en sus propios domicilios. Es decir, se trata de casos con graves alteraciones de conducta que han tenido anteriormente dificultades de adaptación en otros dispositivos residenciales o asistenciales. Todos siguen tratamientos con psicofármacos desde hace años, aunque para el trabajo no vamos a tener en cuenta más que la medicación que toman en el momento presente.

Todas las personas participantes en el estudio han sido elegidas aleatoriamente, aceptado voluntariamente y firmado el Consentimiento Informado del estudio; en el caso de que estuvieran incapacitados lo han hecho sus referentes tutelares.

Procedimiento:

Se recogieron datos de la historia clínica de todas las personas estudiadas: edad, sexo, nivel de discapacidad intelectual, patología psiquiátrica concurrente, fármacos antipsicóticos y otros psicofármacos.

Se realizó prueba analítica de prolactina según las normas al uso. Considerando hasta 25 ng/ml en mujeres y 20 ng/ml en hombres como normales, y por encima de esta cifra como hiperprolactinemia. Con grados: leves hasta 50 ng/ml, moderadas hasta 100 y por encima de 100 graves.

El grado de DI se consideró según la CIE-10 (37): 0- No especificado, 1- Leve, 2- Moderado, 3- Severo.

Los fármacos antipsicóticos se consideraron: si toman o si no toman, de 1ª generación o de 2ª generación, monoterapia (si toman uno) o politerapia (si toman más de uno). Se recoge la toma de los siguientes antipsicóticos: Antipsicóticos de 2ª Generación: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripipazol, amisulpiride, risperidona consta, quetiapina prolong. Entre los Antipsicóticos de 1ª Generación: haloperidol, levomepromazina, clorpromacina, clotiapina, periciazina, zuclopentixol, decanoato de flufenacina, zuclopentixol depot. No obstante en la estadística solo aparecen aquellos fármacos que toman más pacientes, algunos fármacos los toman uno o dos pacientes.

Los fármacos antiepilépticos: valproico, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, pregabalina, otros. Las benzodiazepinas: alprazolam, bromacepam, lorazepam, clonazepam, clorazepato, diazepam, ketazolam, otros.

Análisis Estadístico:

Los datos se analizan utilizando el paquete estadístico SPSS, versión 17.

Estudio de diferencias significativas entre variables sociodemográficas y psicofarmacológicas.

Regresión logística (RL) que permita predecir niveles de prolactina por encima de los normales con psicofármacos. Las variables predictoras incluyeron edad, sexo, psicofármacos antipsicóticos considerados globalmente, benzodiacepinas y antiepilépticos; y la variable criterio fue el nivel de prolactina por encima de valores normales (> 20 hombre y > 25 mujeres) que denominaremos nivel alto de prolactina (si / no). La significación de los parámetros del modelo se realizó a través del test de Wald. Las estimaciones de

máxima verosimilitud fueron estimadas para cada factor del modelo, en las que se determinaron las Odds ratio (IC 95%).

En el modelo predictivo se realizó una selección de variables mediante un proceso, controlado por el investigador, de sucesión por pasos hacia adelante utilizando la prueba de la razón de verosimilitud y culminando el proceso cuando se alcance la máxima discriminación en la variable criterio.

Resultados

En la tabla 1 podemos ver que la edad media de la población estudiada es de 50 años, el número de mujeres es 35 y el de hombres 27. Presentan un nivel de comorbilidad psiquiátrica elevada y también somática.

Tabla 1. Características de la población

Características	Hombre (n=27) N (%)	Mujer (n=53) N (%)	Total (n=80) N (%)
Edad (media, SD)	37.74 (11,07%)	56.26 (15,54)	50.01 (16.64%)
Hasta 49 años	23 (28.8%)	19(23,8%)	42(52.5%)
50 o más	4(5%)	34(42,5)	38(47.5%)
Diagnostico DI			
No especificado	2(2.5%)	0	2 (2.5%)
Leve	10(12.5%)	17(21.3%)	27 (33.8%)
Moderado	10(12.5%)	21(26.3%)	31 (38.8%)
Severo	5(6.%)	15(18.8%)	20 (25.0%)
Otro diagnostico psiquiátrico			
Esquizofrenia	4(18.8%)	2(3.8%)	6 (7.5%)
T. Bipolar	1(3.7%)	0	1 (1.3%)
T. Personalidad	2(7.4%)	1(1.9%)	3 (3.8%)
Otros	7(25.9%)	5(9.4%)	12 (15%)
No	13(48.1%)	45(84.9%)	58 (72.5%)
Otros diagnósticos médicos			
Epilepsia	3(3.8%)	12(15%)	15(18.8%)

En la tabla 2 se recogen los antipsicóticos y otros psicofármacos que toman los sujetos. El 78.8% toma antipsicóticos, de estos más de la mitad toma uno solo, el resto tomas más de uno. Se recogen también otros psicofármacos que toman en cifras elevadas: benzodiazepinas el 63.8% y antiepilépticos el 58.8%.

La tabla 3 muestra los niveles medios de prolactina: 17.1 ng/ml tienen los pacientes

que no toman antipsicóticos y 43.86 ng/ml los que sí toman antipsicóticos. Es mayor la media en hombres, en politerapia y en los que toman antipsicóticos atípicos. Se recoge también la media de los fármacos más utilizados, no se recogen otros que dan cifras muy bajas (se registraron hasta 16 fármacos). La media más elevada es la de los que toman clorpromazina, seguido de haloperidol, risperidona, etc.

Tabla 2. Toma de psicofármacos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Antipsicóticos	Si	63	78,8	78.8
	No	17	21.3	21.3
	Total	80	100.0	100.0
Antipsicóticos	Uno	33	41.3	52.4
	Dos o más	30	37.5	47.6
	Total	63	78.8	100.0
	No ATPS	17	21.3	
	Total	80	100.0	
ATPS 2ª generación	Si	34	42.5	54.0
	No	29	36.3	46.0
	Total	63	78.8	100.0
	No NRL	17	21.3	
	Total	80	100.0	
ANTIEPILÉPTICOS	Si	47	58.8	58.8
	No	33	41.3	41.3
	Total	80	100.0	100.0
BENZODIAZEPINAS	Si	51	63.8	63.8
	No	29	36.3	36.3
	Total	80	100.0	100.0

Tabla 3. Medias prolactina

Características	Nº Casos	Media nivel de Prolactina ng/mL (DE) *
Todos los sujetos	80	38.2 (30.2)
Hombres	27	40 (26.2)
Mujeres	53	37.3 (32.3)
Terapia con ATPS		17.10 (7.53)
No ATPS	17	43.86 (31.55)
Si ATPS	63	38.87 (27.24)
En monoterapia	33	49.35 (35.35)
En politerapia	30	
Tipo ATPS		17.10 (7.53)
No ATPS	17	44.42 (31.77)
ATPS 2ª generación	34	43.09 (31.83)
ATPS 1ª generación	29	
Medicación antipsicótica		
Ninguna	17	17.10 (7.53)
Risperidona	19	48.40 (27.44)
Olanzapina	19	43.041(37.52)
Quetiapina	9	39.17 (25.49)
Haloperidol	5	48.66 (34.98)
Clorpromazina	4	61.42 (50.50)
Levomepromazina	14	42.05 (32.07)

La relación de los grados de gravedad de la prolactina en relación con las variables estudiadas se recoge en la tabla 4. Los niveles de prolactina graves (por encima de 100 ng/ml) los presentaron 4 pacientes de un total de 63 pacientes que toman antipsicóticos (un 6.3%). Los sujetos con niveles de prolactina elevados por encima de 50 ng/ml (hiperprolactinemia moderada) son 17 (el 26.9% de los que toman antipsicóticos). Con niveles de prolactina elevados, pero de gravedad ligera, son 20 personas de las que toman antipsicóticos (el 37.7%). Con niveles de prolactina no elevados son 22 personas de los que toman antipsicóticos, es decir el 34.9%.

Realizado estudio de diferencias significativas en variables sociodemográficas y psicofarmacológicas encontramos: no se observan diferencias significativas en el nivel medio de prolactina en función del sexo ($t = 0.379$; $p = .705$), ni de los grupos de edad codificados como menores de 30 años, entre 31 y 50 años y mayores de 51 años ($F = 1.806$; $p = .171$).

No se observan diferencias significativas en el nivel medio de prolactina entre los diferentes diagnósticos psiquiátricos codificados en esquizofrenia, trastornos de personalidad, otros diagnósticos y no diagnóstico ($F = 0.767$; $p = .550$), ni entre los diferentes

Tabla 4. Relación del grado nivel de prolactina con otras variables

	Normal	Leve	Moderado	Grave	Total
Sexo					
Hombre	8	13	5	1	27
Mujer	29	9	12	3	53
Total	37	22	17	4	80
Trastorno Mental					
Sin diagnostico	28	16	11	3	58
Esquizofrenia	4	1	0	1	6
T. Bipolar	0	0	1	0	1
T. personalidad	1	1	1	0	3
Otros	4	4	4	0	12
Total	37	22	17	4	80
Discapacidad Intelectual					
No especificado	1	1	0	0	0
Leve	12	7	5	3	27
Moderado	12	9	9	1	31
Grave	12	5	3	0	20
Total	37	22	17	4	80
Antipsicótico					
No	15	2	0	0	17
Monoterapia	13	10	9	1	33
Politerapia	9	10	8	3	30
Total	37	22	17	4	80

Tabla 5. Valores medios de prolactina en dimensiones psicofarmacológicas
Tomado de: González-Pablos E, et al. (47)

Fármacos	Variables (n)	M (DT)	T Student	F Snedecor	Diferencias Anova
Antipsicóticos	Si= 63 No= 17	43.86(31.55) 17.10(7.53)	3.455***		
Benzodiacepinas	Si= 51 No= 29	43.40(32.04) 28.99(24.66)	2.091*		
Antiepilépticos	Si= 47 No= 32	40.80(33.32) 28.99(24.36)	0.924		
Risperidona	Si= 19 No= 61	48.40(27.44) 34.99(30.56)	1.708		
Olanzapina	Si= 19 No= 60	43.04(37.52) 36.99(27.89)	0.756		
Quetiapina	Si= 9 No= 71	39.17(25.49) 38.05(30.94)	0.105		
Haloperidol	Si= 5 No= 75	48.66(34.98) 37.48(30.03)	0.799		
Clorpormacina	Si= 4 No= 76	61.42(50.50) 36.95(28.82)	1.593		
Levomeprom.	Si= 14 No= 66	42.05(32.07) 37.35(30.02)	0.525		
Número de Antipsicóticos	1= 33 2 o más= 30 No= 17	38.87(27.24) 49.35(35.35) 17.10 (7.53)		7.147***	1 y 2 o más > no
Tipo de Antipsicóticos	Atípicos= 34 Típicos= 29 No= 17	44.52(31.77) 43.09(31.83) 17.10(7.53)		5.914**	Atípicos y Típicos > no

Nota: $p < .05$ *; $p < .01$ **; $p < .001$ ***

Tabla 6. Modelo psicofarmacológico predictor de niveles elevados de prolactina

Fármacos	B	ET	Wald	gl	p	Exp(B)	IC95%EXP(B)	
							Inferior	Superior
Benzodiacepinas	1.105	.539	4.197	1	.040	3.020	1.049	8.692
Antipsicóticos	2.542	.813	9.777	1	.002	12.707	2.582	62.532
Constante	-1.063	.338	9.904	1	.002			

B = Coeficiente logístico; Wald = Test de Wald; gl = Grados de libertad; ET = Error típico; Sign = Significación; Exp (B) = Odds ratio; IC = Intervalo de confianza.

niveles de discapacidad codificados en no especificados, leve, moderado y grave ($F = 1.528$; $p = .214$).

En la tabla 5 se observan diferencias significativas en el nivel medio de prolactina en el consumo de antipsicóticos y benzodiacepinas (no de antiepilépticos). A mayor consumo de antipsicóticos o de benzodiacepinas presentan una media más elevada de prolactina. En coherencia con el resultado previo, tomar uno o más antipsicóticos, sin diferencias significativas entre ellos, presentan un nivel medio de prolactina mayor que no tomar antipsicóticos y tomar antipsicóticos de 1ª o 2ª generación, sin diferencias significativas entre ellos, presentan un nivel medio de prolactina mayor que no tomar antipsicóticos.

El procedimiento de regresión logística (RL) final consta en la tabla 6. El modelo predictor de niveles de prolactina por encima de los normales incluye las variables benzodiacepinas y antipsicóticos. Mediante la prueba del logaritmo del cociente de verosimilitud observamos que el modelo completo es significativo [$\chi^2=21.84$, $p < .000$].

Tomar benzodiacepinas presenta una razón de odds para niveles de prolactina por enci-

ma de los normales 3.02 veces superior que no tomarlas y tomar antipsicóticos presenta una razón de odds para niveles de prolactina por encima de los normales 12.70 veces superior que no tomarlos.

Discusión

Conocemos pocos estudios que hayan abordado este problema de un modo monográfico, aunque sí es sabido el uso de psicofármacos en la población de personas con Discapacidad Intelectual para tratar problemas de conducta, incluso en niños y adolescentes, desde hace muchos años. En algunos trabajos se aborda como un aspecto más de los posibles efectos secundarios de los fármacos (38,39). En otros trabajos monográficos sobre el tema se encuentran resultados muy parecidos a los nuestros.

En un estudio (40) realizado con 21 sujetos, niños, adolescentes y adultos con retraso mental y trastorno del desarrollo, con agresión y autolesión, se estudió el efecto de risperidona frente a placebo en un ensayo doble ciego. En niños y adolescentes ($n=10$), edad media de 12.5 años, la prolactina se

elevó y mantuvo elevada. En adultos de edad media 35.3 años (n=7), se elevó más y luego bajó, manteniéndose elevada durante 26 semanas de la duración del estudio. En las mujeres la media de la prolactina mostró elevaciones significativamente mayores que en los hombres.

En nuestro trabajo también risperidona tiene cifras elevadas de prolactinemia, pero sin diferencia significativa de sexo.

Firghi en un estudio con 138 pacientes con discapacidad intelectual tratados con antipsicóticos (41), de los cuales el 47.8% con risperidona, el 18.1% con olanzapina, el 9.4% con zuclopentixol, el 8.7% con fenotiacinas, el 8.7% con quetiapina, el 5.8% con amisulpiride, etc. Encontró hiperprolactinemia en el 45% de los participantes, pero la prevalencia fue mucho mayor en los sujetos que tomaban risperidona (70%) y amisulpiride (100%). La elevación de prolactina fue mayor en mujeres que en los hombres.

Además presentaron hipogonadismo secundario el 77% de las mujeres afectadas y solo el 4% de los hombres afectados. El hipogonadismo hiperprolactinéxico se acompaña en general de una pérdida de densidad mineral de masa ósea. Esta complicación se sumará a otros factores de riesgo para la patología ósea en personas con discapacidad intelectual, como son el hipogonadismo primario, el tratamiento antiepiléptico y la deficiencia de vitamina D, lo que puede explicar en parte el alto riesgo de osteoporosis y fracturas observadas en estos individuos (42.43).

Encontramos en nuestro trabajo que de los 63 pacientes que tomaron antipsicóticos, 22 pacientes tenían el nivel de prolactina en cifras normales, los 41 restantes (el 65.05%) tenían el nivel de prolactina elevado en diferentes grados, no encontrando diferencias significativas entre cada uno de los fármacos, ni en sexo.

En un estudio monográfico sobre el tema (44), Lambert estudió 73 pacientes, con una edad media de 41,2 años, 53 varones y 20 mujeres. Los antipsicóticos más prescritos fueron: risperidona en 44 casos, haloperidol en 9 casos, olanzapina en 7 casos, etc. Encontró que los sujetos tratados con risperidona tenían el nivel más elevado de prolactina (35,9 ng/ml) de media, pero no fue estadísticamente significativa con respecto a los resultados con otros antipsicóticos. En el análisis de regresión lineal encontró dos predictores estadísticamente significativos del nivel de prolactina: el género y el uso de bromocriptina (fármaco utilizado para el tratamiento de la hiperprolactinemia).

En nuestro trabajo la media de prolactina más elevada es de 61.42 ng/ml y la obtienen el grupo de pacientes que toman clorpromacina, seguido de haloperidol con 48.66, risperidona con 40.40, levomepromacina 42.05, etc. Pero sin diferencias significativas entre ellos. Tomar dos o más antipsicóticos eleva la cifra. La media es mayor en antipsicóticos de segunda generación que los de 1ª generación, pero también sin diferencias significativas.

En la regresión logística realizada encontramos que tomar benzodiazepinas presenta una razón de odds para niveles de prolactina por encima de los normales 3.02 veces superior que no tomarlas y tomar antipsicóticos una razón de odds para niveles de prolactina elevados 12.70 veces superior que no tomarlos.

En un estudio (45) acerca de la discontinuidad del tratamiento con antipsicóticos en esta población, el grupo de 36 pacientes que lo realiza durante varios meses baja la cifra de prolactina significativamente.

En otro estudio (46) realizado con 99 pacientes con DI que tomaban antipsicóticos durante más de un año, encontraron hiper-

prolactinemia en un 17% de los casos, considerando como tal por encima de 50 ng/ml y en el 64% elevada (considerando por encima de 20 y 25 ng/ml en hombres o mujeres). Como variables asociadas se encontró sexo femenino, dosificación más alta y uso de risperidona.

En nuestro trabajo, 17 pacientes no toman antipsicóticos y tienen una media de prolactina de 17.10. Los otros 63 pacientes toman antipsicóticos con una media de prolactina de 43.86. Pero pueden tomar uno (33 pacientes) y tienen de media de prolactina 38.87 o más de uno (30 pacientes) y tienen de media de prolactina 49.35.

Como variables asociadas no se registran ni cada uno de los antipsicóticos, ni el tipo de fármaco (de 1ª o 2ª generación) ni el número (tomar 1 o 2 o más).

En nuestra población el consumo de psicofármacos es elevado: el 78.8% toman antipsicóticos, el 63.8% benzodiacepinas y el 58.8% antiepilépticos. Llama la atención que en los trabajos antes referenciados solamente se refieran a los antipsicóticos y no se recojan los otros psicofármacos que también pueden modificar la prolactina.

Aquellos sujetos que no toman neurolépticos tienen la prolactina dentro de la normalidad (17.1 ng/ml de media). La población que toma neurolépticos tiene elevada la prolactina (43.86 de media). Si toman un neuroléptico la tienen elevada (38.9 ng/ml de media) y si toman más de uno la tienen más elevada (49.4 ng/ml de media).

La tienen más elevadas los sujetos que toman antipsicóticos de 2ª generación (44.68ng/ml) que los de primera generación (43.1 ng/ml). Pero no son diferencias estadísticamente significativas en los dos casos.

Los fármacos más usados son: risperidona (19 pacientes), olanzapina (19 pacientes),

levomepromazina (14 pacientes), quetiapina (9 pacientes), etc.

Pero en relación con la elevación de prolactina, depende de si lo toman solos o combinados con otros antipsicóticos. Así, risperidona sola (lo toman 10 pacientes) es el fármaco que más sube la prolactina (60.6 ng/ml de media), levomepromacina (7 pacientes) y el nivel de prolactina medio es de 40.4 ng/ml. Mientras que si lo toman junto a otros antipsicóticos sus niveles medios son de 44.2ng/ml para risperidona y 43.7 ng/ml para levomepromacina. Aunque tampoco son significativas las diferencias.

Los niveles de prolactina graves (por encima de 100 ng/ml) los presentaron 4 pacientes de un total de 63 pacientes que toman neurolépticos (un 6.3%) y sus características son: mujeres, con grado de discapacidad ligera y que toman más de un antipsicótico. A pesar de esta cifra de prolactina, en la historia clínica no se registra ninguna sintomatología clínica.

Los sujetos con niveles de prolactina elevados por encima de 50 ng/ml (hiperprolactinemia moderada) son 17 (el 26.9% de los que toman antipsicóticos). Con niveles de prolactina elevados, pero de gravedad ligera, son 20 personas, el 37.7% de los que toman antipsicóticos. Con niveles de prolactina no elevados son 22 personas de los que toman antipsicóticos, es decir el 34.9%.

Tomar benzodiacepinas presenta una razón de odds para niveles de prolactina por encima de los normales 3.02 veces superior que no tomarlas y tomar antipsicóticos presenta una razón de odds para niveles de prolactina por encima de los normales 12.70 veces superior que no tomarlos.

Limitaciones

El bajo número muestral dificulta el trabajo estadístico, sobre todo cuando queremos analizar cada fármaco.

La polimedicación simultánea también dificulta el realizar afirmaciones acerca de los efectos de cada uno de los fármacos. Algunas de las cifras no son atribuibles a un solo fármaco, sino a la suma de varios.

Conclusiones

El consumo de psicofármacos en las personas con discapacidad intelectual y alteración de la conducta ingresados en un centro residencial es elevado.

Antipsicóticos y benzodiazepinas aparecen como los fármacos que más riesgo tienen de elevar la prolactina.

No existen diferencias significativas entre los diferentes antipsicóticos y benzodiazepinas. Tampoco entre tomar uno o más antipsicóticos y que sean de 1ª o 2ª generación.

La predicción de los niveles de prolactina elevados es de una razón de odds de 3,02 para benzodiazepinas y de 12,7 para antipsicóticos.

Agradecimientos

Recientemente hemos publicado una Carta al Director en la Revista Medicina de Familia SEMERGEN (González-Pablos E, et al. Elevación de prolactina en personas con discapacidad intelectual con tratamientos psicofarmacológico (SEMERGEN. 2019;45(1):e6-e7. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.10.002>) (47) en la que, de un modo muy resumido y enfocado a los equipos de Atención Primaria, se recogían los elementos esenciales de este artículo.

Creemos puede tener interés para personal sanitario especializado en Salud Mental el desarrollo completo del artículo que ahora planteamos.

Agradecemos a la revista Medicina de Familia SEMERGEN y a Elsevier la ayuda prestada para hacer posible este objetivo.

Referencias

1. Stolker JJ, Koedoot PJ, Heerdink ER, Leufkens HG, Nolen WA. Psychotropic drug use in intellectually disabled group-home residents with behavioural problems. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:19–23.
2. Deb S, Kwok H, Bertelli M, Salvador-Carulla L, Bradley E, Torr J, Barnhill J; Guideline Development Group of the WPA Section on Psychiatry of Intellectual Disability. International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities. *World Psychiatry*. 2009 Oct;8(3):181-6.
3. De Kuijper G, Hoekstra P, Visser F, Scholte FA, Penning C, Evenhuis H. Use of antipsychotic drugs in individuals with intellectual disability (ID) in the Netherlands: Prevalence and reasons for prescription. *J Intellect Disabil Res* 2010;54: 659–667.
4. Meyer JM, Nasrallah HA. Enfermedades médicas y esquizofrenia. Barcelona, *Ars Médica*; 2004
5. Leucht S, Burkard T, Henderson JH, Maj M, Sartorius N. *Physical Illness and Schizophrenia*. Cambridge, Cambridge University Press; 2007
6. Saiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36(5); 251-64.
7. Bobes J, Saiz Ruiz J, Montes JM Mostaza M, Rico-Villademoros F, Vieta E. Consenso Español de Salud Física del Paciente con Trastorno Bipolar. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2008; 1: 26-37.
8. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009; 8:15-22.
9. De Hert M, Correll CU, Bobes J, and cols. Physical illness in patients with severe mental disorders. The prevalence, impact of medication and disparities in healthcare. WPA Educational Module. *World Psychiatry* 2011; 10:52-77.
10. Perkins DO, Prolactina y trastornos endocrinológicos relacionados en pacientes con esquizofrenia. En: Meyer JM, Nasrallah HA. *Enfermedades médicas y esquizofrenia*. Barcelona, *Ars Médica*; 2004: 235-254
11. Serri O, Chick CL, Ur E. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2013;168:575-81.
12. Gertsik L, Poland RE. *Psiconeuroendocrinología*: En: Schatzberg AF, NemeroffChB (directores). *Tratado de Psicofarmacología*. Barcelona, Masson; 2006: 121-134.
13. Halperin I, Cámara R, García M, Ollero D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60:308-19.

14. Stahl SM. Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. Barcelona, Editorial Ariel SA; 2002.
15. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan-Sadock: Sinopsis de Psiquiatría. Madrid, Waverly Hispánica; 2004.
16. González Pablos E. Elevación de la prolactina en pacientes esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos. Anales de psiquiatría 2007;23(4):186-190.
17. Sáez de Adana García de Acilu E, Cano AI, Eizaguirre García A, López Zurbano S, Francos Ajona A, Gaviña Arenaza J, Artaraz Ocerinjauregui B, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM. Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. Psiq Biol. 2014;21(3):95-101
18. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. J Psychopharmacol. 2008;22 2 Suppl:46-55
19. Bushe C, Yeomans D, Floyd T, Smith SM. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. J Psychopharmacol. 2008;22 2 Suppl:56-62.
20. Rao VA, Bishop M, Copen A. Clinical state, plasma levels of haloperidol and prolactin: A correlation study in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry. 1980;137:518-25.
21. Crawford AM, Beasley Jr CM, Tollefson GD. The acute and long term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. Schizophr Res. 1997;26:41-54.
22. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. Clin Endocrinol. 2011; 74: 141-147.
23. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? Ann Clin Biochem. 2010;47(Pt 4):292-300.
24. Murru A, Varo C. Causas y manejo de la hiperprolactinemia por antipsicóticos. Psiq Biol. 2015;22(S2):13-17
25. Leucht S, Cipriani A, Spineli L. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382:951-62.
26. Rubio-Abadal E, Usall J. Hiperprolactinemia y tratamiento antipsicótico. Manifestaciones clínicas y manejo. Psiq Biol. 2013;20(3):27-34.
27. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:807-13.
28. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klibanski A, Schildkraut JJ, Green AI. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schi-

- zophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res.* 2002;111:11–20.
29. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1607-1618.
30. Bhuvaneswar CG, Baldessarini RJ, Harsh VL, Alpert JE. Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs: Selective clinical review. *CNS Drugs* 2009;23:1003-1021.
31. O’Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2008;22 2 Suppl:70–5.
32. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2007;190:129–34.
33. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, Del Pino J, García Escudero MA, García Rizo C, González-Pinto A, Hernández AI, Martín Carrasco M, Mayoral Cle-ries F, Mayoral van Son J, Mories MT, Pachiarotti I, Ros S, Vieta E. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016 Jul-Sep;9(3):158-73. Spanish
34. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *J Psychopharmacol.* 2008;22 2 Suppl:90–7.
35. Peveler RC, Branford D, Citrome L, Fitzgerald P, Harvey PW, Holt RI, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: Clinical recommendations. *J Psychopharmacol.* 2008;22 2 Suppl:98–103.)
36. Bobes-Garcia J, Saiz-Ruiz J, Bernardo-Arroyo M, Caballero-Martinez F, Gilaberte-Asin I, Ciudad-Herrera A. Delphi consensus on the physical health of patients with schizophrenia: Evaluation of the recommendations of the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry by a panel of experts. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40:114–28.
37. Organización Mundial de la Salud. Guía de la clasificación CIE-10. Madrid, Editorial Médica Panamericana; 2000.
38. Valiquette G: Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 347:1890–1891 (autor reply 1890–1891), 2002.
39. Pappagallo M, Silva R. The effect of atypical antipsychotic agents on prolactin levels in children and adolescents. *J Child Adoles Psychopharmacol* 14:359–371, 2004.
40. Hellings JA, Zarcone JR, Valdovinos MG, Reese RM, Gaughan E, Schroeder SR. Risperidone-Induced Prolactin Elevation in a Prospective Study of Children, Adolescents, and Adults with Mental Retardation and Pervasive Developmental Disorders. *J Child Adoles Psychopharmacol* 2005;15(6):885-892.
41. Frighi V, Stephenson MT, Morovat A, Jolley IE, Trivella M, Dudley CA, et

- al. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability. *BJP* 2011;199:289-295
42. Vanlint S, Nugent M. Vitamin D and fractures in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2006;50:761-7
43. Schrage S. Epidemiology of osteoporosis in women with cognitive impairment. *Ment Retard* 2006;44:203-11
44. Lambert TL, Farmer KC, Brahm NC. Evaluation of Serum Prolactin Levels in Intellectually Disabled Patients Using Antipsychotic Medications. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1)
45. de Kuijper GM, Mulderds H, Evenhuis H, Visser F, Hoekstra PJ. Effects of Discontinuation of Long-Term Used Antipsychotics on Prolactin and Bone Turnover Markers in Patients With Intellectual Disability. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(1):158-159.
46. de Kuijper G, Mulder H, Evenhuis H, Scholte F, Visser F, Hoekstra PJ. Determinants of physical health parameters in individuals with intellectual disability who use long-term antipsychotics. *Res Dev Disabil.* 2013;34:2799-809.
47. González-Pablos E, López-Villalobos JA, Valles-de la Calle JM, Paulino-Matos P. [Elevation of prolactin in patients with intellectual disability on psychopharmacological treatment]. *Semergen.* 2019; 45:e6-e7. doi: 10.1016/j.semerg.2018.10.002. Spanish.

PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DE EDAD AVANZADA. DETERIORO COGNITIVO Y FACTORES RELACIONADOS

Emilio González-Pablos

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia

Rosa Sanguino-Andrés

Complejo Asistencial Universitario. Palencia

José A López-Villalobos

Complejo Asistencial Universitario. Palencia

Federico Iglesias-Santa Polonia

Complejo Asistencial Universitario. Palencia

Guillermo Hoyos-Villagrà

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia

Clara González-Sanguino

Universidad Complutense. Madrid

Carlos Martín-Lorenzo

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia

ch.palencia@hospitalarias.es

Resumen

Introducción:

La disfunción cognitiva se acepta hoy como una característica más de la esquizofrenia. A medida que los pacientes envejecen esta disfunción es mayor y es más difícil de valorar, debido al deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, a otras enfermedades somáticas como la patología neurológica, cardiovascular, a la acción de numerosos fármacos, etc.

Objetivo:

En un grupo de pacientes con esquizofrenia de carácter grave, resistente a los tratamientos, ingresadas durante años, que han sido seguidas y evaluadas por nuestro equipo desde hace más de 31 años, estudiamos su

estado cognitivo actual, así como otras variables biológicas, clínicas, analíticas o farmacológicas y su relación con la enfermedad cerebrovascular.

Método:

A las 16 pacientes que sobreviven de la muestra inicial, se les realiza tomografía axial computarizada craneal, analítica, exploraciones clínicas / neuropsicológicas y se recogen enfermedades presentes, tratamientos farmacológicos, etc.

Resultados:

Los hallazgos de alteraciones vasculares cerebrales en nuestros pacientes dan como resultado lesiones de la sustancia blanca extensas y confluentes, presentes en un 43,8% de los casos.

De un amplio conjunto de medidas clínicas, cognitivas, analíticas, funcionales, factores de riesgo cardiovasculares y farmacológicos, únicamente observamos que las personas con lesiones de sustancia blanca presentaban diferencias significativas sobre las que no presentaban estas lesiones: un cociente intelectual verbal medio inferior, resultados medios en el Mini-Examen Cognoscitivo inferiores y niveles medios de homocisteína superiores.

Conclusiones:

En el grupo estudiado de pacientes con esquizofrenia existe una elevada prevalencia de lesiones en la sustancia blanca. Los pacientes que tienen esta patología tienen un mayor deterioro cognitivo y un nivel de homocisteína más elevado.

Palabras clave: Esquizofrenia, deterioro cognitivo, envejecimiento, enfermedad cerebrovascular, homocisteína.

Abstract

ELDERLY PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. COGNITIVE IMPAIRMENT AND RELATED FACTORS

Introduction:

Today, cognitive dysfunction is accepted as a further feature of schizophrenia. As the patients age, this dysfunction is higher and harder to evaluate due to the interaction of cognitive impairment associated with age, other somatic diseases as neurological and cardiovascular disorder, psychoactive drug interactions, etc.

Aim of the study:

In a group of patients with severe schizophrenia, drug resistant, interned for years, who have been explored for more than 31

years by us, we study his cognitive dysfunction as well as other biological, clinical, analytical or pharmacological variables and his relationship with cerebrovascular disease.

Method:

The 16 surviving patients from the initial sample are given a computerized axial tomography, analytics, clinical and neuropsychological explorations and present diseases, drug treatments, etc, are collected.

Results:

We found extensive and confluent white matter lesions in 43, 8% of the cases.

From a wide ensemble array of clinical, cognitive, analytical and functional measures, cardiovascular and pharmacological risk factors, we only found that people with white matter lesions presented significantly lower verbal intellectual ratios than those who did not, lower results at the Mini Cognitive Examination and higher average levels of homocysteine.

Conclusions:

There is a high prevalence of white matter lesions in the group of patients with schizophrenia. Patients who have this pathology, also have higher cognitive dysfunction and increased homocysteine levels.

Key Words: Schizophrenia, cognitive dysfunction, aging, cerebrovascular disease, homocysteine.

Introducción

El presente estudio investiga el deterioro cognitivo de pacientes que padecen esquizofrenia, su evolución, su estado al llegar al envejecimiento, los numerosos factores que pueden influir y la potencial importancia de la enfermedad cerebrovascular.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) ¹, los déficits cognitivos son un componente más de la esquizofrenia y están en relación con los déficits laborales, sociales y educacionales. Aparecen antes de la psicosis y se mantienen durante su curso. Se trata de unos déficits que se extienden a casi todas las funciones cognitivas, pero con mayor repercusión en atención, memoria y funciones ejecutivas. Hoy se consideran una característica fundamental de la enfermedad.

Estos déficits cognitivos se considera que afectan a una parte importante de los pacientes (80%) ². Otra parte (en torno a un 20%) no son deficitarios en las pruebas neuropsicológicas ³.

Respecto a la evolución del deterioro cognitivo, la tesis predominante en los estudios de metodología longitudinal es que permanece estable una vez que hace su aparición ⁴.

En revisiones realizadas ^{5,6}, gran parte de los estudios muestran que la población de pacientes mayores con esquizofrenia crónica presenta un deterioro cognitivo significativo respecto a otros periodos de la enfermedad.

No obstante, los datos sugieren que el deterioro cognitivo permanece estable durante las edades medias de la vida y que al final de la madurez (65 años) pudiera darse un incremento en la velocidad de su progresión ⁴.

Además, otros autores ^{7,8} han señalado que aquellos pacientes con una larga historia de enfermedad e institucionalización

prolongada presentan un mayor deterioro cognitivo durante este periodo.

Para algunos autores, los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia no se verían afectados por el envejecimiento ^{9,10}. Para otros, los pacientes esquizofrénicos ancianos, sobre todo los institucionalizados crónicamente, presentan tasas de deterioro cognitivo grave muy elevadas ^{11,12,13,14}.

Ciampi ¹⁵ siguió a 289 pacientes durante 37 años, más del 25% tenían déficits cognitivos entre moderados y graves. En otro trabajo ¹⁶, en una cohorte de personas con esquizofrenia seguidas durante 40 años, se encontró que el grupo de más edad presentaba pérdida de memoria y de orientación. Otros autores ¹⁷, encontraron que los pacientes presentaban un deterioro cognitivo generalizado, mientras que los de mayor edad sufren un declinar cognitivo asociado a la edad similar al de la población general.

En un trabajo publicado recientemente por nuestro equipo ¹⁸, seguimos longitudinalmente a un grupo de pacientes a lo largo de más de 31 años, con una primera evaluación efectuada a 38 pacientes, la 2ª evaluación a los 15 años a 37 pacientes y la 3ª evaluación a los 15 años a 30 pacientes. Utilizando la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) encontramos que nuestras pacientes con esquizofrenia grave, institucionalizadas y con sintomatología persistente, presentan un nivel cognitivo global muy bajo, con mayor afectación en el área manipulativa que en la verbal en las tres evaluaciones. Las pacientes tienen un rendimiento entre una y más de dos desviaciones típicas por debajo de la media en los baremos del WAIS. Longitudinalmente existe una tendencia media estable entre la primera y segunda evaluación, con importante caída en la tercera evaluación en el área manipulativa. Es decir, la disfunción cognitiva que aparece en la es-

quizofrenia no es lineal y progresiva, pero se ve afectada de forma importante por el deterioro o envejecimiento en edades avanzadas.

Para estudiar el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia de edad avanzada es preciso un diagnóstico diferencial de las patologías asociadas que también pueden producir deterioro cognitivo ¹⁹: efectos secundarios de la medicación, trastorno depresivo, abuso de sustancias, exposición a agentes tóxicos, enfermedades infecciosas, trastornos endocrinos, trastornos metabólicos, trastornos cardiovasculares, hidrocefalia normotensiva, desnutrición, trastornos convulsivos, déficits sensoriales, etc.

Además, es preciso también un diagnóstico diferencial con otras demencias o trastornos neurocognitivos ¹: enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad vascular cerebral, traumatismo cerebral, consumo de sustancias o medicamentos, enfermedad por priones, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y otras afecciones médicas.

Objetivos

- 1- Describir las variables demográficas, clínicas, cognitivas, analíticas, funcionales y las derivadas de estudios de tomografía axial computarizada (TAC) en un grupo de pacientes de edad avanzada que padecen esquizofrenia grave y permanecen institucionalizadas desde hace muchos años.
- 2- Estudiar la enfermedad cerebrovascular (ECV) en pacientes de edad avanzada que padecen esquizofrenia grave y contrastar las diferencias en variables demográficas, clínicas, cognitivas, analíticas y funcionales en pacientes con y sin ECV.

Método

Población:

Un grupo de 16 pacientes diagnosticadas de esquizofrenia, de sexo mujer, con edad media de 76,6 años y con un tiempo medio de ingreso de 48,6 años. Se trata de parte de las pacientes que sobreviven al grupo inicial de 38 que han venido siendo seguidas y evaluadas por nosotros desde hace más de 31 años. En realidad de este grupo sobreviven 20 pacientes, pero se han excluido para este trabajo a 4 pacientes que no aceptaron realizar las pruebas de imagen o bien su estado de salud no se lo permitía.

Variables e instrumentos:

Se recogieron variables sociodemográficas básicas: edad, sexo, tiempo de ingreso. Diagnóstico clínico según el DSM-5. Otros diagnósticos somáticos. Índice de masa corporal (IMC), obesidad (>29 IMC). Se realizaron pruebas analíticas necesarias tras ayuno de 8 horas. Se tomó la presión arterial en reposo. Para la definición del Síndrome Metabólico (SM) se utilizaron los criterios del consenso internacional ²⁰: al menos tres de los siguientes: - Obesidad abdominal por el incremento de la circunferencia abdominal (>88 cm en mujeres); - Elevación de la glucemia en ayunas (>100 mg/dl) o recibir tratamiento antidiabético; - Elevación de la presión arterial sistólica (HTA) >130 mm Hg o diastólica >85 mmHg o recibir tratamiento antihipertensivo; - Valores de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) <50 mg/dl; - Triglicéridos >150 mg/dl.

Se recogieron también datos de los tratamientos con psicofármacos en el momento presente.

Se realizaron las siguientes pruebas: analítica completa; escalas: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Mini-Examen Cognoscitivo (MEC-35), Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG), Escala de Impresión Clínica Global (CGI), Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS); y TAC cerebral.

La PANSS ^{21,22} consta de 30 ítems. Evalúa la gravedad del síndrome positivo, negativo y de la psicopatología general del trastorno esquizofrénico. Cada ítem se puntúa según una escala Likert de 7 grados de intensidad o gravedad (1, ausencia; 7, gravedad máxima). Las escala positiva y negativa tienen 7 ítems y la general tiene 16 ítems.

El MEC-35 ^{23,24} es una adaptación del Mini-Mental State Examination. Permite detectar el deterioro cognitivo y evaluar su gravedad. Las áreas que explora son: Orientación espacial y temporal, Memoria inmediata, Atención y cálculo, Memoria diferida, Lenguaje y praxis. Se obtiene una puntuación que puede ir de 0 a 35 puntos. El punto de corte recomendado para la población geriátrica (>65 años) es de 23/24, de tal manera que puntuaciones <23 se pueden considerar indicativas de posible deterioro cognitivo.

La EEAG ²⁵ evalúa el funcionamiento general de los pacientes psiquiátricos. Se trata de una escala que oscila entre 100 (actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades) y 1 (expectativa manifiesta de muerte). A mayor puntuación, mejor nivel de actividad.

La CGI ²⁶, valora la gravedad del paciente, utilizando una escala Likert de 8 valores, que van desde 0 (no evaluado) a 7 (entre los pacientes más graves).

Con el WAIS ^{26,27}, se han considerado los cocientes intelectuales (CI) Verbal, Manipulativo y Total. Los CI tienen una media 100 y una desviación típica de 15.

En la TAC cerebral estudiamos la presencia de variables asociadas a ECV ¹: 0- Ausencia de ECV; 1- Infarto o hemorragia de grandes vasos; 2- Infarto o hemorragia en una localización estratégica (p. ej., en giro angular, en tálamo, en las regiones anterobasales del cerebro, etc.); 3- Dos o más infartos lacunares fuera del tronco del encéfalo; 4- Lesiones de sustancia blanca (LSB) extensas y confluentes o leucoencefalopatía de perfil isquémico crónico (enfermedad de pequeño vaso o cambios isquémicos subcorticales).

Estudiamos también la presencia de otras variables asociadas a esquizofrenia en la TAC ^{29,30}. Es necesario señalar que no son alteraciones específicas de la esquizofrenia.

Procedimiento:

La muestra de investigación son 16 pacientes institucionalizadas, supervivientes de un grupo inicial de 38 que nuestro equipo de investigación viene estudiando desde hace más de 31 años, según consta en el apartado de población. Todas han sido evaluadas mediante los procedimientos descritos en el apartado variables e instrumentos. Para dar respuesta a nuestros objetivos se han realizado los análisis de datos que desarrollamos a continuación.

Análisis de los datos:

Se utilizaron estadísticos descriptivos y exploratorios. Siempre que fue necesario estudiar la asociación o diferencias entre medidas de las diferentes variables se consideró un nivel de significación $\alpha \leq .05$.

Para valorar la asociación o independencia entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado, considerando para la significación el estadístico exacto de Fisher. En la valoración de diferencias de me-

días entre variables cuantitativas se utilizó la prueba *t de Student* para muestras independientes, comprobando la normalidad en las distribuciones de las muestras mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Resultados

Respecto a los tratamientos psicofarmacológicos que siguen actualmente: 13 pacientes toman un solo neuroléptico, 3 pacientes toman 2 neurolépticos. Risperidona lo toman 6, olanzapina 3 y clozapina 3. El resto diferentes neurolépticos. La dosis media equivalente a clorpromazina diaria es de 493 mg/día, con un mínimo de 120 hasta un máximo de 1340^{31,32,33}.

Antecedentes médicos de interés en el área cardiovascular: 3 pacientes padecen fibrilación auricular. 2 cardiopatía isquémica. 2 síncope vasovagal. Otras enfermedades importantes: 2 pacientes han sido intervenidas de cáncer de mama, 2 epilepsia, 4 hipovitaminosis B12, 2 anemia.

En general, se recogen entre 3 y 6 enfermedades actuales en cada paciente. Para cada una de estas enfermedades siguen tratamientos específicos.

En relación con el nivel de actividad física, todas las pacientes tienen el nivel mínimo o sedentarismo. La alimentación es adecuada a su edad y necesidades.

En TAC cerebral, 7 pacientes tienen LSB (43,8% del total) y otras 5 tienen lesiones de sustancia blanca no suficientemente extensas. Otros numerosos hallazgos fueron considerados no significativos tras un minucioso análisis de las decenas de imágenes de cortes cerebrales de cada paciente (hemos recogido atrofia cortical y dilatación ventricular, a pesar de haber sido informados como no significativos).

Descripción de las tablas:

En la tabla 1, en la columna "Total" se pueden ver el número y el tanto por ciento de cada variable en relación al total de la muestra, en la parte inferior la media y la desviación de otras variables. En la tabla 2, en la columna "Total" se puede ver la media y desviación de cada variable. En la tabla 3, en la parte superior se puede ver el número y el tanto por ciento, y en la parte inferior la media y desviación de cada variable.

Las columnas que le siguen a continuación permiten ver la distribución de la variable entre los pacientes que tienen o no LSB y si se observa o no asociación entre variables marcada con un * cuando existe diferencia significativa en la distribución de proporciones.

Resultados de las dimensiones biológicas y analíticas (tabla 1):

Se ha observado independencia / no asociación entre presentar LSB y las variables obesidad, HTA, enfermedad cardiaca, tener perímetro abdominal mayor de 88 cm, presentar dilatación ventricular, tener atrofia cortical o presentar hipovitaminosis B12. Se observa relación significativa entre la variable LSB y tener síndrome metabólico, encontrando que las personas sin LSB presentan mayor proporción de síndrome metabólico.

En las dimensiones analíticas se ha observado independencia / no asociación entre presentar LSB y las variables presentar colesterol alto, presentar HDL-C bajo, triglicéridos elevados (>150 mg / dl), elevación de la glucemia (>100 mg/dl) o presentar TSH baja.

Se ha observado que las personas con LSB tienen significativamente niveles medios de homocisteína más elevados.

Tabla 1. Dimensiones biológicas / analíticas: Contraste entre pacientes que presentan lesiones en la sustancia blanca (LSB) y los que no presentan LSB

	TOTAL n (%)	LSB n (%)	No LSB n (%)	χ^2 (p Fisher)
LSB	7/16 (43.8)	7/16 (43.8)	9/16 (56.2)	
Obesidad	5/16 (31.2)	3/5 (60)	2/5 (40)	0.780 (.596)
HTA	5/16 (31.2)	3/5 (60)	2/5 (40)	0.780 (.596)
Colesterol alto	9/16 (56.2)	3/9 (33.3)	6/9 (66.6)	0.907 (.615)
HDL-C bajo	2/16 (12.5)	0/2 (0)	2/2 (100)	1.778 (.475)
Trigl. >150 mg/dl	5/16 (31.2)	1/5 (20)	4/5 (80)	1.667 (.308)
E.Glu>100 mg/dl	6/16 (37.5)	1/6 (16.7)	5/6 (83.3)	2.861 (.145)
P. abdom.>88 cm	7/16 (43.7)	3/7 (42.9)	4/7 (51.7)	0.004 (.949)
Enfermedad cardíaca	6/16 (37.5)	3/6 (50)	3/6 (50)	0.152 (.696)
Dilatación ventrículos	6/16 (37.5)	4/6 (66.6)	2/6 (33.3)	2.049 (.302)
Atrofia cortical	8/16 (50)	5/8 (62.5)	3/8 (37.5)	2.286 (.315)
Hipovitaminosis B12	4/16 (25)	2/4 (50)	2/4 (50)	0.085 (.771)
TSH baja	6/16 (37.5)	1/6 (16.7)	5/6 (83.3)	2.861 (.145)
Síndrome metabólico	5/16 (31.2)	0/5 (0)	5/5 (100)	5.657 (.034) *
	M (DT)	M (DT)	M (DT)	t de Student
Prolactina	28.58 (28.87)	30 (29.71)	27.34 (30.11)	0.17 (p = .866)
Homocisteína	14.41 (5.88)	17.81 (6.82)	11.77 (3.48)	2.309 (p = .037)*

Nota: * = $p \leq .05$; LSB = Lesiones sustancia blanca; HTA = Hipertensión arterial; HDL = Lipoproteína de alta densidad; TSH = Hormona estimulante de la Tiroides; E.Glu.= elevación de la Glucemia; Trigl. = Trigliceridos; P. abdom. = Perímetro abdominal.

Resultados de las dimensiones demográficas, cognitivas y clínicas (tabla 2):

No se han observado diferencias significativas de medias entre las personas con / sin LSB en dimensiones clínicas vinculadas a la PANNS, la CGI y la EEAG.

En el ámbito de las dimensiones cognitivas se ha observado que las personas con LSB tienen significativamente peores resultados medios en el MEC-35 (mayor deterioro cognitivo) y en el CI verbal del WAIS, no observándose diferencias en el CI total y manipulativo.

Tabla 2. Dimensiones demográficas, cognitivas y clínicas: Contraste entre pacientes que presentan lesiones en la sustancia blanca (LSB) y lo que no presentan LSB

	TOTAL M (DT)	LSB M (DT)	No LSB M (DT)	<i>t de Student</i>
Edad	76.69 (8.27)	80 (5.77)	74.11 (9.2)	1.46 (p = .165)
Años ingreso	48.63 (10.23)	51.86 (6.41)	46.11 (12.21)	1.12 (p = .280)
CI Verbal	67.94 (12.76)	60.43 (8.05)	73.78 (12.99)	-2.375 (p = .032)*
CI Verbal	67.94 (12.76)	60.43 (8.05)	73.78 (12.99)	-2.375 (p = .032)*
CI Manipulativo	56.12 (15.45)	49.14 (9.29)	61.56 (17.52)	-1.821 (p = .092)
CI Total	58.25 (15.46)	50.14 (6.91)	64.56 (17.71)	-2.034 (p = .061)
PANNS Total	105.19 (19.97)	111.29 (19.09)	100.44 (20.40)	1.083 (p = .297)
PANNS P	19.75 (6.77)	19 (6.65)	20.33 (7.21)	-0.379 (p = .710)
PANNS N	32.50 (9.61)	32.29 (7.08)	30.33 (11.12)	1.023 (p = .324)
PANNS G	53.69 (10.12)	57 (8.29)	51.11 (10.74)	1.168 (p = .262)
MEC-35	14.25 (8.79)	8.71 (5.43)	18.56 (8.86)	-2.260 (p = .020)*
CGI	5.31 (0.70)	5.46 (0.78)	5.22 (0.66)	0.568 (p = .579)
EEAG	33.75 (9.57)	28.57 (6.90)	37.78 (9.71)	-2.118 (p = .053)

Nota: * = $p \leq .05$; MEC-35=Mini Examen Cognoscitivo; PANSS = Escala de síndromes Positivo y Negativo; EEAG = Escala de la Actividad global; CGI = Escala de Impresión Clínica global; CI = Coeficiente Intelectual; LSB = Lesiones sustancia blanca.

Resultados de las dimensiones farmacológicas (tabla 3):

Se ha observado independencia / no asociación entre presentar LSB y las variables relativas a tomar risperidona, clozapina u olanzapina.

No se han observado diferencias de medias significativas entre las personas con / sin LSB y la dosis media equivalente a clorpromazina o el número de antipsicóticos consumidos.

Tabla 3. Dimensiones Psicofarmacológicas: Contraste entre pacientes que presentan lesiones en la sustancia blanca (LSB) y lo que no presentan LSB

	TOTAL	LSB	No LSB	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	χ^2 (<i>p</i> Fisher)
Risperidona	6/16 (37.5%)	3/6 (50 %)	3/6 (50%)	0.152 (.696)
Clozapina	3/16 (18.7%)	0/3 (0 %)	3/3 (100%)	2.872 (.213)
Olanzapina	3/16 (18.7%)	1/3 (33.3 %)	2/3 (66.6%)	0.163 (.687)
	M (DT)	M (DT)	M (DT)	<i>t de Student</i>
DEC	494 (406)	570 (497)	435 (340)	0.643 (<i>p</i> = .531)
Nº antipsicóticos	1.44 (0.72)	1.57 (0.78)	1.33 (0.70)	0.636 (<i>p</i> = .535)
EEAG	33.75 (9.57)	28.57 (6.90)	37.78 (9.71)	-2.118 (<i>p</i> = .053)

Nota: * = $p \leq .05$; LSB = Lesiones sustancia blanca; DEC = dosis equivalente clorpromazina.

Discusión

El hallazgo más significativo de nuestro estudio es que una parte importante de las pacientes presentan LSB y que ésta se relaciona con el deterioro cognitivo.

También, que los factores de riesgo cardiovascular, los fármacos antipsicóticos, enfermedades cardíacas y otras, la edad y otras variables estudiadas no se relacionan con la presencia de LSB.

Patologías concurrentes

Los pacientes que padecen esquizofrenia suelen presentar múltiples patologías: síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, consumo de drogas, etc. Todos ellos constituyen factores de riesgo para el deterioro cognitivo y para la enfermedad cerebrovascular ^{34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44}.

Las siguientes cifras de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y el riesgo relativo (RR) en relación con la población normal se pueden considerar de referencia ⁴⁵: obesidad: 45-55 %, RR 1,5-2; tabaquismo: 50-80 %, RR 2-3; diabetes: 10-15 %, RR 2; hipertensión: 19-58 %, RR 2-3; dislipemia: 25-69 %, RR 5; síndrome metabólico: 37-63 %, RR 2-3.

En la población general en nuestro medio, según la Encuesta Europea de Salud en España EESE 2014 ⁴⁶, se consideran las siguientes cifras: obesidad: 16,91%; hipertensión: 18,4%; hipercolesterolemia: 16,5%; diabetes: 6,8%.

En el presente trabajo, las cifras de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular son elevadas, pero no existe relación estadísticamente significativa entre ninguno de los factores y la enfermedad cerebrovascular; con el síndrome metabólico existe relación, pero de carácter opuesto al esperado (nin-

gún paciente con SM presenta LSB). Tampoco con otras enfermedades analizadas: cardíacas, vitamina B12, TSH baja, etc.

Estilo de vida

Está documentado que en muchos casos el estilo de vida de pacientes con esquizofrenia crónica es poco saludable, con escasa actividad física, tabaquismo, malos hábitos dietéticos, abandono de autocuidados y de los tratamientos, menor seguimiento de los consejos o pautas médicas, retraimiento en sus relaciones sociales, acceso más difícil al sistema sanitario, menor identificación de los problemas somáticos y cierta marginación y abandono con respecto a la población general ³⁵. En nuestro grupo de pacientes, con un largo periodo de ingreso, todos estos factores han estado muy controlados.

Fármacos antipsicóticos

También es necesario recordar los potenciales efectos secundarios de fármacos antipsicóticos; aquellos que más pueden afectar en este aspecto son: aumento de peso y factores de riesgo metabólico y cardiovascular ^{47,48}. Los antipsicóticos de segunda generación (SGA) producen más efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular y metabólico, existiendo grandes diferencias individuales entre cada uno de los fármacos.

En un reciente metanálisis ³⁹ se encontró menor prevalencia de SM en sujetos con monoterapia (30,4%) frente a politerapia (35,2%). Los pacientes que tomaban aripiprazol tuvieron la prevalencia más baja (19,4%), los que tomaban clozapina tuvieron la prevalencia más alta (47,3%). Entre ambos: amisulpirida (22,8%), antipsicóticos típicos (28,0%), risperidona (30,7%), olanzapina (36,2%), quetiapina (37,3%).

Dos revisiones ^{49,50}, concluyen afirmando que los antipsicóticos pueden tener efectos adversos sobre la salud física de los pacientes, variando en función de cada fármaco, de la dosis, de la edad, de la polifarmacia, etc.

En nuestro trabajo, tampoco existe una relación estadísticamente significativa entre los antipsicóticos y la enfermedad cerebrovascular, tanto en el tipo de antipsicóticos como en su número y dosis.

Síndrome metabólico, alteraciones cognitivas y riesgo de patología cerebrovascular

En los últimos años recogemos varios trabajos, relativos al envejecimiento en la población general ⁵¹. Así, la presencia de infartos silentes era más elevada en la población con síndrome metabólico ⁵². En otro estudio ⁵³ se asoció el SM con infarto cerebral. Otros autores ⁵⁴, realizando resonancia magnética a 1.588 sujetos neurológicamente sanos, encontraron que el 5,5% tenían al menos un infarto cerebral silente. La presión arterial elevada y la alteración glucémica fueron los factores más fuertemente asociados.

Los sujetos con hipertensión arterial tienden a rendir peor en todas las pruebas neuropsicológicas ⁵⁵. La hipertensión arterial se considera el factor de riesgo más importante en relación con la demencia vascular ⁵⁶.

La obesidad también ha sido asociada con un progresivo deterioro cognitivo ⁵⁷.

Los pacientes con diabetes rinden peor en varios dominios cognitivos ⁵⁸. Para otros autores ⁵⁹, en la diabetes tipo 2 los dominios atencionales y ejecutivos son los que más declinan a lo largo del tiempo. Alteraciones microvasculares causadas por la diabetes podrían ser la causa de alteraciones cerebrales y deterioro cognitivo ⁶⁰.

Conocemos pocos trabajos sobre el estudio de estos factores de riesgo en la población de pacientes con esquizofrenia. Algunos autores han estudiado el efecto del síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia sobre el aspecto cognitivo, encontrando que rendían peor en algunos dominios que aquellos que no lo presentaban ⁶¹. En otro trabajo ⁶², entre los componentes del síndrome metabólico, la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia fueron factores asociados con el deterioro cognitivo. Friedman ⁶³ estudió aspectos de la memoria en pacientes diagnosticados de esquizofrenia, con hipertensión e incremento del índice de masa corporal, encontrando afectación frente a la población general. En un reciente trabajo ⁶⁴, encontraron que el SM podría agravar la función cognitiva en la esquizofrenia crónica, en especial la memoria inmediata, la memoria retardada y la atención.

Para Nasrallah ⁶⁵, son necesarios más estudios que investiguen la influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la disfunción cognitiva de estos pacientes.

En nuestro trabajo no existe ninguna relación entre los factores de riesgo cardiovascular recogidos y la enfermedad cerebrovascular, siendo razonable esperar lo contrario.

Esquizofrenia y enfermedad cerebrovascular

En una reciente revisión sobre el tema ⁶⁶, se constata la existencia de pocos datos acerca de la prevalencia de ECV en pacientes con esquizofrenia. Sobre 20 pacientes con trastornos psicóticos estudiados, encontraron 5 con ECV silente en exámenes de neuroimagen; el número de pacientes con esquizofrenia eran 6 y los casos de ECV silente eran 2. Esta frecuencia supondría el 25% para los pacientes con trastornos psicóticos y el 30% para los

pacientes con esquizofrenia, mientras que en la población general es del 5,8 al 17,7%. Parece que la edad y la hipertensión arterial son los factores de riesgo más importantes para desarrollar ECV silente.

Resulta llamativo que no exista asociación estadísticamente significativa entre las variables recogidas de factores de riesgo cardiovascular y la presencia o no de ECV, al igual que ocurre en nuestro trabajo.

Resulta llamativo que no exista asociación estadísticamente significativa entre las variables recogidas de factores de riesgo cardiovascular y la presencia o no de ECV, al igual que ocurre en nuestro trabajo. En otro trabajo posterior del mismo grupo ⁶⁷, con una muestra más amplia y comparándolo con otro grupo de pacientes con otra enfermedad mental severa, el riesgo de presentar patología cerebrovascular fue cuatro veces mayor en pacientes con esquizofrenia frente al otro grupo, siendo además los factores de riesgo cardiovascular homogéneos. Entre ambos grupos hubo diferencias significativas solamente en la toma de antipsicóticos: tiempo de tomar antipsicóticos de primera generación y tiempo de tomar dos o más antipsicóticos simultáneamente.

En nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas en la toma de distintos antipsicóticos, el número y la dosis. Pero una vez más hay que tener en cuenta las características de nuestra población, así como que durante su largo periodo de ingreso han recibido varios tipos de antipsicóticos, solos o en politerapia. De hecho en el momento presente la dosis de los diferentes psicofármacos puede ser considerada elevada en relación a su edad.

Enfermedades cerebrovasculares

En España constituyen desde hace años una de las primeras causas de muerte ⁶⁸. La hipertensión arterial es el factor de riesgo cerebrovascular más prevalente, seguida de la dislipemia y la diabetes mellitus ⁶⁹.

Las estimaciones de prevalencia del tras-

torno neurocognitivo vascular en Estados Unidos son del 0,2% en el grupo de edad de 65-70 años y el 16% a los 80 o más años.

Los factores de riesgo más importantes para los trastornos vasculares cerebrales son: hipertensión, diabetes, tabaquismo, obesidad, niveles de colesterol elevados, niveles de homocisteína elevados, fibrilación auricular, etc. Como factores ambientales que influyen se reconocen: la neuroplasticidad, la educación, el ejercicio físico y la actividad mental ¹. Pero la edad es el factor más importante. La reserva cognitiva reducida en la edad avanzada, supone que una lesión pequeña puede dar lugar a un deterioro cognitivo importante. La presencia frecuente de enfermedades son factores coadyuvantes: déficits de vitamina B12 o ácido fólico, anemia, hipertensión arterial, etc. ⁷⁰.

Los estudios de imagen cerebral son fundamentales para el diagnóstico y la principal dificultad consiste en la interpretación de las imágenes. Así la extensión y localización de las lesiones, la relación con la historia clínica, etc., son elementos importantes para el diagnóstico ⁷¹.

Lesiones de sustancia blanca extensas y confluyentes (LSB)

Se denomina así a las imágenes focales o difusas que afectan a la sustancia blanca profunda periventricular o subcortical. Son muy frecuentes en pacientes ancianos. Se definen como áreas hipodensas en la TAC, puntiformes, mayores de 5 mm, que afectan selectivamente a la sustancia blanca periventricular o subcortical. Deben ser al menos 5 focos, con o sin lesiones confluyentes, de un diámetro superior a un centímetro (por debajo se consideran no significativas). La etiopatogenia de estas lesiones no está clara, suelen ser consecuencia de una isquemia

cerebral crónica, de una rotura de la barrera hematoencefálica, de una disfunción endotelial o de la combinación de estos elementos ^{72,73,74}.

Desde el punto de vista neuropsicológico ⁷⁵, el factor determinante de la presencia de alteración cognitiva en personas con LSB, junto con su localización, lo constituye el volumen de la sustancia blanca afectada. Varios trabajos relacionan la leucoaraiosis con el deterioro cognitivo ^{70,74,75,76}.

En relación con la esquizofrenia, en un reciente trabajo ⁷⁷ llevado a cabo con 166 pacientes con esquizofrenia y 213 controles sanos, con una edad media de 38,2 y 39,2 años respectivamente, se encontró que la velocidad de procesamiento de la información y el deterioro de la memoria de trabajo, dos de las disfunciones cognitivas básicas de la esquizofrenia, estaban asociadas a alteraciones de la microestructura de la sustancia blanca de carácter regional y global del cerebro, medidas por anisotropía fraccional de imágenes con tensor de difusión (DTI). En otro trabajo ⁷⁸ con TAC cerebral de 1.963 pacientes y 2.359 controles sanos de 29 estudios internacionales, se analizaron datos del DTI y se encontraron alteraciones de la sustancia blanca en su totalidad y en varias regiones específicas. Para los autores, la esquizofrenia es un trastorno en el que las conexiones de la sustancia blanca están alteradas en todo el cerebro.

En nuestro trabajo sí existe una relación estadísticamente significativa ente LSB y CI verbal, de tal manera que aquellas personas con LSB presentan un CI verbal mucho más bajo que aquellas que no tienen estas lesiones cerebrales. Las personas con LSB puntúan mucho más bajo en el MEC-35, con una media de 8.71 (nivel de deterioro cognitivo importante), frente a las personas que no tienen LSB.

La cifra tan elevada de LSB en nuestra población parece coincidir con los hallazgos referidos anteriormente, que apuntan en la dirección de una alteración en la conectividad cerebral.

La relación a la homocisteína, parece incidir en la importancia de este aminoácido como marcador o factor de riesgo en enfermedad cerebrovascular y cardiovascular ^{79,80, 81}.

Las limitaciones del presente trabajo son muchas, sobre todo por las características del grupo de pacientes, su escaso número y de un solo sexo, pero al mismo tiempo se trata de un grupo muy estudiado y seguido durante muchos años. Dado el deterioro cognitivo de las pacientes y su estado de salud, ha sido imposible realizar más pruebas neuropsicológicas que nos permitieran conocer más en profundidad la aportación específica de la LSB al incremento del deterioro cognitivo. Por otro lado, estamos trabajando en esta dirección con pacientes más jóvenes y con menos deterioro, así como en grupos control de neuroimagen cerebral en población de edad avanzada sin esquizofrenia. Creemos necesario investigar la enfermedad cerebrovascular en la esquizofrenia, por la repercusión en la asistencia y por los interrogantes teóricos que plantea.

Conclusiones

La enfermedad cerebrovascular en pacientes de edad avanzada con esquizofrenia, crónica e institucionalizada, parece frecuente.

Esta enfermedad cerebrovascular no parece estar relacionada con los factores de riesgo cardiovascular, ni con el tratamiento psicofarmacológico, ni con otras enfermedades estudiadas.

Esta enfermedad cerebrovascular sí parece tener relación con el deterioro cognitivo de

las pacientes y los niveles elevados de homocisteína.

Es necesario tomar con precaución los datos, pues nuestra población se corresponde con el subgrupo de pacientes más graves, no siendo representativa de la población general con esquizofrenia.

Son necesarios más estudios que aborden estas cuestiones.

Agradecimientos:

Recientemente hemos publicado un breve artículo como carta al director en la revista *International Psychogeriatrics* (82). Creemos que, dado el interés del tema, tiene sentido ofrecer ahora este artículo con una versión más extensa y detallada. Queremos agradecer a *International Psychogeriatrics* y a su Editor, Prof. Dilip V. Jeste, las facilidades para hacerlo posible.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Referencias

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5ª Ed. Madrid, Editorial Médica Panamericana; 2014.
2. Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull.* 2007 Jul;33(4):912-20.
3. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harris MJ, et al. Is it posible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology.* 1997 Jul;11(3):437-46.
4. Napal O, Ojeda N, Sánchez P, Elizagarate E, Peña J, Ezcurra J, Gutierrez M. Curso evolutivo de la esquizofrenia y su impacto en la cognición: una revisión de la literatura. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012 Jul-Aug;40(4):198-220.
5. Rajji TK, Mulsant BH. Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res.* 2008 Jul;102(1-3):122-40.
6. Shah JN, Qureshi SU, Jawaid A, Schulz PE. Is There Evidence for Late Cognitive Decline In Chronic Schizophrenia? *Psychiatr Q.* 2012 Jun;83(2):127-44.
7. Friedman JI, Harvey PD, Coleman T, Bowie C, Parella M, White L, et al. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and

- normal aging. *Am J Psychiatry*. 2001 Sep;158(9):1441-8.
8. Harvey PD. Whats is the evidence for changes in cognition and functioning over the lifespan in patients with schizophrenia? *J Clin Psychiatry*. 2014;75 Suppl 2:34-8.
 9. Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA, Kuck J, Zisook S, Braff D, et al. Neuropsychological deficits in schizophrenia: relationship to age, chronicity and dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jun; 51(6):469-76.
 10. Hyde TM, Nawroz S, Goldberg TE, Bigelow LB, Strong D, Ostrem JL, et al. Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. *Br J Psychiatry*. 1994 Apr;164(4):494-500.
 11. Harvey PD, White L, Parrella M, Putnam KM, Kincaid MM, Powchik P, et al. The longitudinal stability of cognitive impairment in schizophrenia. Mini-mental State scores at one-and two-year follow-ups in geriatric in-patients. *Br J Psychiatry*. 1995 May;166(5):630-3.
 12. Arnold SE, Gur RE, Shapiro RM, Fisher KR, Moberg PJ, Gibney MR, et al. Prospective clinicopathologic studies of schizophrenia: accrual and assessment of patients. *Am J Psychiatry*. 1995 May;152(5):731-7.
 13. Kincaid MM, Harvey PD, Parrella M, White L, Putnam KM, Powchik P, et al. Validity and utility of the ADAS-L for measurement of cognitive and functional impairment in geriatric schizophrenic inpatients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995 Winter;7(1):76-81.
 14. Davidson M, Haroutunian V. Cognitive impairment in geriatric schizophrenic patients. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Bloom FE, Kupfer DJ (Editors). New York, Raven Press Ltd., 1995: 1447-1549.
 15. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull*. 1980;6(4):606-18.
 16. Winokur G, Pfohl B, Tsuang M. A 40-year follow up of hebephrenic-catatonic schizophrenia. In *Schizophrenia and Aging*. Miller NE, Cohen G (eds.). New York, Guilford Press;1987:52-60.
 17. Rajji TK, Voineskos AN, Butters MA, Miranda D, Arenovich T, Menon M, et al. Cognitive performance of individuals with schizophrenia across seven decades: a study using the MATRICS consensus cognitive battery. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2013;21(2):108-18.
 18. Sanguino-Andrés R, López-Villalobos JA, González-Pablos E, Guarido-Rivera V, González-Sanguino C, López-Sánchez MV, Vaquero-Casado M. Longitudinal Study of Cognitive Variables in Women with Schizophrenia: 31-Year Follow-Up Study. *Span J Psychol*. 2015 Nov 27;18:E92.
 19. Gladsjo JA, Eastham JH, Jeste DV. Deterioro cognoscitivo en pacientes esquizofrénicos de edad avanzada. En:

- Hwang MY, Bermanzohn PC (editores). Esquizofrenia y patologías comórbidas. Barcelona, Masson; 2003.
20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study Of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
 21. Kay SR, Fiszbein A, Opler L A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. 1987;13(2):261-76.
 22. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994 Jul;53(1):31-40.
 23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
 24. Lobo A, Sanz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental State Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)* 1999;112:767-74.
 25. American Psychiatric Association. DSM-III-R. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. Washington, APA; 1987.
 26. Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockville, National Institute Mental Health; 1976.
 27. Wechsler D. WAIS: Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos: Manual técnico. Madrid, TEA Ediciones; 1982.
 28. Kaufman AS, Lichtenberger EO. Claves para la evaluación con el WAIS-III. Madrid, TEA Ediciones; 1982.
 29. Sanjuán Arias J. Neuroimagen y esquizofrenia: de la investigación a la práctica clínica. En: Marti-Bonmarti L, Sanjuan Arias J, Carcia Marti G (editores). Guía de biomarcadores de neuroimagen en esquizofrenia. Barcelona, EdikaMed; 2012:VII-X.
 30. Bernardo Arroyo M, López-Ibor Alcocer MI. Neuroimagen. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercos C. Tratado de Psiquiatría. Volumen I. Barcelona, Ars Médica; 2005: 606-627.
 31. Azanza JR. Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central (14^o ed.). Barcelona, Gumbao Relaciones Graficas; 2014.
 32. Martínez O. Antipsicóticos de depósito o larga duración (depot). En: M Salazar, C Peralta, FJ Pastor (directores). Tratado de Psicofarmacología. 2^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010: 866-875.

33. Villa LF (dir). *Medimecum. Guía de terapia farmacológica*. 20ª ed. Madrid, Springer Healthcare; 2015.
34. Leucht S, Burkard T, Henderson JH, Maj M, Sartorius N. *Physical Illness and Schizophrenia*. Cambridge, Cambridge University Press; 2007.
35. Meyer J M, Nasrallah HA. *Enfermedades médicas y Esquizofrenia*. Barcelona, Ars Médica; 2004.
36. Sartorius N. Physical illness in people with mental disorders. *World Psychiatry*. 2007Feb;6(1):3-4.
37. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-BakMas M, Cohen D, Asai I, et al. Enfermedades físicas en pacientes con trastornos mentales graves. 1. Prevalencia, repercusión de los medicamentos y discrepancias en la asistencia sanitaria. *World Psychiatry* 2011;9-1:52-77
38. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005 Dec 1;80(1):19-32.
39. Vancampfort D, Sybbs B, Mirchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Riesgo de síndrome metabólico y sus componentes en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos afines, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor: un análisis sistemático y metanálisis. *World Psychiatry* 2015;14:339-347.
40. González E, García FJ, Salgado C, Hoyos G, Herreros I, Gallardo R, Botillo C. Estudio acerca de las enfermedades médicas en un grupo de pacientes esquizofrénicos. *Informaciones Psiquiátricas* 2010; 202(4): 425-441.
41. González Pablos E, Alonso del Teso F, Sanguino Andrés R. Enfermedades médicas en esquizofrenia y comparación con la población normal. *An Psiquiatría* 2007; 23(1): 12-19.
42. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, García-García M, Rejas J; CLAMORS Study Collaborative Group. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res*. 2007;94:375-6.
43. Bernardo M, Cañas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry*. 2009;24:431-41.
44. Gutiérrez-Rojas L, Azanza JR, Bernardo M, Rojo L, Mesa F, Martínez-Ortega JM. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes españoles con esquizofrenia y sobrepeso. El estudio CRESSOB. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014;42(1):9-17.
45. Correll CU. Balancing efficacy and safety in the treatment with antipsychotics. *CNS Spectr*. 2007 Oct;12(Suppl 17):12-20, 35.

46. Encuesta Europea de Salud en España EESE 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en el portal estadístico del SNS del Ministerio de Sanidad.
47. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):596-601.
48. Rodríguez -Artalejo F, Baca E, Esmatjes E, Merino-Torres JF, Monereo S, Moreno B, et al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin (Barc)*. 2006 Oct 14;127(14):542-8.
49. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011 Feb;10(1):52-77.
50. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015 Jun;14(2):119-136.
51. Segura B, Jurado MA. Síndrome metabólico y envejecimiento: déficit cognitivo y alteraciones estructurales del sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2009;49(8):417-424.
52. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke*. 2008 May;39(5):1607-9.
53. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A. Metabolic syndrome as a predictor of ischemic stroke in elderly persons. *Intern Med*. 2005 Sep;44(9): 922-7.
54. Kwon H, Kim MJ, Lee S, Choi SH, Oh B, Yoon B. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke*. 2006 Feb; 37(2): 466-70.
55. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007 Dic;64(12).1734-40.
56. López Pérez-Díaz AG, Jiménez-Jáimez J. La hipertensión arterial como factor de riesgo para el deterioro cognitivo en la vejez: estudio de revisión. *Psicogeriatría* 2011; 3 (1): 19-28.
57. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quessenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005 Jun 11;330(7504):1360.
58. Muñoz G, Degen C, Schröder J, Toro P. Diabetes Mellitus y su asociación con deterioro cognitivo y demencia. *Med Clin Condes* 2016;27(2):266-270.
59. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012 Jun 16;379 (9833):2291-9.

60. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? *Medicina Clínica* 2015;144(4):176-180.
61. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S, Thanju A, Praveen R, Hoffman L, et al. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Dec;142(1-3):171-6.
62. Boyer L, Richieri R, Dassa D, Boucekine M, Fernandez J, Vaillant F, et al. Association of metabolic syndrome and inflammation with neurocognition in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2013 Dec 15;210(2):381-6.
63. Friedman JI, Wallenstein S, Moshier E, Parrella M, White L, Bowler S, et al. The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1232-1239.
64. Li C, Zhan G, Rao S, Zhang H. Metabolic syndrome and its factors affect cognitive function in chronic schizophrenia complicated by metabolic syndrome. *J Nerv Ment Dis.* 2014 Apr;202(4):313-8.
65. Nasrallah HA. Linkage of cognitive impairments with metabolic disorders in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2010 Oct;167(10):1155-7.
66. Berrocal-Izquierdo N, Bernardo M. Esquizofrenia y enfermedad cerebrovascular. Descripción de una serie y revisión bibliográfica. *Actas Esp Psiquiatr,* 2014;42(2):74-82.
67. Berrocal-Izquierdo N, Bioque M, Bernardo M. Is cerebrovascular disease a silent condition in patients with chronic schizophrenia-related disorders? *International Clinical Psychopharmacology.* 2017 Mar;32(2):80-86.
68. Informe anual del Servicio Nacional de Salud 2012. Edición revisada. Junio de 2015. Madrid, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
69. Brea A, Laclaustra M, Martorell E y Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Invest Arterioscl.* 2013;25(5):211---217
70. Szoeki CEI, Campbell S, Chiu E, Ames D. Trastorno cognitivo vascular. En: Weiner MF, Lipton AM (directores). *Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias.* Madrid, Editorial Médica Panamericana; 2010: 181-193.
71. Foster NL. Estudios por la imagen del sistema nervioso. En: Weiner MF, Lipton AM (directores). *Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias.* Madrid, Editorial Médica Panamericana; 2010: 105-136.
72. Sartori P, et al. Lesiones en la sustancia blanca en el paciente anciano. Utilización de la terminología adecuada. *Rev Argent Radiol.* 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rard.2016.07.006>
73. Medrano Martorella S, Cuadrado Blázquez M, García Figueredo D, González Ortiza S, Capellades Fonta J. Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica. *Radiología.* 2012;54(4):321-335.

74. Turon Estrada A. Demencia vascular por lesiones de pequeño vaso. En: Alberca R, López-Pousa S (directores). Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 3ª edición. Madrid, Médica Panamericana; 2006: 461-470.
75. Tirapu-Ustárroz J, Luna-Lario P, Hernández-Goñi P, García-Suescun I. Relación entre la sustancia blanca y las funciones cognitivas. *Rev Neurol* 2011; 52: 725-42.
76. Jiménez I, Agulla J, Pouso M, Sabucedo M, Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T et al. Deterioro cognitivo asociado a la leucoaraiosis: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev Neurol* 2008;47:536-544.
77. Kochunov P, Coyle T, Rowland L, Janashad N, Thompson P, Kelli S, et al. Association of White Matter With Core Cognitive Deficits in Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. Published online August 2, 2017.
78. Kelli S, Janashad N, Zalesky A, Kochunov P, Abartz I, Alloza C, et al. Widespread White matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Molecular Psychiatry*, advance online publication, 17 October 2017; doi:10.1038/mp.2017.170.
79. Sepúlveda JM, Matía-Francés R, Martínez-Salio A, González de la Aleja J, Rodríguez-Peña Marín M, Porta-Etessam J. Homocisteína y enfermedad cerebrovascular. *Rev Neurol* 2004;38:347-358.
80. Ros E, Pintó X. Homocisteína, ácido fólico y enfermedad cardiovascular. Ediciones Mayo 2003.
81. Feng L, Isaac V, Sim S, Ng TP, Krishnan KR, Chee MW. Associations between elevated homocysteine, cognitive impairment, and reduced white matter volume in healthy old adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Feb;21(2):164-72.
82. González-Pablos E, Sanguino-Andrés R, López-Villalobos J, Iglesias-Santa Polonia F, Hoyos-Villagrà G, González-Sanguino C. Cognitive deterioration in schizophrenia: Aging and cerebrovascular disease. *International Psychogeriatrics*, 1-2. (2018) doi:10.1017/S1041610218000807.

TRASTORNO NEUROCOGNITIVO INDUCIDO POR CONSUMO DE ALCOHOL

Celia Mareca Viladrich

Neuropsicóloga.

Unidad de Neuropsiquiatría. Hospital Mare de Déu de la Mercè

cmareca.merced@hospitalarias.es

Resumen

El presente artículo pretende plasmar la complejidad de la atención a las personas afectas de trastorno neurocognitivo inducido por consumo de alcohol. Las personas con trastorno por uso de alcohol prolongado pueden sufrir un abanico de dificultades a nivel físico, neuropsicológico, emocional y funcional. Son varios los factores de riesgo que inciden en el desarrollo de un trastorno por consumo de alcohol, entre los que están la predisposición genética, factores relacionados con la exposición a la sustancia y otros factores relacionados con la historia personal del individuo. El concepto de trastorno neurocognitivo inducido por consumo de alcohol es un término amplio usado para cubrir un espectro de condiciones (como la demencia alcohólica, el síndrome de Korsakoff, la encefalopatía de Wernicke o el síndrome amnésico persistente

inducido por alcohol). Diversos factores de riesgo, como aspectos genéticos, edad, nivel educativo, historia y patrón de consumo, género, psicopatología concomitante, antecedentes de traumatismo craneoencefálico o presencia de otra patología médica modulan la aparición y gravedad de deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol. Dado que la presencia de alteraciones neuropsicológicas tiene importantes implicaciones en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes, una adecuada exploración cognitiva es imprescindible para que el deterioro no pase desapercibido. Su abordaje requiere de intervenciones multidisciplinares y de recursos sanitarios y sociales específicos, tanto para las fases más agudas como para la atención a su cronicidad.

Palabras clave: Trastorno neurocognitivo, Trastorno por uso de alcohol, deterioro cognitivo.

Abstract

The aim of this paper is to show the complexity of people affected by neurocognitive disorders related with alcohol consumption. Long-term use of alcohol may produce a wide range of difficulties at physical, neuropsychological, emotional and functional levels. Genetic predisposition, substance's exposure and personal history are risk factors related with the development of an alcohol use disorder. Neurocognitive disorder related with alcohol intake is a broad concept covering a spectrum of conditions (as alcohol dementia, Korsakoff syndrome, Wernicke's encephalopathy or persistent amnesic syndrome induced by alcohol). Some factors modulate the onset and intensity of the impairment, as genetics, age, education, history and pattern of intake, gender, concomitant psychopathology, traumatic brain injury or presence of medical pathology. It is crucial to explore neuropsychological damage, given that its presence is related with treatment's success. Comprehensive and multidisciplinary approach is needed, and developing specialized health and social resources will be of interest to attend chronicity.

Key Words: Neurocognitive disorders, alcohol use disorder, cognitive impairment.

Introduccion

El presente artículo resume algunos de los aspectos expuestos en la XVII Jornada científica y técnica de la Asociación Catalana de la Enfermedad de Huntington, que tuvo lugar en Barcelona en octubre de 2018. El objetivo principal del presente trabajo es poner de manifiesto la complejidad de la atención a las personas que presentan deterioro cognitivo causado por el consumo de alcohol, complejidad que implica intervenciones multidisciplinares, holísticas e integrales y para la que urge desarrollar recursos de atención social y sanitaria especializados. Se revisan brevemente aspectos relevantes en relación a los factores implicados en el desarrollo de un trastorno por uso de alcohol a lo largo de la vida, los factores relacionados con la aparición de trastorno neurocognitivo y las necesidades a nivel social que tiene esta población con el fin de determinar la mejor intervención para estos pacientes.

El alcohol es una de las drogas más extendida y aceptada en España, llegando su consumo a estar más normalizado que el de otras drogas como el tabaco (1). No sólo es una sustancia tóxica permitida en nuestra sociedad, sino que además es barata y accesible. Si bien el consumo per cápita ha disminuido ligeramente los últimos años, Europa sigue teniendo el consumo de alcohol más elevado del mundo (2). El consumo prolongado de alcohol puede provocar múltiples consecuencias sobre la salud, incluyendo deterioro cognitivo de diversa índole. Las personas con una larga y afianzada historia de consumo de alcohol pueden presentar dificultades neuropsicológicas de distintos niveles de gravedad, por lo que en ocasiones deterioros leves a moderados pueden pasar desapercibidos (3-5). Además, este deterioro dificulta la puesta en marcha de

estrategias para abandonar el consumo y el desempeño en el funcionamiento diario en múltiples áreas. La toma de conciencia de las dificultades suele verse mermada, tanto en lo relativo al consumo como en la propia cognición (6–8). Suelen existir, además, dificultades en la regulación emocional, que pueden ser a la vez causa y consecuencia del consumo prolongado, y pueden funcionar a su vez como variable mantenedora del consumo (9). Se suele añadir pluripatología orgánica que requiere de atención y que suma riesgo de fragilidad a estos casos. Con enorme frecuencia la persona afectada tiene escaso o nulo soporte social. Por todo ello la intervención sobre este tipo de pacientes requiere del esfuerzo conjunto de profesionales de diferentes áreas y la coordinación (y desarrollo) de recursos especializados para su atención.

Trastorno por consumo de alcohol (TUA)

Criterios diagnósticos

Un trastorno por consumo de alcohol implica un patrón de consumo que puede conllevar o conlleva problemas a nivel físico, psíquico y/o social. Los criterios para “Abuso de alcohol” y “Dependencia de alcohol” del DSM-IV (10) han sido unificados bajo el término “Trastorno por uso de alcohol” en el DSM-5 (11), lo cual permite abarcar diferentes grados de gravedad (ver cuadro 1). De esta forma se permite un abordaje temprano para tomar medidas de precaución antes de que los problemas relacionados aparezcan, cuando el trastorno está ya muy consolidado.

Cuadro 1. Criterios DSM-5 para el trastorno por uso de alcohol.

A. Patrón problemático de consumo de alcohol que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por 2 de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

1. Se consume alcohol con frecuencia en cantidades superiores o durante un período más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de alcohol.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir alcohol, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir alcohol.
5. Consumo recurrente de alcohol que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de alcohol a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del alcohol.
7. El consumo de alcohol provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de alcohol en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de alcohol a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por el alcohol.
10. Tolerancia.
11. Abstinencia.

Especificar si:

- Presencia de 2-3 síntomas: Grado leve
- Presencia de 4-5 síntomas: Grado moderado
- Presencia de 6 o más síntomas: Grado grave

Factores de riesgo

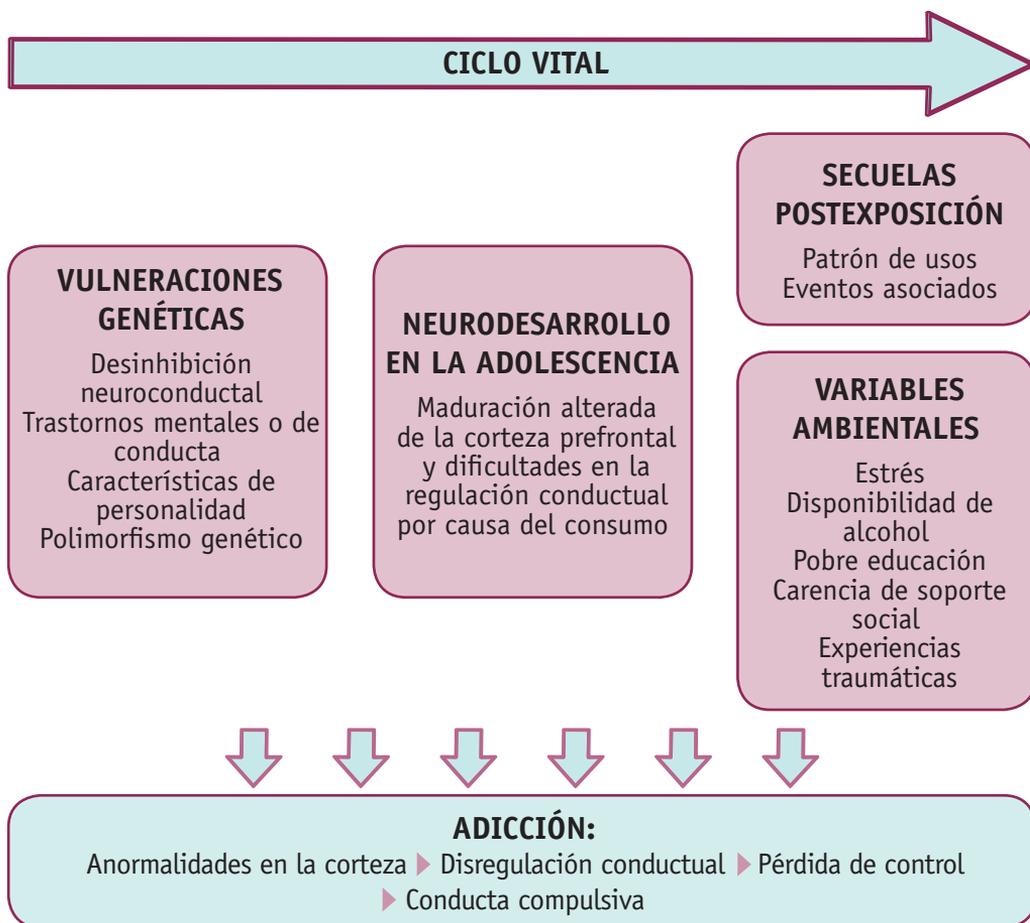
Son múltiples los factores que inciden en el inicio, desarrollo y consolidación de un TUA, por lo que su explicación y abordaje debe hacerse desde una aproximación biopsicosocial. Parece que existe interacción entre la información genética y la experiencia vital de cada sujeto. Con frecuencia, los TUA's presentan un patrón familiar: se estima que del 40 al 60% de la variación del riesgo se explica por influencias genéticas. El riesgo para la dependencia alcohólica es de tres a cuatro veces mayor en los familiares de primer grado. El riesgo es más alto si hay un mayor número de familiares afectados, si las relaciones genéticas con el sujeto que consume alcohol son muy próximas y si los problemas relacionados con el alcohol son muy graves. Sin embargo, los factores genéticos explican sólo una parte del riesgo, ya que otra parte significativa depende de factores ambientales e interpersonales que incluyen las actitudes culturales en cuanto a la bebida y las personas que beben, la disponibilidad de acceso al alcohol, las expectativas de los efectos sobre el estado de ánimo y el comportamiento, las experiencias personales adquiridas por el alcohol y el estrés (10).

El consumo a lo largo del ciclo vital

Según la encuesta ESTUDES, la edad media de inicio al consumo en España está establecida entre los 13,5 y los 13,9 años. Y el 86% de los estudiantes españoles se inicia en el consumo de alcohol antes de los 15 años de edad. Dos factores pueden explicar este inicio tan temprano: la alta disponibilidad percibida y la baja percepción de riesgo, que se dan tanto en los jóvenes como en la población general. El consumo de tipo intensivo ("binge drinking") es más elevado entre los más jóvenes (15-24 años de edad), disminuyendo según avanza la edad (12). Dado que la aparición de complicaciones está alejada en el tiempo del comportamiento problema, se hace especialmente difícil trabajar con la motivación al cambio de los consumidores. Los problemas asociados al consumo pueden pasar desapercibidos hasta edades tardías, cuando la dependencia puede estar muy instaurada o las complicaciones pueden ser irreversibles (13).

Una interesante propuesta es la de Yücel (14) que pone en relación las predisposiciones genéticas y las condiciones ambientales así como la interacción entre la experiencia personal del sujeto y los propios efectos del consumo de la sustancia durante el desarrollo del sistema nervioso. Se puede consultar una adaptación modificada del modelo neuropsicológico propuesto por Yücel en la Figura 1 (en (15)).

Figura 1: modelo neuropsicológico del desarrollo de una adicción.



Trastorno neurocognitivo debido a consumo de alcohol

El trastorno neurocognitivo inducido por consumo de alcohol es un término amplio usado para cubrir un espectro de condiciones o trastornos: la demencia alcohólica, el síndrome de Korsakoff, la encefalopatía de Wernicke y el síndrome amnésico persistente inducido por alcohol. Es decir, incluye las condiciones en

las que el consumo crónico de alcohol resulta en algún grado de deterioro cognitivo, siendo un fenómeno heterogéneo (16,17). Estas entidades tienen en común: 1) presencia de deterioro cognitivo y problemas de memoria, 2) presencia de posibles alteraciones conductuales y emocionales, como apatía, depresión o irritabilidad y 3) problemas físicos como equilibrio alterado, daño en el hígado, estómago y páncreas, neuropatía periférica etc (18).

Criterios diagnósticos

Bajo el epígrafe “Trastornos neurocognitivos” del DSM-5 (11), se incluyen aquellas entidades que causan algún deterioro cognitivo, con mayor o menor afectación de la funcionalidad del individuo (pueden consultarse en los cuadros 2 y 3). Esta clasificación diagnóstica supone algunas ventajas respecto a las previas. En primer lugar, apoya el concepto de una etiopatogenia de base

orgánica y establece una continuidad en la evolución de los procesos de deterioro (por lo que se hace posible detectar y atender precozmente alteraciones cognitivas incipientes relacionadas con el consumo). El daño cognitivo relacionado con el alcohol no es degenerativo si se mantiene la abstinencia del alcohol, por lo que esta clasificación permite alejarse de la connotación “degenerativa” que el concepto demencia había ido adquiriendo a lo largo del tiempo.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos para trastorno neurocognitivo mayor.

Trastorno neurocognitivo mayor:

- A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:
1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y
 2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
- B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.
- D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental.

Especificar si:

- Leve: dificultades con las actividades instrumentales cotidianas (es decir, tareas del hogar, gestión del dinero).
- Moderado: dificultades con las actividades básicas (como comer o vestirse).
- Grave: totalmente dependiente.

Cuadro 3. Criterios diagnósticos para trastorno neurocognitivo leve.

Trastorno neurocognitivo leve:

- A. Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:
1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y
 2. Un deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
- B. Los déficits cognitivos no interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos, pero necesita hacer mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o adaptación).
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.
- D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental.

Factores de riesgo

Existen algunos factores que se han apuntado como moduladores de la aparición y gravedad de deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol (19–22). Al igual que en el desarrollo del propio trastorno por uso de alcohol, parece que el cambio cognitivo puede estar relacionado con diferencias genéticas en la capacidad para metabolizar el alcohol (23), si bien hay que tener en cuenta factores epigenéticos, cuyo estudio es altamente complejo (24). Por otro lado, así como tener mayor edad está relacionado con mayor riesgo de deterioro cognitivo, algunos estudios muestran la relación entre mayor edad, consumo de

alcohol y grado de deterioro cognitivo (25). Parece que mayor nivel de estudios y mejor posición socioeconómica funcionan como factores protectores de desarrollo de demencia en esta población (26,27).

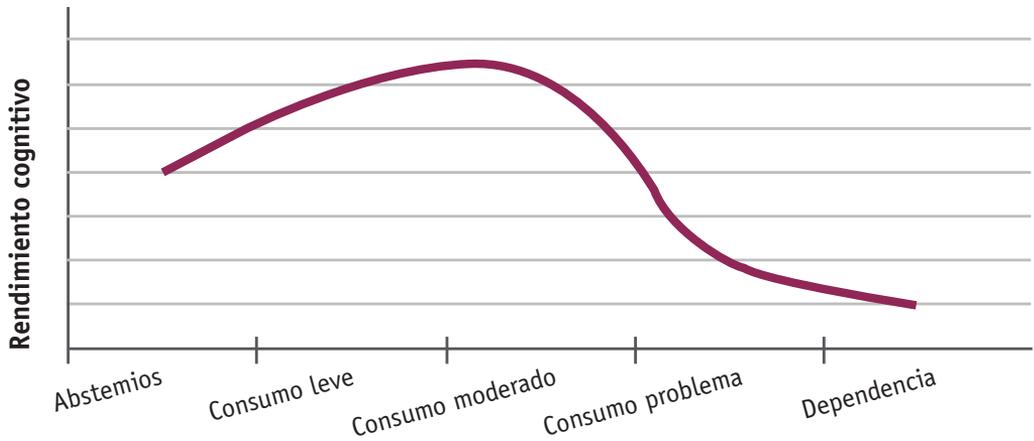
La historia y el patrón de consumo juegan un papel importante en la aparición de deterioro, no sólo en relación a los años y cantidad de alcohol consumida, sino también al número de desintoxicaciones previas: periodos de abstinencia repetidos están asociados a mayor daño cognitivo y peor recuperación atencional y ejecutiva (28). El consumo en las personas jóvenes puede ser especialmente problemático por dos motivos: el cerebro se encuentra todavía en desarrollo, por lo

que es más sensible a los efectos del alcohol, y los períodos combinados de graves intoxicaciones y abstinencia son particularmente nocivos para el cerebro. Tal y como apuntan Maurage y colaboradores (29), hasta el 40% de los jóvenes entre 18 y 24 años podrían cumplir criterios de consumo compulsivo de alcohol, con efectos negativos sobre el rendimiento académico, el ajuste social y el

rendimiento cognitivo (atencional, mnésico, visoespacial y ejecutivo).

En relación a la cantidad de consumo, parece que el consumo de pequeñas dosis podría funcionar como factor protector para la salud (30), mientras que mayores consumos se han asociado a un declive cognitivo con el paso del tiempo (31-33), como puede verse reflejado en la Figura 2).

Figura 2. Riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo según patrón de consumo.



En relación al género, mientras que algunos autores no encuentran diferencias significativas a nivel cognitivo entre géneros (34), el estudio de Liu y colaboradores (35) apunta a que las mujeres podrían obtener peores resultados en las pruebas de memoria de trabajo en comparación con los hombres con dependencia al alcohol.

Otro de los factores a tener en cuenta son los antecedentes de traumatismo craneoencefálico (TCE), que las personas con trastorno por uso de alcohol padecen con más frecuencia que el resto de población. Parece que los pacientes con TCE y abuso de sustancias tienen peor rendimiento cognitivo que el esperado por cada uno de los diagnósticos por separado (36).

Por último, a tener en cuenta que anomalías nutricionales y metabólicas, enfermedad cardiovascular y hepatopatía son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de déficits cognitivos asociados al consumo de alcohol (37,38).

Alteraciones neurobiológicas y neuropsicológicas

El consumo prolongado de alcohol se ha relacionado con pérdida neuronal (en especial de materia blanca) en el córtex frontal, hipotálamo y cerebelo (19). Estudios de neuroimagen cerebral muestran anomalías morfológicas (atrofia frontal), estructurales (aumento del tamaño de los ventrículos, surcos y fisuras) y funcionales (menor glucosa y flujo sanguíneo reducido en los lóbulos frontales) (39). Los mecanismos implicados tienen que ver, por un lado, con el efecto neurotóxico directo del alcohol sobre el cerebro, el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, daño mitocondrial y apoptosis. Y por el otro, con el déficit de tiamina por desnutrición, malabsorción en el tracto digestivo y fallo

hepático, que tienen que ver con la aparición de condiciones severas como la encefalopatía de Wernicke y el síndrome de Wernicke-Korsakoff (5).

Este daño se traduce en deterioro cognitivo, alteraciones de personalidad, problemas en la regulación afectiva y, en consecuencia, afectación funcional. Las alteraciones más comunes son las relacionadas con los problemas de memoria y aprendizaje, funciones ejecutivas (toma de decisiones, fluencia verbal, abstracción, resolución de problemas) y análisis y síntesis visoespacial. La velocidad de procesamiento psicomotriz y de procesamiento de la información así como la memoria de trabajo también suelen verse afectadas (5). Existen también estudios que apuntan dificultades en la cognición social, en concreto en la empatía emocional y la capacidad de juicio emocional, que pueden acarrear dificultades en las relaciones sociales (40). En cambio, los procesos de memoria implícita/automática, la memoria procedimental y habilidades motoras, así como habilidades cristalizadas como la inteligencia general, el vocabulario, el conocimiento general o las habilidades sociales suelen mantenerse preservadas, hecho que contribuye a que el déficit cognitivo pueda pasar desapercibido (41).

Implicaciones del deterioro cognitivo sobre el tratamiento

El deterioro neurocognitivo interfiere en el proceso de tratamiento del alcoholismo y en sus resultados (20). Su presencia incide en las posibilidades de vinculación y aprovechamiento de las intervenciones y tratamientos para el abandono de la sustancia. Contribuye a la obtención de peores resultados en el tratamiento, incluyendo peor adherencia y mayor tasa de recaídas, peor autoeficacia

percibida, menor insight y mayor negación de la adicción (4,8,42). Además, el grado de deterioro determina también los beneficios que el tratamiento farmacológico pueda tener (43,44). Por ello, su correcta detección y evaluación es imprescindible para poder determinar tanto factores pronósticos como para diseñar los programas de tratamiento.

Exploración neuropsicológica

La estimación de la prevalencia de deterioro cognitivo en el alcoholismo va desde un 50 al 80% de personas con problemas relacionados con el consumo de alcohol (45). Estas alteraciones pueden ser reversibles parcialmente con la abstinencia, especialmente durante las primeras semanas, pero el ritmo de mejora suele decrecer después y algunas alteraciones son persistentes a lo largo del tiempo (22): hasta un 45% pueden presentar déficits neuropsicológicos residuales después de 3 semanas de abstinencia, y hasta un 15% presentan déficits un año después de la misma (46). Los déficits cognitivos son más intensos cuanto más amplio es el patrón de abuso. Pueden observarse desde déficits sutiles hasta deterioros graves (como en el caso de la demencia alcohólica y el trastorno amnésico persistente o síndrome de Wernicke-Korsakoff) (10).

El deterioro tiene un carácter más progresivo que el producido por el daño cerebral traumático, siendo este otro de los factores que contribuye a su invisibilización (3,5). Además, la exploración neuropsicológica no dispone de tradición en la atención a este tipo de población hasta el momento en que el daño es evidente (4). Sería recomendable valorar a todos los pacientes a riesgo una vez se hubiera consolidado un periodo de abstinencia de entre una y seis semanas, si bien algunos autores recomiendan 60 días

antes de la primera exploración. Parece que las funciones cognitivas mejoran tras un año de abstinencia, siendo los déficits de memoria (normalmente ligados a la falta de tiamina) los más persistentes (47). Una extensa valoración neuropsicológica, psiquiátrica, social, física y funcional (incluyendo la evaluación de la autonomía para las actividades de la vida diaria) debería ser aplicada cada 6 meses y por un período de dos años, para monitorizar los cambios a lo largo del tiempo de recuperación y determinar el nivel de soporte requerido por parte del paciente (41). El uso de instrumentos de cribado cognitivo para las personas con TUA alcohólica puede ser útil para el diseño de las intervenciones y la evaluación de la evolución cognitiva de los afectados. Algunos estudios aportan evidencias de eficacia del uso del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para detectar deterioro cognitivo en pacientes con trastorno por uso de sustancias (48), si bien una exploración cognitiva exhaustiva tiene mejor sensibilidad y mayor especificidad (49). La mayoría de instrumentos utilizados para valorar ámbitos cognitivos relevantes en este tipo de pacientes todavía no han sido validados para este grupo (41).

Situación social

Algunas de las consecuencias sociales frecuentes en las personas con TUA son las discusiones o conflictos graves sin agresión física, el absentismo laboral, accidentes de tráfico, detenciones, peleas o agresiones físicas y accidentes de trabajo. La ocurrencia de estos problemas se asocia con ser hombre, episodios de intoxicación etílica aguda o atracones de alcohol y consumo promedio de alcohol más alto (1). Se estima que el alcohol contribuye en un 29-36% a las des-

igualdades socioeconómicas y que es uno de los factores mediadores del riesgo de desempleo y pobreza. En el momento actual es difícil cuantificar exactamente los daños sociales y sanitarios asociados al consumo y sus costes tanto para el individuo como para la sociedad. Las pérdidas de productividad laboral tanto por las incapacidades como por acudir a tratamiento de las patologías asociadas son más fácilmente cuantificables. Mientras que las pérdidas de productividad por la disminución de las facultades físicas y mentales asociadas al abuso del alcohol son mucho más importantes en términos económicos, aunque más difícilmente cuantificables. Los estudios epidemiológicos sugieren que los individuos con deterioro cognitivo inducido por consumo de alcohol tienen una edad de inicio más temprana que los que sufren otros tipos de demencia, son más probablemente hombres y a menudo están socialmente aislados (17).

La Unidad de Neuropsiquiatría de la Unidad Polivalente Barcelona Norte, perteneciente al Hospital Mare de Déu de la Mercè, da atención a personas con deterioro cognitivo y alteraciones neuropsiquiátricas menores de 65 años, incluidos pacientes con deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol. Suelen ser personas que han perdido su trabajo por causa del consumo o por los problemas cognitivos que limitan su correcto desempeño. Por lo general no reciben prestación económica alguna, una vez agotada la prestación por desempleo. La reintegración laboral es difícil si no prácticamente imposible. Suelen ser pacientes que viven solos, sin propiedades y con escaso o nulo soporte social, dado que sus familias hace mucho que se han visto desbordadas por el trastorno y han claudicado. No tienen otras relaciones significativas, más allá de otras personas también afectas por el trastorno.

Estos hechos impiden en muchos casos la integración comunitaria y hacen necesario el desarrollo de recursos sociales que puedan cubrir sus necesidades.

Intervención

A día de hoy no hay tratamiento farmacológico para los pacientes con trastornos neurocognitivos inducidos por consumo de alcohol. Los pacientes con TUA que sufren deterioro cognitivo deberían recibir tratamientos especializados, como la rehabilitación cognitiva y adaptaciones del entorno, pero ésta es todavía un área que necesita de mayor investigación, tanto para el desarrollo de tratamientos eficaces, como para determinar qué tipo de pacientes se beneficiarían de los mismos (5). La rehabilitación cognitiva viene siendo una intervención que ha mostrado eficacia para el tratamiento de otros trastornos que cursan con deterioro cognitivo (daño cerebral traumático (50), enfermedad de Alzheimer (51)...). En este tipo de paciente, se han observado mejoras en atención, memoria de trabajo y memoria episódica (52), así como mejoría en la capacidad para la interacción social y la consolidación de la abstinencia (45,53). Las alteraciones en sustancia blanca son parcialmente reversibles con la abstinencia prolongada. Esta recuperación puede acompañarse de una mejora en las funciones cognitivas y motoras. La recuperación es lenta, especialmente para las funciones ejecutivas, y está ligada tanto a la duración de la abstinencia como a la intensidad de consumo de alcohol anterior a esta, más que a la cantidad total de alcohol consumida durante la vida (5). De ahí que sea tan importante prevenir consumos compulsivos o en atracón. Después de dos años de abstinencia, el deterioro

(y las mejoras) se estabiliza. Parece que el daño causado por la deficiencia de tiamina está ligado a mayor cronificación en comparación con el daño producido directamente por el efecto tóxico del alcohol. Conocer el perfil de deterioro puede ayudar a planificar la rehabilitación en aquellos afectados con mejor pronóstico.

Aplicada junto con otras intervenciones bio-psico-sociales, la rehabilitación cognitiva puede representar un beneficio para las personas con deterioro cognitivo relacionado con el consumo de alcohol (3,54–56). Los programas de intervención psicosocial de aplicación de medidas compensatorias han mostrado ser efectivos. Estas intervenciones se enfocan en la solución de problemas de la vida diaria mediante la programación de actividades con la ayuda de profesionales y familia (si la hay). Facilitadores como alarmas y agendas pueden paliar los efectos del deterioro de memoria de estos pacientes (16).

Algunos programas alternativos son prometedores, como el uso de técnicas de biofeedback, el entrenamiento físico aeróbico o el Mindfulness, pero requieren de mayor investigación para su implementación (53).

En la unidad de Neuropsiquiatría antes mencionada, se ofrece una atención integral a estos pacientes (Figura 3). Mediante un ingreso en planta de neuropsiquiatría, se trabaja para conseguir la desintoxicación, estabilización conductual y recuperación orgánica. Por otro lado, la continuidad asistencial se ofrece a través del servicio de Hospital de día, mediante el que se apoya al mantenimiento de la abstinencia y la recuperación funcional del paciente. El objetivo final será alcanzar el grado máximo de autonomía del paciente en domicilio, si bien en muchas ocasiones son necesarios recursos residenciales y de apoyo inexistentes en el momento actual para el grupo de estas características.

Figura 3. Objetivos e intervenciones en la unidad de neuropsiquiatría.



Conclusiones

Las múltiples variables que influyen en el inicio, desarrollo y mantenimiento de un trastorno por uso de alcohol, así como en la aparición de deterioro cognitivo asociado, hacen de la atención a este tipo de pacientes todo un reto. El concepto de trastorno neurocognitivo relacionado con el alcohol recoge un abanico de condiciones que van desde deterioros leves a muy severos. El deterioro, si se mantiene la abstinencia, no es progresivo, por lo que su detección y tratamiento precoz es importante. La identificación temprana de estos casos junto con una intervención apropiada puede promover su recuperación. Es necesario utilizar herramientas de screening y evaluación especializadas y estandarizadas para ello. Si bien la presencia de deterioro ligado al consumo implica la necesidad de una intervención distinta a la ejercida sobre los consumidores cognitivamente preservados, no existe una red de recursos específicos para atenderlos de forma adecuada. Aunque parece que la incidencia de deterioro ligado al consumo de alcohol está creciendo en las últimas décadas, la evidencia sugiere que está infradiagnosticado y tratado de forma poco apropiada. Existe necesidad de elaborar guías clínicas para el diagnóstico e intervención, incluyendo la evaluación especializada y el desarrollo de programas de rehabilitación específicos para este grupo. La atención a largo plazo de estos pacientes es todavía deficitaria (41), por lo que urge desarrollar sistemas de atención social para este tipo de paciente, atendiendo a sus necesidades de forma holística e integral.

Referencias

1. Pulido, J; Indave-Ruiz, I. ; Colell-Ortega, E.; Ruiz-García, M.; Bartroli, M. Barrio G. Estudios poblacionales en España sobre daños relacionados con el consumo de alcohol.
2. Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization. 2018.
3. Bates ME, Buckman JF, Nguyen TT. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. *Neuropsychol Rev*. Springer; 2013;23(1):27-47.
4. Copersino ML, Fals-Stewart W, Fitzmaurice G, Schretlen DJ, Sokoloff J, Weiss RD. Rapid Cognitive Screening of Patients With Substance Use Disorders. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2009;17(5):337-44.
5. Flórez G, Espandian A, Villa R, Sáiz P. Clinical implications of cognitive impairment and alcohol dependence Deterioro cognitivo y dependencia alcohólica, implicaciones clínicas. 2019;31(1):3-7.
6. Bates ME. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol*. Washington, DC: American Psychological Association (PsycARTICLES); 2002;10(3):193.
7. Granholm E, Tate S, Link P, Lydecker K, Cummins K. Neuropsychological Functioning and Outcomes of

- Treatment for Co-occurring Depression and Substance Use Disorders. Am J Drug Alcohol Abuse. Philadelphia: Taylor Francis Ltd.; 2011;37(4):240-9.
8. Monras M, Mondon S, Jou J. Assessing coping strategies in alcoholics: Comparison while controlling for Personality disorders, Cognitive impairment and Benzodiazepine misuse. *Adicciones*. 2010;22(3):191-7.
 9. Dvorak, R. D., Sargent, E. M., Kilwein, T. M., Stevenson, B. L., Kuvaas, N. J., & Williams TJ. Alcohol use and alcohol-related consequences: Associations with emotion regulation difficulties. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2014;40(2):125-30.
 10. López-Ibor Aliño JJ, Valdés Miyar M. DSM-IV-TR :manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales : texto revisado. Barcelona; Madrid etc.: Masson; 2002. 1049 p.
 11. Association AP. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5. bookpointUS; 2013.
 12. Cort T, Gonz J, Cort T, Sell PM, Bobebascasar T, Fl G, et al. Consumo intensivo de alcohol en jóvenes.
 13. Sinforiani E, Zucchella C, Pasotti C, Casoni F, Bini P, Costa A. The effects of alcohol on cognition in the elderly: From protection to neurodegeneration. *Funct Neurol*. 2011;26(2):103-6.
 14. Yücel, M., Lubman, D. I., Solowij, N., & Brewer WJ. Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2007;41(12):957-68.
 15. de Leon JMR-S, Pedrero-pérez EJ. *Neuropsicología de la Adicción*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
 16. Hayes, V., Demirkol, A., Ridley, N., Withall, A., & Draper B. Alcohol-related cognitive impairment: current trends and future perspectives. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(6):509-23.
 17. Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia : an update of the evidence. 2013;1-8.
 18. MacRae R, Cox S. Meeting the needs of people with alcohol related brain damage: a literature review on the existing and recommended service provision and models of care. 2003;(January). Available from: http://lx.iriss.org.uk/sites/default/files/resources/ARBD_MeetingNeeds.pdf
 19. Gupta S, Warner J. Alcohol-related dementia: a 21st-century silent epidemic? *Br J Psychiatry*. 2008;193(5):351-3.
 20. Bates ME, Bowden SC, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: Implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2002 [cited 2014 Dec 3];10(3):193-212. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/1064-1297.10.3.193>
 21. Oscar Berman M, Marinković K. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol*

- Rev. [New York, N.Y.]: Kluwer Academic-Plenum-Human Sciences Press; 2007;17(3):239–57.
22. Calvo Botella H. Alcohol y neuropsicología. *Trastor Adict.* Barcelona: Doyma; 2003;5(3):256.
 23. Ritchie SJ, Bates TC, Corley J, McNeill G, Davies G, Liewald DC, et al. Alcohol consumption and lifetime change in cognitive ability: a gene × environment interaction study. *Age (Dordr)* [Internet]. 2014 Jun [cited 2015 Mar 25];36(3):9638. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4082597&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 24. Rosa L, Díaz-anzaldúa A, Díaz-martínez A, Díaz-martínez LR. The complex interplay of genetics , epigenetics , and environment in the predisposition to alcohol dependence. 2011;
 25. Weyerer S, Schaeufele M, Wiese B, Maier W, Tebarth F. Current alcohol consumption and its relationship to incident dementia: results from a 3-year follow-up study among primary care attenders aged 75 years and older. *Age Ageing.* London: Oxford University Press; 2011;40(4):456–63.
 26. Kaplan RF, Cohen RA, Moscufo N, Guttman C, Chasman J, Buttaro M, et al. Demographic and biological influences on cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009;31(7):868–76.
 27. Sabia S, Gueguen A, Berr C, Berkman L, Ankri J. High alcohol consumption in middle-aged adults is associated with poorer cognitive performance only in the low socio-economic group. Results from the GAZEL cohort study. *Addiction.* Abingdon, Oxfordshire, UK: Carfax Pub. Co.; 2011;106(1):93–101.
 28. Loeber S, Duka T, Marquez H, Nakovics H, Heinz A. Effects of Repeated Withdrawal from Alcohol on Recovery of Cognitive Impairment under Abstinence and Rate of Relapse. *Alcohol Alcohol.* Oxford: Oxford University Press / UK; 2010;45(6):541–7.
 29. Maurage P, Joassin F, Speth a, Modave J, Philippot P, Campanella S. Cerebral effects of binge drinking: respective influences of global alcohol intake and consumption pattern. *Clin Neurophysiol* [Internet]. *International Federation of Clinical Neurophysiology*; 2012 May [cited 2014 Dec 3];123(5):892–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22055841>
 30. Sun Q, Townsend M, Okereke O, Rimm E, Hu F. Alcohol Consumption at Mid-life and Successful Ageing in Women: A Prospective Cohort Analysis in the Nurses' Health Study. *PLoS Med.* San Francisco, CA: Public Library of Science; 2011;8(9).
 31. Peters R, Peters J, Warner J, Bectett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: A systematic review. *Age Ageing.* 2008;37(5):505–12.
 32. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Santamato A, Imbimbo BP, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or

- neuroprotective? *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 Dec 3];27(12):1218–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396249>
33. Sinforiani E, Zucchella C, Pasotti C, Casoni F, Bini P. The effects of alcohol on cognition in the elderly: from protection to neurodegeneration. *Funct Neurol*. [Roma]: CIC edizioni internazionali; 2011;26(2):103–6.
 34. Bond GE, Burr R, McCurry SM, Rice MM, Borenstein AR. Alcohol, gender, and cognitive performance - A longitudinal study comparing older Japanese and non-Hispanic white Americans. *J Aging Health*. Newbury Park, CA: Sage Publications Inc.; 2004;16(5):615–40.
 35. Liu I-C, Chiu C-H, Yang T-T. The effects of gender and a co-occurring depressive disorder on neurocognitive functioning in patients with alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2010 [cited 2014 Dec 3];45(3):231–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20353953>
 36. Schmidt B, Thumm EB, Beresford T. Cognitive impairment in individuals with comorbid TBI and alcohol abuse. Vol. 35, *Alcoholism: clinical and experimental research*. St. Malden, Mass. [etc.]: Blackwell [etc.]; 2011. p. 219A – 219A.
 37. Pegum N, Connor J, Young R. Neuropsychological Functioning in Patients With Alcohol-Related Liver Disease Before and After Liver Transplantation. *Transplantation*. Baltimore,: Williams Wilkins Co.; 2011;92(12):1371–7.
 38. Pitel A-L, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of Preclinical Wernicke’s Encephalopathy and Thiamine Levels as Predictors of Neuropsychological Deficits in Alcoholism without Korsakoff’s Syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(3):580–8.
 39. Bates ME. Cognitive impairment influences drinking outcome by altering therapeutic mechanisms of change. *Psychol Addict Behav*. Indianapolis, IN: American Psychological Association (PsycARTICLES); 2006;20(3):241.
 40. Maurage P, Grynberg D, Noël X, Joassin F, Philippot P, Hanak C, et al. Dissociation between affective and cognitive empathy in alcoholism: a specific deficit for the emotional dimension. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Nov 30];35(9):1662–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599717>
 41. Horton L, Duffy T, Martin CJH. Comprehensive assessment of alcohol-related brain damage (ARBD): gap or chasm in the evidence? *J Psychiatr Ment Health Nurs* [Internet]. 2015;22(3):14. Available from: doi:10.1111/jpm.12156.
 42. Granholm E, Tate SR, Link PC, Lydecker KP, Cummins KM, McQuaid J, et al. Neuropsychological functioning and outcomes of treatment for co-occurring depression and substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Nov 19];37(4):240–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21517712>

43. Campanella S, Petit G, Verbanck P, Kornreich C, Noel X. How cognitive assessment through clinical neurophysiology may help optimize chronic alcoholism treatment. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2011;41(3):115–23.
44. Schacht JP, Randall PK, Waid LR, Baros AM, Latham PK, Wright TM, et al. Neurocognitive performance, alcohol withdrawal, and effects of a combination of flumazenil and gabapentin in alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Dec 3];35(11):2030–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3166540&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
45. Bates ME, Buckman JF, Nguyen TT. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Dec 3];23(1):27–47. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3610413&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
46. Zinn S, Bosworth HB, Edwards CL, Logue PE, Swartzwelder HS. Performance of recently detoxified patients with alcoholism on a neuropsychological screening test. *Addict Behav* [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Dec 3];28(5):837–49. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306460302002587>
47. Crowe SF, Cammisuli DM, Stranks EK. Widespread Cognitive Deficits in Alcoholism Persistent Following Prolonged Abstinence : An Updated Meta-analysis of Studies That Used Standardised Neuropsychological Assessment Tools. 2018;
48. Rojo-Mota G, Pedrero-Perez EJ, de Leon JMR-S, Llanero-Luque M, Puerta-García C. Neurocognitive screening in substance addicts: the Montreal Cognitive Assessment. *Rev Neurol* [Internet]. 2013 Feb;56(3):129–36. Available from: <Go
49. Bruijnen CJWH, Jansen M, Dijkstra BAG, Serge JW, Lugtmeijer S, Markus W, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a cognitive screen in addiction health care : A validation study for clinical practice. *J Subst Use* [Internet]. Taylor & Francis; 2018;00(00):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/14659891.2018.1497102>
50. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, Malec JF, Kalmar K, Fraas M, et al. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Updated Review of the Literature From 2003 Through 2008. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;92(4):519–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999310009500>
51. Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer ' s disease and vascular dementia (Review). 2013;(6).
52. Svanberg J, Evans JJ. Neuropsychological Rehabilitation in Alcohol-Related Brain Damage : A Systematic Review. 2013;1–8.

53. Frías-Torres C, Moreno-España J, Ortega L, Barrio P, Gual A, Teixidor L. Remediation therapy in patients with alcohol use disorders and neurocognitive disorders: A Pilot Study *Terapia de rehabilitación cognitiva en pacientes con trastorno por consumo de alcohol y trastorno neurocognitivo. Estudio piloto.* 2018;30(2):93–100.
54. Svanberg J, Evans JJ. Neuropsychological rehabilitation in alcohol-related brain damage: a systematic review. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2013 [cited 2014 Dec 3];48(6):704–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955833>
55. Wilson K, Halsey A, Macpherson H, Billington J, Hill S, Johnson G, et al. The Psycho-Social Rehabilitation of Patients with Alcohol-Related Brain Damage in the Community †. 2012;47(3):304–11.
56. Allen DN, Goldstein G, Seaton BE. Cognitive rehabilitation of chronic alcohol abusers. *Neuropsychol Rev.* [New York, N.Y.]: Kluwer Academic-Plenum-Human Sciences Press; 1997;7(1):21–39.

FIDMAG informa

CAMBIOS CEREBRALES FUNCIONALES A NIVEL LONGITUDINAL, ENTRE LA MANÍA Y LA EUTIMIA EN EL TRASTORNO BIPOLAR

Publicado un artículo de investigadores de FIDMAG Hermanas Hospitalarias sobre los cambios cerebrales funcionales en el Trastorno Bipolar en la revista 'Bipolar Disorder'. El estudio demuestra los cambios longitudinales que se producen entre la fase maníaca y la eutimia en un grupo de pacientes con Trastorno Bipolar.

Silvia Alonso-Lana, Noemí Moro, Peter J. McKenna, Salvador Sarró, Anna Romaguera, Gemma C Monté, Teresa Maristany, José M Goikolea, Eduard Vieta, Raymond Salvador y Edith Pomarol-Clotet. Bipolar Disorder. 2019 Marzo [IF= 4.49].

Los hallazgos de neuroimagen funcional en el trastorno bipolar publicados hasta la actualidad han sido heterogéneos. Sin embargo, existe un consenso emergente sobre la presencia de una hipoactivación en partes del córtex prefrontal lateral y otras áreas corticales, junto a una hiperactivación de regiones subcorticales como la amígdala, ganglios de la basal y el hipocampo. La evidencia reciente también sugiere que el trastorno bipolar se caracteriza por una anomalía en partes de la red neuronal por defecto ('Default Mode Network') (1), un conjunto de regiones del cerebro que normalmente están activas en reposo pero que se desactivan durante la ejecución de tareas que requieren atención. En el trastorno bipolar, se ha encontrado un fallo en la desactivación de la corteza medial frontal, uno de los dos "nodos" corticales de esta red, tanto en pacientes bipolares durante la manía (2), depresión (3) y la eutimia (4).

Por otro lado, los cambios funcionales que se producen en el cerebro entre las fases de descompensación y la eutimia en el trastorno bipolar son poco conocidas. Los metanálisis de estudios de neuroimagen funcional, empleando tareas cognitivas o paradigmas emocionales, generalmente han encontrado más evidencia de anomalías en la depresión y la manía que durante la eutimia. Sin embargo, no se ha examinado si alguno de estos cambios puede realmente repre-

sentar un fracaso de desactivación, ya que la hiperactivación puede resultar de una mayor activación o reducción de la desactivación en la condición de interés (5). Un estudio reciente, realizado por el equipo de Fidmag y publicado por la Dra Pomarol-Clotet et al. (4) comparó 38 pacientes con un trastorno bipolar en fase maníaca, depresiva y eutímica, con sujetos sanos. Los resultados mostraron un fallo en desactivar la región frontal ventromedial que estaba presente en las tres fases del trastorno, en comparación con los sujetos sanos.

La forma ideal de investigar los cambios cerebrales funcionales en las diferentes fases de la enfermedad es examinar a los mismos pacientes en la fase maníaca o depresiva y nuevamente cuando se hayan recuperado. Sin embargo, se han llevado a cabo pocos estudios longitudinales en pacientes con un trastorno bipolar.

Métodos

El objetivo de este estudio fue examinar los cambios en las activaciones, durante la realización de una tarea N-back, comparando la fase de manía con la de eutimia. Utilizamos la tarea N-back, que es una tarea cognitiva de memoria de trabajo. Esta tarea se ha asociado a cambios cerebrales a nivel funcional en eutimia y en ambas fases del trastorno bipolar (4), así como también ha demostrado que produce desactivaciones en sujetos sanos en regiones de la red neuronal por defecto (6).

Para el estudio, se reclutaron 26 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar tipo I en fase de manía, según los criterios diagnósticos del DSM-IV. Los pacientes fueron evaluados en dos ocasiones: la primera durante el episodio maníaco, definido con una puntuación ≥ 15 en la escala Young Mania Rating Scale (YMRS); y la segunda cuando estaban en eutimia, con una puntuación ≤ 8 en la YMRS y en la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-21). La segunda exploración se realizó 10-12 meses después. Todos los

pacientes recibieron su tratamiento habitual en ambas sesiones de neuroimagen.

Paralelamente, se reclutó un grupo de 26 controles sanos que fueron apareados con los pacientes por edad, género y cociente intelectual premórbido. Los controles no mostraban historia de enfermedad mental, no habían recibido tratamiento con medicación psicotrópica, y/o no tenían ningún familiar de primer grado con enfermedad psiquiátrica. Los controles también fueron escaneados en dos ocasiones, con un intervalo de 13 meses entre las dos sesiones.

Todos los sujetos se realizaron una resonancia funcional de 1.5 Tesla GE Signa scanner en el hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona. Durante la secuencia de resonancia magnética funcional, pacientes y controles realizaron una tarea de N-back verbal con la presentación de letras y dos niveles de dificultad de memoria de trabajo (1-back y 2-back). Todos los participantes fueron entrenados en la realización de la tarea antes de entrar en el escáner. Para el análisis de las imágenes individuales de actividad funcional se utilizó el módulo FMRI Expert Analysis Tool del paquete FSL, un programa que modela la respuesta BOLD a las diferentes condiciones de la tarea N-back.

Resultados

Los resultados de neuroimagen funcional en los controles, mostraron un patrón de activación similar tanto durante la tarea 1-back como en la 2-back, activando regiones cerebrales de la red frontoparietal de la memoria de trabajo y desactivando regiones de la red neuronal por defecto (especialmente la corteza frontal medial y cíngulo posterior).

En cambio, los pacientes mostraron activaciones más reducidas, que fueron significativas en las siguientes regiones: la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) izquierda / corteza precentral y la corteza parietal /precuneus superior bilateralmente. También mostraron un fallo en la desactivación de la corteza frontal ventromedial (vmPFC).

Al compararlo con el estado de eutimia, la activación en la DLPFC izquierda /corteza precentral y en la corteza parietal bilateral / precuneus superior aumentaron significativamente. Sin embargo, el fallo en la desactivación permaneció presente en la vmPFC.

Conclusiones

Tras un episodio maniaco, la remisión clínica o eutimia se asocia con la normalización de la hipoactivación de la DLPFC y parietal, pero en cambio el fallo en la desactivación de la vmPFC permanece, sugiriendo que se trataría de una anomalía de rasgo en el trastorno bipolar.

El fracaso de desactivación, al pasar de la manía a la eutimia, corrobora la evidencia existente. En particular, el equipo de investigación de Fidmag (4) encontró que el fallo de la desactivación de la corteza frontal ventromedial, estaba presente en las tres fases del trastorno bipolar al evaluarlas de forma transversal. Además, otros estudios (7, 8) encontraron un fracaso de desactivación en pacientes eutímicos en el precuneus y cortex cingulado posterior.

Nuestros hallazgos longitudinales, junto con los hallazgos transversales previos (4, 7, 8), sugieren claramente que la disfunción de la red neuronal por defecto en el trastorno bipolar es un rasgo de la enfermedad, más que una variable del estado psicopatológico. El motivo por el cual esta alteración aparece se desconoce. Los hallazgos en sujetos sanos han relacionado la actividad de la red neuronal por defecto con la cognición, en particular con los lapsus de memoria (9). Sin embargo, el hecho de que no aparecieran cambios en la fallo frontal ventromedial de la desactivación entre la manía y la eutimia, a pesar de la mejora en el rendimiento N-back, va en contra de tales interpretaciones. Alternativamente, la red neuronal por defecto, en particular su nodo medial frontal, puede jugar un papel en la regulación de la emoción. Otros autores (10) han encontrado que esta área, junto con la parte medial adyacente de la corteza orbitofrontal, está fuertemente conectada con la amígdala, la parte

rostral de la ínsula, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal, así como otras sustancias corticales y subcorticales, relacionadas con la respuesta a estímulos sensoriales o emotivos (11).

En conclusión, este estudio sugiere que los cambios cerebrales funcionales en el trastorno bipolar se pueden dividir en aquellos que dependen de la fase o estado psicopatológico de la enfermedad y los que están presentes en todas las fases de trastorno. Las hipoactivaciones de la DLPFC y la corteza parietal superior, que forman parte de la red de memoria de trabajo, estarían relacionadas con las fases de descompensación de la enfermedad, y el aumento de la actividad cerebral en estas regiones se relacionó con un mayor rendimiento en la tarea N-back. En cambio, el fallo de desactivación en el vmPFC sería un rasgo persistente en el trastorno bipolar y no estaría relacionado con los cambios psicopatológicos.

www.fidmag.org

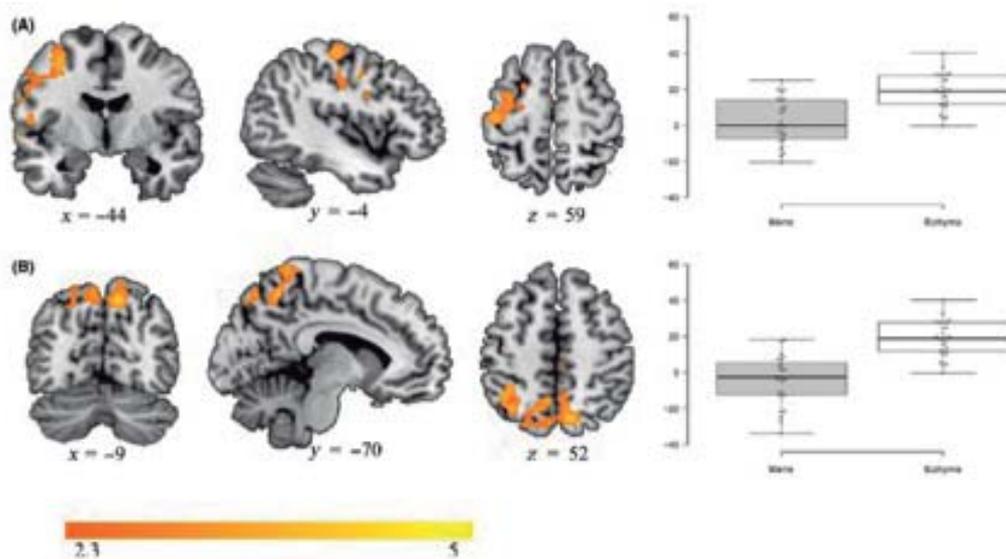


Figura 1. Comparaciones entre los pacientes bipolares en manía y eutimia. Izquierda: en amarillo se muestran las regiones donde hay diferencias de activación en la comparación de todo el cerebro, (A) DLPFC izquierdo / corteza precentral y (B) corteza parietal / parte superior de precuneus bilateralmente. Derecha: diagramas de caja que muestran activaciones medias dentro de cada área de activación en los pacientes maníacos y eutímicos. Los números se refieren a las coordenadas MNI. El lado derecho de cada imagen representa el lado derecho del cerebro.

Referencias

1. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:1-38.
2. Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, et al. Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(8):616-626.
3. Fernandez-Corcuera P, Salvador R, Monte GC, et al. Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to deactivate during performance of a working memory task. *J Affect Disord.* 2013;148(2-3):170-178.
4. Pomarol-Clotet E, Alonso-Lana S, Moro N, et al. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2015;206(2):136-144.
5. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(10):685-694.
6. Gordon EM, Stollstorff M, Vaidya CJ. Using spatial multiple regression to identify intrinsic connectivity networks involved in working memory performance. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(7):1536-1552.
7. Allin M, Marshall N, Schulze K, et al. A functional MRI study of verbal fluency in adults with bipolar disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med.* 2010;40(12):2025-2035.
8. Costafreda SG, Fu C, Picchioni M, et al. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry.* 2011;11:18.

9. Anticevic A, Cole MW, Murray JD, Corlett PR, Wang XJ, Krystal JH. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(12):584-592.
10. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(1):61-71.
11. 38. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry.* 2014;171(8):829-843.



Hermanas
Hospitalarias

www.informacionespsiquiatricas.com
www.hospitalarias.es

