

1. Introducción

1.1. Fundamentos históricos del concepto de deterioro cognitivo en la esquizofrenia

El tipo de psicopatología que ha señalado la tradición psiquiátrica clásica como diagnóstico de la psicosis esquizofrénica, se ha basado fundamentalmente en la presencia de síntomas psicóticos o afectivos. La contribución, basada fundamentalmente en la fenomenología descriptiva de los modelos históricos de la esquizofrenia de autores como Kraepelin, Bleuler y K. Schneider, ha sentado las bases de las modernas clasificaciones diagnósticas y descripciones de esta enfermedad. Pese a que estos autores ya mencionaron la existencia de un síndrome cognitivo en la esquizofrenia (1, 2) sigue sin reconocerse su validez de criterio, en la actualidad.

La trascendencia en la investigación sistemática de los denominados déficits cognitivos de la esquizofrenia vino de la mano inicialmente de los trabajos de Huber (3) y Chapman (4), llevados a cabo a mediados de la década de los sesenta del siglo pasado. Huber definió los llamados “síntomas básicos” de la esquizofrenia, como trastornos de la experiencia del sujeto referidos a alteraciones cognitivas primarias en la percepción, lenguaje, memoria, etc. y denominados de esta forma por su carácter de sustrato neurobiológico de la enfermedad. Durante las décadas siguientes y hasta la actualidad han sido numerosos los estudios realizados en sujetos esquizofrénicos utilizando pruebas de medición neurocognitiva (5), encontrando alteraciones en diversos dominios de la cognición del esquizofrénico como la atención, la memoria de trabajo, otras dimensiones de la memoria (memoria episódica, memoria semántica), funciones ejecutivas y funcionamiento psicomotor y velocidad de procesamiento de la información.

1.2. Relevancia clínica y ubicación del deterioro cognitivo en la psicopatología de la esquizofrenia

En la actualidad se considera que la prevalencia de las alteraciones en la cognición en pacientes esquizofrénicos se sitúa entre el 61-78 %, cifra incluso superior a la encontrada en otras enfermedades neurológicas que se asocian a deterioro cognitivo como la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple (6). La magnitud del déficit en la esquizofrenia se encuentra entre 1 y 2 desviaciones estándar respecto de los grupos de control sanos de la misma edad, comparado con el déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer que está entre 3 y 4 desviaciones estándar.

Es conocido que las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia pueden objetivarse ya desde los primeros episodios y también que se mantienen estables durante el curso de la misma. A pesar de esta evolución sugerente de considerar la enfermedad como un tipo de “encefalopatía estática”, base de la llamada hipótesis del neurodesarrollo, cabe la probabilidad que exista un subgrupo de pacientes esquizofrénicos cuyos déficits cognitivos adquieran un carácter de progresión, compatible en este caso con el concepto de un “trastorno neurodegenerativo” (7). Alteraciones en la cognición en forma de deficiencia en el rendimiento escolar, retraso en el desarrollo psicomotor y signos neurológicos menores pueden encontrarse también durante la infancia y la adolescencia de futuros esquizofrénicos, refrendando la primera de las hipótesis.

El hecho comprobado que el deterioro cognitivo de la esquizofrenia persista y no sea secundario a la medicación, que se presente también en familiares de probandos esquizofrénicos con mayor frecuencia que en la población general y que existan trastornos cognitivos en otras patologías psiquiátricas del espectro, han llevado a la hipótesis que dicho deterioro cognitivo está determinado genéticamente. Así, se ha considerado un endofenotipo de la enfermedad (8) junto con determinadas ondas del potencial evocado como la P50 y la P300 y algunas anomalías neuroanatómicas, entre otros hallazgos.

Atendiendo a la búsqueda de un sustrato neurobiológico, Liddle, en 1987 (9) sistematizó los síntomas de la esquizofrenia en tres ámbitos clínicos diferenciados: pobreza psicomotora, distorsión de la realidad y desorganización y los correlacionó con alteraciones cognitivas específicas. En concreto encontró una falta de asociación entre el factor positivo y los déficits neuropsicológicos. Anteriormente, Crow, en su distinción categorial del síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia ya había asociado el deterioro neurocognitivo con el síndrome negativo (10). Con el objeto de soslayar el problema de la heterogeneidad sintomática se ha venido utilizado un modelo sindrómico dimensional, de modo que el consenso ha establecido tres dimensiones independientes de la psicopatología de la esquizofrenia: positiva, negativa y desorganizada (11, 12). La investigación ha evidenciado que la asociación transversal entre el deterioro cognitivo y los síntomas positivos de la esquizofrenia es débil, explicando tan solo un 10% de la varianza, hecho particularmente manifiesto para las ideas delirantes y las alucinaciones (13, 14). La asociación es mayor entre la neurocognición y los síntomas negativos (15, 16), pero el porcentaje de la varianza compartido entre ambas variables sigue siendo relativamente bajo (10-15%). Estos hallazgos han sido descritos tanto en pacientes crónicos como en primeros episodios (17). Los análisis longitudinales también refrendan la independencia de los síntomas neurocognitivos de otras dimensiones clínicas de la esquizofrenia, como resulta del hecho que los déficits cognitivos permanecen después de remitir los síntomas positivos (18) o bien frecuentemente tienen una aparición premórbida, anterior a la aparición de los síntomas positivos o negativos.

Se hipotetiza que una alteración en los niveles cognitivos elementales que afectan al procesamiento de la información puede condicionar los niveles cognitivos superiores, afectando de este modo al comportamiento del paciente, su capacidad de afrontamiento, la resolución de problemas sociales, etc. (19, 20). En relación a ello cabe mencionar la contribución de M.F. Green, que concluye, basándose en una revisión de la literatura, que las alteraciones cognitivas en los pacientes con esquizofrenia predicen mejor el funcionamiento en diversas áreas (funcionamiento en la comunidad, solución de problemas sociales, adquisición de habilidades instrumentales) que los propios síntomas positivos y negativos (21). Esta hipótesis ha sido refrendada más recientemente por el mismo autor utilizando muestras más amplias de pacientes y con mayor duración de la evaluación, como parte de los estudios de seguimiento del proyecto MATRICS (22, 23).

Con el fin de consensuar criterios diagnósticos y de investigación en el deterioro cognitivo de la esquizofrenia y su aplicación a la búsqueda de herramientas eficaces para su tratamiento, el *National Institute of Mental Health* (NIMH) estadounidense auspició en 2003 la creación de un consenso de expertos que fue denominado proyecto MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*). Fundamentalmente se pretendió mejorar la validez de los instrumentos de medida de los déficits cognitivos en la esquizofrenia. El consenso seleccionó los siete

dominios de la cognición más representativos y potencialmente alterados en dicha enfermedad: memoria de trabajo; atención; razonamiento y resolución de problemas; velocidad de procesamiento; cognición social; aprendizaje y memoria verbal; aprendizaje y memoria visual. Se establecieron los criterios psicométricos esperables para las escalas de medición (fiabilidad test-retest, medidas de repetición, sensibilidad al cambio tras tratamiento farmacológico, factibilidad y relación con el pronóstico funcional) conformando finalmente una batería compuesta por 10 tests cognitivos (MATRICS *Consensus Cognitive Battery*, MCCB) y se procedió a su estandarización en la población normal (24).

Como extensión del proyecto MATRICS la FDA ha promovido estudios sobre la contribución de los déficits cognitivos en el funcionamiento en la vida real de los pacientes esquizofrénicos (23), analizando la significación de una eventual recuperación de dichos déficits y su influencia en el funcionamiento y en la calidad de vida, con el objetivo de desarrollar una psicofarmacoterapia efectiva. Se ha encontrado, en la línea de anteriores investigaciones, que la capacidad cognitiva en el esquizofrénico tiene una correlación positiva con su capacidad funcional en las actividades de la vida diaria socio-ocupacionales. Existe sin embargo una menor correlación entre la neurocognición medida psicométricamente y la capacidad cognitiva apreciada, como también una correlación pequeña entre la funcionalidad medida con las escalas y la funcionalidad observada. Se concluye a tenor de lo dicho la necesidad de implementar el estudio del funcionamiento y la cognición en el esquizofrénico con las herramientas que nos ofrecen las neurociencias cognitivas, entre ellas, el estudio de los potenciales evocados y la neuroimagen cerebral.

1.3. La neuroimagen en el estudio del deterioro cognitivo en la esquizofrenia

En la época en que se describió la entidad denominada *dementia praecox* se inició también la búsqueda de marcadores neurobiológicos que pudieran establecer nexos de unión entre alteraciones a nivel cerebral y la conducta de diversos trastornos neuropsiquiátricos. Con la introducción de las primeras técnicas de neuroimagen cerebral en la década de los setenta del pasado siglo se posibilitó el estudio del cerebro *in vivo* primeramente mediante rayos X y posteriormente mediante el empleo de la tomografía axial computerizada (TAC) y las imágenes de resonancia magnética (IRM), con mayor capacidad de resolución. El creciente interés por la neuroanatomía cerebral se ha extendido finalmente al estudio de la función gracias al desarrollo de técnicas como la resonancia magnética funcional (RMN-f), la tomografía por emisión simple de fotones (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

Los hallazgos más replicados utilizando técnicas de neuroimagen estructural han sido el ensanchamiento ventricular, que constituye el hallazgo neuroanatómico más replicado en pacientes con esquizofrenia incluso en el inicio de la enfermedad (25); también la disminución de volumen del hipocampo (26); y otras como una disminución de volumen del giro temporal superior y alteraciones en el cuerpo calloso. Los primeros estudios utilizando técnicas de neuroimagen funcional en la esquizofrenia se realizaron en condiciones de reposo. Éstos objetivaron una reducción en el gradiente antero-posterior del flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) indicativo de una marcada hipofrontalidad tanto en pacientes con un primer episodio como en aquellos con evolución crónica (27). Otros estudios sin embargo no han podido confirmar estos datos. Los estudios funcionales en estructuras subcorticales, como los ganglios de la

base, han resultado contradictorios, encontrando en ocasiones un aumento de la actividad y en otros, una disminución (28). Mediante la neuroimagen funcional utilizando pruebas cognitivas de activación frontal como el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) se ha encontrado una hipofrontalidad especialmente en la región prefrontal dorsolateral (29). Se ha observado que esta alteración durante la realización de pruebas cognitivas es más pronunciada en función de la gravedad de los síntomas negativos. Otros estudios funcionales han puesto de manifiesto la existencia de anomalías en la activación en regiones cerebrales relacionadas con la atención al realizar pruebas selectivas que exploran dicho dominio (30) y también han sido descritas alteraciones en el lóbulo temporal en pacientes durante la realización de pruebas de memoria y de fluidez verbal (31).

Las últimas revisiones sistemáticas de la literatura han confirmado la existencia de alteraciones en áreas cerebrales concretas en pacientes esquizofrénicos, empleando técnicas de neuroimagen funcional. Un metaanálisis concluye que existe una hipofrontalidad tanto en situación de reposo como bajo la realización de tareas de activación frontal (32). Otro de los metaanálisis, tratando de encontrar marcadores de vulnerabilidad para la esquizofrenia, encuentra que tanto los familiares de probandos esquizofrénicos, gemelos o bien individuos con alto riesgo de psicosis presentan alteraciones sobre todo en la corteza prefrontal utilizando técnicas de resonancia magnética funcional (RMN-f). Estas alteraciones son cualitativamente similares aunque con menor intensidad que en sujetos con un primer episodio psicótico. Las zonas del cerebro en que se han encontrado alteraciones son la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior, los ganglios de la base, el hipocampo y el cerebelo (33).

Desde hace unos años se dispone de un método de análisis de la estructura cerebral denominado Morfometría Basada en el Vóxel (en inglés *Voxel-Based Morphometry*, VBM) que permite procesar imágenes de resonancia magnética estructural en 3 dimensiones, permitiendo detectar pequeñas diferencias de densidad y volumen en sustancia blanca y sustancia gris del cerebro. La introducción del vóxel (unidad de imagen tridimensional, su equivalente en la imagen bidimensional es el píxel) con su análisis estadístico, permite efectuar un mapa cerebral de probabilidad y confeccionar plantillas específicas para cada patología. La técnica VBM utiliza algoritmos informatizados de deformación lineal y no lineal para situar las resonancias cerebrales en una plantilla común con unas coordenadas estereotáxicas con el objeto de dividir la imagen en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo (LCR). Ello posibilita medir las diferencias en la concentración tisular o el grado de deformación y valorar las diferencias entre los grupos que puedan reflejar alteraciones en la forma y el tamaño de estructuras cerebrales específicas, el cerebro global o bien la atrofia cortical.

La técnica VBM cuenta con una serie de ventajas respecto a la morfometría tradicional (volumetría cuantitativa manual por resonancia magnética) que utiliza lo que se denomina un examen de regiones de interés definidas (*regions of interest*, ROI): por una parte la VBM está automatizada, resultando de este modo objetiva, evitando el sesgo del observador (34); permite estudiar toda la globalidad del cerebro, eliminado el sesgo de selección de estructuras (35); y finalmente, y lo que es más importante, permite establecer diferencias interindividuales y en muestras amplias de pacientes y compararlas con patrones de normalidad. La VBM se ha utilizado en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer y otras como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad o el síndrome de Down.

En la esquizofrenia la VBM ha sido utilizada para investigar posibles alteraciones estructurales, pero también se ha intentado relacionar la morfometría con el estado clínico de los pacientes. Los estudios con VBM en la esquizofrenia han encontrado disminuciones en la densidad de la sustancia gris en la corteza prefrontal, corteza temporal e insular del hemisferio izquierdo (35); en el hipocampo y la circunvolución parahipocámpica izquierda (35, 36); en la circunvolución temporal, amígdala e ínsula del hemisferio derecho (36); tálamo y circunvolución cingulada posterior bilateral (36). También se ha correlacionado negativamente la puntuación en la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) y el volumen de sustancia gris en regiones adyacentes a ambos lados del cíngulo anterior y de la cápsula interna derecha (35). Un reciente metaanálisis en relación con la búsqueda de regiones cerebrales que presentan alteraciones en la VBM en sujetos esquizofrénicos implica al giro temporal superior izquierdo y también al lóbulo temporal medial izquierdo (37).

1.4. Aspectos neurofisiológicos del deterioro cognitivo en la esquizofrenia

Con el devenir del descubrimiento del funcionamiento cerebral, como también las modernas técnicas encaminadas a la localización anatómica de dichas funciones cerebrales, se ha planteado el uso de los potenciales evocados (PE) como una nueva herramienta clínica. Los PE son pequeñas variaciones características del electroencefalograma (EEG) sincronizadas con algún evento sensorial que se constituyen en sustrato neurofisiológico del mismo. Se han identificado dos tipos diferenciales de PE, los sensoriales o exógenos, determinados por las características físicas de los estímulos, y los cognitivos o endógenos, determinados a su vez por características intrínsecas del sujeto (estado psíquico, tarea que se realiza, etc.), habiendo sido relacionados estos últimos con operaciones cognitivas de procesamiento de la información.

La metodología clásica empleada por la neurofisiología en su aplicación al estudio de las funciones cognitivas ha consistido en el registro de los PE bajo la asunción del concepto de paradigma. Un paradigma viene definido por el binomio estimulación-tarea, el cual permite obtener los llamados componentes endógenos de los PE. De este modo estos componentes endógenos de los PE se constituyen en una fuente de variabilidad controlada, como una manera de explicar las variaciones en el registro que se observan al manipular el paradigma. Se han identificado varios componentes endógenos asociados a otros tantos paradigmas, entre ellos, el componente P300 (asociado al paradigma *oddball*), la variación contingente negativa (CNV), el potencial negativo de acoplamiento (PN), el potencial N400 y finalmente, el llamado potencial de disparidad (*mismatch negativity*, MMN). La investigación en torno a estos componentes ha tratado de establecer las condiciones cognitivas en las que se generan con el propósito de validarlos como indicadores de funcionamiento cerebral en diversas patologías neurológicas y psiquiátricas (38).

La conceptualización de la esquizofrenia como una entidad neurocognitiva implica la existencia de un trastorno en el procesamiento de la información, de modo que el paciente tiene una serie de dificultades para establecer controles de entrada tanto de estímulos sensoriales externos como para procesos cognitivos internos. Este mecanismo se ha denominado “control de entrada sensorio-motora” (39). Uno de los primeros paradigmas establecidos para esta hipótesis fue el déficit de habituación al sobresalto en

el esquizofrénico, y sobre todo, la llamada inhibición prepulso (PPI) del sobresalto. La PPI consiste en la supresión normal del reflejo de sobresalto ante un estímulo intenso (pulso) cuando el estímulo que elicit dicho sobresalto se encuentra precedido por otro estímulo previo de baja intensidad (40). Se puede interpretar que la respuesta al prepulso pone en marcha un proceso inhibitorio que atenúa la respuesta de sobresalto al estímulo intenso. Según esta hipótesis, el déficit de PPI en la esquizofrenia implica que los pacientes muestran una inhibición pobre de la respuesta debido a una incapacidad para bloquear una sobrecarga de información sensorial (41).

La primera descripción del déficit en la PPI al sobresalto acústico en la esquizofrenia comparado con controles normales tuvo lugar en 1978. Desde entonces, la existencia de este marcador se ha confirmado en pacientes esquizofrénicos (42), no siendo específico de esta enfermedad sino que también aparece en el trastorno obsesivo-compulsivo, la enfermedad de Huntington, el trastorno de La Tourette y el trastorno por estrés postraumático, entre otras entidades. Se ha descrito que el déficit de PPI puede revertirse con el tratamiento antipsicótico en pacientes esquizofrénicos (43), aunque con resultados contradictorios. Por otra parte, este paradigma constituye una prometedora forma de acercamiento teórico a los mecanismos neurales del procesamiento de la información sensorio-motora, como lo prueban los estudios de relación con diversos neurotransmisores (fundamentalmente dopamina, glutamato y serotonina), implicados en la patofisiología de la esquizofrenia (44) y su localización neuroanatómica en la corteza prefrontal, hipocampo y núcleo accumbens, de documentada implicación también en el trastorno esquizofrénico. La alteración de la PPI también ha sido descrita en familiares de probandos esquizofrénicos, otorgando la posibilidad de constituirse en rasgo de esta enfermedad.

Otros componentes endógenos de los PE objeto de estudio en la esquizofrenia han sido la amplitud de la onda P50, que implica una disfunción en la inhibición de respuestas auditivas evocadas y la onda P300, que se obtiene cuando un estímulo es relevante para la tarea que realiza el sujeto o resulta inesperado, implicando una pérdida del procesamiento sensorial de la información. Se ha encontrado que la ratio de la onda P50 en pacientes esquizofrénicos (cociente de amplitudes de la onda en dos estimulaciones auditivas secuenciales) es mayor en sujetos esquizofrénicos que en controles normales (45). En lo referente a la onda P300, se ha objetivado que ésta tiene mayor latencia y menor amplitud en esquizofrénicos respecto a controles normales (46). En un reciente metaanálisis, se reporta que los pacientes esquizofrénicos presentan alteraciones en ambas ondas y que estas alteraciones no dependen ni de los años de evolución ni del estado clínico, ni son consecuencia de la medicación. Sin embargo no son específicas de la esquizofrenia (47).

El llamado potencial de disparidad (*mismatch negativity*, MMN) es una medida de la actividad cortical que ocurre en respuesta a un cambio en el estímulo auditivo (identificado como estímulo raro) que se encuentra intercalado dentro de una tanda de estímulos auditivos o visuales repetidos (estímulo de alta probabilidad o frecuente). Múltiples estudios demuestran la ventaja de este potencial con respecto a otro tipo de potenciales endógenos como la P300, entre las que destaca la no necesidad de colaboración del enfermo (48) lo que permite utilizarlo con personas no colaboradoras, en niños y en pacientes en coma.

Se ha demostrado que la generación del potencial de disparidad está relacionado con la detección de este cambio del estímulo generador de forma pasiva por parte del sujeto, cuando éste está ignorando el estímulo y concentrado en otra actividad, como puede ser la lectura o mirando la televisión (49, 50) y para que esto se produzca, los atributos del estímulo se han debido almacenar previamente en algún tipo de registro de memoria. Esto pone de relieve dos de las principales implicaciones funcionales de MMN: su relación con la memoria sensorial auditiva y su utilidad para revelar la representación central del sonido (51). Se sabe que las áreas centrales y frontales son las que registran la máxima amplitud de MMN, lo que indica que los generadores neurofisiológicos de la onda se localizarían en zonas supratemporales (52), sobre todo córtex auditivo primario o en su proximidad. Todo indica que el córtex temporal y córtex frontal lateral son las zonas implicadas en la generación de MMN (53, 54) y las vías bioquímicas implicadas son la vía del receptor NMDA para el glutamato (55) y el receptor H1 para la histamina.

Diversos autores plantean su uso como herramienta eficaz en la valoración y pronóstico del paciente esquizofrénico, en diferentes tipos de demencia (56) e incluso en niños (57, 58). En el año 2004 Torsten Baldeweg describió un método para generar el *mismatch negativity* que presentaba una alta sensibilidad y especificidad para su uso en pacientes esquizofrénicos (59). Este método de generación del componente MMN se ha asociado con medidas de deterioro cognitivo en esta enfermedad, como la atención y el llamado efecto trazo-memoria.

2. Objetivos

Desde la Unidad de Psicopatología Neurofisiológica, de reciente creación, hemos tratado de profundizar en el estudio del déficit cognitivo de la esquizofrenia desde las posibilidades que ofrecen las distintas neurociencias cognitivas, desde las escalas de neuropsicología y psicometría clínica como herramientas clásicas, hasta los últimos avances en neurofisiología con el potencial de disparidad (onda MMN de los potenciales evocados) y la resonancia magnética cerebral tridimensional que utiliza la técnica de la morfometría basada en el vóxel (VBM). El presente trabajo pretende por una parte exponer la metodología empleada por nuestro grupo, base de ulteriores investigaciones, y por otra, plantear una hipótesis preliminar: que las puntuaciones en el potencial de disparidad (MMN) del potencial evocado mantienen una correlación con la atrofia cerebral medida como una disminución del volumen de sustancia gris utilizando IRM 3D-morfometría basada en vóxel (VBM) en una muestra de sujetos afectados de esquizofrenia de evolución crónica.

3. Metodología

3.1. Participantes

La presente investigación recibió la pertinente aprobación de la Comisión de Investigación del Hospital Arnau de Vilanova (ES). La muestra total del estudio estuvo integrada por 49 pacientes. El rango de edad de los participantes estuvo comprendido entre los 18 y los 56 años, con una edad promedio de 35,78 (Error típico de la media de 1,443) años. La distribución por sexos fue de 31 hombres (63,26 %) y 18 mujeres (36,74 %). Para la obtención de la muestra se utilizó un reclutamiento consecutivo de

pacientes que seguían tratamiento ambulatorio en la unidad de salud mental de Paterna (ES) y también pacientes ingresados en centros específicos de enfermos mentales crónicos (CEEM) para medias y largas estancias, ubicados en Bétera (ES). Del total de la muestra, 47 pacientes estaban diagnosticados de esquizofrenia, 1 de trastorno esquizoafectivo y 1 de trastorno esquizofreniforme. Todos los pacientes seguían tratamiento con algún antipsicótico y en su caso también con fármacos antidepresivos, benzodiacepinas, eutimizantes y anticolinérgicos.

Se consideraron como *criterios de inclusión* en el estudio la edad comprendida entre los 18 y los 56 años; el diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme según los criterios DSM-IV-TR y SCID-I; los estudios mínimos hasta los 12 años; que los pacientes estuviesen en fase estable y con respuesta subclínica o sin respuesta (puntuación de 3 o mayor en la Escala de Impresión Clínica Global para la Esquizofrenia) tras un período mínimo de cuatro semanas de tratamiento antipsicótico; y que el paciente firmase un consentimiento informado. Como *criterios de exclusión* se consideraron la presencia de sintomatología depresiva moderada (medida como una puntuación mayor de 4 en la escala de Depresión de Calgary); la presencia de patología médica o neurológica grave con hallazgos patológicos significativos en la resonancia magnética (IRM); la presencia de otro diagnóstico psiquiátrico como diagnóstico principal; los pacientes no escolarizados o con un nivel de instrucción alcanzado menor de los 12 años; los criterios de abuso o dependencia de sustancias durante los últimos 3 meses (excluyendo al tabaco) y el consumo de sustancias durante las 24 horas previas al examen neuropsicológico; el estado de embarazo o lactancia; intervalo QTC prolongado, enfermedad cardiovascular conocida o arritmias cardíacas; y sensibilidad conocida al antipsicótico Ziprasidona.

3.2. Métodos de evaluación y procedimiento

Tras su reclutamiento, a todos los participantes les fue aplicado el denominado por nuestro grupo *protocolo de deterioro neurocognitivo*, resultado de un consenso multidisciplinar basado tanto en la evidencia científica como en la práctica clínica diaria. Las exploraciones complementarias neurofisiológicas y de neuroimagen se llevaron a cabo por los especialistas correspondientes y para la valoración psicopatológica y neuropsicológica se contó con psiquiatras y psicólogos clínicos con experiencia, previa realización de sesiones de consenso para unificar criterios de puntuación de las diversas pruebas. Específicamente se llevó a cabo un entrenamiento exhaustivo en la utilización de la escala PANSS. En la medida de lo posible se procuró un enmascaramiento de los examinadores para la situación clínica de los participantes.

Se procedió primeramente a la recogida de datos sociodemográficos y antecedentes personales y familiares de enfermedad, que se obtuvieron a partir de las historias clínicas de los participantes: estatus civil y social; los años de escolarización y el nivel de instrucción alcanzado; el consumo de tóxicos (tipología, duración de la toxicomanía); la edad de inicio de la enfermedad; el número de hospitalizaciones previas; el número de intentos de suicidio; la presencia de síndrome deficitario; el tratamiento farmacológico y el grado de cumplimiento de la medicación; los antecedentes familiares de enfermedad mental. Se registraron también los siguientes parámetros somatométricos básicos: el peso; la talla; el perímetro abdominal; la tensión arterial; una analítica sanguínea básica con hemograma y parámetros bioquímicos para la detección de hiperglucemia e hiperlipemia; un electrocardiograma.

El Protocolo de deterioro neurocognitivo

- Paquete de escalas de psicopatología clínica y escalas de funcionamiento social.
- Batería de pruebas neuropsicológicas.
- Prueba de potenciales evocados concretamente el llamado potencial de disparidad (*mismatch negativity*, MMN) representado por la onda del mismo nombre.
- Resonancia magnética cerebral estructural utilizando la técnica de morfometría basada en el vóxel (VBM).

3.2.1 Batería psicométrica clínica y escalas de funcionamiento social

-Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (versión de 18 ítems)

Traducción al castellano de la original de Overall y Gorham de 1962 *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-18)*. Se trata de una escala de psicopatología general heteroaplicada que consta de 18 ítems con un calibrado por ítem de 0 a 4 puntos, de menor a mayor intensidad de la sintomatología. La escala se ha utilizado con fines de seguimiento tras un cambio farmacológico, constituyendo una de las más utilizadas para este fin. No se ha descrito un factor cognitivo en el análisis factorial, limitándose la exploración de esta faceta al ítem nº 18, denominado “Desorientación y Confusión”. La única versión validada en la población española de esta escala es la versión incluida en otro instrumento de valoración psicopatológica, la escala PANSS (60).

-Escala de Impresión Clínica Global para la Esquizofrenia

Se trata de una adaptación (Haro y colaboradores, en 2003) (61) de la originaria *Clinical Global Impression (CGI)*. Es una escala heteroaplicada que mide la gravedad y la respuesta al tratamiento de los síntomas positivos, negativos, depresivos, cognitivos y de gravedad global de la esquizofrenia en el momento de realizarse la entrevista. Estos parámetros se puntúan en un rango de 1 a 7, indicativo respectivamente de ausencia de enfermedad y los pacientes más gravemente enfermos.

-Escala de Depresión de Calgary

Traducción de la versión original de Addington y colaboradores *Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)*, recientemente validada en la población española por Sarró y colaboradores en 2005 (62). Se trata de una escala heteroaplicada de 9 ítems con una gradación del 0 al 3, según la sintomatología se constituye en ausente o grave, respectivamente. Del análisis psicométrico se desprende que discrimina bien la sintomatología depresiva concurrente en la esquizofrenia, de los síntomas negativos propios de esta enfermedad.

-Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia

Se trata de una adaptación al ámbito español realizada por Peralta y Cuesta (1994) (60) de la original de Kay y colaboradores (1987) *Positive and Negative Syndrome Scale*

(PANSS). Es una escala heteroaplicada, cumplimentada a través de una entrevista semiestructurada que consta de 30 ítems, 7 de los cuales cubren el síndrome positivo de la esquizofrenia (PANSS-P), 7 el síndrome negativo (PANSS-N) y 16 ítems el espectro de la psicopatología general (PANSS-PG). Existe otra subescala, la compuesta (PANSS-C), que evalúa la predominancia de un subtipo u otro de esquizofrenia (positiva o negativa). Cada ítem se puntúa según una escala de Likert de 7 grados de intensidad, tomando 1 como ausencia del síntoma y 7 correspondiente al síntoma en su gravedad extrema. Pese a contar con algunos ítems representativos de déficit cognitivo (N5: "Dificultad de pensamiento abstracto"; PG10: "Desorientación"; PG11: "Atención deficiente"), los diversos análisis de la estructura factorial de la escala realizados no han encontrado un factor cognitivo específico, limitándose el consenso a describir 5 factores o dimensiones de la sintomatología esquizofrénica: psicosis, desorganización, negativo, excitación y afectivo.

-Escala pronóstica para la esquizofrenia de Srauss y Carpenter (escala pronóstica).

-Inventario de Discapacidad de Sheenan (escala de funcionamiento social).

-Escala de discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO/DAS) (escala de funcionamiento social).

-Escala de evaluación de la actividad social y laboral (EEASL) (escala de funcionamiento social).

3.2.2. Batería de pruebas neuropsicológicas

Las siguientes pruebas, que no se desarrollan por exceder los objetivos de la presente exposición, exploran los distintos dominios de la cognición del esquizofrénico, centrado fundamentalmente en el estudio de la atención, la memoria y las capacidades ejecutivas, en sus distintas vertientes.

-Estudio de la orientación

-Escala de rapidez psicomotora general

-Test genérico de las palabras

-Test de Fluidez Verbal (FAS)

-Trail Making (partes A y B)

-Digit Symbol

-Test Stroop

-Digit Span (hacia adelante y hacia atrás)

-Memoria de Trabajo

-Prueba de Memoria Verbal de Rey (RAVLT)

-Test de Memoria Verbal y Confabulación del recuerdo

-Test de Puntuación de Semejanzas y Proverbios

-Test de los 5 puntos

-Self Ordered Pointing Test

-Test del Reloj

3.2.3. Potencial de disparidad mismatch negativity (MMN) de los potenciales evocados

Para el registro se utilizó un electromiógrafo equipado con programa de potenciales evocados cognitivos de 4 canales marca Esaote Biomédica, modelo Reporter[®].

Para los electrodos de recogida se utilizó el sistema internacional 10-20, colocando diferentes electrodos de cucharilla de plata a nivel Fz, Cz, F4 y F3, con referencia común a nivel de mastoides y electrodo de tierra localizado a nivel extracefálico.

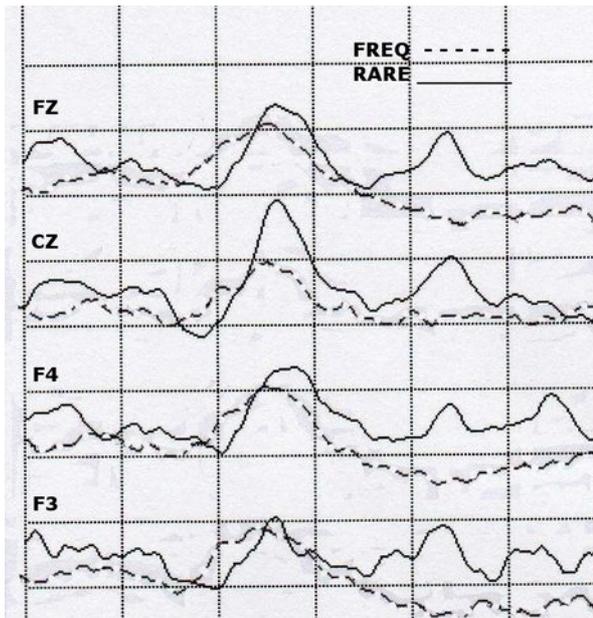
Para el estímulo se utilizó un programa informático que generaba un tren de estímulos complejos que variaban en amplitud, frecuencia y numero de estímulos lo que se consideró como tonos frecuentes, seguido de un tono de la misma frecuencia que el tren precedente pero de diferente duración, denominado este último, tono infrecuente, desviante o raro. Se eligió este sistema de estimulación, que fue publicado por Baldeweg (59) por presentar una alta especificidad para la generación del potencial de disparidad (*mismatch negativity*) en pacientes esquizofrénicos, como ya se ha hecho referencia en el capítulo introductorio.

Se utilizó un estímulo distractor mixto (auditivo y visual) que consistía en una película a la cual el sujeto debía prestar toda su atención, intentando obviar los estímulos generados por el *software* informático.

Para la recogida se utilizó un barrido de pantallas de 500 mS, con un filtro de frecuencia de corte alto de 1.5 KHz y un filtro de corte de bajo de 0.5 Hz, con el fin de poder comparar los resultados con los del estudio de T. Baldeweg (59).

Mediante un sistema de promediación se recogieron 3 series de respuestas provocadas por el estímulo frecuente y tres series de respuestas generadas por el estímulo desviante.

Figura 1. Generación del componente MMN del potencial evocado en las 4 derivaciones empleadas



Para cada una de las 4 derivaciones se calculó:

- La latencia de la onda, medida como el tiempo en milisegundos desde que aparece el estímulo hasta que se genera el componente MMN.
- La amplitud o distancia desde la línea de base hasta el pico negativo del componente MMN.
- El área bajo la curva de la onda MMN, a partir de la línea de base.

Todos estos cálculos se realizaron tanto para los componentes MMN generados por el estímulo frecuente, como los generados por el estímulo desviante. Con el fin de calcular los valores absolutos, se restaron de los valores generados por el estímulo frecuente de los valores generados por el estímulo desviante.

3.2.4. Resonancia magnética cerebral estructural utilizando la técnica de morfometría basada en el vóxel (VBM).

MRI Scanner 3T Magnetom Trio (Siemens, Erlangen, Germany).

Secuencia:3D-MPRAGE T1 (TR/TE 19/4,9 ms; FOV:250x250 mm; matrix 256x256; 160 contiguous sagittal slices, 1 mm thickness; voxel: 1x0,98x0,98 mm).

Análisis:VBM5.1 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de>), extension of SPM5 package (Wellcome Department of cognitive Neurology, London, UK).

4. Resultados

El análisis de correlaciones ha encontrado que el subgrupo de pacientes con menores puntuaciones en el área bajo la curva del componente MMN presenta una asociación

con una disminución del volumen de sustancia gris en el lóbulo temporal izquierdo, medido con la IRM 3D-VBM. La significación de este hallazgo supone la correlación, a su vez, del llamado efecto trazo memoria con una alteración neuroestructural cerebral, constituyendo esta asociación, la más robusta de las publicadas hasta el momento entre el potencial de disparidad MMN de los potenciales evocados y alteraciones funcionales y estructurales cerebrales en IRM, en sujetos esquizofrénicos.

5. Conclusiones

Se ha abundado en la importancia del abordaje multidisciplinar en el estudio de un campo tan complejo como la neurociencia cognitiva y concretamente en su aplicación al estudio del deterioro cognitivo de la esquizofrenia. Pese a la convergencia cada vez mayor de los estudios en genética molecular, neuropatología molecular, neurofisiología e imagen cerebral, la patofisiología de la enfermedad sigue siendo desconocida. Más allá de los síndromes clínicos, de objetivada heterogeneidad, debe iniciarse una búsqueda de marcadores biológicos de rasgo más cercanos a la vulnerabilidad genética: los endofenotipos de la esquizofrenia. Nuestro estudio plantea ya la hipótesis preliminar que una alteración en la puntuación de la *mismatch negativity* y su asociación con una atrofia en el lóbulo temporal izquierdo medida mediante la VBM pueda constituirse en marcador biológico de la esquizofrenia.

Dado que la presente exposición ha pretendido un acercamiento a la metodología de trabajo de nuestro grupo, y alguna de nuestras hipótesis preliminares, se remite al lector al seguimiento de ulteriores proyectos de investigación relacionados con esta importante base de datos. Como otros proyectos futuros se está planificando una línea de en esquizofrenia utilizando idéntica metodología pero con una perspectiva longitudinal, y la ampliación a otras patologías como el trastorno por estrés postraumático, el trastorno límite de la personalidad y el autismo.

AGRADECIMIENTOS: LABORATORIOS PFIZER S.A.

6.

Referencias bibliográficas

- (1) Huber G. Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen. Fortschritte von Neurologie und Psychiatrie 1966; 34:409-26.
- (2) Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. Br J Psychiatry 1966; 112: 225-51.
- (3) Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than a disease process? Br Med J 1980; 280: 66-8.
- (4) Brenner HD, Hodel B, Roder V, Corrigan P. Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia. Schizophr Bull 1992; 19(1):21-6.

- (5) Corrigan PW, Toomey R. Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21(3):395-403.
- (6) Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153:321-30.
- (7) Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia: una realidad en el trastorno esquizofrénico. *Anales de Psiquiatría* 1998; 14:11-25.
- (8) Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications in MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 72:41-51.
- (9) Peralta V, Cuesta MJ. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1992; 161:335-43.
- (10) Van Os J, Fathy TA, Jones P et al. Psychopathological syndromes in the functional psychoses: associations with course and outcome. *Psychol Med* 1996; 26:161-76.
- (11) Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987; 151:145-51.
- (12) Hughes C, Kumari V, Soni W et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 59:137-46.
- (13) Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2,5 year follow-up study. *Schizophr Res* 2000; 44:47-56.
- (14) Buchanan RW, Strauss ME, Breier A et al. Attentional impairments in deficit and non-deficit forms of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:363-70.
- (15) Censits DM, Ragland JD, Gur RC et al. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopment model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 1997; 24:289-98.
- (16) Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M et al. Developmental processes in schizophrenic disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull* 1992; 18:387-425.
- (17) Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157:549-59.
- (18) Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia: human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 181-8.
- (19) Bolino F, Di Michele V, Di Cicco L, Manna V, Daneluzzo E, Cassachia M. Sensorimotor gating and habituation evoked by electrocutaneous stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 670-9.

- (20) Graham F. The more or less startling effects of weak prestimuli. *Psychophysiology* 1975; 12: 238-48.
- (21) Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon AC et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:5-19.
- (22) Weike AI, Bauer U, Hamm AO. Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47:61-70.
- (23) Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology* 2001;156:194-215.
- (24) Pfefferbaum A, Hovarth TB, Roth WT, Tinklenberg JR, Kopell BS. Auditory brainstem and cortical potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1980;11:217-33.
- (25) Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19:233-59.
- (26) White Patricia Ph D: University of Oregon. Fall 2002. Psychology 621. darkwing.uoregon.edu/~pmwhite/Psychology%20621.lec1.intro.neuron.ppt.
- (27) Donchin E, Coles MHG: Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci* 1998; 11:357-74.
- (28) Bramón E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 70:315-29.
- (29) Andreasen NC, Swayze VWd, Flaum M, Yates WR, Arndt S, McChesney C. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(11):1008-15.
- (30) Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(12):921-6.
- (31) Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(2):1437-47.
- (32) Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, González-Monclus E, Setoain J. Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naïve schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Res* 1994; 55(3):131-9.
- (33) O'Learly DS, Andreasen NC, Hurting RR, Kesler ML, Rogers M, Arndt et al. Auditory attentional deficits in patients with schizophrenia. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (7):633-41.

- (34) Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C et al. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry* 1995; 167(3):343-9.
- (35) Paillere-Martinot ML, Caclin A, Artiges E, Poline JB, Joliot M, Mallet L et al. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 50: 19-26.
- (36) Ashburner J y Friston KJ. Voxel Based Morphometry-The methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-21.
- (37) Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RCW, van Haren NEM, Koning H, Collins L et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1118-25.
- (38) Buchsbaum MS, Potkin SG, Siegel BV, Lohr J, Katz M, Gottschalk LA et al. Striatal metabolic rate and clinical response to neuroleptics in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (12):966-74.
- (39) Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith J, Mckenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004 Oct; 110(4):243-56.
- (40) Fusar-Poli P, Pérez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31(4):465-84.
- (41) Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005 Dec; 162 (12):2233-45.
- (42) Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. University of Edinburg, Edinburg; 1919.
- (43) Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenia*. New York: International Universities; 1911/50.
- (44) Kremen WS, Hoff AL. Déficits neurocognitivos en los familiares biológicos de sujetos con esquizofrenia. En: Stone WS, Faraone SV, Tsuang MT editores. *Intervención clínica precoz y prevención de la esquizofrenia*. Barcelona: J and C Ediciones Médicas; 2004.
- (45) Cuesta Zorita MJ, Peralta Martín V, Zarzuela A. Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. *Aula Médica Psiquiatría* 1999 1: 83-91.
- (46) Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998; 21:102-5.

-(47) Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, Baade LE, Fenton WS, Gold JM et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-Norming and Standardization. *Am J Psychiatry* 2008; 165:214-20.

-(48) Polich, J P300 from a passive auditory paradigm. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 74: 312-20.

-(49) Näätänen R, Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M. Do event-related potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain? *Neurosci Lett* 1989; 98: 217-21.

-(50) Näätänen R, Paavilainen P, Reinikainen K, Do event-related potentials to infrequent decrements in duration of auditory stimuli demonstrate a memory trace in man? *Neurosci Lett* 1989; 107: 347-52.

-(51) Escera C. Evaluación de disfunciones neurocognitivas con potenciales evocados. *Rev Psiquiatria Fac Med Barna* 2002;2(6): 362-73.

-(52) Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm), elicited by sound changes. *Ear Hear* 1995;16: 38-51.

-(53) Alain C, Woods DL, Knight RT. A distributed cortical network for auditory sensory memory in humans. *Brain Res* 1998;812: 23-37.

-(54) Yago E, Corral MJ, Escera C. Activation of the brain network of involuntary attention as a function of auditory frequency change. *Neuroreport* 2001; 12: 403-4097.

-(55) Javitt DC, Schroeder CE, Steinschneider M, Arezzo JC, Ritter W, Vaughan HG Jr. Cognitive event-related potentials in human and non-human primates: Implications for the PCP/NMDA model on schizophrenia. En: Kamos G, Molnár M, Csépe V, Czgiler I, Dsmedt JE, editores. *Perspectives of Event-Related Potentials Research*. Amsterdam: Elsevier, 14.

-(56) Pekkonen E, Jousmäki V, Könönen M, Reinikainen K, Partane J. Auditory sensory memory impairment in Alzheimer disease: an event-related potential study. *Neuroreport* 1994; 5: 2537-40.

-(57) Cheour-Luthanen M, Alho K, Kujala T, Sainio, K, Reinikainen, K, Rendlund M, et al. Mismatch Negativity indicates vowel discrimination in newborns. *Hear Res* 1995; 82: 53-8.

-(58) Alho K, Sainio, K, Sajaniemi, N, Reinikainen, K, Näätänen R, Event-related brain potential on human newborns to pitch change of an acoustic stimulus. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990; 77: 151-5.

-(59) Baldeweg T, Klugman A, Gruzeliier J, Hirsch S. Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 69: 200-17.

-(60) Peralta V, Cuesta MJ. Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1994 Jul-Aug; 22 (4):171-7.

-(61) Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003; (416):16-23.

-(62) Sarró S, Dueñas RM, Ramírez N, Arranz B, Martínez R, Sánchez JM et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Calgary Depression Scale for schizophrenia. *Schizophr Res* 2004 Jun 1; 68(2-3):349-56.

